

# Profil farmakoterapie osteoartrózy z pohľadu farmaceuta

Doc. RNDr. Magdaléna Fulmeková, CSc., PharmDr. Lucia Masaryková, PhD., PharmDr. Ľubica Lehocká, PhD., PharmDr. Kristína Mihová

Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra organizácie a riadenia farmácie, Bratislava

Osteoartróza (OA) je veľmi časté ochorenie kĺbov, ktorého výskyt narastá s vekom a charakteristicky postihuje predovšetkým drobné kĺby rúk, váhonosné kĺby a chrbticu. Cieľom liečby osteoartrózy je spomaliť progresiu choroby, zmierniť bolesť, potlačiť zápal, zachovať a zlepšiť kvalitu života. Liečba pacientov s OA sa začína nefarmakologickými liečebnými postupmi a v prípade ich nedostatočného efektu alebo pretrvávania výraznej bolesti sa kombinuje s farmakoterapiou. Lieky využívané na terapiu OA rozdeľujeme na lieky s rýchlym nástupom účinku – SYRADOA (neopioidné analgetiká, nesteroidné antiflogistiká, intraartikulárne steroidy či lokálna liečba) a na lieky s pomaly nastupujúcim účinkom – SYSADOA (glukozamínsulfát, chondroitínsulfát, kyselina hyalurónová, ASU, diacetylrhein).

**Kľúčové slová:** osteoartróza, patogenéza, farmakoterapia, SYRADOA, SYSADOA

## Profile pharmacotherapy of osteoarthritis in terms of a pharmacist

Osteoarthritis is the most common joint disease whose incidence increases with age and characteristically affects mainly small joints of the hands, weight bearing joints and spine. The goal of treatment is to delay the progression of osteoarthritis disease, relieve pain, suppress inflammation, preserve and improve the quality of life. Treatment of patients with OA begins with non-pharmacological therapies and in case of lack of efficiency or persistence of significant pain combined with pharmacotherapy. Drugs used in the treatment of OA are divided into drug with fast-onset of action – SYRADOA (non-opioid analgesics, NSAIDs, intra-articular steroids or local therapy), and drugs with slow-onset action – SYSADOA (glucosaminesulphate, chondroitinsulphate, hyaluronic acid, ASU, diacetylrhein).

**Key words:** osteoarthritis, pathogenesis, drug therapy, SYRADOA, SYSADOA

Prakt. lekárň., 2017; 7(1): 6–14

## Úvod

Osteoartróza (OA) je najčastejšie degeneratívne ochorenie kĺbov. Je to nezápalové ochorenie kĺbov a chrbtice, ktoré môže mať rôznu príčinu, ale podobné zmeny na kĺboch, chrbtici a podobný klinický obraz. Pri OA dochádza k vzniku nerovnováhy medzi anabolickými a degradačnými pochodmi v kĺbovej chrupavke, pričom prevládne jej degradácia. Postihuje kĺbovú chrupavku a následne aj jej príslušné štruktúry – kosť, kĺbovú blanu, puzdro šľachy a svaly v okolí kĺbov. Z hľadiska etiológie rozoznávame tzv. primárnu OA a sekundárnu OA. Rozvoj a priebeh primárnej OA má na svedomí celý rad rôznych etiopatogenetických mechanizmov. Ako sekundárnu OA označujeme ochorenie, ktoré vzniklo na základe iného primárneho postihnutia kĺbu, ktoré predchádzalo vzniku OA a malo k jej rozvoju príčinný vzťah. Príčiny sekundárnej OA môžu byť metabolické, anatomicke, poúrazové a zápalové.

V klinickom obraze OA dominuje bolesť, ktorá je pri tomto ochorení najdôležitejší a spravidla prvý príznak choroby, s ktorým pacient prichádza k lekárovi. V terapii osteoartrózy sa zdôrazňuje význam poučenia o chorobe, úprave životosprávy a využitia nemedikamentózných prostriedkov. Farmakoterapia, teda liečba liekmi, využíva symptomaticky pôsobiace lieky na

osteoartrózu – SADOA. Špecificky zasahujú do porušeného metabolizmu chrupavky, stimulujú produkciu kolagénu, proteoglykánov a kyseliny hyalurónovej, inhibujú proteolytické enzýmy.

## Definícia a klasifikácia osteoartrózy

Osteoartróza (OA) je veľmi časté ochorenie kĺbov, ktorého výskyt narastá s vekom a charakteristicky postihuje predovšetkým drobné kĺby rúk, váhonosné kĺby a chrbticu. OA je heterogénne ochorenie (alebo skupina ochorení), ktoré môže mať rozdielny etiologický pôvod, ale podobný biologický, patologický, röntgenový a klinický priebeh. Ide o zlyhanie kĺbov ako následok dysregulácie metabolizmu kĺbovej chrupavky, ktoré vedie k zmene jej mechanických vlastností. OA je charakterizovaná degeneratívnymi a deštruktívnymi zmenami kĺbovej chrupavky, subchondrálnej kosti, spongiozy, synovia a kĺbového väzivového aparátu (1, 2).

Z hľadiska etiológie rozoznávame tzv. primárnu OA a sekundárnu OA. Rozvoj a priebeh primárnej OA má na svedomí celý rad rôznych etiopatogenetických mechanizmov. Ako sekundárnu OA označujeme ochorenie, ktoré vzniklo na základe iného primárneho postihnutia kĺbu, ktoré predchádzalo vzniku OA a malo k jej

**Tabuľka 1.** Najčastejšie príčiny sekundárnej osteoartrózy (2)

<b>1. Metabolické</b>	Ochronóza
	Akromegália
	Hemochromatóza
	Chondrokalcinóza
<b>2. Anatomicke</b>	Epifyzeálne dysplázie
	Dysplázia bedrového kĺbu
	Hypermobilita
	Rozdielna dĺžka končatín
<b>3. Poúrazové</b>	Haemarthros, väčšie úrazy kĺbu (lézie väzov, meniskov)
	Vnútrokĺbne a okolokĺbne zlomeniny
	Preťažovanie, mikrotrauma
<b>4. Zápalové</b>	Reumatoidná artritída
	Septická artritída

rozvoju príčinný vzťah. Príčiny sekundárnej OA môžu byť metabolické, anatomicke, poúrazové a zápalové (tabuľka 1) (3).

## Zloženie kĺbovej chrupavky

Kĺbová hyalínová chrupavka je vysoko špecializované spojivové tkanivo, ktoré pokrýva konce dlhých kostí v dutine synoviálneho kĺbu. Chrupavka dodáva kĺbu elasticnosť, odoláva opakovanému zaťaženiu tlakom, absorbuje nárazy

a v menšej miere odoláva i namáhaniu tlakom. Kĺbová chrupavka znáša oboje, tlak aj šmykovú silu pochádzajúcu z pohybu kĺbu. Má dve dôležité mechanické funkcie: podpornú a funkciu umožňujúcu hladký, kĺzavý pohyb jednej kosti po druhej pri pohybe kĺbov (4, 5).

Prevažnú časť extracelulárneho matrixu tvorí voda, ktorá predstavuje 70 % celkovej hmoty tkaniva. S tkanivom je veľmi tesne viazaná a významne prispieva k fyzikálnym vlastnostiam makromolekúl chrupavky. Medzibunková hmota je ďalej tvorená radom makromolekúl, predovšetkým kolagénom (typy II, VI, IX, XI), agrekánom, biglykánom, dekorínom, fibromodulínom, fibronektínom a anchorínom, pri patologických stavoch ešte kolagénom typu I a III. Pozornosť je venovaná hlavne kolagénu typu II a veľkému proteoglykánu – agrekánu. Kolagén typu II vytvára sieť fibríl, ktorá drží pohromade komplex kyseliny hyalurónovej, na ktorú je viazaný agrekán. Agrekán je tvorený bielkovinovým reťazcom, na ktorý sa viaže asi 100 molekúl chondroitínsulfátu, 30 keratansulfátu a približne 100 oligosacharidov (1, 4, 6).

Dôležitou zložkou medzibunkovej hmoty sú taktiež proteolytické enzýmy. Podľa katalytického pôsobenia sa rozdeľujú na štyri skupiny: serínové, cysteínové, aspartátové a metaloenzýmy. Práve do skupiny metaloproteináz patria enzýmy, o ktorých sa predpokladá, že majú najvýznamnejšiu úlohu v degradácii chrupavkových kolagénov a agrekánu. Tieto enzýmy sú produkované chondrocytmi (1).

