

FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA OSTEOARTRÓZY

MUDr. Oľga Lukáčová, PhD., Doc. MUDr. Jozef Lukáč, PhD.

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Osteoartróza (OA) je najčastejšie kĺbové ochorenie, postihuje až 15 % populácie. Jej výskyt stúpa so zvyšujúcim sa vekom, a tým sa stáva medicínskym aj socioekonomickým problémom.

Cieľom liečby OA je spomaliť progresiu choroby, zmierniť bolesť, potlačiť zápal, zachovať a zlepšiť kvalitu života.

Predpokladom správnej liečby je:

- správne a včasné stanovenie diagnózy, vylúčenie iného reumatického ochorenia.
- klasifikovať OA, odlíšiť primárnu alebo sekundárnu OA,
- posúdiť pokročilosť morfológických zmien a stupeň progresie,
- vyhodnotiť funkčnú spôsobilosť pacienta
(napr. dotazník Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index-WOMAC, Lequesneov index),
- pátrať po ďalších chorobách a súčasne užívaných liekoch, ktoré by mohli zúžiť možnosť farmakologickej alebo nefarmakologickej liečby.

Liečba OA sa rozdeľuje na nefarmakologickú, farmakologickú a chirurgickú.

FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA

V súčasnosti neexistuje suverénne účinný liek voľby pri OA a dostupné nevedú k dostatočne uspokojivým výsledkom. Pribúda počet štúdií s novými alebo doteraz používanými liekmi, prípadne ich kombináciami. Kauzálnu liečbu zatiaľ nemáme k dispozícii.

V liečbe OA sa používajú symptomaticky pôsobiace lieky na osteoartrózu – SYSA-DOÁ (symptomatic acting drugs of osteoarthritis). Špecificky zasahujú do porušeného metabolizmu chrupky. Stimulujú produkciu kolagénu, proteoglykanov a kyseliny hyaluronovej, inhibujú proteolytické enzýmy¹.

Rozdeľujú sa na lieky:

- s rýchlym nástupom účinku – SYSADOÁ (symptomatic rapid acting drugs of osteoarthritis),
- s pomaly nastupujúcim účinkom SYSADOÁ (symptomatic slow acting drugs of osteoarthritis). Účinok liečby je postupný, nastupuje o 2-6 týždňov a pretrváva aj po ukončení užívania lieku.

Niektoré SYSADOÁ spomaľujú, dokonca zastavujú deštrukciu kĺbovej chrupky pri OA a niektorí autori ich považujú za štruktúru modifikujúce lieky.

Pre liečbu OA máme k dispozícii odporúčania European League Against Rheumatism (EULAR), Osteoarthritis Research Society International (OARSI), American College of Rheumatism (ACR).

I. Lieky s rýchlym nástupom účinku

Ich účinok nastupuje do niekoľkých hodín, ale odoznie po ukončení liečby. Tieto lieky neovplyvňujú priebeh choroby, ale pôsobia analgeticky a antiflogisticky.

1. Neopiooidové analgetiká

Medzi neopiooidové analgetiká patrí najčastejšie používaný paracetamol, nízke dávky salicylátov a metamizol. Nemajú protizápalový účinok, analgetický účinok je krátkodobý a dávkovanie je niekoľkokrát denne. Výhodou je nízky výskyt nežiaducich gastrointestinálnych účinkov a nízka cena.

Paracetamol je podľa odporúčení EULAR, OARSI a ACR liekom prvej voľby pri OA³, ale u pacientov s výraznejšou bolesťovosťou a iritačnou synovitiídou je jeho účinok nedostatočný a prvým alternatívnym liekom sú potom nesteroidové antiflogistiká (NSA). Na porovnanie účinku paracetamolu pri liečbe OA oproti nesteroidovým antiflogistikám sa vykonalo viacero klinických štúdií. V jednej zo štúdií sa nezistil rozdiel v účinnosti medzi paracetamolom a ibuprofénom⁴, iné štúdie preu-

kázali vyššiu účinnosť NSA – najmä u chorých s výraznejšími algickými prejavmi⁵. Pri začiatkovej OA s intermitentnými bolesťami bola účinnosť paracetamolu porovnateľná s ibuprofénom, jednotlivá dávka paracetamolu bola 650 – 1000 mg. Doherty a kol. porovnávali účinnosť ibuprofénu v dávke 1200 mg denne oproti paracetamol 3000 mg denne v monoterapii alebo v kombinácii – 600 mg ibuprofénu a 1500 mg paracetamolu alebo v dvojnásobnej dávke (1200 mg ibuprofénu a 3000 mg paracetamolu). Účinnosť kombinácie bola lepšia ako pri monoterapii. Nežiaduce účinky boli porovnateľné. Vo všetkých skupinách došlo v 13. týždni k poklesu hemoglobínu (výraznejšie pri kombinácii s vyššími dávkami). Pri maximálnej dávke paracetamolu 3000 mg denne sa pri dlhodobom podávaní blížila toxicita paracetamolu k NSA⁶. Pri gonartróze sa sledoval účinok zaltoprofénu, jeho účinok bol porovnateľný v dávke 3x80 mg s dávkou 3x50 mg diklofenaku v tolerancii a bezpečnosti⁶. Paracetamol je analgetikum a antipyretikum s centrálnym účinkom. Má slabú alebo žiadnu inhibíciu periférnych prostaglandínov. Nevyskytujú sa NÚ gastrointestinálne, renálne, kardiovaskulárne, nemá liekové interakcie, napr. s liečbou warfarínom.

Výskyt subjektívnych gastrointestinálnych NÚ (dyspepsie, bolesti brucha) sú po paracetamole v dávke vyššej ako 2,5 g denne porovnateľné s NSA. Paracetamol má výhodný pomer cena/riziko/účinnosť.

Účinnosť paracetamolu pri OA potvrdilo veľa randomizovaných štúdií. V r. 2004 bolo analyzovaných 10 randomizovaných štúdií (1712 pacientov) a zistil sa štatisticky významný efekt liečby, ale malá účinnosť. Niektoré analýzy nepotvrdili žiadny efekt. Oproti NSA má paracetamol menší účinok na bolesť. Nežiaduce účinky boli zistené po niekoľkonásobnom zvýšení maximálnej dávky, keď sa zistila hepatorenálna toxicita. Pri vyšších dávkach boli prítomné gastrointestinálne vedľajšie účinky.

V populačnej štúdii na skupine 644 183 pacientov bola podávaná liečba paracetamolom v dávke viac ako 3000 mg denne. Pri tejto dávke došlo k zvýšenému riziku hospitalizácie pre perforácie, ulcerácie a krvácanie do GIT (PUB) oproti dávke menej ako 3000 mg s relatívnym rizikom poškodenia HR 1,2 (1,03, 1,4)⁷.

2. Nesteroidové antiflogistiká

Nesteroidové antiflogistiká sú liekom druhej voľby pri OA. Majú analgetický, protizápalový a antipyretický účinok. Pri OA sú indikované v prípadoch, ak nefarmakologická liečba alebo analgetiká nie sú dostatočne účinné. Majú rôznu chemickú štruktúru, podobné farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti, podobný mechanizmus účinku a liečebný účinok. Znižujú pohybovú aj pokojovú bolesť, niektoré štúdie potvrdili skrátenie pocitu rannej stuhnutosti a zlepšenie funkcie pohybového aparátu⁸. NSA možno podávať formou pravidelného dávkovania alebo podľa potreby⁹. Pri osteoartróze je to hlavne v štádiu dekompenzácie alebo iritačnej synovitiídy.

