

Súčasn^é možnosti liečby osteoartrózy

J. Lukáč, O. Lukáčová, J. Rovenský

Súhrn:

Osteoartróza je najčastejšie ochorenie kĺbov a chrbtice. Ide o heterológne ochorenie, ktoré môže mať rôznu príčinu, lokalizáciu, stupeň postihnutia a priebeh. Preto pred zavedením liečby je potrebné OA správne diagnostikovať, posúdiť jej príčiny, stupeň morfológických zmien, funkčného postihnutia a definovať prognostické a rizikové faktory.

Liečba osteoartrózy má byť komplexná a má využívať nefarmakologické, farmakologické a prípadne i operačné postupy. Súčasťou nefarmakologickej liečby je poučenie pacienta, režimové opatrenia, používanie ortopedických pomôcok, pravidelný liečebný telocvik a fyzikálna liečba. Farmakologická liečba využíva symptomatické lieky s rýchlym ale krátkodobým účinkom (nesteroidové antiloflogistiká, analgetiká a intraartikulárne glukokortikoidy) a symptomaticky pomaly pôsobiace lieky (SYSADOA). Podľa výsledkov dlhodobých kontrolovaných štúdií majú niektoré lieky zo skupiny SYSADOA štruktúru modifikujúci účinok na kĺbovú chrupku.

Kľúčové slová:

osteoartróza – režimové opatrenia – nesteroidné antiloflogistiká – SYSADOA

Summary:

Osteoarthritis is the most common disease of joints and the spine. It is a heterologous disease, which can have various causes, locations, degrees of affection and courses of disease. Therefore it is necessary to properly diagnose OA, to examine its causes, degree of morphological changes, degree of functional impairment and to define prognostic and risk factors before the start of the treatment.

Treatment of osteoarthritis should be complex and should use non-pharmacological, pharmacological and optionally surgical procedures. The part of the non-pharmacological treatment is instruction to patients, regimen measures, use of orthopaedic aids, regular medical exercise and physiotherapy. The pharmacological treatment uses symptomatic drugs with rapid but short-term effect (non-steroidal anti-inflammatory drugs, analgetics and intraarticular glucocorticoids) and symptomatic slow-acting drugs (SYSADOA). The results of long-term controlled studies demonstrate that some drugs of the SYSADOA group have a structure modifying effect on joint cartilage.

Key words:

osteoarthritis – regimen measures – non-steroidal anti-inflammatory – SYSADOA

ÚVOD

Osteoartróza (OA) je vzhľadom na vysokú prevalenciu choroby - až 15 % populácie medicínskym a socioekonomickým problémom [1]. Jej výskyt stúpa s vekom najzávažnejšou formou OA je gonartróza a koxartróza. Liečba OA musí byť komplexná, dlhodobá a vyžaduje si spoluprácu pacienta a zo strany lekárov interdisciplinárny prístup - spoluprácu reumatológa, ortopéda, fyziatra, praktického lekára i ďalších odborných lekárov. Rozdeľuje sa na nefarmakologickú, medikamentóznú a chirurgickú (obr 1).

Predpokladom správnej liečby je:

- správne a včas stanoviť diagnózu, vylúčiť iné reumatické ochorenie
- klasifikovať OA podľa počtu postihnutých kĺbov, odlíšiť primárnu alebo sekundárnu OA
- posúdiť pokročilosť morfológických zmien a stupeň progresie

- vyhodnotiť funkčnú spôsobilosť (napr. dotazník WOMAC, Lequesneov index) a subjektívne ťažkosti pacienta
- pátrať po ďalších chorobách a súčasne užívaných liekoch, ktoré by mohli byť kontraindikáciou farmakologickej, nefarmakologickej liečby alebo by mohli vyvolávať interakcie s antireumatikami.

Cieľom liečby OA je:

- spomaliť progresiu choroby
- zmierniť bolesti
- potlačiť zápal
- odstrániť rizikové faktory
- zachovať a zlepšiť kvalitu života