### Patofyziológia osteoartrózy

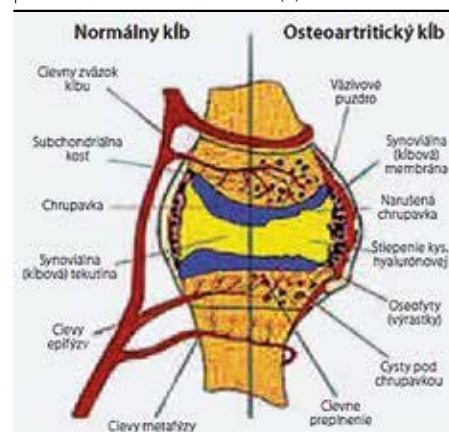
Osteoartróza vzniká v dôsledku poruchy metabolizmu chrupavky, pri ktorej katabolické a deštruktívne procesy prevažujú nad novotvorbou. Najnovšie odborné názory považujú OA skôr za zlyhanie obnovy chrupavky, ako za vyslovene degeneratívne ochorenie. Artrotické zmeny v kĺbe sa týkajú prakticky všetkých zložiek tkaniva:

- Mení a znižuje sa usporiadanie mikrofibríl kolagénu II, hlavne v povrchovej vrstve chrupavky, ktoré vedie k poškodeniu kolagénovej siete, ktorá nestačí účinne odolávať vysokému osmotickému tlaku agrekánových molekúl a vzniká edém prejavujúci sa zvýšením objemu chrupavky v skorých štádiách OA.
- Dochádza k deštrukcii a skrakovaniu reťazcov chondroitínsulfátu.
- Na proteolytické štiepenie kolagénu a agrekánu metaloproteinázami a agrekanázami chondrocyty reagujú nekontrolovaným zvýšením novotvorby s cieľom udržať ich celkové množstvo. Tento mechanizmus však po čase zlyhá. Zmeny navyše neprebiehajú

v celej chrupavke homogénne, rozdiely sú viditeľné v jednotlivých vrstvách a v oblastiach rôzne vzdialených od chondrocytu.

- Na chrupavke vznikajú drobné trhliny a dochádza k stenčovaniu hrúbky chrupavky, ktoré je často nerovnomerné. V dôsledku stenčenia chrupavky sa styčné plochy kostí približujú, čo je rádiologicky pozorovateľné ako zúženie štrbiny. Pokým chrupavka svojim metabolizmom tieto zmeny ešte kompenzuje, pacient nepociťuje príznaky OA, keďže chrupavka nie je inervovaná.
- Pri významnej zmene mechanických vlastností chrupavky však dochádza k neprirodzenej záťaži okolitých tkanív (kĺbové puzdro, kosť, väzy a svalstvo), ktoré už sú inervované, a tak pacient začína pociťovať prvé príznaky.
- Stenčením chrupavky a znížením elasticity nosnej časti chrupavky sa vyvíja vyšší tlak v záťaži na subchondrálnu kosť, hlavne v oblasti subchondrálny platničky uloženej pod kĺbovou chrupavkou, ktorá reaguje v počiatočných štádiách OA zvýšenou remodeláciou svojej štruktúry prednostne na miestach pod artrotickou léziou. Vysoký stupeň remodelácie vedie k nedostatočnej mineralizácii novovzniknutej kosti a k zníženiu jej pevnosti. V neskorších štádiách OA dochádza postupne k zníženiu až útľmu kostnej remodelácie a nastáva sklerotizácia tkaniva – subchondrálna skleróza.
- Na najviac staticky a biomechanicky zaťažených miestach sa zrútením architektiky spongiozy nad subchondrálnou sklerózou vytvárajú geódy a na okrajoch chrupavky sa začínajú po čase tvoriť osteofyty. Je to kompenzačný mechanizmus, ktorý však po čase vedie k obmedzeniu pohyblivosti kĺbu.
- V pokročilých štádiách OA sa vytvára v kĺbe chrupavkový detritus s voľnými kĺbovými myškami (životaschopné fragmenty chrupavky plávajúce v synoviálnej dutine a schopné ďalšieho rastu vďaka výžive synoviálnou tekutinou). Ich prítomnosť spolu s uvoľňovanými kryštálmi vyvoláva často synovitídu. Synoviálne makrofágy a fibroblasty na ne reagujú spustením zápalového procesu, pri ktorom vzniká celý rad zápalových mediátorov (cytokínov, prostaglandínov), ktoré akcelerujú proces OA.
- Pri OA a vo zvýšenej miere počas synovitídy dochádza k zhoršeniu kvality synoviálnej tekutiny. Klesá množstvo kyseliny hyalurónovej a znižuje sa jej molekulová hmotnosť, čo vedie k strate vysokej viskozity synoviálnej tekutiny a tým k zníženej schopnosti lubri-

**Obrázok 1.** Porovnanie normálneho kĺbu a kĺbu postihnutého osteoartrózou (7)



kovat kĺbové povrchy a chrániť receptory pre bolesť. Množstvo kĺbovej tekutiny neklesá, je rovnaké, len je zmenená kvalita.

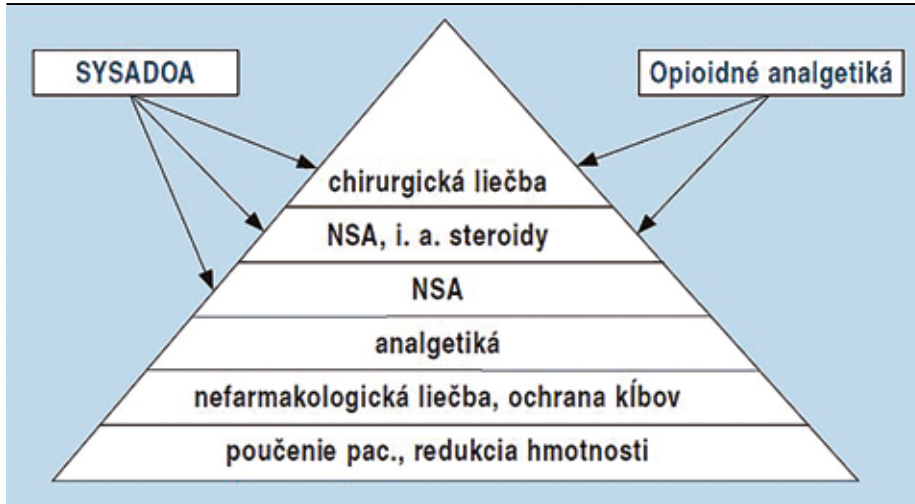
- Kapsuly a ostatné väzivové štruktúry sa postupne retrahujú a vznikajú kontraktúry kĺbu. Funkčné kontraktúry sa menia na štruktúrne a vznikajú deformity kĺbov s osovými výchylkami.
- Osové výchylky znižujú funkciu kĺbu a vedú k svalovým atrofiám, ktoré umocňujú ďalšie obmedzenie funkcie kĺbu, výsledkom čoho je nestabilný kĺb.
- V prípade, že adaptačné zmeny na okrajoch kĺbu sekundárne kĺb fixujú, začína proces ankylotizácie, výsledkom ktorého je ankylotický kĺb (7, 8, 9).

### Štádiá osteoartrózy

Vývoj OA prebieha vo viacerých štádiách. Prvé štádium je charakterizované hlavne bolesťami pri záťaži, pri ktorých vznikajú reflexné svalové spazmy zabezpečujúce šetrenie postihnutého kĺbu. V druhom štádiu sú bolesti prítomné pri aktívnom alebo pasívnom pohybe a vychádzajú z kĺbu. Vznikajú svalové zatvrdnutia – myogelózy, periartrózy, a charakteristické sú tzv. štartovacie bolesti. Tretie štádium je charakterizované bolesťou v pokoji, ktorá súvisí so zápalom kĺbu, venóznou hyperémiou a fibrózou kostnej drene. Funkčné kontraktúry sa menia na štruktúrne kontraktúry a vznikajú deformity kĺbov s osovými odchýlkami. Tieto zmenšujú funkciu kĺbu a vedú k svalovým atrofiám, ktoré umocňujú ďalšie obmedzenie funkcie kĺbu. Výsledkom je instabilný kĺb alebo pri fixnej deformite ankylotický kĺb (8, 10).