Nesteroidové antiflogistiká nespomaľujú röntgenovú progresiu, v niektorých prípadoch dochádza dokonca k rýchlejšej progresii, pretože pacient po potlačení bolesti môže osteoartrózy kĺb viac zaťažovať.

Rozdeľujú sa podľa chemickej štruktúry, dĺžky plazmatického eliminačného polčasu a pomeru inhibície cyklooxygenázy 1 (COX-1) a cyklooxygenázy 2 (COX-2).

Podľa chemickej štruktúry sú to deriváty organických – karboxylových kyselín. Výnimku tvorí nabumetón či benzydamin, ktoré nemajú charakter kyseliny.

Podľa plazmatického eliminačného polčasu sa rozdeľujú na nesteroidové antiflogistiká:

- s krátkym plazmatickým eliminačným polčasom – do 6 hodín
(diklofenak, ibuprofén, ketoprofén, flurbiprofén),
- s dlhým biologickým polčasom – viac ako 12 hodín
(naproxén, piroxikam, meloxicam, celecoxib, valdecoxib).



Účinnosť NSA je podobná: podľa výsledkov metaanalýzy až 84 % porovnávacích štúdií nezistilo významné rozdiely medzi jednotlivými NSA, ale 41 % štúdií dokázalo rozdiely vo výskyte nežiaducich účinkov¹⁰.

Hlavný mechanizmus účinku NSA je inhibícia enzýmu cyklooxygenázy (COX). Podľa pomeru inhibície COX-1 a COX-2 sa delia NSA na:

- neselektívne NSA, ktoré inhibujú rovnako COX-1 aj COX-2. Medzi neselektívne NSA sa zaraďujú aj NSA, ktoré preferenčne inhibujú COX-2 (nimesulid, meloxicam),
- špecifické inhibítory COX-2: celekoxib, valdecoxib, parecoxib, etorikoxib, lumirakoxib.

Blockádou COX-2 NSA inhibujú tvorbu prostaglandínov (PG), ktoré sa uplatňujú v patogenéze zápalu a tvorby bolestivých vzruchov. Inhibícia COX-1 sa spája s výskytom NÚ. Inhibíciou syntézy PG sa znižuje dráždenie nociceptorov a spinálnych synaptických zakončení, antiedematózne pôsobenie znižuje dráždenie mechanoreceptorov tlakom a ťahom.

Analgetický účinok NSA nastupuje niekoľko minút až hodín po užití lieku, protizápalový po 7. až 14. dňoch pravidelného užívania. Niektoré NSA – najmä indometacín a kyselina acetylsalicylová – majú katabolický vplyv na metabolismus chrupky.

Špecifické inhibítory COX-2 in vivo, majú významne nižší výskyt NÚ na GIT. Analgetický a antiflogistický účinok je porovnateľný s neselektívnymi NSA. Tieto výsledky priniesli už prvé štúdie s celekoxibom¹¹ aj rofekoxibom¹².

Nesteroidové antiflogistiká s krátkym plazmatickým eliminačným polčasom sú vhodné pri akútnych bolestivých stavoch, u starších pacientov a u pacientom s nefropatiou. Nesteroidové antiflogistiká s dlhým plazmatickým eliminačným polčasom sú vhodné pri chronickom priebehu OA. Pre správnu farmakoterapiu je dôležité nekombinovať dve NSA, keď dochádza k potencovaniu nežiaducich účinkov. Kombinácia s analgetikami je možná. Dôležité je nepodávať vyššiu ako odporúčanú dávku NSA, používať najnižšiu účinnú dávku na nevyhnutné obdobie liečby. Pacient má byť poučený o účinkoch a možných rizikách lieku. U pacientov chronicky užívajúcich NSA sú nutné pravidelné kontroly krvného obrazu, pečenej transamináz a moču.

Pri krátkodobej liečbe je pomer prínos a riziko priaznivé, pri dlhodobej je to otáznosť. Viacero randomizovaných štúdií pri OA – gonartróze, koxartróze, OA ručných kĺbov odporúča NSA. Účinnosť bola potvrdená metaanalýzou 23 štúdií na viac ako 10000 pacientov s gonartrózou¹³. Sila účinku NSA na bolesť bola 0,32 (95% CI: 0,29-0,39) čo je malý až stredný efekt. Efekt účinku je ale väčší ako pri paracetamole.

Gastrointestinálne nežiaduce účinky sú pri liečbe NSA najčastejšie: 30 až 50 % pacientov má dyspepsiu, u 20 % chorých vznikajú ulcerácie horného GIT-u a u 1 % pacientov boli prítomné komplikácie vredu (krvácanie a perforácia). Najvyššie riziko vzniku vredu a jeho komplikácií – až 4,4-násobné – majú spomedzi NSA neselektívne inhibítory COX-1 a COX-2. Liekové formy vo forme injekcií a čapíkov nepôsobia priamo na sliznicu žalúdka a dvanástnika, ale nezabránia systémovým NÚ vyvolaným inhibíciou COX-1.

Cochranská metaanalýza potvrdila, že NSA vyvoláva viac GIT NÚ ako paracetamol¹⁴. Riziko PUB sa zvyšuje s vekom, dávkou NSA, dĺžkou liečby, užívaním ďalších liekov ako antikoagulancií, malých dávky aspirínu a glukokortikoidov.

Relatívne riziko hospitalizácie pre PUB je skoro 2x také vysoké po neselektívnych NSA ako po COX-2 selektívnych – celekoxib (RR: 2,18; 95% CI: 1,82-2,61)¹⁵.

Metaanalýza potvrdila zníženie rizika prijatia na hospitalizáciu pre PUB po pridaní inhibítora protónovej pumpy k neselektívnym aj selektívnym NSA.

Pred zahájením liečby NSA sa odporúča vyhodnotiť každého pacienta z hľadiska rizika NSA indukovanej gastropatie a v prípade rizikových faktorov by sa mal zaviesť selektívny NSA alebo súčasne podávať inhibítor protónovej pumpy.

Kardiovaskulárna bezpečnosť pri NSA je dlho diskutovaný problém. V štúdiách VI-GOR a APPROVE sa u pacientov užívajúcich rofekoxib zistil významne vyšší výskyt kardiovaskulárnych príhod. Zvýšené riziko kardiovaskulárnych príhod sa potvrdilo aj v ďalších štúdiách, preto bol v r. 2004 stiahnutý rofekoxib zo svetového trhu. V roku 2005 došlo k stiahnutiu valdecoxibu. Následne sa uskutočnili mnohé štúdie a systémové prehľady, ktoré sledovali kardiovaskulárnu bezpečnosť COX-2 selektívnych aj neselektívnych NSA. V súčasnosti platí odporúčenie EMEA, že koxiby sú kontraindikované u chorých s anamnézou infarktu myokardu a cievej mozgovej príhody a zvýšená opatrnosť je potrebná pri podávaní koxibov chorým s rizikovými faktormi ICHS.

