

Chondroitín sulfát - liek alebo výživový doplnok?

PharmDr. Vladimír Végh, Edukafarm, Praha

Chondroitín sulfát je komplexný polydisperzný glikosaminoglykán heterogénnej štruktúry, ktorý tvorí jednu zo základných stavebných zložiek kĺbovej chrupky. To bolo zrejme prvotným impulzom pre jeho podávanie v liečbe osteoartrózy a následne tiež takmer explóziou prípravkov s touto látkou na trhu.

Presný mechanizmus účinku chondroitín sulfátu (CS) pri osteoartróze nie je zrejmy, je však jasné, že podávanie CS nepredstavuje len podávanie „stavebných zložiek“ chrupky. CS sa preto radí medzi symptomaticky pomaly pôsobiace liečivá osteoartrózy (SYSADOÁ) s chorobu a štruktúru modifikujúcim účinkom.¹ Z experimentálnych prác je evidentné, že na účinku CS sa podieľa viacerých faktorov. Pôsobením CS dochádza k zmierneniu zápalovej odozvy, pretože ovplyvňuje dráhy dôležitých zápalových mediátorov, ako napr. syntetázu oxidu dusného (NO), cyklooxygenázu alebo mikrozomálnu syntetázu prostaglandínov (mPGES-1). Preukázané bolo tiež pôsobenie na toll-like receptory (TLR-4), inhibícia tvorby zápalových cytokínov, TNF- α , interleukínu-1 β , myeloperoxidázy a ďalších. Pozorované boli tiež antiapoptické, antikatabolické a anabolické účinky: CS zvyšuje syntézu kyseliny hyalurónovej v synoviálnych bunkách a syntézu kolagénu a proteoglykanov v chondrocytoch.

Z klinického hľadiska je pri podávaní CS pozorované zníženie bolestivosti, zlepšenie pohyblivosti, zníženie opuchu či spomalenie rádiograficky diagnostikovaného zužovania kĺbovej štrbiny.² V praxi tak patrí CS k široko používaným liečivám s vynikajúcim bezpečnostným profilom (nežiaduce účinky prakticky nie sú známe). V roku 2010 bolo používanie CS súčasťou odborných odporúčaní na liečbu osteoartrózy (ako Európskej ligy proti reumatizmu (EULAR), tak Medzinárodnej spoločnosti pre výskum osteoartrózy (OARSI)),³ názory zahŕňajúce novšie štúdie a meta-analýzy sú však k účinnosti rezervovanejšie.^{4,5} CS v tejto situácii naráža na fakt, že nejde o jednoznačne molekularne definovanú látku a v publikovaných štúdiách tak nie sú používané látky celkom identické a zahŕňajú ako registrované lieky, tak výživové doplnky. Použitie rôznych typov CS tak môže všeobecné hodnotenie účinnosti CS v liečbe osteoartrózy významne ovplyvňovať. Veľká pozornosť preto musí byť venovaná farmaceutickej kvalite používaného CS a odporúčané by mali byť len štúdie, ktoré túto požiadavku spĺňajú. Pri dodržaní tejto podmienky sa CS zdá byť efektívnou a účinnou možnosťou liečby osteoartrózy.⁶

Liečivý prípravok vs. doplnok stravy vs. výživový doplnok

V súčasnosti sa stále častejšie stretávame so skutočnosťou, že určitá biologicky aktívna látka (ako napr. práve CS) je na trhu dostupná v dvoch formách - ako registrovaný liek a ako tzv. výživový doplnok. Zatiaľ čo použitie lieku je v rámci jeho indikácií relatívne jasné, postavenie výživového doplnku vzbudzuje otázky. Aj keď legislatíva (Potravinový kódex) výslovne zakazuje prísudzovať výživovému doplnku schopnosť prevencie liečby alebo vyličenia ľudských chorôb, alebo poukazovať na takéto vlastnosti (okrem schválených zdravotných tvrdení podľa Nariadenia 1924/2006/EÚ), marketingová forma komunikácie často možnosť „liečebného“ pôsobenia môže naznačovať. Je to však možné?