### Diagnostika osteoartrózy

Najpoužívanejšou metódou v diagnostike OA zostáva röntgenologické vyšetrenie. Charakteristickým RTG nálezom je prítomnosť os-

**Obrázok 2.** Schéma liečby osteoartrózy (14)

teofytov na okrajoch kĺbových plôch, zahustenie kostnej štruktúry kosti pod chrupavkou (subchondrálne kostná skleróza). Zúženie kĺbovej štrbiny je prejavom úbytku kĺbovej chrupavky, subchondrálne pseudocysty sa vyskytujú v neskorších štádiách. Zmeny v mäkkých častiach kĺbu možno zisťovať magnetickou rezonanciou, takisto aj defekty povrchu kĺbovej chrupavky, prípadne osteonekrózu. Ultrazvukové vyšetrenie je vhodné na vyšetrenie mäkkých častí kĺbu – šliach, puzdra, prítomnosti synoviálnej tekutiny a cýst v oblasti kolenných kĺbov. Vysoko rozlišovacie ultrasonografické vyšetrenie umožňuje na dostupných miestach vyšetriť defekty chrupavky a jej hrúbku. Menej používanou metódou je scintigrafia s bisfosfonátmi značenými technéciom ( $^{99m}\text{Tc}$ ), ktorá je nešpecifickou vyšetrovacou metódou. Pozitívny nález sa zisťuje už vo včasných štádiách OA, ešte pred vznikom RTG zmien, a má prediktívnu hodnotu z hľadiska progresie OA. Napriek tomu, že rádiologické vyšetrenia patria medzi základné vyšetrovacie metódy pri diagnostike OA, vo svetovej literatúre sa nenachádza žiadny štandardizovaný konsenzus pre tieto metódy (11, 12).

## Vybrané formy osteoartrózy

### Gonartróza

Najčastejšou formou OA je gonartróza, teda artróza kolenného kĺbu. Je častejšia u obéznych osôb, športovcov alebo pri určitých povolaniach spojených so záťažou, alebo práci v nepriaznivej polohe (koleno trvale vo flexii). V praxi sa rozoznávajú dva typy gonartrózy: u mladších osôb, väčšinou u mužov, býva jednostranná, najčastejšie je dôsledkom traumy, menisektómie alebo poškodenia skrížených väzov. U starších osôb, najmä u žien, sa vyskytuje prevažne obojstranná gonartróza a často sa spája s OA drobných kĺbov prstov rúk a obezitou. Mediálny

tibiofemorálny kompartment je postihnutý trikrát častejšie ako laterálny a často sa spája s patelofemorálnou artrózou. Vyvíjajú sa prevažne deformity, extenzný a flexný deficit – instabilita. Častým nálezom bývajú recidivujúce synovitídy s tvorbou výpotoku (11).

### Osteoartróza drobných kĺbov rúk

Osteoartróza drobných kĺbov rúk postihuje distálne a proximálne interfalangeálne kĺby a koreňový kĺb palca ruky (rizartróza). Postihnutie metakarpofalangeálnych kĺbov je zriedkavejšie. Je častejšia u žien a obéznych pacientov. Je podmienená geneticky, býva asociovaná s gonartrózou (11).

### Koxartróza

Častou formou OA je aj degeneratívne ochorenie bedrového kĺbu, teda koxartróza. U mužov sa vyskytuje často v mladšom veku ako následok traumy alebo nadmerného zaťaženia. Najčastejšie, až v 60 % prípadov, postihuje kranálnu časť kĺbu, mediokaudálna sa vyskytuje v 20 % prípadov. Koncentrická forma postihuje celý obvod kĺbovej štrbiny a vyskytuje sa asi v 15 % prípadov. Hypertrofická forma sa prejavuje výraznou tvorbou osteofytov a subchondrálnej sklerózou. Atrofická forma je charakteristická úbytkom chrupavky a kostí. Klinicky sa prejavuje bolesťou v ingvine, vystreľovaním bolestí do stehna a kolena a obmedzením pohyblivosti. Vystreľovanie bolesti do kolena môže imitovať gonartrózu. Pacient má ťažkosti pri obliekaní, obúvaní, bolesti sú spočiatku pri záťaži, neskôr v pokoji i v noci (11).

### Osteoartróza členkového kĺbu a chrbtice

Osteoartróze členkového kĺbu je v porovnaní s gonartrózou či koxartrózou venovaná menšia pozornosť. Primárna OA členkového kĺbu

je zriedkavá, najčastejšou príčinou tohto typu OA býva traumatické poškodenie. OA na chrbtici postihuje intervertebrálne kĺby, medzistavcové platničky a stavcové telá. OA kĺbov chrbtice a členkového kĺbu sa prejavuje podobne ako na kĺboch končatín (zúženie štrbiny, sklerotizácia, tvorba osteofytov) (11, 13).

## Terapia osteoartrózy

V klinickom obraze OA dominuje bolesť, ktorá je pri tomto ochorení najdôležitejší a spravidla prvý príznak choroby, s ktorým pacient prichádza k lekárovi. Bolesť je nepríjemný zmyslový a emocionálny zážitok spojený so skutočným alebo potenciálnym poškodením tkanív alebo sa takto opisuje. Bolesť je vždy subjektívna. Pri OA je bolesť na začiatku námahová a ustupuje v pokoji. Typická je štartovacia bolesť, ktorá je prítomná pri prvých krokoch po období pokoja. V pokročilejších štádiách sa zjavuje v pokoji nočná bolesť. Pretože v kĺbovej chrupavke nie sú nervové zakončenia, bolesť v postihnutom kĺbe pochádza zo synoviálnej blany, periostu, kĺbového puzdra, šliach a úponov v oblasti postihnutého kĺbu. Ďalším príznakom OA je stuhnutosť v ranných hodinách, ktorá na rozdiel od reumatoidnej artritídy nepresahuje 30 minút (14, 15).

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, klasifikovanie OA, odlíšenie primárnej alebo sekundárnej OA (pátranie po chorobách, ktoré môžu viesť k rozvoju sekundárnej OA),
- posúdenie pokročilosti morfológických zmien a stupňa progresie,
- vyhodnotenie funkčnej spôsobilosti a subjektívnych ťažkostí pacienta,
- pátranie po ďalších chorobách a súčasne užívaných liekoch, ktoré by mohli obmedziť možnosti farmakologickej alebo nefarmakologickej liečby.

Liečba OA (obrázok 2) sa rozdeľuje na nefarmakologickú, farmakologickú a operačnú (15).

### Nefarmakologická liečba

Liečba pacientov s OA sa začína nefarmakologickými liečebnými postupmi a v prípade ich nedostatočného efektu alebo pretrvávania výraznej bolesti sa kombinuje s farmakoterapiou. Nefarmakologická liečba musí byť individuálna a dlhodobá. Prvým dôležitým krokom v liečbe OA je poučenie pacienta. Je potrebné, aby po-

chopil príčiny a podstatu choroby. Dôležitá je jeho spolupráca pri dodržiavaní opatrení denného režimu a správnej životosprávy. Redukciou hmotnosti a cvičením dochádza k úľave od bolesti a k zlepšeniu funkčného stavu, najmä u pacientov s gonartrózou. Neodmysliteľnou súčasťou liečby OA je pohybová liečba. Svaly dolných končatín tlmia nárazy a stabilizujú veľké kĺby. Svalová atrofia zhoršuje kĺbové zaťaženie tým, že oslabuje tlmenie nárazov. Tak sa zvyšuje mechanická záťaž a riziko poškodenia kĺbu (16).

K nefarmakologickej liečbe zaraďujeme aj protetickú liečbu a taktiež fyzikálnu liečbu, ktorá umožňuje prehrievanie postihnutých štruktúr, zlepšuje lokálny metabolizmus, no nenahradí liečebný telocvik a balneoprocedúry. Patria sem napríklad elektroterapia (TENS), magnetoterapia, ultrazvuk, termoterapia, kryoterapia, balneoterapia, klasická a reflexná masáž, vodoliečba a iné (17). Nefarmakologické postupy sa používajú hlavne v liečbe chronických bolestivých stavov. Pri nenádorových bolestiach sa používa širšie spektrum nefarmakologických postupov. Bez ich využitia by bola liečba týchto stavov mnohokrát iba symptomatická, a tak neefektívna. Preto je nevyhnutné poznať čoraz väčšiu škálu nefarmakologických liečebných postupov a hojne ich využívať v kombinácii s aplikáciou farmák. V liečbe chronickej bolesti pri OA sa využívajú nefarmakologické postupy fyzikálne – sú zamerané predovšetkým na snahu o zrelaxovanie skrátených svalových skupín rôznymi fyzikálnymi postupmi, zlepšenie dynamiky, rozsahu pohyblivosti kĺbu (rehabilitačné postupy) – ako elektroterapia (TENS), manuálne (klasická masáž, reflexná masáž), termické metodiky (ultrazvuk, laseroterapia) magnetoterapia, vákuum-terapia (bankovanie).