3. Opioidové analgetiká

Slabé opioidy – dihydrokodeín, oxykodón, propoxyfén a tramadol – sa využívajú pri liečbe bolestivých exacerbácií OA, akútnych bolestivých stavoch, na tlmenie stredne silných bolestí a v prípadoch, ak sú NSA kontraindikované.

Tramadol je centrálne pôsobiace analgetikum, vhodné na liečbu chronickej nenádorovej bolesti. Môže sa podávať ako monoterapia, kombinovať s paracetamolom alebo s NSA.

Pri refraktérnej bolesti alebo pri netolerovaní bežnej analgetickej liečby a pri kontraindikácii chirurgickej liečby sa podávajú opioidové analgetiká, väčšinou stáčia slabé alebo stredne silné. Pri silnej bolesti sa podávajú transdermálne silné opioidy.

Používa sa aj kombinácia paracetamolu a slabších opioidov, ktoré môžu byť účinné ako silné (transdermálne buprenorfin alebo kombinácia paracetamolu s kodeínom). Účinok bol porovnateľný, rozdiel bol v spotrebe záchranej analgetickej liečby (ibuprofén).

Pri oxykodóne dochádza k postupnému riadenému uvoľňovaniu lieku počas 12 hodín. Účinnosť prevyšuje efekt placeba, nežiaduce účinky sú ako pri iných opioidoch a táto forma vylučuje možnosť fyzikálnej alebo mechanickej manipulácie a následnému zneužitiu⁶.

Metaanalýza 18 randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií u 3 244 pacientov potvrdila stredný až veľký analgetický účinok. Výskyt NÚ – nauzea 30 %, zápcha 23 %, závraty 20 %, somnolencia 18 %, vracanie 13 %⁶.

Ďalším limitujúcim faktorom dlhodobej liečby je vznik závislosti a nutnosť zvyšovania dávky.

4. Lokálna transdermálna liečba

Je vhodná v začiatkových štádiách OA, pri postihnutí periartikulárnych štruktúr a kĺbov uložených pod povrchom kože (drobné kĺby rúk, kolená, členky). Najčastejšou indikáciou je mimokĺbový reumatizmus, menej účinné sú pri zápalových reumatických chorobách. Výhodou topickej liečby je nízky výskyt nežiaducich účinkov.

Pri transdermálnej liečbe sa využívajú dve skupiny liekov: NSA a iritanciá.

Nesteroidové antiflogistiká po lokálnej aplikácii prenikajú cez kožnú bariéru do podkožných tkanív (svaly, šľachy, fascie), do synóvie a synoviálnej tekutiny. Lokálne koncentrácie v cieľových tkanivách sú porovnateľné s koncentraciami po perorálnom podaní. Plazmatické koncentrácie lokálne podaných NSA sú nízke, a preto sa nevytvorujú systémové nežiaduce účinky vyvolané inhibíciou COX-2. Pre lokálnu liečbu sú z NSA najvhodnejšie fenamáty, diklofenak, epolamín, indometacín, ketoprofén. Kapsaicín je inhibítorom substance P, ktorá sa uplatňuje v patogenéze vzniku a modulácie bolesti pri OA. Jeho účinnosť v liečbe OA potvrdili v dvojitoslepej štúdií Altman a spol.¹⁹. Obsahuje lipofilný extrakt z chilli papričiek. Aktivuje a senzitivizuje periférne c- nociceptory, vyvolá pálenie v mieste aplikácie, oproti placebo bol účinnjší²⁰. Kapsaicín môže spôsobiť iritáciu hlavne pri kontakte s mukóznym povrchom, hlavne pri kontakte s očami. Preto je pri aplikácii odporúčané nosiť rukavice. Niekedy môže byť aj začervenanie v oblasti aplikácie.

5. Intraartikulárna liečba glukokortikoidmi

Je indikovaná v štádiu iritačnej synovitídy pri OA (opuch, zateplenie, výpotok, palpácia a spontánna bolestivosť v postihnutom kĺbe). Ich účinok nastupuje rýchlo, trvá 2 až 4 týždne. Najvýraznejší býva po prvej aplikácii. V súčasnosti sa pre intraartikulárnu liečbu najčastejšie používa betametazón. Podáva sa hlavne pri aktívnej gonartróze. Efekt pretrváva približne 4 týždne. Interval medzi dvomi aplikáciami by mal byť aspoň 6 týždňov. Pre katabolický vplyv glukokortikoidov na kĺbovú chrupku sa odporúčajú maximálne 3 až 4 aplikácie do jedného kĺba ročne. Táto terapia je pri zachovaní bezpečnostných opatrení aj z dlhodobého hľadiska u OA bezpečná.

Riziká intraartikulárnej aplikácie glukokortikoidov sú: možné ale veľmi zriedkavé septické komplikácie, postinjekčná exacerbácia (zhoršenie bolesti), začervenanie v tvári, zhoršenie diabetu.

II. Symptomaticky pomaly pôsobiace lieky na osteoartrózu

Symptomaticky pomaly pôsobiace lieky sú lieky, ktoré znižujú bolesť a zlepšujú funkciu kĺbu a ich efekt pretrváva aj nejaký čas po ukončení užívania. Majú rôznu chemickú štruktúru, líšia sa i mechanizmom účinku, ale majú niektoré spoločné vlastnosti. Odporúčajú sa hlavne pri gonartróze, ale aj koxartróze a OA rúk.

Väčšinou pôsobia na úrovni metabolismu chrupky. Nástup účinku je pomalý



2 – 4 týždne. Nepôsobia priamo na inhibíciu syntézy prostaglandínov, preto nepôsobia bezprostredne protizápalovo a analgeticky.

1. Glukozamínsulfát

Glukozamínsulfát (GS) je aminosacharid zložený z dvoch molekúl glukózy, sulfátovej skupiny a dvoch aminoskupín. Je rozpustný vo vode, má molekulovú hmotnosť 179,17 Da. Je syntetizovaný chondrocytmi z glukózy za prítomnosti glutamínu a zabudováva sa do glukozaminoglykánov a následne do proteoglykánov. Z tenkého čreva sa vstrebáva 80 % dávky, maximálna plazmatická koncentrácia sa dosahuje 1 hodinu po užití. Prechádza biologickými bariérami do tkanív, cez synoviálnu blanu a do kĺbovej chrupky. Preniká kapsulou chondrómu k chondrocytu.

Glukosamín hrá dôležitú úlohu v metabolizme chrupky, stimuluje chondrocyty k syntéze proteoglykánov, inhibuje MMP, fosfolipázu, agrekanázu.

V randomizovanej dvojito zaslepenej štúdií mal GS v dávke 1,5 g denne po 4 týždňoch podobný efekt na zníženie Lequesneovho indexu ako ibuprofén 1,2 g³. V porovnaní s piroxikamom jeho efekt pretrvával i niekoľko týždňov po ukončení liečby⁴. Dve prospektívne, randomizované, dvojito zaslepené štúdie proti placebo trvajúce 3 roky, preukázali spomalenie rtg progresie OA pri liečbe GS a tieto štúdie podporujú názor, že GS má štruktúru modifikujúci účinok⁵. Kritériom účinnosti liečby bolo porovnanie šírky štrbiny kolenného kĺba na rtg snímke pred a po liečbe. U pacientov užívajúcich GS nedošlo v priebehu sledovania k významnému zúženiu kĺbovej štrbiny, u pacientov na placebe sa kĺbová štrbina zúžila o 0,3 mm za 3 roky¹.