Liek je liečivo alebo zmes liečiv a pomocných látok, ktoré sú upravené technologickým procesom do liekovej formy a sú určené na ochranu pred chorobami, na diagnostiku chorôb, liečenie chorôb alebo na ovplyvňovanie fyziologických funkcií.

Zákon č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov

Výživové doplnky sú potraviny na doplnenie prirodzenej stravy, ktoré sú koncentrovanými zdrojmi živín, ako sú vitamíny a minerálne látky alebo iných látok s výživovým alebo fyziologickým účinkom, jednotlivito alebo v kombinácii. Výživové doplnky sú uvádzané do obehu v dávkovanej forme, ako sú kapsuly, tablety, tabletky, piluly a ostatné podobné formy, vrecúška s práškom, ampulky s tekutinami, fľašky s dávkovačom kvapiek a ostatné podobné formy tekutín a práškov navrhnuté tak, aby ich bolo možné brať v odmeraných malých jednotkových množstvách.

Zákon 152/1995 Z. z. o potravinách

Ak sa pozrieme na legislatívne definície týchto typov prípravkov, vidíme, že obidva typy sa podávajú v „dávkovaných formách“ a určitá podobnosť by tiež mohla byť viditeľná v „ovplyvnení fyziologických funkcií“ (aj keď pre liečbu alebo prevenciu chorôb sú výslovne povolené len lieky). Zásadné rozdiely však uvidíme, keď sa zameriame na kvalitatívne parametre vyplývajúce z rôzneho legislatívneho rámca týchto výrobkov – t.j. z rozdielov medzi liekovou a štandardnou potravinárskou legislatívou. Zatiaľ čo zásadným krokom pre uvedenie lieku na trh je jeho registrácia, cesta výživového doplnku k užívateľovi je oveľa jednoduchšia. To celkom zásadne ovplyvňuje garancie kvality a účinnosti.

Každý registračný proces zahŕňa nákladné overenie bezpečnosti a účinnosti lieku vo vopred definovaných podmienkach, presný popis výrobných postupov a ich validáciu, prípravu analytických nástrojov pre kontrolné orgány a nastavenie kontrolných bezpečnostných mechanizmov (ako výrobných, tak postmarketingových – farmakovigilancie). Schválenie registrácie regulačnou autoritou (Štátny ústav pre kontrolu liečiv / Európska lieková agentúra) je tak najvyššou možnou garanciou účinnosti, bezpečnosti, zloženia a trvale udržateľnej kvality.

Naproti tomu uvedenie výživového doplnku na trh vyžaduje od výrobcu len oznámenie tohto zámeru na Úrad verejného zdravotníctva SR (UVZ SR) a doloženie jeho základnej zdravotnej nezávadnosti (mikrobiológia, patogény a ťažké kovy). V skutočnosti však UVZ SR tento výrobok vôbec „nevidí“ a o jeho účinku či zložení neexistujú žiadne dôkazy. Kontrola obsahu pred uvedením na trh je prakticky zbytočná, pretože výroba neprebíha vo validovaných podmienkach a môže tak byť kedykoľvek zmenená.

Kontrolnú činnosť po uvedení na trh vykonáva ako u ostatných potravín Štátna veterinárna a potravinová správa, vzhľadom na široký záber tejto inštitúcie je však pozornosť venovaná výživovým doplnkom len veľmi malá a kontroly sú len náhodné. Drvivá väčšina výživových doplnkov je tak na trhu bez akejkoľvek kontroly.