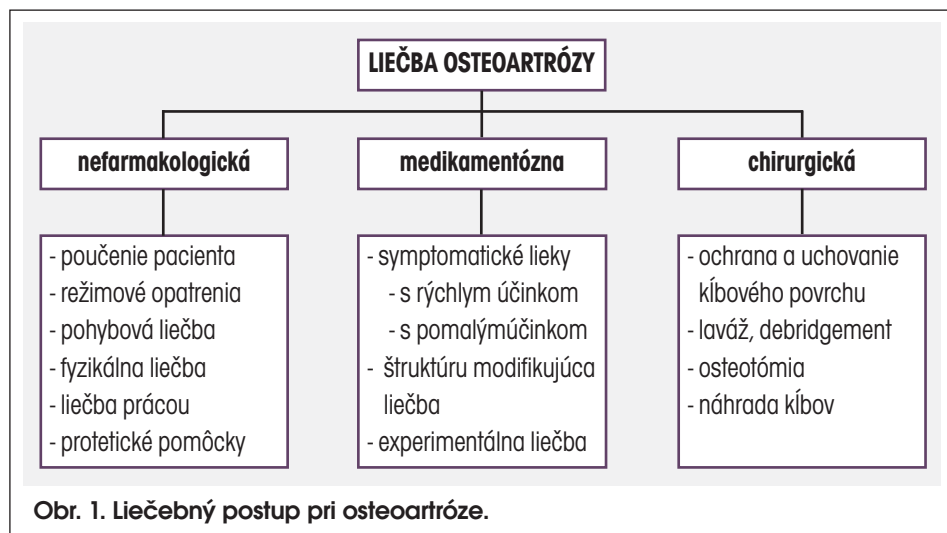
NEFARMAKOLOGICKÁ LIEČBA

Liečba u pacientov s OA sa začína nefarmakologickými liečebnými postupmi a v prípade jej nedostatočného efektu alebo výrazných bolestivých symptómov sa kombinuje s farmakoterapiou (obr. 2). Nefar-

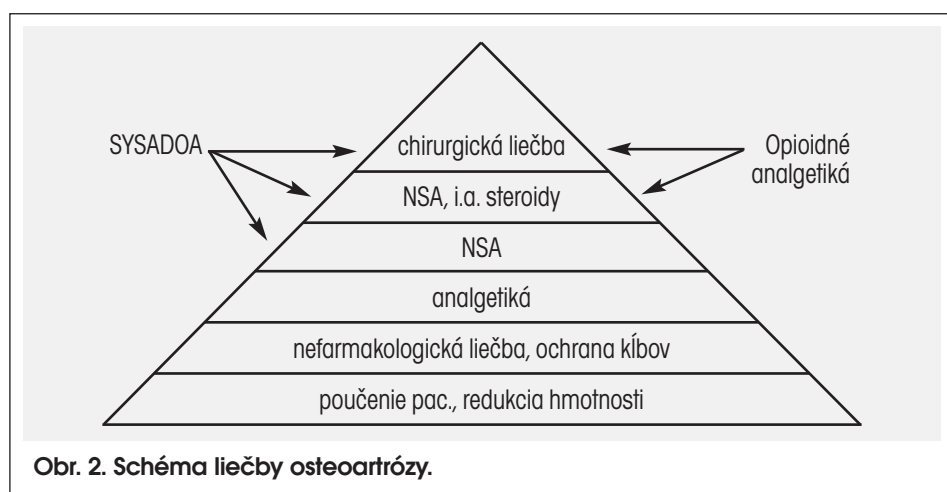
makologická liečba musí byť individuálna a dlhodobá.

1. Poučenie pacienta.

Pacientovi treba vysvetliť príčiny a podstatu choroby a získať ho pre spoluprácu pri dodržiavaní opatrení denného režimu, pri pravidelnom cvičení a správnej životospráve. Redukcia hmotnosti prináša úľavu od bolesti a zlepšenie funkčného stavu najmä u pacientov s gonartrózou. Dôležité je používanie ortopedických pomôcok, šetrenie váhonosných kĺbov a chrbtice pred nadmerným zaťažením. Lekár má upozorniť pacienta na vhodné fyzické aktivity (pravidelné cvičenie, plávanie, bicyklovanie) a vystríhať ho pred nevhodným zaťažením: dlhodobá chôdza po nerovnom teréne, dlhé státie na jednom mieste, nosenie ťažkých predmetov, ťažká fyzická práca v stereotypnej alebo nepriaznivej polohe (kľáčanie, drep), silové a doskokové športy.



Obr. 1. Liečebný postup pri osteoartróze.



Obr. 2. Schéma liečby osteoartrózy.

2. Pohybová liečba

Svaly dolných končatín tlmia nárazy a stabilizujú veľké kĺby. Svalová atrofia zhoršuje kĺbové zaťaženie tým, že sa oslabuje tlmenie nárazov a prispieva tak k poškodeniu kĺba. Pri gonartróze koreluje atrofia štvorhlavého svalu s obmedzením funkcie kolena výraznejšie ako s röntgenologickými zmenami. Správne zameraný liečebný telocvik zlepšuje funkciu postihnutých kĺbov, zväčšuje svalovú silu, upravuje svalovú nerovnováhu a nesprávne pohybové stereotypy. Aeróbne cvičenie zvyšuje svalovú silu, dychovú kapacitu a je vhodné na zníženie hmotnosti a zlepšuje celkovú kondíciu. Účinné sú izometrické aj izotonické cviky. Kontraktúry, ktoré zhoršujú funkciu a zvyšujú bolestivosť možno ovplyvniť polohovaním a strečkovými cvikmi. Vhodné je bicyklovanie, plávanie, cvičenie v bazéne a individuálny telocvik. Tonizácia svalstva príslušného k poškodeným kĺbom - napr. štvorhlavého svalu stehna pri gonartróze a gluteálneho svalstva pri

koxartróze - vedie k zmierneniu bolesti a zlepšuje svalovú silu, čo sa priaznivo prejaví pri vstávaní zo stoličky a chôdzi po schodoch. Degeneratívne zmeny na chrbtici si vyžadujú posilňovanie a udržanie rovnovážneho stavu medzi svalmi brušnej steny, vzpriamovačmi trupu, ramenného a bedrového pletenca. Klasická a reflexná masáž uvoľňuje svalové spazmy a spolu s cvičením upravuje svalovú dysbalanciu.