V štúdiách bol sledovaný efekt glukosamínu na bolesť u pacientov s OA oproti NSA (ibuprofén, piroxikam). Analgetický efekt pri GS pretrvával aj po ukončení užívania lieku, u NSA sa bolesť opäť zvyšovala⁵.

Analgetický efekt pretrváva 2-3 mesiace po skončení liečby (tzv. carry over efekt). V štúdií GAIT glukosamín hydrochlorid nebol účinnejší v ovplyvnení bolesti oproti placebo²². Pri subanalýze sa zistil účinok pri silnej bolesti alebo pri kombinácii s chondroitín sulfátom. V štúdií GUIDE bol glukosamín sulfát účinnejší na bolesť oproti paracetamolu. V dlhodobých štúdiách bol podávaný 1500 mg kryštalický glukosamín sulfát pri ovplyvnení bolesti a funkcie. Pri rtg analýze bolo zistené menšie zúženie kĺbovej štrbiny v skupine oproti placebo²³.

Ojedinele sa môžu vyskytnúť mierne zažívacie ťažkosti alebo kožné reakcie.

Glukozamínsulfát sa podáva v dennej dávke 1,5 g kontinuálne, vtedy má nielen analgetický, ale predpokladá sa aj štruktúru modifikujúci efekt.

2. Chondroitínsulfát

Chondroitínsulfát (CS) je súčasťou extracelulárnej matrix hyalínnej kĺbovej chrupky. Ide o sulfátový glukozaminoglykán. Je súčasťou agrekanu, ktorý viaže vodu, zvyšuje osmotický tlak v ECM, udržiava v napätí kolagénne sieť. Pri osteoartróze dochádza k degradácii chrupky, strate proteoglykánov. Chondroitínsulfát priaznivo ovplyvňuje metabolizmus chondrocytov, stimuluje syntézu proteoglykánov, kyseliny hyalurónovej a kolagénu II, inhibuje aktivitu proteolytických enzýmov, migráciu leukocytov a uvoľňovanie lyzozomových enzýmov. Má tiež protizápalový účinok, ovplyvňuje chemotaxiu, fagocytózu, migráciu buniek a uvoľňovanie lyzozomálnych enzýmov⁹. CS má antiapoptotický efekt na chondrocyty, priaznivo ovplyvňuje metabolizmus subchondrálnej kosti zásahom do systému OPG/RANKL.

Chondroitínsulfát sa po perorálnom podaní pomerne rýchlo vstrebáva, ale biologická dostupnosť u človeka je 12 %.

V štúdií bol sledovaný symptomatický účinok CS (800 mg denne) a placebo u pacientov gonartrózou, ktorí užívali CS 1 rok. Zároveň sa na rtg sledovala šírka kĺbovej štrbiny, ktorá bola u pacientov na CS nezmenená, u pacientov na placebe došlo k zúženiu, progresii ochorenia⁹.

V dvojito zaslepenej štúdií s placebom pri gonartróze a koxartróze, CS znižoval pokojovú bolestivosť, stuhnutosť kĺbov a algofunkčný index. Efekt pretrvával až dva mesiace po ukončení liečby¹⁰. V dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdií sa u pacientov liečených CS zistilo spomalenie rtg progresie osteoartrózy drobných kĺbov rúk¹¹.

Závažnejšie NÚ neboli popísané. Wildi et al. sledovali účinok CS na štruktúru pomocou MR. Po 6 mesiacoch došlo k stabilizácii degeneratívnych zmien oproti placebo v oblasti laterálneho a mediálneho kompartmentu, menej pri subtrochanterických kostných léziách. Efekt pretrvával 6 mesiacov. Symptomatický efekt bol rovnaký ako pri placebe⁶.

V multicentrickej randomizovanej štúdií GAIT v USA sa zistil vyšší efekt kombinácie

CS a glukosamín chloridu na silnú bolesť oproti placebo, pri menšej bolesti tento efekt nebol zistený. Treba však uviesť, že podávané prípravky neodpovedali liekopísanému zloženiu, lebo v USA sú obe uvedené látky k dispozícii výhradne vo forme doplnkov stravy.

Chondroitínsulfát sa podáva v dávke 800 mg denne najmenej počas troch mesiacov, prípadne kontinuálne, vtedy má nielen analgetický, ale predpokladá sa aj štruktúru modifikujúci efekt.

3. Kyselina hyalurónová

Kyselina hyalurónová (KH) je makromolekulová látka, ktorá po intraartikulárnej aplikácii svojou viskozitou zlepšuje reologické vlastnosti synoviálnej tekutiny. Hrá dôležitú úlohu v homeostáze vody v spojivovom tkanive. Viskoelastická funkcia ST je priamo úmerná koncentrácii kyseliny hyalurónovej.

Pri OA koncentrácia KH klesá. Aplikáciou exogénnej KH by sa mali normalizovať reologické vlastnosti synoviálnej tekutiny. Kyselina hyalurónová ovplyvňuje bunky synoviálnej membrány, leukocyty a chondrocyty, stimuluje aktivitu chondrocytov k syntéze kyseliny hyalurónovej, proteoglykánov a stimuluje syntézu inhibítorov metaloproteináz. Inhibuje chemotaxiu, fagocytózu a proliferáciu leukocytov. Týmto mechanizmami sa uplatňuje jej protizápalový účinok.

Pôvodne sa predpokladalo, že ide o aplikáciu externej KH do kĺbu a bude dochádzať k úprave reologických pomerov v kĺbe, tento princíp sa volá viskosuplementácia. Hyaluronan je ale z kĺbu rýchlo odstránený lymfatickou cirkuláciou a degradovaný pečeňovými endoteliálnymi bunkami. Externá KH pôsobí na receptor CD44 na rade buniek a ďalších extracelulárnych molekulách, stimuluje chondrocyty a synoviálne bunky k sekrécii endogénnej KH, ktorá pretrváva aj po odstránení pôvodnej aplikovanej externej KH. Má aj protizápalové a priame analgetické účinky²⁴. Môže obmedzovať interakciu endogénnych látok vyvolávajúcich bolesť (substancia P). Má protizápalové účinky pôsobením na prostaglandíny, superoxidové radikály a cytokíny. In vitro zvyšuje KH syntézu proteoglykánov extracelulárnej matrix a znižuje aktivitu degradačných enzýmov.

V kĺbovej dutine je metabolizovaná za 4 až 5 dní po intraartikulárnom podaní, ale jej priaznivé účinky na metabolizmus chrupky pretrvávajú niekoľko týždňov. Po intraartikulárnej aplikácii sa preukázalo zlepšenie subjektívnych ťažkostí (zmierňovanie bolesti) a pri artroskopickom hodnotení účinku KH sa dokázal aj priaznivý vplyv na štruktúrne zmeny chrupky¹³.

Prípravky KH sa delia na prípravky s malou molekulovou hmotnosťou (500-730 kDa, napr. Hyalgan), strednou (800-1200 kDa, Synovial), veľkou (7000 kDa, Synvisc One). Prípravky s veľkou molekulovou hmotnosťou nazývame hylany a pre tvorbu veľkej molekuly dochádza k chemickej modifikácii, pri ktorej sa spoja reťazce KH, tvz. skríženými väzbami (cross-links). Prípravky s väčšou molekulovou hmotnosťou majú dlhší rezidenčný čas v kĺbe.