### Farmakologická liečba

Ešte pred niekoľkými desiatkami rokov bola liečba OA obmedzená na použitie jednoduchých analgetík, antiflogistík, kortikoidov a v závažnejších prípadoch na chirurgickú liečbu. Preventívna operačná liečba zahŕňa vyrovnanie osových úchyliet váhonosných kĺbov, liečbu postraumatických chondropatií a chondrofraktúr (abráziou, mikrofraktúrami, mozaikovou plastikou, prenosom autológnych chondrocytov atď.) na prevenciu vzniku sekundárnej OA. Týmto metódami sa chráni a spomaľuje prirodzená, respektíve traumaticky akcelerovaná degenerácia chrupavky. Pri neúspechu všetkých spôsobov liečby sa pristupuje k indikácii pacienta na totálnu endoprotézu. Pochopenie patofyziológie OA viedlo ku klinickej aplikácii mnohých ďalších liekov a k vynechaniu časti chirurgic-

kých postupov. Experti pri vyvíjaní takéhoto lieku porovnávajú lieky upravujúce štruktúru, ktorých účinok nastupuje pomaly, a rýchlo pôsobiace analgetiká (17). Je dôležité zdôrazniť nevyhnutnosť multidisciplinárneho prístupu k liečbe bolesti pri OA, ktorá by mala byť kvalitná a dostatočná, aby trpiacemu pacientovi zabezpečila zmiernenie jeho bolesti a zlepšenie kvality života. Terapia musí byť vždy v rukách ortopéda, reumatológa, ale aj všeobecného lekára a má pri nej dôležité miesto aj lekárnik, ktorý zohráva úlohu pri zabezpečovaní liekov. Úloha algeziológa v liečbe bolesti pri OA je zameraná predovšetkým na riešenie najťažších prípadov, s ktorými si nevie poradiť ani iný na kauzálnu liečbu zameraný špecialista.

V liečbe OA sa používajú symptomaticky pôsobiace lieky na osteoartrózu – SADOA. Špecificky zasahujú do porušeného metabolizmu chrupavky, stimulujú produkciu kolagénu, proteoglykánov a kyseliny hyalurónovej, inhibujú proteolytické enzýmy. Rozdeľujú sa na lieky (tabuľka 2):

- s rýchlym nástupom účinku – SYRADOA,
- s pomaly nastupujúcim účinkom – SYSADOA.

Niektoré SYSADOA spomaľujú, dokonca zastavujú deštrukciu kĺbovej chrupavky pri OA a niektorí autori ich považujú za štruktúru modifikujúce lieky (17).

### Lieky s rýchlym nástupom účinku

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

### Neopioidné analgetiká (analgetiká – antipyretiká)

Medzi neopioidné analgetiká patrí najčastejšie používaný paracetamol, nízke dávky salicylátov a metamizol. Nemajú významný protizápalový účinok, analgetický účinok je krátkodobý a dávkovanie niekoľkokrát denne. Výhodou je nízky výskyt nežiaducich účinkov a nízka cena (15).

Paracetamol je najmä z bezpečnostných dôvodov liekom prvej voľby pri OA, ale u pacientov s výraznejšou bolestivosťou je jeho účinok nedostatočný. Alternatívnym liekom pre pacientov, ktorí nedostatočne reagujú na paracetamol, sú nesteroidné antiflogistiká (18).

Paracetamol je analgetikum a antipyretikum s centrálnym účinkom. Predpokladá sa inhibícia cyklooxygenázy-3. Bolo vykonaných množstvo štúdií, ktoré porovnávajú účinky paracetamolu a iných analgetík. Pri porovnaní s ibuprofénom

**Tabuľka 2.** Medikamentózna liečba OA, SADOA (17)

I. s rýchlym nástupom účinku (SYRADOA)	
1. neopioidové analgetiká	
analgetiká antipyretiká:	paracetamol
	metamizol
	kyselina acetylosalicylová
2. nesteroidové antiflogistiká	
3. iné:	intraartikulárne steroidy
	lokálna liečba
II. s pomaly nastupujúcim účinkom (SYSADOA)	
glukozamínsulfát	
chondroitínsulfát	
kyselina hyalurónová	
diacetylrhein	
ASU	
(Stroncium ranelát)	
III. štruktúru modifikujúce lieky na osteoartrózu	

bolo dokázané, že účinok tohto nesteroidného analgetika je silnejší ako účinok paracetamolu a ich znášanlivosť je podobná. Ďalšou štúdiou bolo dokázané, že účinnejšia ako samotný paracetamol je kombinácia paracetamolu s kodeínom, ktorá výrazne znižuje intenzitu chronickej bolesti. Avšak táto kombinácia účinných látok má aj viac nežiaducich účinkov (nevoľnosť, závraty, vracanie, zápcha) ako samotný paracetamol (19, 20, 21).

Metamizol pôsobí silne analgeticky, výrazne antipyreticky a navyše má aj spazmolytický účinok. Jeho použitie je zaťažené veľmi vzácnym, ale závažným nežiaducim účinkom – útlmom kostnej drene. Nie je to liečivo na rutinné použitie, vo vhodných prípadoch sa odporúča krátkodobé podávanie (21).

### Nesteroidné antiflogistiká

#### Charakteristika a rozdelenie NSA

Nesteroidné antiflogistiká (NSA) sú najviac používané liečivá na celom svete, sú liekom druhej voľby pri OA. Majú analgetický, antiflogistický 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 terapeutický účinok. NSA sa môžu podávať formou pravidelného dávkovania alebo podľa potreby. Antipyretický a analgetický účinok nastupuje počas niekoľkých minút alebo hodín. Antiflogistický účinok prichádza pri kontinuálnej liečbe do 7 – 14 dní. Okrem toho, že sú NSA požívané na zmiernenie symptómov OA, *in vitro* štúdie ukázali, že

**Tabuľka 3.** Rozdelenie NSA (24)

KYSLÉ NESTEROIDNÉ ANTIREUMATIKÁ			
deriváty enolových kyselín			
pyrazolóny		oxikamy	
fenylobutazón, ketofenylobutazón, azopropazón		piroxikam, izoxikam, tenoxicam, meloxicam	
deriváty karboxylových kyselín			
kyseliny salicylovej	kyseliny antranilovej	kyseliny acetocetovej	kyseliny propiónovej
kys. acetylsalicylová, diflunisal, lyzínalsalicylát, aloxiprin, benorylát, salsalát	kys. mefenamová, kys. tolfenamová, kys. etofenamová	indometacín, sulindak, tolmetín, diklofenak, fenklofenak	ibuprofén, flurbiprofén, fenbufén, fenoprofén, indoprofén, ketoprofén, naproxén, piroprofén, tiaprofén
NEUTRÁLNE NESTEROIDNÉ ANTIREUMATIKÁ			
alkanóny nabumetón		sulfónanilidy nimesulid	koxiby celekoxib, valdekokib

**Tabuľka 4.** Rozdelenie NSA podľa eliminačného polčasu (24)

Krátky plazmatický eliminačný polčas < 6hod	Dlhý plazmatický eliminačný polčas ≥ 10 hod.
ASA*	fenbufén 10
tolmetín 5	diflunisal 13
diklofenak 1-2	naproxén 14
ketoprofén 1,8	sulindak 14
ibuprofén 2	azopropazón 15
tiaprofén 3	meloxicam 20
kys. mefenamová 4	nabumetón 26
flurbiprofén 4	piroxikam 45
indometacín 4	tenoxicam 72

\* kyselina acetylsalicylová

niektoré typy NSA (napríklad indometacín) inhibujú syntézu komponentov matrixu chrupavky a, naopak, sú typy NSA (napríklad aceklofenak, meloxicam, nimesulid), ktoré zvyšujú syntézu komponentov chrupavky a ochraňujú chondrocyty pred apoptózou, kým napríklad piroxikam nemá žiadny vplyv na chrupavku. Stále je však nutné objasňovať účinky NSA na chrupavku pacientov s OA s použitím neinvazívnych metód, ako je MRI (22, 23, 24).

Rozdeľujú sa podľa chemickej štruktúry (tabuľka 3), dĺžky plazmatického eliminačného polčasu (tabuľka 4) a pomeru inhibície cyklooxygenázy-1 (COX-1) a cyklooxygenázy-2 (COX-2).

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, valdekokib, parekoxib, etorikoxib, lumirakoxib).

Blokádou COX-2 NSA inhibujú tvorbu prostaglandínov (PGE, PGH<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>), ktoré sa uplatňujú v patogenéze zápalu a tvorby bolestivých vzruchov. Inhibícia COX-1 sa spája s výskytom GIT nežiaducich účinkov (15, 24).

Selektívna a neselektívna inhibícia jednotlivých COX sa vysvetľuje tým, že klasické NSA, ktoré inhibujú obe izoformy COX, sa viažu v hyd-

rofóbnom kanáli COX-1 aj COX-2 na väzobné miesto, ktorým je arginín v pozícii 120. Tým zabraňujú kyseline arachidónovej v prístupe do tohto kanála, iné bránia v prístupe k aktívnemu miestu na enzýme. Chemická štruktúra selektívnych inhibítorov COX-2 im neumožňuje viazať sa v hydrofóbnom kanáli COX-1, pretože má v pozícii 523 izoleucín, ale len v COX-2, ktorá má v pozícii 523 valín a má širší hydrofóbny kanál a bočné vrecko (25).