3. Fyzikálna liečba

Fyzikálna liečba (diatermia, ultrazvuk, TENS) umožňuje prehrievanie postihnutých štruktúr, zlepšuje lokálny metabolizmus, ale má iba podporný význam a nenahradí liečebný telocvik a balneoprocédúry [2]. Dvojito zaslepé štúdio potvrdili analgetické účinky transkutánnej elektroneurostimulácie (TENS). Diatermia má u časti pacientov vplyv na bolesť a funkciu kolena pri OA. Laseroterapia má čiastočný analgetický efekt a priaznivo ovplyvňuje funkčnú schopnosť kĺbov. Magnetoterapia

u viac ako tretiny pacientov s OA zmiernuje bolesť. Akupunktúra môže mať analgetický účinok, ale pri pokročilých formách OA nebýva účinná. Termoterapia má krátkodobý analgetický účinok je vhodná u pacientov v kľudovom štádiu - bez synovitídy. Používajú sa vlhké alebo suché zábaly, termosáčky, parafínové zábaly, teplé kúpele, aplikácia bahna alebo rašeliny. Teplo uvoľňuje svalové spazmy, zvyšuje elasticitu kolagénu a tým zväčšuje rozsah pohybu kĺba.

Kryoterapia sa podáva pri aktivovanej artróze (iritačnej synovitíde) alebo po namáhavom cvičení. Aplikuje sa pomocou chladivých zábalov alebo kryosáčkov.

Balneoterapia - najmä cvičenie v bazéne - umožňuje pohyb v odľahčení a prehrievanie artikulárnych a periartikulárnych štruktúr. Je vhodná pri stabilizovanej artróze.

4. Protetická liečba

Protetické pomôcky stabilizujú kĺb, obmedzujú nekoordinované pohyby v kĺbe, korigujú nesprávne postavenie kĺbov (varozitu, valgozitu, pokles klenby nohy). Pri postihnutí váhonosných kĺbov a chrbtice je potrebné odľahčovanie postihnutých kĺbov. Používanie francúzskej barle na opačnej strane, ako je poškodený kĺb, redukuje tlak v kĺbe až o 50 %. Pri instabilite kĺbov (napr. varozita, alebo valgozita kolien) sú indikované ortézy. Nerovnaká dĺžka končatín sa koriguje podpätkami. Plochnošie si vyžaduje ortopedické vložky, pri artrotických zmenách s defiguráciou kĺbov nohy a členkov je indikovaná ortopedická obuv.

FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA

Farmakologická liečba sa zavádza:

- keď nefarmakologické postupy nie sú dostatočne účinné
- v prípade iritačnej synovitídy
- pri bolestivých príznakoch.

V liečbe OA sa používajú symptomaticky pôsobiace lieky na osteoartrózu - SADOA (symptomatic acting drugs of osteoarthritis). Rozdeľujú sa na lieky s rýchlym nástupom účinku - SYRADOA (symptomatic rapid acting drugs of osteoarthritis) a lieky s pomaly nastupujúcim účinkom SYSADOA (symptomatic slow acting drugs of osteoarthritis). V súčasnosti sú dôkazy o tom, že niektoré SYSADOA (glukózamínsulfát, chondro-

itínsulfát, kys. hyalurónová, diacereín) spomaľujú, dokonca zastavujú deštrukciu kĺbovej chrupky pri OA a možno ich považovať za štruktúru modifikujúce lieky (tab. 1).

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. Neopioidné analgetiká

Hlavným predstaviteľom tejto skupiny je paracetamol, patria sem i nízke dávky salicylátov a metamizol. Nemajú protizápalový účinok, ich výhodou je nízky výskyt nežiaducich gastrointestinálnych účinkov a nízka cena.

Paracetamol by mal byť liekom prvej voľby pri OA [3], ale u pacientov s výraznejšou bolesťovosťou a iritačnou synovitídou sú spravidla prvým alternatívnym liekom nesteroidové antiflogistiká [4]. Zatiaľ čo v jednej zo štúdií sa nezistil rozdiel v účinnosti medzi paracetamolom a ibuprofénom [5], novšie štúdie preukázali vyššiu účinnosť NSA- najmä u chorých s výraznejšími algickými prejavmi [6]. Napriek tomu až 40 % pacientov považuje paracetamol za rovnako účinný ako NSA. Výskyt subjektívnych gastrointestinálnych NÚ (dyspepsie, bolesti brucha) je po paracetamole v dávke vyššej ako 2,5 g denne zrovnateľný s NSA, dôležité však je, že endoskopická štúdia nepreukázala vyšší výskyt vredov a ich komplikácií pri užívaní paracetamolu [7]. Okrem toho má paracetamol výhodný pomer cena/riziko/účinnosť. U pacientov s dostatočnou účinnosťou paracetamolu nie je nutné prechádzať na podávanie NSA [8].

2. Nesteroidové antiflogistiká

NSA 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.

Rozdelenie NSA.