Hylan G-F 20 (Synvisc One) obsahuje krížovo reťazené deriváty hyaluronanu. Účinnou látkou je hylan A (80 %), ktorý je tekutý, a hylan B-gelová zložka. Má reologické vlastnosti ako synoviálna tekutina.

10-20 % pacientov môže mať reakciu v mieste vpichu. V minulosti bolo treba dávať pozor a nepodávať KH pacientom s alergiou na vaječnú bielkovinu, pretože sa vyrábala z kôhútich hrebienkov.

Vzhľadom k tomu, že sú vyrábané desiatkami rôznych výrobcov pri použití rôznych technológií nemožno výsledky štúdie s určitým prípravkom preberať aj na iné prípravky. EULAR ju odporúča na liečbu gonartrózy, OARSI aj na liečbu koxartrózy.

Bolo analyzovaných množstvo štúdií s KH, väčšinou pri gonartróze. Analyzovali sa produkty s KH s rozdielnou molekulovou hmotnosťou, väčšinou sa podávali 3 – 5 týždňov. Maximálny účinok zníženia bolesti bol po piatich týždňoch – zníženie bolesti bolo 28-54 %, zlepšenie funkcie 9-32 %. Oproti GK bol nástup účinku pomalší. Metaanalýza 13 štúdií nepotvrdila, že by hylany boli účinnejšie ako nízkomolekulové prípravky²⁵. Jednoznačný efekt na ovplyvnenie štruktúry nie je, aj keď sa zistil vplyv na kĺbovú štrbinu oproti placebo.

Prípravky sú dobre tolerované, u 2-4 % sa môže objaviť mierna reakcia, bolesť kĺbu, opuch, výpotok. Bývajú krátkodobé a rýchle odoznejú. Niektoré štúdie ukázali vyšší výskyt akútnych zápalových reakcií po hylanoch, čo môže súvisieť s chemickou štruktúrou.

Podávajú sa v 3 – 5 injekciách v týždňových intervaloch s možnosťou opakovania po pol roku. Vysokomolekulové sa môžu podávať aj v jednej injekcii ročne.

POHYB NAMIESTO BOLESTI₁

*Viskosuplementácia s vysokou molekulovou
hmotnosťou u pacientov s gonartrózou₂*

**Jedna injekcia prináša
úľavu od bolesti až na
12 mesiacov₃**



SK SYC13.11.02

Referencie:

1. Conrozier T., Chevalier X. *Expert Opin. Pharmacother.* 2008; 9(10): 1797-1804. **2.** Frampton J. E. *Drugs Aging* 2010; 27(1): 77-85. **3.** First Indian study on Single shot Viscosupplementation establishes it as effective treatment for knee-osteoarthritis [online] [19-07-2013]: <http://pr24x7.wordpress.com/2012/09/25/first-indian-study-on-single-shot-viscosupplementation-establishes-it-as-effective-treatment-for-knee-osteoarthritis/>

Určené pre odbornú verejnosť. Pred použitím prípravku si prečítajte návod na použitie. Jedná sa o zdravotnícku pomôcku.

Podrobnejšie informácie môžete získať na adrese:

sanofi-aventis Pharma Slovakia s. r. o., Aupark Tower-Einsteinova 24, 851 01 Bratislava; tel: +421 233 100 100; fax: +421 233 100 199

Dátum prípravy materiálu: november 2013



4. Diacerein

Diacerein je výťažok z rebarbory. On a jeho aktívny metabolit rehin inhibujú sekréciu interleukínu 1 (IL-1) a TNF- α , fagocytózu leukocytov, tvorbu kyslíkových radikálov, inhibujú chemotaktické účinky protizápalových buniek. Zároveň inhibuje syntézu metaloproteináz, kolagenáz, stromelyzín, stimuluje syntézu proteoglykánov a kolagénu. Diacerein zmiernuje bolesti a zlepšuje Lequesneov index. Jeho účinok sa zjavuje po mesiaci užívania a pretrváva minimálne dva mesiace po ukončení liečby. Pri diacereíne sa sledovať štruktúru modifikujúci efekt. Morfológické štúdie preukázali účinné spomalenie röntgenologickej progresie osteoartrózy. Dougados a spol. sledovali možný štruktúrny účinok u pacientov s koxartrózou. Asi polovica pacientov neukončila štúdiu pre hnačky, ktoré sa objavili na začiatku liečby. Z nich došlo k zúženiu kĺbovej štrbiny častejšie u pacientov na placebe, než u pacientov s diacereínom. Jeho užívanie by mal indikovať výhradne lekár zaoberajúci sa liečbou osteoartrózy, a to pri artróze kĺbov alebo kolien.

Nežiaduce účinky: Na začiatku liečby sa môže vyskytnúť redšia stolica až hnačky. Nevhodný je pre osoby staršie ako 65 rokov a u osôb s ochorením pečene. **Dávkovanie:** Podáva sa denne v dávke 100 mg, užíva sa súčasne s jedlom. Pri hnačkách možno podávať 50 mg denne.

Pri kombinácii diklofenaku a diacereínu došlo k zlepšeniu VAS i WOMAC oproti placebu⁶. Pri porovnávaní s NSA bol nástup účinku diacereínu pomalší, po 6 – 8 týždňoch sa vyrovnával a po vysadení liečby efekt pretrvával 2 – 3 mesiace, zatiaľčo po vysadení NSA bolesti opätovne rýchlo nastupovali. Pri bolestivej gonartróze pacienti dostávali diacerein 100 mg denne oproti placebu a po troch mesiacoch všetci pacienti dostávali placebo ešte 2 mesiace. Oproti placebu efekt diacereínu pretrvával ešte 2 mesiace. Analgetický efekt nastupoval pomalšie ako pri NSA, ale pretrvával 2 – 3 mesiace po vysadení.

5. ASU (avokádový a sójový nesaponifikovaný olej – avocado/soya unsaponifiables)

ASU je nesaponifikovaná frakcia z 1/3 z avokádového a z 2/3 sójového oleja. Má priaznivý účinok na metabolizmus, ktorý bol in vitro dokázaný na bunkových kultúrach boviných chondrocytov. Zvyšuje syntézu medzibunkovej hmoty chrupky. Stimuluje expresiu a produkciu rastových faktorov (TGF-1, TGF-2), čo pozitívne ovplyvňuje novotvorbu medzibunkovej hmoty chrupky, zvyšuje produkciu inhibítorov aktivátoru plazminogénu-1 a tak pravdepodobne blokuje plazminovú kaskádu reakcií, ktoré vedú k aktivácii metaloproteináz²⁷. In vitro stimuluje syntézu kolagénu a inhibuje IL-1, inhibuje stimulačný efekt stromelyzínu, IL-6, IL-8 a produkciu prostaglandínu E2. Ovpľvňuje aj osteoblasty. Subchondrálne osteoblasty inkubované s chondrocytmi inhibujú syntézu agrekanu a kolagénu typu II a zvyšujú syntézu metaloproteináz v chondrocytoch. Ak na osteoblasty pôsobí ASU pred kultiváciou s chondrocytmi, k inhibícií nedochádza²⁸.