### Hlavné nežiaduce účinky

Pre túto skupinu liečiv je špecifické, že inhibíciou COX (COX-1 aj COX-2) ovplyvňujú nielen zápal, bolesť a telesnú teplotu, ktoré sú sprostredkované indukovateľnou COX-2, ale aj mnohé fyziologické procesy spojené s účasťou prostanooidov syntetizovaných konštitutívnu COX-1. S tým súvisí aj výskyt niektorých nežiaducich účinkov, ktoré sú výsledkom deficitu prostanooidov (24).

Najčastejšími nežiaducimi účinkami po klasických NSA sú GIT prejavy. Tieto nežiaduce účinky sa môžu prejavovať ako dyspepsia, iritácia, krvácanie, perforácia a žalúdočný vred. Tieto prejavy predstavujú závažný problém najmä pri dlhodobom používaní NSA. Poškodeniu môže predísť súčasným podávaním analógov PGE (misoprostol). Riziko GIT účinkov je výrazne nižšie po selektívnych inhibítoroch COX-2 (celekoxib, rofekoxib, valdekokib). Avšak pri týchto liečivách

je zvýšené riziko tromboembolických kardiovaskulárnych príhod. Z tohto dôvodu sú v EÚ špecifické inhibítory COX-2 kontraindikované u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo mozgovou príhodou (24, 26, 27). Pre zvýšené kardiovaskulárne riziko bol preto rofecoxib a valdekokib stiahnutý z trhu. Namiesto pôvodne očakávaného globálneho benefitu koxibov sa objavil nový nežiaduci účinok. Po deregistrovaní niektorých koxibov je na trhu dopyt po relatívne bezpečných NSA. Momentálne je často používaný naproxén, ktorý má protizápalový a analgetický účinok podobný diklofenaku, aceklofenaku a iným NSA.

Používanie NSA znižuje renálnu perfúziu a glomerulárnu filtráciu, zvyšuje sa absorpcia v proximálnom tubule, rovnako absorpcia chloridov a sodíka v oblasti Henleho slučky. Súčasne sa zvyšuje tvorba antidiuretického hormónu. Dochádza k retencii sodíka a vody, čím môžu NSA prispievať k vzniku edémov. Výskyt nefrologických symptómov závisí od dĺžky podávania a taktiež sa riziko zvyšuje s vekom (27, 28).

U predisponovaných pacientov môže dôjsť taktiež k bronchiálnej astme (zníženie tvorby PGE a zvýšenie tvorby leukotriénov – LT), okrem toho je ovplyvnená aj zrážanlivosť krvi. Taktiež možno povedať, že niektoré nežiaduce účinky sú špecifické pre jednotlivé látky (28).

### Opioidné analgetiká

Opioidy výrazne znižujú intenzitu bolesti a používajú sa čoraz častejšie. Ich analgetický účinok je spôsobený väzbou na opioidné receptory lokalizované v centrálnom a periférnom nervovom systéme. Slabé opioidy – dihydrokodeín, oxykodón, propoxyfén a tramadol sa využívajú pri liečbe bolestivých exacerbácií OA, akútnych bolestivých stavoch, na tlmenie stredne silných bolesti a v prípadoch, ak sú NSA kontraindikované. Opioidné analgetiká majú z hľadiska krátkodobého používania výrazný vplyv na neuropatickú aj muskuloskeletálnu bolesť. Avšak množstvo štúdií dokazuje, že pri dlhodobej terapii opioidmi má približne 80 % pacientov minimálne jeden nežiaduci účinok – obštipácia, nauzea, ospalosť, zvracanie. Ďalším limitujúcim faktorom dlhodobej liečby opioidmi je vznik závislosti a nutnosť zvyšovania dávky (29, 30).

### Lokálna liečba

V lokálnej terapii OA sa najčastejšie používajú polotuhé prípravky a transdermálne systémy s obsahom NSA. Množstvo štúdií dokazuje, že zmiernujú bolesť aj pri chronických stavoch. Výhodou topickej liečby je nízky výskyt nežia-

ducich účinkov a lepší transport liečiva do postihnutých tkanív. NSA len pomaly a v malých množstvách prenikajú do krvného obehu. Biologická dostupnosť a maximálna koncentrácia v plazme po lokálnej aplikácii sú zvyčajne nižšie ako 5 a 15 % v porovnaní s perorálnym podaním. Vplyv na absorpciu a hĺbku penetrácie má najmä formulácia produktov. V porovnaní s perorálnym podaním vedie lokálna aplikácia k relatívne vysokej koncentrácii NSA v dermis. Koncentrácie dosiahnuté v svalovom tkanive pod miestom aplikácie sú variabilné, ale sú takmer rovnocenné ako pri perorálnom podaní. Nežiaduce účinky, ako napríklad vyrážka a svrbenie v mieste aplikácie sa vyskytujú približne pri 10 až 15 % pacientov (31).

Okrem NSA sa môžu podávať vo forme gélov aj homeopatiká či rastlinné drogy, ako napríklad arnica montana, kostihoj lekárska, extrakt z koreňa harpagofytu, z kvetu a vňati túžobníka, listu eukalyptu, kôry borovice, extrakt z boswelie a iných, ktoré v štúdiách dosiahli uspokojivé účinky pri liečbe OA (32).

Pri lokálnej terapii sa používajú aj tzv. iritanciá. Takouto látkou je napríklad kapsaicín, ktorý sa nachádza aj vo forme transdermálnych náplastí, aj vo forme polotuhých prípravkov. Kapsaicín je inhibítorom substancie P, ktorá sa uplatňuje v patogenéze vzniku a modulácie bolesti pri OA. Viacero štúdií dokazuje, že prípravky s obsahom tejto látky majú analgetický účinok, avšak nie sú veľmi účinné pri chronických a neuropatických bolestiach. Nevýhodou kapsaicínu je, že môže spôsobovať iritáciu pri kontakte s mukóznym povrchom v miestach aplikácie (33).

### Intraartikulárna liečba glukokortikoidmi

Je indikovaná v štádiu iritačnej synovitídy pri OA kolenného aj bedrového kĺbu (opuch, zapalenie, výpotok, palpačná a spontánna bolesť v postihnutom kĺbe). Ich účinok nastupuje rýchlo a trvá dva až štyri týždne. V posledných rokoch množstvo štúdií dokazuje, že u pacientov, ktorí boli liečení kortikoidmi, prišlo k významnému zlepšeniu stavu už v priebehu troch mesiacov. Riziká intraartikulárnej aplikácie glukokortikoidov sú veľmi zriedkavé (34).

### Lieky s pomaly nastupujúcim účinkom

Symptomatically pomaly pôsobiace lieky alebo aj chondroprotektíva 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 aj niektoré spoločné vlastnosti. Odporúčajú sa hlavne pri gonartróze,

ale aj koxartróze a OA rúk. Väčšinou pôsobia na úrovni metabolizmu chrupavky. Nástup účinku je pomalý, dva až štyri týždne. Nepôsobia priamo na inhibíciu syntézy prostaglandínov, preto nepôsobia bezprostredne protizápalovo a analgeticky (15).

### Glukozamínsulfát

Glukozamínsulfát (GS) je aminosacharid zložený z dvoch molekúl glukózy, sulfátovej skupiny a dvoch aminoskupín. GS je bežnou zložkou glukozaminoglykánov. V ľudskom tele je syntetizovaný chondrocytmi z glukózy za prítomnosti glutamínu a zabudováva sa do spomínaných glukozaminoglykánov a následne do proteoglykánov. V matrici chrupky a synoviálnej tekutine môže mať rôzne farmakologické účinky na kĺbovú chrupavku a kĺbové tkanivá. GS vstrebávaný z tenkého čreva prechádza biologickými membránami do tkanív, cez synoviálnu blanu a do kĺbovej chrupky. Preniká kapsulou chondrómu k chondrocytu. Hrá dôležitú úlohu v metabolizme chrupavky, stimuluje chondrocyty k syntéze proteoglykánov, inhibuje metaloproteinázu, fosfolipázu a agrekanázu (15, 17). V štúdiách bol sledovaný efekt GS na bolesť u pacientov s OA oproti NSA (ibuprofén, piroxikam), ale aj oproti paracetamol. V oboch prípadoch analgetický účinok pri GS pretrvával aj po ukončení užívania lieku, pri NSA a paracetamole sa bolesť postupne zvyšovala. Najmä z dlhodobého hľadiska bola liečba glukozamínom účinnejšia pri zmiernení symptómov OA. V dvoch trojročných, placebo kontrolovaných štúdiách sa ukázali výhody dlhodobého užívania GS pri prevencii zúženia kĺbovej štrbiny a celkovej progresii OA. GS sa podáva v dennej dávke 1 500 mg kontinuálne. Vtedy má nielen analgetický, ale aj štruktúru modifikujúci účinok. Má veľmi dobrý profil znášanlivosti, nízky výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov, najmä oproti NSA. Hlásené nežiaduce účinky boli najmä svrbenie, kožné reakcie, sčervenanie a únava (35, 36, 37).