Nesteroidové antiflogistiká sa rozdeľujú 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 - karkoxylových kyselín. Výnimku tvorí nabumetón, ktorý nemá charakter kyseliny.

Podľa plazmatického eliminačného polčasu sa rozdeľujú na:

- NSA s krátkym plazmatickým eliminačným polčasom - do 6 hodín - sú napríklad: diklofenak ibuprofén, ketoprofén, flurbiprofén
- NSA s dlhým biologickým polčasom - viac ako 12 hodín: naproxén, piroxikam, meloxicam, celecoxib, valdecoxib.

Podľa pomeru inhibície COX-1 a COX-2 na:

- neselektívne NSA, ktoré inhibujú rovnako COX-1 aj COX-2 - sú to všetky používané NSA
- preferenčné inhibítory COX-2: meloxicam, nimesulid, etodolak
- špecifické inhibítory COX2: celecoxib, rofekoxib, valdecoxib, parecoxib, etorikoxib.

Účinnosť NSA je veľmi podobná, väčšie rozdiely sú vo výskyte nežiaducich účinkov. Podľa výsledkov metaanalýzy až 84 % zrovnávacích štúdií nezistilo významné rozdiely medzi jednotlivými NSA ale 41 % štúdií preukázalo rozdiely vo výskyte nežiaducich účinkov [9].

Mechanizmus účinku

Hlavný mechanizmus účinku NSA je inhibícia enzýmu cyklooxygenázy (COX). Tým sa blokuje tvorba prostaglandínov. Cyklooxygenáza sa vyskytuje v dvoch izoformách COX-1 a COX-2. COX-1 je konštitutívna a je zodpovedná za syntézu prostaglandínov, ktoré zabezpečujú fyziologické funkcie trombocytov, gastrointestinálneho traktu a obličiek. COX-2 je indukovateľná, vzniká v mieste zápalu, v poškodených tkanivách a sprostredkuje syntézu prozápalových prostaglandínov. Má však i niektoré fyziologické účinky v obličkách centrálnom nervovom systéme a ženskom urogenitálnom trakte. Účinok NSA je však komplexný a okrem inhibície COX sa uplatňujú aj iné mechanizmy účinku (tab. 2)

Blokádou COX-2 NSA inhibujú tvorbu prostaglandínov (PG), ktoré sa uplatňujú v patogenéze zápalu a tvorby bolestivých vzruchov. Inhibícia COX-1 sa spája s výskytom nežiaducich účinkov. Analgetický účinok NSA sa uplatňuje na periférii

Tab. 1. Medikamentózna liečba osteoartrózy.

A. Symptomatické lieky

- s krátkodobým rýchlo nastupujúcim účinkom
nesteroidové antiflogistiká
analgetiká
intraartikulárne glukokortikoidy
lokálna liečba
- s dlhodobým pomaly nastupujúcim účinkom
glukozamínsulfát,
chondroitínsulfát,
kyselina hyalurónová,
diacereín
ASU (výťažok z avokádového a sójového oleja)

B. Štruktúru modifikujúce lieky

C. experimentálna liečba

Tab. 2. Mechanizmus účinku NSA.

- inhibícia syntézy prostaglandínov (inhibícia COX)
- inhibícia syntézy cytokínov, leukotriénov,
- blokáda membránových enzýmov (NADPH-oxidáza leukocytov, fosfolipáza C makrofágov)
- blokáda oxidačnej fosforylácie v mitochondriách,
- inhibícia uvoľnenia lyzozómových enzýmov
- blokáda superoxidových radikálov
- inhibícia aktivity polymorfonukleárov
- inhibícia syntézy indukovateľného NO-syntézy

tým, že inhibíciou syntézy PG sa znižuje dráždenie nociceptorov a spinálnych synaptických zakončení. Antiedematózne pôsobenie znižuje dráždenie mechanoreceptorov tlakom a ťahom. NSA nie sú vhodné na tlmenie neuropatickej bolesti. Analgetický účinok NSA nastupuje niekoľko minút až hodín po užití lieku, protizápalový po 7 až 14 dňoch pravidelného užívania. Niektoré NSA - najmä indometacín a kys. acetylosalicylová - majú katabolický vplyv na metabolizmus chrupky.

Gastrointestinálne nežiaduce účinky

Gastrointestinálne nežiaduce účinky sú pri liečbe NSA najčastejšie: udáva sa, že 30 až 50 % pacientov má dyspepsiu, 20 % chorých ulcerácie horného GIT a 1 % komplikácie vrodu (krvácanie a perforácia). Rizikové faktory NSA gastropatie sú uvedené v tab. 3 a toto riziko sa zvyšuje s vekom. Najvyššie riziko vzniku vrodu a jeho komplikácií (krvácanie, perforácia) - až 4,4násobné - majú spomedzi NSA neselektívne inhibítory COX-1 a COX-2 [10].