ASU má významný protizápalový a analgetický účinok. Znižuje na chondrocytoch expresiu prozápalových cytokínov TNF- α a IL- α , cyklooxygenázy-2 a iNOS²⁹.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii Mahau a spol. bolo liečených 164 pacientov s koxartrózou a gonartrózou, ktorí užívali ASU alebo placebo 6 mesiacov. Lequesneov index sa u pacientov na ASU znižoval už po 1 mesiaci liečby a na konci liečby klesol z 9,6 0,3 na 6,8 0,4, v placebovej skupine z 9,4 0,3 na 8,9 0,4 ($p < 0,001$). Významný bol aj pokles VAS pri ASU (z 56,1 1,6 mm na 35,3 2,3 mm) oproti placebu (56,1 1,8 mm na 45,7 2,6 mm) ($p < 0,003$). Došlo k zníženiu užívania NSA u pacientov s OA užívajúcich ASU ako aj k neskoršiemu opätovnému užívaniu NSA po ukončení liečby²⁹. Úspešnosť liečby sa zvyšovala aj po ukončení liečby. Výraznejší efekt bol sledovaný u pacientov s koxartrózou než pri gonartróze.

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, dávkovej štúdii sa porovnávala dávka ASU 300 mg a 600 mg pri gonartróze. V skupine užívajúcej ASU došlo k významnému poklesu VAS, Lequesneovho indexu, užívaniu NSA oproti placebovej skupine. Medzi dávkami nebol zistený štatisticky významný rozdiel³⁰.

Efekt liečby dosahuje maximum po 4 mesiacoch užívania a pretrváva ešte dva mesiace po ukončení liečby³¹.

V Lequesneovej prospektívnej multicentrickej dvojito zaslepenej štúdii sa sledoval možný štruktúrny efekt ASU pri OA. Bolo zaradených 163 pacientov s koxartrózou a gonartrózou, štúdia trvala 2 roky. Hodnotila sa šírka kĺbovej štrbiny dvomi nezávislými zaslepenými rádiológmi. Zistilo sa menšie zúženie kĺbovej štrbiny, ale nie štatisticky významne. Následne sa hodnotili oddelené pacienti s ľahším a ťažším postihnutím a tu už v skupine s ťažším postihnutím bol významný rozdiel u pacientov na ASU oproti pacientom na placebe ($p < 0,01$)³².

V metaanalýze, ktorá vyhodnocovala výsledky všetkých randomizovaných štúdií s ASU, bolo zaradených 664 pacientov (41,4 % s koxartrózou a 58,6 % pacientov s gonartrózou), ktorí užívali ASU 3-12 mesiacov. Pri ASU došlo k výraznému poklesu Lequesneovho indexu, poklesu VAS. Liečebný účinok nastupoval už po 3 mesiacoch a bol výraznejší u gonartrózy³³.

Pavelka a kol porovnávali účinok ASU a chondroitínsulfátu. Po 6 mesiacoch bol účinok porovnateľný, došlo k zlepšeniu WOMAC o 50 %, ktoré sa postupne pre dlhodobý efekt liečby ešte zlepšili. ASU sa veľmi dobre znáša. U niektorých pacientov sa objavila nauzea, epigastralgie, regurgitácia žalúdočného obsahu s pachutou tuku, mierne bolesti chrbtice, kožná alergia, vzácne mierne zvýšenie pečeňových transamináz. Nesmú ho užívať pacienti alergickí na avokádo, sóju a arašidy³⁵.

Dávkovanie: ASU sa užíva denne 300 mg tri až šesť mesiacov.

Priaznivý symptomatický účinok SYSADOA, ktorý sa prejavuje znížením bolesti a zlepšením funkcie bol dokázaný rôznymi klinickými štúdiami. Tento účinok pretrváva aj po prerušení liečby (long acting), nemusí ísť o oneskorený účinok (slow acting) ako sa predpokladalo v minulosti.

Mechanizmus účinku SYSADOA nie je rovnaký. Nesúvisí s útlmom cyklooxygenázy, protizápalový efekt je podmienený iným mechanizmom, napr. inhibíciou kyslíkových radikálov pri glukosaminsulfátach. Všetky SYSADOA sú vysoko chondrotrópne, priaznivo ovplyvňujú funkciu chondrocytov. Ovpľvnením metabolizmu chondrocytov je pri SYSADOACH pomalé, a preto sa predpokladá chorobu modifikujúci účinok. Na potvrdenie tohto predpokladu sú potrebné dlhodobé, minimálne 3-ročné štúdie, pri ktorých by bolo možné sledovať ovplyvnenie zúženia chrupky pri OA.

NOVÉ MOŽNOSTI LIEČBY OA

Kolchicín

Ide o protizápalový liek, ktorý je vysoko účinný pri dne, hlavne pri akútnom dnovom záchvate. U niektorých pacientov s gonartrózou boli v synoviálnej tekutine nájdené kryštáliky pyrofosfátu vápenatého. V randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii bol podávaný kolchicín v malých dávkach (2x0,5 mg). Liečba kolchicínom bola štatisticky významne účinnejšia ako placebo a viedla k zníženiu súbežnej analgetickej medikácie (paracetamol).⁶

Antidepresíva

U pacientov s dlhodobými bolesťami pri OA sa zhoršuje depresia či úzkostné ladenie, preto sa užívajú aj analgeticky pôsobiace antidepresíva či anxiolytiká.

V r. 2011 bola publikovaná štúdia s duloxetínom. U pacientov so strednej silnou bolesťou bol k NSA pridaný duloxetín v dávke 60 – 120 mg a placebo. U pacientov s duloxetínom došlo k štatisticky významnému zníženiu bolesti, zlepšeniu funkcie (WOMAC) a celkovému hodnoteniu stavu pacientom. Častejšie sa vyskytovali NU (nauzea, suchosť v ústach, zápcha, únava).⁶

Biologická liečba

Pri niektorých reumatických zápalových chorobách sa využíva biologická liečba. Adalimumab bol podávaný pacientom s erozívnou OA. V 12-mesačnej štúdii bol podávaný adalimumab v štandardných dávkach (40 mg á 14 dní sc.). Po 12 mesiacoch táto liečba nevedla k zlepšeniu aktívnej OA (predpokladá vznik aspoň 1 novej erózie). Aktívna OA pretrvávala u 40 % pacientov na placebe, 26,7 % pacientov s adalimumabom⁶.

Ďalšou skúšanou monoklonálnou protilátkou je tanezumab – monoklonálna auto-protilátka proti nervovému rastovému faktoru. V otvorenej štúdii bol podávaný pri strednej ťažkej a ťažkej OA, bolo podaných 8 injekcií v 8 týždňových intervale. U pacientov došlo k zníženiu bolesti, zlepšeniu funkcie kolien, tolerancia bola dobrá⁶.

V ostatnej dobe boli podávané endogénne rastové faktory v krvných doštičkách, v podobe trombocytného koncentrátu i.a. V krátkodobých štúdiách sa zdá, že účinok je krátkodobý, pri dlhodobom dvojročnom sledovaní pacienti udávali zhoršenie. Lepšie výsledky boli u mladších jedincov a v začiatkových štádiách OA.