Chondroitín sulfát ako výživový doplnok

Nedostatočná kontrola výrobného procesu a distribúcie výživových doplnkov sa bohužiaľ veľmi negatívne prejavuje v praxi. Na ilustráciu je možné uviesť situáciu v Českej republike, ktorú popisuje nezávislá štúdia prof. Nicola Volpiho.⁷ Hodnotenie skutočného obsahu CS v bežne dostupných výživových doplnkoch ukázalo, že až 70 % produktov neobsahovalo deklarované množstvo CS (tabuľka 1), a v troch prípadoch produkty v skutočnosti obsahovali menej ako 10 % výrobcom deklarovaného obsahu CS. Vzhľadom na veľkú podobnosť farmaceutického/potravinárskeho trhu Slovenska je možné oprávnene predpokladať, že situácia na Slovensku bude veľmi podobná. Je veľká škoda, že príslušné kontrolné orgány nevenujú kvalite výživových doplnkov stravy primeranú pozornosť.

Kvalitatívna analýza navyše poukázala na značnú heterogenitu pôvodu CS vo výživových doplnkoch. Prevažoval CS extrahovaný z prasacích chrupiek, nasledovaný CS z chrupiek hovädzieho dobytku. V jednom prípade boli ako zdroj preukázané

Výživové doplnky, aj keď deklarujúce rovnaké obsahové látky ako liečivé prípravky, zostávajú aj napriek použitej „liekovej forme“ stále potravinami a vyznačujú sa rovnakými bezpečnostnými a kvalitatívnymi vlastnosťami ako iné potraviny. Vo svetle posledných potravinárskych škandálov to však nie je najlepšia vizitka, aj keď renomovaní výrobcovia výživových doplnkov sa snažia implementovať vlastné validované kontrolné mechanizmy. Z hľadiska odborného (a aj právneho) je však garancia kvalitatívnych a bezpečnostných parametrov výživových doplnkov pre liečebné použitie nedostatočná.

Pri existujúcom patologickom stave, kde pri podávaní liečby potrebujeme mať maximálnu istotu o podávanom liečebnom postupe, preto použitie výživových doplnkov nie je racionálne. Použitie CS bez kvalitatívnej garancie danej registráciou tak predstavuje celkom zbytočné riziko neposkytnutia zodpovedajúcej starostlivosti a v konečnom dôsledku i poškodenia pacienta. Použitie výživových doplnkov tak zostáva výhradne na úrovni doplnenia nutrične nekompletnej stravy alebo pri naplnení špecifických výživových požiadaviek.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Uvádzaný obsah chondroitín sulfátu v 1tbl./cps.	250 mg	250 mg	25 mg	200 mg	200 mg	67 mg	200 mg	400 mg	25 mg
Zistený pôvod	nezistené	hovädzí/ bravčový	bravčový	hovädzí	panyby	hovädzí	bravčový	bravčový	bravčový
Skutočne zistený obsah v %	0,4	5,3	140	7,3	44,4	31,7	95,9	94,8	87,5

Tabuľka 1. Skutočne zistený obsah chondroitín sulfátu uvádzaný ako % podiel výrobcom deklarovaného obsahu v bežne dostupných výživových doplnkoch v Českej republike (2008).

panyby (žraločia chrupavka) a v jednom prípade sa pôvod kvôli veľmi nízkemu obsahu nepodarilo zistiť. Pôvod a použité extrakčné postupy môžu samozrejme klinickú účinnosť CS výrazne ovplyvňovať, výrobcovia však nemajú žiadnu povinnosť pôvod uvádzať, ani nemusia medzi jednotlivými šaržami jeho pôvod dodržiavať.

Variabilita štruktúry makromolekúl CS (priemerná molekulová hmotnosť, dĺžka reťazcov, stupeň vetvenia) pritom môžu výrazne ovplyvňovať napr. jeho biologickú dostupnosť. Ukazuje to model sledujúci prestup rôznych druhov CS vrstvou CACO-2 buniek (tabuľka 2).⁸ Oproti lieku (A) mal CS z výživových doplnkov podstatne pomalšiu permeáciu modelovými bunkami a taktiež sa u výživových doplnkov zistili veľmi veľké rozptyly v nameraných hodnotách, čo naznačuje veľmi nekonzistentnú kvalitu. Aj keby výživové doplnky obsahovali skutočne deklarované množstvo (z kvantitatívneho analytického hľadiska), vzhľadom na rozdielnu biologickú dostupnosť rôznych druhov CS však nie je možné ich terapeutickú účinnosť predpovedať a jediným dôkazom tak môže byť len klinická štúdia.^{9,10} Klinické zistenosti získané s jedným typom CS sú neprenosné na iný typ.