### Chondroitínsulfát

Chondroitínsulfát (CS) je súčasťou extracelulárnej matrix hyalínovej kĺbovej chrupavky. Ide o sulfátový glykozaminoglykán, ktorý je súčasťou agrekátu a viaže vodu, zvyšuje osmotický tlak v extracelulárnej matrix, udržiava napätie kolagénovej siete. Pri OA dochádza k degradácii chrupky, strate proteoglykánov. Chondroitínsulfát priaznivo ovplyvňuje metabolizmus chondrocytov, stimuluje syntézu proteoglykánov a kolagénu II, inhibuje aktivitu proteolytických enzýmov, migráciu leukocytov a uvoľňovanie lyzozómových

enzýmov. Práve tým, že znižuje počet makrofágov a leukocytov, čím znižuje tvorbu zápalových cytokínov IL-1, IL-6 a TNF-alfa, má antiflogistický účinok. Znížením tvorby a účinku zápalových cytokínov inhibuje ich stimulačný efekt na biosyntézu chondrolytických enzýmov a ďalších látok poškodzujúcich chrupavku – voľných radikálov (NO) a prezápalových prostaglandínov (PGE2). Znížením aktivácie tvorby prostaglandínu PGE2, ktorý je spoluzodpovedný za akútne prejavy zápalu, ako je zvýšenie citlivosti receptorov bolesti alebo zvýšenie cievej permeability spôsobujúcej opuch, sa pravdepodobne dá vysvetliť jeho analgetický účinok. Po perorálnom podaní sa pomerne rýchlo vstrebáva, ale biologická dostupnosť u človeka je 12 % (7, 15). Randomizované štúdie ukazujú, že chondroitín (samostatne alebo v kombinácii s glukozamínom) je pri znižovaní intenzity bolesti účinnejší ako placebo. Taktiež bolo dokázané nízke riziko nežiaducich účinkov. Mnohé z takýchto štúdií podporujú svojimi výsledkami dlhšie a častejšie používanie CS v liečbe OA, aby dokázali jeho účinnosť ako symptómy modifikujúcej látky. Avšak, tiež ako pri glukozamíne existujú štúdie, ani chondroitínsulfát nemá za následok redukovanie bolesti kĺbov ani vplyv na zúženie kĺbovej štrbiny v porovnaní s placebo (38, 39, 40).

Chondroitínsulfát sa podáva v dávke 800 mg denne počas troch mesiacov, trojmesačné kúry sa opakujú pravidelne po trojmesačných prestávkach, prípadne kontinuálne, vtedy sa predpokladá nielen analgetický, ale aj štruktúru modifikujúci efekt (40).

### Kyselina hyalurónová

Synoviálna tekutina je zložená okrem iných elementov z polysacharidov. Tieto obsahujú glukozamín, kyseliny glukurónové a hyalurónové. Práve posledná spomínaná substancia je považovaná za kľúčovú v biomechanike kĺbu. Kyselina hyalurónová je biopolymér zložený z kyseliny glukurónovej a N-acetylglukozamínu. Má viskóznú textúru a nachádza sa v synoviálnej tekutine, kolagénových spojivových tkanivách a je dôležitým glykoaminoglykánom v stavbe kĺbu (41).

Synoviálna tekutina pri OA sa vyznačuje stratu viskoelasticity. Pre mazanie a ochranu buniek a kĺbových tkanív je viskoelasticita nevyhnutná. Jednou z príčin bolesti a zníženia pohyblivosti kĺbov môže byť zníženie ochranného účinku tohto viskoelastického média prostredníctvom receptorov bolesti v synoviálnom tkanive. Viskosuplementácia je relatívne nová terapia, ktorá účinkuje priamo na príčinu bolesti a stuhnutosti pri OA nahrádzaním synoviálneho média

s nízkou viskoelasticitou, vysoko viskoelastickým roztokom kyseliny hyalurónovej. Viskoelastická funkcia synoviálnej tekutiny je priamo úmerná koncentrácii kyseliny hyalurónovej (17, 42).

Štúdie v posledných rokoch porovnávali preparáty s veľkou molekulovou hmotnosťou (hylan GF-20) s inými nízkomolekulovými preparátmi s rôznymi výsledkami. Niektoré ukázali, že medzi nimi nie je žiadny rozdiel v účinnosti, iné deklarujú väčšiu účinnosť nízkomolekulových preparátov. Jedna z metaanalýz zasa ukazuje, že intraartikulárne použitie kyseliny hyalurónovej má lepší účinok (rýchlejšia a dlhšia analgézia) ako placebo. V tomto prípade ide práve o preparát s vyššou molekulovou hmotnosťou. Celkovo sa preparáty s kyselinou hyalurónovou delia na preparáty s malou (500 – 730 kDa), strednou (800 – 1 200 kDa) a veľkou molekulovou hmotnosťou (7 000 kDa), tzv. hylány, v ktorých sú reťazce kyseliny hyalurónovej spojené tzv. skríženými väzbami (15, 17, 43, 44, 45).

Preparáty s kyselinou hyalurónovou sú dobre tolerované, môže sa objaviť mierna reakcia v mieste vpichu, bolesť kĺbu, opuch, výpotok. Bývajú krátkodobé a rýchlo odznejú. Niektoré štúdie ukázali vyšší výskyt akútnych zápalových reakcií po hylánoch, čo môže súvisieť s ich chemickou štruktúrou. Podávajú sa v troch až piatich injekciách v týždňových intervaloch s možnosťou opakovania po pol roku. Vysokomolekulové sa môžu podávať aj v jednej injekcii ročne (15).

### Diacereín

Diacereín je výťažok z rebarbory. Pôsobí najmä tým, že inhibuje sekréciu interleukínu 1 (IL-1) a tumor nekrotizujúci faktor (TNF- $\alpha$ ), fagocytózu leukocytov, tvorbu kyslíkových radikálov, inhibuje chemotaktické účinky protizápalových buniek. Zároveň inhibuje syntézu metaloproteináz, kolagenáz, stromelyzínu, stimuluje syntézu proteoglykánov, kolagénu a kyseliny hyalurónovej (15, 17).

Jeho účinok sa zjavuje po mesiaci užívania a pretrváva minimálne dva mesiace po ukončení liečby. Odporúčaná denná dávka je 100 mg. Pozornosť by sa mala venovať najmä možným nežiaducim účinkom, ktoré vznikajú v dôsledku vplyvu na peristaltiku čriev. Takže na začiatku liečby sa môže objaviť redšia stolica až hnačky (46).

### ASU (avokádový a sójový nesaponifikovaný olej)

ASU je nesaponifikovaná frakcia z 1/3 z avokádového a z 2/3 sójového oleja. Predklinické štúdie naznačujú určité anti-osteoartrické vlastnosti. Má priaznivý účinok na metaboliz-

mus. Zvyšuje syntézu medzibunkovej hmoty chrupavky. Stimuluje expresiu a produkciu rastových faktorov (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2), čo pozitívne ovplyvňuje novotvorbu medzibunkovej hmoty chrupavky, zvyšuje produkciu inhibitorov aktívátora plazminogénu-1, a tak pravdepodobne blokuje plazminovú kaskádu reakcií, ktoré vedú k aktivácii metaloproteináz. *In vitro* stimuluje syntézu kolagénu a inhibuje IL-1, inhibuje stimulačný efekt stromelyzínu, IL-6, IL-8 a prostaglandínu E2. Ovplyvňuje aj osteoblasty. Subchondrálne osteoblasty inkubované s chondrocytmi inhibujú syntézu agregánu a kolagénu typu II a zvyšujú syntézu metaloproteináz v chondrocytoch. Ak na osteoblasty pôsobí ASU pred kultiváciou s chondrocytmi, k inhibícii nedochádza. ASU má významný protizápalový účinok. Znižuje expresiu prozápalových cytokínov TNF- $\alpha$  a IL- $\beta$ , cyklooxygenázy-2 na chondrocytoch (47).