Stroncium ranelát

Stroncium ranelát (SrR) je v súčasnosti liek registrovaný na liečbu postmenopauzálnnej osteoporózy s dvojitým účinkom na kostný metabolizmus: blokuje zvýšenú oste-



PIASCLEDINE®300

avokádový a sójový nesaponifikovaný olej

-  **spomaľuje progresiu osteoartrózy ¹⁾**
-  **významne znižuje bolesť postihnutého kľbu ²⁾**
-  **významne zlepšuje funkčnosť postihnutého kľbu ²⁾**
-  **znižuje spotrebu NSAID ³⁾**
-  **jednoduché dávkovanie 1x denne 1 kapsula ⁴⁾**



... aktívna budúcnosť

SKRÁTENÝ SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

PIASCLEDINE®300 kapsuly • **Zloženie lieku:** sojové oleum insaponificabile 200 mg a avokádové oleum insaponificabile 100 mg v 1 kapsule. **Terapeutické indikácie:** Symptomatická liečba osteoartrózy. Podporná liečba parodontopatií. PIASCLEDINE®300 patrí do novej skupiny "SYSADOA" (symptomatické pomaly pôsobiace lieky pri osteoartróze), ktoré sú charakteristické pomalým nástupom účinku. Z tohto dôvodu môže byť na začiatku liečby lieku PIASCLEDINE®300 nevyhnutné predpísať NSAID a/alebo analgetiká. Pri nástupe účinku PIASCLEDINE®300 treba dávku NSAID alebo analgetika redukovať. **Dávkovanie a spôsob podávania:** 1 kapsula denne, počas jedla prehĺtnúť celú bez požuvania a zapíť dostatočným množstvom vody. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo i pomocné látky obsiahnuté v lieku. **Liekové a iné interakcie:** Nie sú známe. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Predklinické štúdie preukázali, že PIASCLEDINE®300 interferuje s implantačným procesom a/alebo veľmi skorým štádiom gravidity pri 750 mg/kg u potkanov. Nebol zaznamenaný účinok na fertilitu. PIASCLEDINE®300 nevykazoval teratogénne ani embryotoxické účinky, ale boli pozorované mierne modifikácie skeletu u potkanov pri 750 mg/kg a u králikov pri dávke 500 mg/kg. Účinok PIASCLEDINE®300 na dojčenie nebol hodnotený. Počas gravidity sa treba vyhnúť podávaniu PIASCLEDINE®300.

Užívanie lieku počas tehotenstva a dojčenia sa neodporúča. **Nežiaduce účinky:** Zriedkavé regurgitácie so zápachom tuku. Je možné tomu predísť, ak sa kapsula užíva počas jedla; zriedkavé prípady hypersenzitivity, veľmi zriedkavé prípady hepatálnych porúch vrátane zvýšenia pečenej enzýmov (transamináz, alkalického fosfatázy, bilirubínu a gama-glutamyl transpeptidázy), neznámej frekvencie: hnačka a epigastrická bolesť. **Farmakodynamické vlastnosti:** Mechanizmus účinku nezmydeliteľného sójového a avokádového oleja (ASU) boli hodnotené v in vitro a in vivo štúdiách v liečbe osteoartrózy (OA). Štúdie preukázali nasledovné účinky: - ASU zvyšuje tvorbu kolagénu artikulárnymi chondrocytmi a znižuje produkciu IL1 chondrocytmi. - ASU zvyšuje expresiu PAI-1 (frakcie inhibujúcej plazminový aktívator vzťahujúci sa na lézie chrupavky pri OA). - ASU zvyšuje expresiu transformujúceho rastového faktora β (TGF β) v chondrocytoch hovädzieho dobytku. Ako je známe, tento účinok má anabolické účinky na chrupavku. Všetky tieto základné vlastnosti navodzujú predpoklad, že ASU pravdepodobne spúšťa TGF β sprostredkovaný proces opravy extracelulárnej matrix v kľbovej chrupavke. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Laboratoires Expanscience, Courbevoie Cedex, Francúzsko. **Dátum registrácie:** 13. 04. 2004 **Dátum poslednej revízie textu:** marec 2010. Liek je viazaný na lekárske predpis. Pred predpísaním si pozorne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC). Určené pre odbornú verejnosť.

LITERATÚRA:

- 1) M. Lequesne et al. „Structural Effect of Avocado/Soybean Unsaponifiables on Joint Space Loss in Osteoarthritis of the Hip“, Arthritis Care & Research 2002
- 2) E. Mahau et al. „Symptomatic Efficacy of Avocado/Soybean Unsaponifiables in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee and Hip“, Arthritis & Rheumatism 1998
- 3) F. Blotman et al. „Efficacy and Safety of Avocado/Soybean Unsaponifiables in the Treatment of Symptomatic Osteoarthritis of the Knee and the Hip“, Revue du Rhumatisme, English Edition 1997
- 4) SPC Piascledine



Office: Júnová 33, 831 01 Bratislava 3, SR
tel.: 02/5920 7320, fax: 02/5920 7384
e-mail: office@cs-pharma.sk
www.csc-pharma.sk



oresorpciu, stimuluje kostnú formáciu, čím výrazne a dlhodobo znižuje riziko osteoporotických zlomení.

Stroncium ranelát podporuje syntézu proteoglykánov chondrocytmi; predpokladá sa preto, že SrR by mohol priamo ovplyvniť aj metabolizmus chrupky.

Pri preklinických štúdiách inhiboval resorpciu subchondrálnej kosti a stimuloval formáciu matrix chrupky³ v normálnych aj osteoartrótických ľudských chondrocytoch. Trojročná liečba SrR zmiernila rádiologickú progresiu pri OA chrbtice a došlo k zmierňovaniu bolesti chrbta.

V trojročnej medzinárodnej randomizovanej štúdii bol sledovaný efekt SrR pri gonartróze (SEKOIA). V skupine pacientov s SrR došlo k menšiemu zúženiu kĺbovej štrbiny oproti placebo (-0,23 ± 0,56 mm pri dávke 1 g/deň a -0,27 ± 0,63 mm pri dávke 2g/deň). Zároveň bolo popísané zlepšenie WOMAC skóre a zníženie bolesti (p = 0,045 a 0,028).

SrR stimuluje formáciu matrix in vitro, vplýva na rovnováhu medzi formáciou a resorpciou chondrocytov, priamo ovplyvňuje syntézu proteoglykánov. In vitro môže znížiť rezorpciu subchondrálnej kosti cez OPG/RANKL cestu v subchondrálnej osteoblastoch. Efektom na subchondrálnu kosť môže priamo ovplyvniť progresiu osteoartrózy. Bol popísaný symptomatický aj štruktúru modifikujúci efekt³⁶. Liečba OA musí byť komplexná, dlhodobá a vyžaduje si spoluprácu pacienta a interdisciplinárny prístup lekárov – spoluprácu reumatológa, ortopéda, fyziatra, praktického lekára i ďalších odborných lekárov.