Táto skutočnosť núti hľadať možnosti na zníženie NÚ NSA na GIT:

- kombinácia NSA s analógom PGE2 - misoprostolom, kombinácia NSA s inhibítormi protónovej pumpy; táto kombinácia znižuje riziko recidívy peptických vredov, ale nezabraňuje tvorbe lézií v distálnych častiach tráviaceho traktu
- enterosolventné preparáty taktiež môžu spôsobovať slizničné lézie v tenkom čreve
- liekové formy vo forme injekcií a čapíkov; tieto liekové formy nepôsobia priamo na sliznicu žalúdka a dvanástnika, ale nezabránia systémovým NÚ vyvolaným inhibíciou COX-1.
- nitro-deriváty: oxid dusnatý (NO) viazaný na molekulu účinnej látky (nitroflurbiprofén, nitrofenak)
- NSA viazané na cyklodextrín. Štandardné NSA majú kryštalickú štruktúru, ale naviazaním jednej molekuly NSA na jednu molekulu beta-cyklodextrínu sa výrazne sa zrýchli absorpcia, nástup účinku lieku a skráti sa doba kontaktu so žalúdočnou sliznicou. Tým sa dosiahne aj nižší výskyt žalúdočných lézií a zlepši tolerancia po perorálnom podaní. V súčasnosti je k dispozícii preparát piroxikam-beta cyklodextrín (Flamexin®). Túto technológiu objavili Cram, Federsen, Lehn a ich objav bol ocenený Nobelovou cenou.

NSA s preferenčnou inhibíciou COX-2

Majú preukázane nižší výskyt NÚ na GIT. Meloxicam sa v štádiu dekompenzovanej OA podáva v dávke 7,5 až 15 mg denne, nimesulid v dávke 2x 100 mg.

Špecifické inhibítory COX-2

In vivo špecificky inhibujú COX-2, neovplyvňujú aktivitu COX-1 a majú preto významne nižší výskyt NÚ na GIT, pričom ich analgetický a antiflogistický účinok je zrovnateľný s neselektívnymi NSA. Tieto výsledky priniesli už prvé štúdie s celecoxibom [11] aj rofekoxibom [12]. V štúdií VIGOR [12] sa u pacientov užívajúcich rofekoxib zistil významne vyšší výskyt kardiovaskulárnych príhod. Zvýšené riziko kardiovaskulárnych príhod sa potvrdilo i v ďalších štúdiách, preto farmaceutická spoločnosť MSD v r. 2004 dobrovoľne stiahla rofekoxib zo svetového trhu. Pri

užívaní celecoxibu sa zvýšené riziko kardiovaskulárnych komplikácií nezistilo [13].

V súčasnosti sú k dispozícii špecifické inhibítory COX-2 2. generácie - valdecoxib, jeho parenterálna forma parecoxib a etorikoxib. Aj u týchto špecifických inhibítorov COX-2 sa preukázal významne nižší výskyt gastroduodenálnych vredov [14]. Výskyt kardiovaskulárnych a renálnych nežiaducich účinkov špecifických inhibítorov COX-2 je zrovnateľný s neselektívnymi NSA. Celecoxib sa pri OA podáva v dávke 200 mg denne, valdecoxib (Bextra) v dávke 10 mg denne, maximálne 20 mg denne.

Špecifické inhibítory COX-2 majú indikačné a preskribčné obmedzenia. Sú indikované u pacientov s OA a reumatoidnou artritídou užívajúcich glukokortikoidy, antikoagulantia a majú anamnézu gastrofibroskopicky verifikovaného vredu v ostatných 5 rokoch. Ich nevýhodou je pomerne vysoká cena, ale ak sa zohľadní liečba GIT komplikácií u rizikových skupín pacientov a starších osôb, je ich podávanie ekonomicky výhodné.

3. Opioidné analgetiká

Slabé opioidy - dihydrokodeín, oxykodón, propoxyfén a tramadol - sa využívajú pri liečbe bolestivých exacerbácií OA. Sú vhodné na krátkodobú liečbu akútnych bolestivých stavov, na tlmenie stredne silných bolestí a v prípadoch, ak sú NSA kontraindikované.

Tramadol je centrálné pôsobiace analgetikum, je vhodný na liečbu chronickej nenádorovej bolesti. Okrem slabšej interakcie s receptorom pôsobí aj na zostupné monoaminergné dráhy, podáva sa v dávke 100 až 200 mg denne. Jeho účinnosť je zrovnateľná s diklofenakom [15]. Môže sa podávať ako monoterapia, kombinovať s paracetamolom alebo s NSA. Dihydrokodeín sa podáva v dávke 60 až 120 mg denne.

4. Lokálna transdermálna liečba

Je vhodná v počiatočných štádiách OA, pri postihnutí periartikulárnych štruktúr a kĺbov uložených pod povrchom kože (drobné kĺby rúk, kolená, členky). Najčastejšou indikáciou lokálne podávaných preparátov je mimokĺbový reumatizmus, menej účinné sú pri zápalových reumatických chorobách.