Produkt	Permeačný koeficient (x 10 ⁻⁶ cm/s)
A (liek)	10,1 (±0,6)
B	8,73 (±9,07)
C	7,94 (±7,35)
D	0,00 (±0,00)
E	3,63 (±2,07)
F	1,03 (±1,78)

Tabuľka 2. Priestupnosť chondroitín sulfátu z rôznych zdrojov (A = liek, B, C, D, E, F = výživové doplnky) modelovou membránou CACO-2 buniek, ktorá predstavuje ekvivalent biologickej dostupnosti.

Liečba = liečivý prípravok

Literatúra

- Henrotin Y, Mathy M, Sanchez C, Lambert C. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010;2:335-48.
- Kahan A1, Uebelhart D, De Vathaire F, et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60:524-33.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16:137-62.
- Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:465-74.
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22:363-88.
- Hochberg M, Chevalier X, Henrotin Y, et al. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? *Curr Med Res Opin.* 2013;29:259-67.
- Volpi N, Maccari F. Hodnocení chondroitín sulfátu v potravinových doplňcích v České republice. *Farmakoterapie* 2008, 4, 418-421.
- Adebawale 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 Nutraceut Assoc.* 2000;3:37-44.
- Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *J Pharm Pharmacol.* 2009;61:1271-80.
- Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10:768-77.

Condrosulf®

800 mg chondroitín sulfátu



ZOTRVANIE V POHYBE

LIEK NA LIEČBU OSTEOARTRÓZY

SPOMAĽUJE PRIEBEH
OCHORENIA A TLMÍ
SYMPTÓMY



Skrátené SPC lieku Condrosulf®:

Účinná látka: chondroitín sulfát. **Terapeutické indikácie:** Dlhodobá liečba osteoartrózy. Liek je určený najmä na liečbu nasledovných typov OA: femoro-tibiálna OA, femoro-patelárna OA, koxartróza, gonartróza a artróza prstových kĺbov. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku. **Osobitné upozornenia:** V prípade súčasného užívania analgetík pravidelne zvažovať ich dávkovanie. Condrosulf 800 mg gra obsahuje farbivo oranžovú žĺ a sorbitol (nesmú užívať pacienti s intoleranciou fruktózy). **Nežiaduce účinky:** zriedkavé: gastrointestinálna porucha, bolesti v nadbrušku, nevoľnosť, hnačka, erytém, vyrážky, makulopapulózny ekzantém, veľmi zriedkavé: závraty, urtikária, ekzém, svrbenie, alergická reakcia, edém. **Interakcie:** chondroitín sulfát môže mať miernu antiagregačnú aktivitu na trombocyty – vziať do úvahy pri súčasnom uží-

vaní s antiagreganciami. **Dostupné liekové formy:** kapsula (400 mg chondroitín sulfátu), granulát a tablety (800 mg chondroitín sulfátu). **Dávkovanie:** Condrosulf kapsuly – 2 kapsuly 1x denne; Condrosulf tablety – 1x denne 1 tbl, Condrosulf gra – 1x denne 1 vrecko. **Špeciálne skupiny:** K dispozícii je málo skúseností o užívaní lieku u detí do 15 rokov, u pacientov trpiacich zlyhaním/ poruchou funkcie obličiek a pečene. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o podávaní lieku počas gravidity. Nie je známe, či sa liečivo vylučuje do materského mlieka. **Posledná revízia textu:** október 2013. **Spôsob výdaja lieku:** Výdaj lieku Condrosulf® tbl a gra je viazaný na lekárske predpis. Výdaj lieku Condrosulf® cps nie je viazaný na lekárske predpis. Informácia pre zdravotníckych pracovníkov. Pred predpísaním lieku sa oboznámte s úplným znením súhrnu charakteristických vlastností lieku.