LITERATÚRA

1. Olejárová M.: Symptomatické pomaly pôsobiace látky osteoartrózy, Farmakoterapie, suppl.2, 2008, 91-95.
2. Pavelka K. a kol.: Symptomatické pomaly pôsobiace látky u OA. In: Farmakoterapie revmatických ochorení, s. 359-371
3. Müller-Faßbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage, 1994; 2, 61-69
4. Pavelka K, Gatterová J, Olejárová M, Macháček S a spol.: Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. Arh Intern Med; 2002, 162: 2113-2123
5. Reginster JY, Deroosing R, Rovati LC a spol.: Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled trial. Lancet; 2001, 357, p.251-256
6. Olejárová M: Současné možnosti léčby osteoartrózy. Acta medica, 2012, 4, s. 36-41
7. Rovati LC: The clinical profile of glucosamine sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis current data and perspectives. Osteoarthritis Cartilage, 1997, 5 (Suppl. A): 72.
8. Rahme E, Barkun A, Nedjar H et al.: Hospitalization for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among elderly in Quebec. Canada Am J Gastroenterol, 2008, 103, s. 872-882.
9. Verbruggen G., Goemaers S., Veys E. Chondroitin sulfate: S/DMAOD (structure/disease modifying anti-osteoarthritic drug) in treatment of finger joint OA. Osteoarthritis Cartilage; 1998, 6, Suppl. 37-38
10. Uebelhardt D, Thomas EJMA, Parke-Davis D, Chandraia AA et al. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. Osteoarthritis Cartilage 1998; 6, Suppl A: 39-46
11. Ronca F., Palmieri L., Panninci P.: Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. Osteoarthritis Cartilage; 1998, 6, Suppl. 114-121
12. Pavelka K. Symptomatická léčba osteoartrózy: paracetamol nebo nesteroidní antirevmatika? Čes Revmatol 2004; 12: 14-19.
13. Pavelka K., Manopulo R., Busci L.: Double blind, dose-effect study of oral chondroitin 4,6 sulphate 1200 mg, 800mg, 200 mg and placebo in the treatment of knee osteoarthritis- Litera Rheumatologica, 1999, EULAR, Zurich, , 21-30.
14. Bjordal JM, Ljungren AE, Klovning A et al.: Non-steroidal antiinflammatory drugs, including cyclooxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. BMJ, 2004, 329. s.1317-1320
15. Pavelka K.: Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu osteoartrózy kolenních, kyčelních a ručních kloubů, Čes Revmatol, 20, 2012, 3, s. 95-114
16. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G et al.: OARSI recommendation for management of hip and knee osteoarthritis. Part II. OARSI evidence based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartil, 2008, 16, s. 137-162
17. Chan FK, Wong VW, Suen BY et al.: Combination of cyclo-oxygenase-2 inhibitor and proton-pump inhibitor for preventive of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: A double-blind randomised trial. Lancet, 2007, 369, s.1621-1626
18. Listrat V, Ayral X, Patarnello F, et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage 1997; 5: 153-160
19. Dougados M., Nguyen M., Bersah L et al. Evaluation of the structural (radiological) effect of diacerhein in osteoarthritis of the hip: a 3 year; placebo controlled study. Osteoarthritis Cartilage 1999; /Suppl/: A31
20. Henrotin YE, Deberg MA, Crielard JM a kol.: Avocado/soyabean unsaponifiables prevent the inhibitory effect of osteoarthritic subchondral osteoblasts on aggrecan and type II collagen synthesis by chondrocytes. J Rheumatol 2006, 33, 1668-1678.
21. Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E et al.: Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double-blind trial. Clin ther 1991, 13., s. 383-396
22. Rovati LC: The clinical profile of glucosamine sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis: current data and perspectives (abstract). Osteoarthritis Cartilage; 1997, 5 (Suppl), 72
23. Clegg D, Reda DJ, Harris CL et al.: Glucosamine, chondroitine sulphate and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N engl J Med, 2006, 354, s. 795-808
24. Pavelka K, Gatterová J, Olejárová M et al.: Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee osteoarthritis. Arch Intern Med, 2002, 162, s. 2113-2123.
25. Ghosh P: The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: interaction with cells, cartilage and components of synovial fluid. Clin Exp Rheumatol, 1994, 12, s. 85-87
26. Reichenbach S, Blank Rutjes AW et al.: Hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and metaanalysis. Arthritis Rheum, 2007, 57, s. 1410-1408.
27. Boumediene K., Felisaz N., Bogdanowicz P a kol.: Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor beta 1 and beta 2 in cultured articular chondrocytes. Arthritis Rheum, 1999, 42, 148-156.
28. Mazieres B, Tempesta C, Tiechard M et al: Pathologic and biochemical effect of a lipidic avocado and soya extract on an experimental post-traumatic model of OA, Osteoarthritis Cartilage, 1993, 1:43
29. Kawcak CE, Frisbie DD, McIlwraith CW a kol.: Evaluation of avocado and soybean unsaponifiable extract for treatment of horses with experimentally induced osteoarthritis. Am J Vet res, 2007, 68, 598-604.
30. Blotman F., Maheu E., Wulvik A a kol.: Midterm efficacy and safety of avocado and soya unsaponifiables (ASU) in the treatment of knee and hip osteoarthritis: result of a three-month prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel groups, multicenter clinical trial. Rev Rheum Engl Ed, 1997, 64, 825-834
31. Appelboom T., Schuermans J., Verbruggen G a kol.: Symptoms modifying effect of avocado/soybeans unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study. Scand J Rheumatol, 2001, 30- 242-7.
32. Pavelka K., Trnavský J.: Terapie osteoartrózy, Čes Rheumatol, 1999, 1, 7, 22-33.
33. Lequesne M, Méry C, Samson M a kol.: Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Scan J Rheumatol, 1987, 65, suppl., 85-89
34. Christiansen R, Bartels EM, Astrup A a kol.: Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials, Osteoarthritis Cartilage 2008, 16, 399-408
35. Lequesne M., Maheu E., Cadet Ch. a kol.: Structural Effect of Avocado/Soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip., Arthritis Rheum, 2002, 47, 50-58
36. Reginster J-Y, Badurski J., Bellamy N et al.: Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomized placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis, 2013, 72, s.19-186.

Condrosulf®

800 mg chondroitín sulfátu



ZOTRVANIE V POHYBE

LIEK NA LIEČBU OSTEOARTRÓZY

**SPOMAĽUJE PRIEBEH
OCHORENIA A TLMÍ
SYMPTÓMY**



Skrátený súhrn charakteristických vlastností lieku Condrosulf®:

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:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku, gravidita a laktácia. **Osobitné upozornenia:** V prípade súčasného užívania analgetík pravidelne zvažovať ich dávkovanie. Condrosulf 800 mg gra obsahuje farbivo oranžovú žiľ a sorbitol (nesmú užívať pacienti s intoleranciou fruktózy). **Nežiaduce účinky:** žalúdočné alebo črevné ťažkosti (vracanie,

zápcha) bez potreby prerušenia liečby, zriedka alergické reakcie, pri nedostatočnosti obličiek alebo srdca sa môžu vyskytnúť opuchy alebo zadržiavanie vody. **Interakcie:** nie sú známe. **Dostupné liekové formy:** kapsula (400 mg chondroitín sulfátu), granulát a tablety (800 mg chondroitín sulfátu). **Dávkovanie:** Condrosulf kapsuly – 2 kapsuly 1x denne; Condrosulf tablety – 1 tableta 1x denne; Condrosulf granulát – 1 vrecko 1x denne. **Spôsob výdaja lieku:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. **Posledná re-vízia textu:** február 2013.