Výhodou topickej liečby je nízky výskyt nežiaducich účinkov. Pri transdermálnej

Tab. 3. Rizikové faktory nežiaducich účinkov a nesteroidových antiflogistik na GIT

- kombinácie viacerých NSA
- vysoké dávky a dlhodobé užívanie NSA
- vek > 60 rokov
- anamnéza gastropatie
- zníženie renálnych funkcií (hypertenzia, edém)
- kombinácia s glukokortikoidmi, antikoagulantiami antiagreganciami
- ženské pohlavie
- hypalbuminémia
- infekcia *Helicobacter pylori*
- alkohol, fajčenie, káva

Tab. 4. Lieky s pomalým nástupom účinku (SYSADOA) (Symphomatic slow acting drugs of osteoarthritis)

1. Zmierňujú bolesť a zlepšujú funkciu kĺba.
2. Účinkujú po 2 až 4 týždňoch liečby a ich účinok trvá > 2 mes. po ich vysadení.
3. Nepôsobia prostredníctvom inhibície cyklooxygenázy 2.
4. Protizápalový účinok je vyvolaný inhibíciou prozápalových cytokínov, voľných radikálov kyselika, stimuláciou syntézy proteoglykánov, znížením aktivity proteolytických enzýmov
5. Nemajú závažné nežiaduce účinky.
6. Sú chondrotrpné, t.j. vychytávané v chrupke a priaznivo ovplyvňujú funkciu chondrocytov.
7. Priaznivo ovplyvňujú metabolizmus chondrocytov.
8. Štruktúru modifikujúci účinok sa predpokladá pri glukozamínsulfáte, chondroitínsulfáte, diacereíne a kys. hyalurónovej.

Tab. 5. Glukozamínsulfát - účinky na metabolizmus chrupky

Anabolický

- Substrát pre syntézu glykozaminoglykánov a následne proteoglykánov chondrocytmi
- Stimuluje kultúry ChC k syntéze proteoglykánov

Antikatabolický

- Inhibuje účinok katabolických enzýmov (stomelyzín kolagenáza, fosfolipáza A2 a agrekanáza)

Protizápalový

- Inhibuje tvorbu superoxidových radikálov
- Inhibuje aktivitu lyzozom. enzýmov
- Syntézu induovateľnej NO syntézy
- Znižuje IL1beta v syn. tekutine
- Neinhibuje syntézu prostaglandínov

liečbe sa využívajú dve skupiny liekov: NSA a iritanciá. NSA po lokálnej aplikácii prenikajú cez kožnú bariéru do podkožných tkanív (svaly, šľachy, fascie), ale aj do synóvie a synoviálnej tekutiny. Lokálne koncentrácie v cieľových tkanivách sú zrovnateľné s koncentraciami po perorálnom podaní NSA. Plazmatické koncentrácie lokálne podaných NSA sú nízke, a preto sa nevyskytujú systémové nežiaduce účinky vyvolané inhibíciou COX-2, ktoré sú časté po perorálnom podávaní NSA. Pre lokálnu liečbu sú z NSA najvhodnejšie fenamáty, diklofenak epolamín, indometacín ketoprofén.

Lokálne iritanciá (kapsaicín) je inhibítorom supstancie P. Substancia P sa uplatňuje v patogenéze vzniku a modulácie bolesti pri OA.

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 však iba 2 až 4 týždne. Najvýraznejší býva po prvej aplikácii. Pretože glukokortikoidy môžu mať katabolický vplyv na kĺbovú chrupku, odporúčajú sa maximálne 3 až 4 aplikácie do jedného kĺba ročne. Najčastejšie sa glukokortikoidy podávajú do kolenných kĺbov. V súčasnosti sa pre intraartikulárnu liečbu najčastejšie používa betametazón.

6. Radiačná synoviortéza

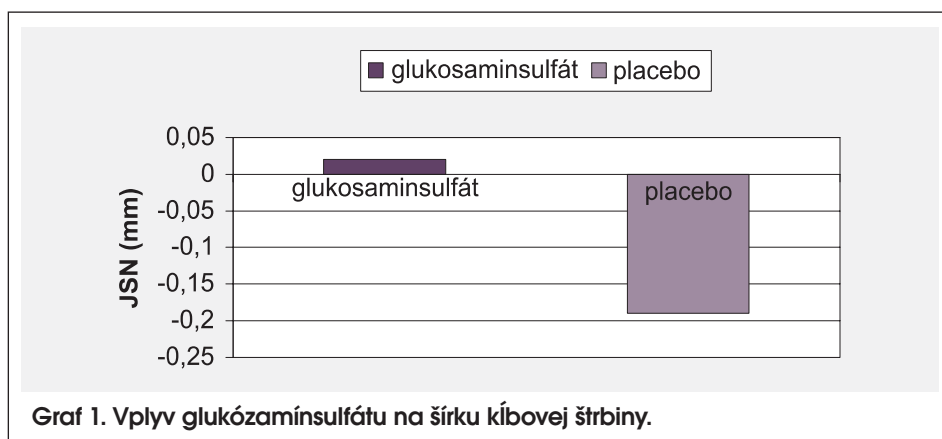
Je indikovaná pri recidivujúcom výpotku - ak je intraartikulárne podávanie glukokortikoidov neúčinné. Najčastejšie sa podáva Yttrium 90 do kolenných kĺbov. Pri OA je rádiosynoviortéza menej účinná ako pri zápalových reumatických chorobách.