Boli vykonané rôzne štúdie účinnosti ASU pri liečbe OA kolenného aj bedrového kĺbu. ASU je podávané v dávke 300 mg denne aj 600 mg denne. ASU vykazuje lepšiu účinnosť pri OA kolena ako pri OA bedrového kĺbu bez rozdielov medzi týmito dvoma dávkami. Na základe dostupných dôkazov možno odporučiť pacientom, aby dali ASU šancu aspoň 3 mesiace (48).

ASU je veľmi dobre znášaný. U niektorých pacientov sa objavila nauzea, epigastralgie, regurgitácia žalúdočného obsahu s pachutou tuku, mierne bolesti chrčtice, kožná alergia, vzácné mierne zvýšenie pečeňových transamináz. Nesmú ho užívať pacienti alergickí na avokádo, sóju a arašidy. ASU sa užíva 300 mg denne tri až šesť mesiacov (49).

### Iné možnosti liečby

#### Kolchicín

Kolchicín je prirodzený alkaloid z jasienky obyčajnej. Je účinný pri dne, hlavne pri akútnom dnovom záchvate. Nemá analgetické ani antiflogistické vlastnosti a nevplyva na koncentráciu kyseliny močovej v krvi a tkanivách. Kolchicín inhibuje motilitu a fagocytárnu aktivitu mobilných buniek. Znižuje sa agregácia fagozómov na lyzozómy, ako aj spotreba kyseliny a tvorba kyseliny mliečnej leukocytmi. Vďaka týmto faktom je možné zníženie zrážania kyseliny močovej. Pri znížení invázie leukocytov a znížení fagocytózy sa znižuje uvoľňovanie lyzozomálnych enzýmov sprostredkujúcich zápalovú reakciu. Fibrilárne mikrotubuly makrofágov sú depolymerizované väzbou na bunkové bielkoviny a migrácia granulocytov do miesta zápalu je inhibovaná. U niektorých pacientov s OA boli v synoviálnej tekutine

nájdene kryštály pyrofosfátu vápenatého (CPP). Kolchicín inhibuje tieto kryštály indukujúce zápal a elastázy, matrixové metaloproteinázy, ktoré hrajú kľúčovú úlohu pri degeneratívnych kĺbových procesoch (50, 51).

Bolo vykonaných niekoľko dvojito zaslepených, randomizovaných, placebo kontrolovaných štúdií, ktoré preukázali, že kolchicín je pri zmiernení príznakov OA účinnejší ako placebo, teda vyskytlo sa aj menej bolestivých záchvatov, a má dobrý bezpečnostný profil. Prevažne bola podávaná nízka profylaktická dávka (dvakrát denne 0,5 mg), najmä u pacientov s OA spojenou so zápalom a prítomnosťou CPP kryštálov. Možná je aj kombinácia kolchicínu s nimesulidom, piroxikamom alebo glukokortikoidmi podávanými intraartikulárne, ktorá bola taktiež účinnejšia ako kombinácia týchto liečiv s placebo (52).

### Biologická liečba

Pri niektorých reumatických zápalových chorobách sa využíva biologická liečba. Adalimumab bol podávaný pacientom s erozívou OA. V dvanásťmesačnej štúdií bol podávaný adalimumab v štandardných dávkach (40 mg každých 14 dní). Po dvanástich mesiacoch táto liečba nevedla k zlepšeniu aktívnej OA (predpokladá vznik aspoň jednej novej erózie). Aktívna OA pretrvávala u 40 % pacientov na placebe a u 26,7 % pacientov s adalimumabom. Ďalšou skúšanou monoklonálnou protilátkou je tanezumab – monoklonálna protilátka proti nervovému rastovému faktoru. V otvorenej štúdií bol podávaný pri stredne ťažkej a ťažkej OA, bolo podaných osem injekcií v osemtyždňovom intervale. U pacientov došlo k zníženiu bolesti, zlepšeniu funkcie kolien, tolerancia bola dobrá (17, 53).

### Stroncium ranelát

Stroncium ranelát je liek registrovaný na liečbu postmenopauzálny osteoporózy s dvojitým účinkom na kostný metabolizmus. Blokuje zvýšenú osteoresorpciu, stimuluje kostnú formáciu, čím výrazne a dlhodobo znižuje riziko osteoporotických zlomenín. Stroncium ranelát podporuje syntézu proteoglykánov chondrocytmi. Tiež inhibuje resorpciu subchondrálnej kosti a stimuluje tvorbu matrixu chrupky *in vitro*. Štúdie pri osteoporóze uvádzajú, že stroncium ranelát znižuje biomarkery degradácie chrupky, zmiernuje priebeh a klinické príznaky OA chrčtice a štruktúru modifikujúcu aktivitu pri OA (54).

Štúdie vykonané na potkanoch s OA dokazujú, že liečba vysokými dávkami stroncium

anelátu môže znížiť degeneráciu chrupky a remodeláciu subchondrálnej kosti. Taktiež bola podstatne znížená apoptóza chondrocytov. Samozrejme, boli uskutočnené štúdie na ľudských pacientoch s OA. Liečba stroncium ranelátom 1 g a 2 g/deň bola spojená so signifikantným účinkom na štruktúru chrupky u pacientov s gonartrózou a zlepšením príznakov OA pri užívaní stroncium ranelátu 2 g/deň (55, 56).

## Fytoterapia

V prírode sa nachádza množstvo liečivých rastlín účinných v terapii bolesti. Veľký počet pacientov dáva prírodným látkam prednosť najmä v samoliečení, pričom ich efektívnosť okrem iného dokazujú aj klinické štúdie. V súčasnosti sa na vnútorné užívanie odporúčajú extrakty z vrby bielej (*Salix alba*), kadidlovníka pilovitého (*Boswellia serrata*), ďumbiera lekárskeho (*Zingiber officinale*), harpagofytu plazivého (*Harpagophytum procumbens*), ruže šíповej (*Rosa canina*) či kurkumy pravej (*Curcuma longa*). Na lokálnu aplikáciu, ako je už spomenuté v časti Lokálna liečba, sa používajú prípravky s obsahom extraktu z papriky ročnej (*Capsicum annum*), kostihoja lekárskeho (*Symphytum officinale*), arniky horskej (*Arnica montana*) alebo s obsahom silice rozmarínu lekárskeho (*Rosmarinus officinalis*), levandule úzkolistej (*Lavandula angustifolia*) či klinčekovca (57).

## Záver

V posledných desaťročiach osteoartróza celosvetovo pribúda. Do 35 rokov sa vyskytuje veľmi zriedka, do 65 prudko narastá. OA patrí medzi najčastejšie ochorenie pohybového systému, postihuje približne rovnaké percento mužov aj žien. Býva príčinou bolesti a zníženej funkcie postihnutej oblasti. Bolesť je pri tomto ochorení najdôležitejší a spravidla prvý príznak choroby, s ktorým pacient prichádza k lekárovi. Práve bolesť je dôvodom, prečo sú najčastejšie predpisovanými liekmi na liečbu OA nesteroidné antiflogistiká a antireumatiká. Liečbu treba vždy začať nemedikamentózne. NSA sa využívajú v prípade nedostatočného efektu nefarmakologických liečebných postupov a pretrvávajúcej výraznej bolesti. Vzhľadom na to, že bolesť je nepríjemný zmyslový a emocionálny zážitok, mali by sme myslieť viac na prevenciu.

Súčasťou tak prevencie, ako aj liečby je zaťaženie preťažovaniu pohybového ústrojenstva, najmä dolných končatín a chrbtice, znížiť nadváhu alebo obezitu, ak sú prítomné. Ale hlavne, s opatreniami treba začať včas, keď je ochorenie na samom začiatku. K preventívnym opatreniam patrí dostatočný primeraný pohyb, pravidelný

aktívny odpočinok, t. j. hlavne rozcvičovanie tých kĺbov, ktoré sú pri práci a v bežnom dennom živote nedostatočne zaťažované a využívané. Naopak, pri už rozvinutej osteoartróze kladieme do popredia viac pokoj a vylučujeme akékoľvek preťažovanie postihnutých kĺbov. To však neznamená, že kĺby postihnuté artrózou je potrebné trvale nechať v absolútnom pokoji, pretože orgán, ktorý sa vyradí z funkcie atrofuje a podľahne chorobnej zmene. Preto správna liečba pohybom usmerňovaná fyzioterapeutom má svoj nezanedbateľný význam. Pomáha nielen v prevencii, ale aj pri liečbe porušenej pohyblivosti. Dôležité je pritom robiť také cviky, ktoré posilňujú svaly, ale nezatažujú kĺby. Význam má aj fyzikálna liečba, najmä aplikácia tepelných procedúr a tiež komplexná kúpeľná liečba – balneoterapia. V najťažších štádiách pohybového postihnutia artrózou (alebo pri niektorých jej vrodených príčinách) je krajným riešením operačná liečba.