II. Symptomaticky pomaly pôsobiace lieky na osteoartrózu

Tieto lieky majú rôznu chemickú štruktúru, líšia sa i mechanizmom účinku ale majú niektoré spoločné vlastnosti (tab 4).

1. Glukózamínsulfát

Glukózamínsulfát (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 glukozaminoglykanov



a následne do proteoglykanov. 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. Rádioaktívne značený glukozamín bol zistený v kĺbovej chrupke po perorálnom aj intravenóznom podaní. Mechanizmus účinku je uvedený v tab. 5.

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 g [16]. V porovnaní s piroxikamom jeho efekt pretrvával i niekoľko týždňov po ukončení liečby [17]. Dve randomizované, prospektívne, dvojito zaslepené štúdie proti placebo trvajúc 3 roky, preukázali spomalenie RTG progresie OA pri liečbe GS a tieto štúdie podporujú názor, že GS má štruktúru modifikujúci účinok [18,19]. Kritériom účinnosti liečby bolo porovnanie šírky štrbiny kolenného kĺba pred a po liečbe. U pacientov užívajúcich GS nedošlo v priebehu sledovania k významnému zúženiu kĺbovej štrbiny (graf 1).

Nežiaduce účinky - ojedinele sa môžu vyskytnúť mierne zažívacie ťažkosti alebo kožné reakcie. Dávkovanie - glukosamínsulfát sa podáva v dennej dávke 1,5 g počas 2 - 3 mesiacov, liečebná kúra sa opakuje 3x ročne.

2. Chondroitínsulfát

Chondroitínsulfát je makromolekula, ktorá je súčasťou kĺbovej chrupky. Chondroitínsulfát priaznivo ovplyvňuje metabolizmus chondrocytov, stimuluje syntézu proteoglykanov a kolagénu II, inhibuje aktivitu proteolytických enzýmov, migráciu leukocytov a uvoľňovanie lyzozómových enzý-

mov. Má tiež protizápalový účinok. Chondroitínsulfát v dvojito zaslepenej štúdií s placebom pri gonartróze a koxartróze, znižoval kľudovú bolestivosť, rannú stuhnutosť a algofunkčný index. Efekt pretrvával až 2 mesiace po ukončení liečby [21]. V dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdií sa u pacientov liečených chondroitínsulfátom zistilo spomalenie RTG progresie osteoartrózy drobných kĺbov rúk [21]. Chondroitínsulfát sa podáva v dávke 800 mg denne počas troch mesiacov, trojmesačné kúry liečby sa opakujú pravidelne po trojmesačných prestávkach.

3. Kyselina hyalurónová

Kyselina hyalurónová je makromolekulová látka, ktorá po intraartikulárnej aplikácii svojou viskozitou zlepšuje reologické vlastnosti synoviálnej tekutiny- tzv. viskosuplementácia. Okrem toho má i ďalšie účinky, ktorými priaznivo ovplyvňuje metabolizmus chrupky a synoviálnej blany. Kyselina hyalurónová je v kĺbovej dutine metabolizovaná za 4 až 5 dní po intraartikulárnom podaní, ale jej priaznivé účinky na metabolizmus chrupky pretrvávajú niekoľko týždňov. Kyselina hyalurónová ovplyvňuje bunky synoviálnej membrány, leukocyty a chondrocyty, stimuluje aktivitu chondrocytov k syntéze kyseliny hyalurónovej, proteoglykanov a stimuluje syntézu inhibítorov metaloproteináz. Inhibuje chemotaxiu, fagocytózu a proliferáciu leukocytov. Týmto mechanizmami sa uplatňuje jej protizápalový účinok. Po intraartikulárnej aplikácii sa preukázalo zlepšenie subjektívnych ťažkostí (zmiernenie bolesti) a pri artroskopickom hodnotení účinku kyseliny hyalurónovej sa dokázal aj priaznivý vplyv na štruktúrne zmeny chrupky [22]. Nežiaduce účinky: 10 - 20 % pacientov môže mať reakciu v mieste vpichu. V súčasnosti sú

k dispozícii preparáty s molekulovou hmotnosťou 500-730 kD (Hyalgan®), podáva sa 5 injekcií v týždňových intervaloch. Preparát s molekulovou hmotnosťou 6000 kD (Synvise®) sa podáva 3x v týždňových intervaloch. Liečba sa spravidla opakuje 1 – 2x ročne.

4. Diacereín

Diacereín je výťažok z rebarbory. Účinkuje tak, že inhibuje sekréciu interleukínu-1 (IL-1), fagocytózu leukocytov a tvorbu kyslíkových radikálov. Inhibuje syntézu metaloproteináz, kolagenáz, stromelyzínu, stimuluje syntézu proteoglykánov a kolagénu. Diacereín zmiernuje bolesti a zlepšuje Lequesneov index. Jeho účinok sa zjavuje po mesiaci užívania a pretrváva minimálne dva mesiace po ukončení liečby. Morfológické štúdie preukázali účinné spomalenie rontgenologickej progresie osteoartrózy [23]. Nežiaduce účinky: v začiatku liečby sa môže vyskytnúť redšia stolica až hnačky, podáva sa denne v dávke 100 mg, užíva sa súčasne s jedlom.

5. ASU (avocado/soya unsaponifiables)

ASU je výťažok z avokádového a sójového oleja. In vitro stimuluje syntézu kolagénu a inhibuje IL-1. V dvojito zaslepenej štúdií zmiernoval bolesti a zlepšoval funkciu kĺbov pri koxartróze a gonartróze [24].

III. CHIRURGICKÁ LIEČBA OSTEOARTRÓZY

Pri pokročilých formách OA s deformitami a osovými úchylkami je indikovaná chirurgická liečba. Najčastejšie sa chirurgicky ošetruje koleno a bedrový kĺb.

Artroskopicky sa vykonáva laváž kĺba, ktorou sa odstraňujú fragmenty chrupky a kosti, debridement chrupky - t.j. odstránenie povrchových nerovností na chrupke, prípadne sa odstráni poškodený meniskus [25].

Osteotómia je operácia, ktorá mení rozloženie záťaže kĺba. Vhodná je u osôb do 60 rokov veku s miernou osteoartrózou.

Totálna endoprotéza sa indikuje pri výraznom poškodení váhonosných kĺbov (koleno, bedrá), s deformáciou, obmedzením pohyblivosti a kľudovou bolesťou. Po takejto operácii ustupujú bolesti a zlepšuje sa aj funkcia kĺbu. Až 95 % implantátov bedier a kolien je funkčných i po 10 r.

Transplantácia biologických materiálov. Miesta poškodenej alebo chýbajúcej chrupky sa vyplňujú nepoškodenou chrupkou získanou z miesta menšieho zafarbenia v kĺbe alebo sa implantujú kultúry chondrocytov, prípadne nediferencovaných mezenchýmových buniek [27].

Literatúra

1. Lawrence RC, Helmick GG, Arnett FC et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 778-779.
2. Puett DW, Griffin MR. Published trials of nonmedicinal and noninvasive therapies for hip and knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 133-140.
3. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1535-40.
4. Altman R, Hochberg MC, Moskowitz RD, Schnitzer JD. Recommendation for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905-15.
5. Bradley JD, Brandt KD, Katz PB. Treatment of knee osteoarthritis relationship of clinical features of joint inflammation to the response to a nonsteroidal antiinflammatory drugs or pure analgesic. *J Rheumatol* 1997; 19: 1950-1954.
6. Pincus T, Koch GG, Sakka T et al. A randomised double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2001; 14: 1587-1598.
7. Lanza FL, Codispoti JR, Nelson EB. An endoscopic comparison of gastroduodenal injury with over-the-counter doses of ketoprofen and acetaminophen. *Am J Gastroenterol* 2001; 93: 1051-1054.
8. Pavelka K. Symptomatická liečba osteoartrózy: paracetamol alebo nesteroidní antirevmatika? *Čes Revmatol* 2004; 12: 14-19.
9. Towheed TE, Hochberg C. A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the knee, with emphasis on trial methodology. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26: 755-770.
10. Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other NSAIDs, calcium antagonists and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 33-38.

11. Silverstein FE, Faich, G Goldstein JI et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis The CLASS study a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2000; 284: 1247-1299.

12. Bombardier C, Laine L, Reicin A. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 354: 1520-1528.

13. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA et al. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients over 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002; 90: 959-963.

14. Pavelka K, Recker DP, Verburg KM. Valdecoxib is as effective as diclofenac in the management of rheumatoid arthritis with a lower incidence of gastroduodenal ulcers: results of a 26-week trial. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1207-1215.

15. Pavelka K, Pelíšková Z, Stehliková H. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in OA with diclofenac and tramadol. *Clin Drug* 1998; 16: 1-9.

16. Müller-Faßbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compare to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2: 61-69.

17. 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.

18. Pavelka K, Gatterová J, Olejarová M, Macháček S et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. *Arth Intern Med* 2002; 162: 2113-2123.

19. Reginster JY, Derosing R, Rovati LC et al. Long-term effects of glucosaminosulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 251-256.

20. Uebelhardt D, Thomas EJMA, Parke-Davis D, Chantraon 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.

21. Verbruggen G, Goemaers S, Veys E. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in treatment of finger joint OA. *Osteoarthritis Cartilage*; 1998, 6 (Suppl A): 37-38.

22. Liotrat 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.

23. Dougados M, Nguyen M, Bersah L et al. Evaluation of the structural (radiological) effect of diacerein in osteoarthritis of the hip: a 3 year; placebo controlled study. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; (Suppl): A31.

24. Mahue E, Mazieres B, Vala JP et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiable in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip. *Arthritis Rheum* 1998; 4: 81-91.

25. Chang RW, Falconer J, Dyer AR et al. A randomized controlled trial of arthroscopic surgery versus closed-needle joint lavage for patients with osteoarthritis of the knee *Arthritis Rheum* 1993; 36: 289-296.

26. Hunziker EB. Articular cartilage: can it be repaired? Approaches to stimulating joint repair. *Rheum Eur* 1998; 27: 57-58.

Doc. MUDr. Jozef Lukáč, PhD.

Národný ústav reumatických chorôb,
Piešťany

WWW.VNITRNILEKARSTVI.CZ