Cieľom všetkých liečebných zásahov je tmiť alebo odstrániť bolesť, zachovať funkciu kĺbu a ovplyvniť progresiu ochorenia. Aby liečba OA bola účinná, je potrebné stanoviť diagnózu včas a informovať pacienta o podstate a priebehu ochorenia, o možnostiach liečby a o potrebe jeho aktívnej spolupráce, najmä pri dodržiavaní všeobecných opatrení.

## Literatúra

- Rovenský J, Pavelka J, et al. *Klinická reumatológia*. Martin: Osveta; 2000: 952.
- Semenova LA, Radenska-Lopovok SG, Alekseyeva LI. The morphological characteristics of osteoarthritis. *Arkhiv Patologii*. 2010; 72(2): 47–51.
- Šteňo B, Šteňová E, Brnka R. Osteoartróza – komplexná konzervatívna liečba. *Ambulantná terapia*. 2008; 6(2): 98–102.
- Rovenský J, et al. *Reumatológia v teórii a praxi VI*. Martin: Osveta; 2004: 1124.
- Lee WD, et al. Engineering of hyaline cartilage with a calcified zone using bone marrow stromal cells. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015; 23(8): 1307–1315.
- Swieszkowski W, et al. Repair and regeneration of osteochondral defects in the articular joints. *Biomolecular Engineering*. 2007; 24(5): 489–495.
- Geročová T. Chondroitínsulfát – úloha v chrupavke a terapeutický potenciál. *Via practica*. 2012; 9(6): 253–258.
- Martuliak I, Hlaváč M. Manažment bolesti pri osteoartróze. *Via practica*. 2008; 5(10): 414–419.
- Dungl P, et al. *Ortopédia*. Praha: Grada Publishing, s. r. o.; 2005: 1280.
- Vojtaššák J. *Ortopédia*. Bratislava: Slovak Academic Press; 2000: 783.
- Lukáč J, Lukáčová O, Rovenský J. Osteoartróza z hľadiska etiopatogenézy, diagnostiky a klinického obrazu. *Súčasná klinická prax*. 2004; 2: 12–18.
- Albuquerque RP, et al. Comparative analysis between radiographic views for knee osteoarthritis (bipedal AP versus monopodal AP). *Revista brasileira de ortopedia*. 2013; 48(4): 330–335.
- Gao F, et al. The influence of knee malalignment on the ankle alignment in varus and valgus gonarthrosis based on

radiographic measurement. *European Journal of Radiology*. 2016; 85(1): 228–232.

- Lukáčová O, Lukáč J, Rovenský J. Terapie bolesti pri osteoartróze. *Via practica*. 2007; 4(7–8): 353–359.
- Lukáčová O, Lukáč J. Liečba osteoartrózy. *Via practica*. 2015; 12(3): 114–121.
- Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis & Rheumatology*. 2000; 43(9): 1905–1915.
- De Rezende MU, Gobbi RG. Drug therapy in knee osteoarthritis. *Revista Brasileira de Ortopedia*. 2009; 44(1): 14–19.
- Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004; 63(8): 901–907.
- Miceli-Richard C, et al. Paracetamol in osteoarthritis of the knee. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004; 63(8): 923–930.
- Boureau F, et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of the knee or hip. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004; 63(9): 1028–1034.
- Lüllmann H, Mohr K, Hein L. *Barevný atlas farmakologie*. Praha: Grada; 2012: 384.
- Rahme E, et al. Hospitalization for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among elderly in Queenbeck. *The American Journal of Gastroenterology*. 2008; 103(4): 872–882.
- Ding CH. Do NSAIDs Affect the Progression of Osteoarthritis? *Inflammation*. 2002; 26(3): 139–142.
- Mirossay L, Mojžiš J. *Základná farmakológia a farmakoterapia*. Košice: Equilibria; 2009: 535.
- Bias P, et al. The gastrointestinal tolerability of the LOX/COX inhibitor, licoferone, is similar to placebo and superior to naproxen therapy in healthy volunteers: results from a randomized, controlled trial. *The American Journal of Gastroenterology*. 2004; 99(4): 611–618.
- Reicin AS, et al. Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib versus nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac and nabumetone). *The American Journal of Cardiology*. 2002; 89(2): 204–209.
- Lukačová O, Lukáč J, Rovenský J. Koxiby v reumatológii. *Via practica*. 2005; 2(2): 76–83.
- Lincová D, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. Praha: Galén; 2007: 672.
- Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2007; 15(8): 957–965.
- O'Neil CHK, Hanlon JT, Marcum ZA. Adverse Effects of Analgesics Commonly Used by Older Adults with Osteoarthritis: Focus on Non-Opioid and Opioid Analgesics. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2012; 10(6): 331–342.
- Mason L, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: Systematic review and meta analysis. *Biomed central*. 2004; 5: 28.
- Knuesel O, Weber M, Suter A. Arnica Montana gel in osteoarthritis of the knee: An open, multicenter clinical trial. *Advances in therapy*. 2002; 19(5): 209–218.
- Mason L, et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ: British Medical Journal*. 2004; 328(7446): 991.
- Qvistgaard E, et al. Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2006; 14(2): 163–170.
- Available from: <<https://cs.wikipedia.org/wiki/Glukosamin>>. Accessed July 4, 2016.
- Matherson AJ, Perry CM. Glucosamine. *Drugs and Aging*. 2003; 20(14): 1041–1060.
- McAlindon T, et al. Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis: Results from an internet-based



randomized double-blind controlled trial. *The American Journal of Medicine*. 2004; 117(9): 643–649.

**38.** Singh JA, et al. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015: 1.

**39.** Wandel S, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ: British Medical Journal*. 2010; 341: 4675.

**40.** Uebelhart D, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2004; 12(4): 269–276.

**41.** Fam H, Bryant JT, Kontopoulou M. Rheological properties of synovial fluids. *Biorheology*. 2007; 44(2): 59–74.

**42.** Available from: <http://www.naturalsciences.weblahko.sk/ORGANICKA-CHEMIA.html>. Accessed July 4, 2016.

**43.** Oliveira MZ, et al. Effect of hyaluronic acids as chondroprotective in experimental model of osteoarthrosis. *Revista Brasileira de Ortopedia*. 2014; 49(1): 62–68.

**44.** Atamaz F, Kirazli Y, Akkoc Y. A comparison of two different intra-articular hyaluronan drugs and physical therapy in the management of knee osteoarthritis. *Rheumatology International*. 2006; 26(10): 873–878.

**45.** Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: Are the effects molecular weight dependent? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2002; 32(1): 10–37.

**46.** Dougados M, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2001; 44(11): 2539–2547.

**47.** Lequesne M, et al. Structural Effect of Avocado/Soybean Unsaponifiables on Joint Space Loss in Osteoarthritis of the Hip. *Arthritis and Rheumatism*. 2002; 47(1): 50–58.

**48.** Kawcak CE. Evaluation of avocado and soybean unsaponifiable extract for treatment of horses with experimentally induced osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*. 2007; 68(6): 598–604.

**49.** Christensen R, et al. Symptomatic efficacy of avocado soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008; 16(4): 399–408.

**50.** Colchicum-Dispert. *Pharmaselect International Beteiligungs GmbH* [online]. Available from: <https://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/spc/colchicum-dispert-spc-4185.html>. Accessed June 26, 2016.

**51.** Aran S, Malekzadeh S, Seifirad S. A double-blind randomized controlled trial appraising the symptom-modifying effects of colchicine on osteoarthritis of the knee. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2011; 29(3): 513–518.

**52.** Leung Y, et al. Colchicine effectiveness in symptom and inflammation modification in knee osteoarthritis (COLKOA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015; 16: 200.

**53.** Olejárová M. Současné možnosti liečby osteoartrózy. *Acta medica*. 2012; 4: 36–41.

**54.** Cooper C, et al. Efficacy and safety of oral strontium ranelate for the treatment of knee osteoarthritis: rationale and design of randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Medical Research and Opinion*. 2012; 28(2): 231–239.

**55.** Yu D, et al. Strontium ranelate reduces cartilage degeneration and subchondral bone remodeling in rat osteoarthritis model. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2013; 34(3): 393–402.

**56.** Reginster JY, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012; 73(2): 1–8.

**57.** Fialová S. Prírodné látky v podpornej liečbe ochorení pohybového systému. *Súčasná klinická prax*. 2015; 2: 32–35.

---

**Doc. RNDr. Magdaléna Fulmeková, CSc.**

Univerzita Komenského v Bratislave  
Farmaceutická fakulta  
Katedra organizácie a riadenia  
farmácie  
Kalinčiaková 8, 832 32 Bratislava  
[fulmekova@pharm.uniba.sk](mailto:fulmekova@pharm.uniba.sk)

