

Chondroitínsulfát – fyziologická úloha v chrupavke a terapeutický potenciál

PharmDr. Tatiana Geročová, PhD.

Lekáreň Sv. Lukáša, Galanta

Chondroitínsulfát je glykozaminoglykán zložený z reťazca striedajúcich sa monosacharidov N-acetylgalaktosamínu a kyseliny glukurónovej. Je súčasťou viacerých proteoglykánov (versikan, neurokan, dekorin, biglykan, perlekan), ktoré majú v organizme rôzne štrukturálne a regulačné úlohy. Proteoglykán agrekan má kľúčový význam pre schopnosť chrupavky odolávať tlaku vyvíjanému v kĺboch. Užívanie chondroitínsulfátu dokáže zlepšiť funkciu a zmierniť stuhnutosť artrotických kĺbov a pôsobiť analgeticky. Dostupný je vo forme lieku a veľkého množstva výživových doplnkov. Terapeutický potenciál chondroitínsulfátu sa využíva aj v oblasti oftalmológie, urológie alebo onkológie.

Kľúčové slová: chondroitínsulfát, proteoglykán, agrekan, chrupavka, osteoartróza.

Chondroitin sulfate – physiological role in cartilage and therapeutic potential

Chondroitin sulfate is glycosaminoglycan composed of a chain of alternating monosaccharides N-acetylgalactosamine and glucuronic acid. It is a part of a number of proteoglycans (versican, neurocan, decorin, biglycan, perlecan), which play different structural and regulatory roles in the body. Proteoglycan aggrecan is crucial for the ability of cartilage to withstand the pressure exerted at the joints. Use of chondroitin sulfate can improve function and relieve stiffness in arthritic joints and acting analgesic. It is available in the form of the drug and large amounts of dietary supplements. Therapeutic potential of chondroitin sulfate is also used in ophthalmology, urology and oncology.

Key words: chondroitin sulfate, proteoglycan, aggrecan, cartilage, osteoarthritis.

Via pract., 2012, 9(6): 253–258

Kĺbová chrupavka – štruktúra a metabolizmus

Aby sa predišlo deštrukcii kostí vplyvom trenia a nárazov pri ich vzájomnom dotyku, sú kĺbové hlavy a kĺbové jamky vystlané **hyalínovou chrupavkou**. Hyalínová chrupavka je tvrdé, hladké, priehľadné a pomerne pružné spojivové tkanivo. Neobsahuje cievy ani nervy, vyživované je difúziou zo synoviálnej tekutiny a čiastočne aj synoviálnou membránou prilahlou ku obvodu chrupavky. Produkcia chrupavkového tkaniva je riadená hormálne – rast chrupavky podporuje tyroxín, testosterón a nepriamo aj somatotropín; opačne pôsobí kortizón, hydrokortizón a estradiol. Približne 5 % objemu chrupavky tvoria **chondrocyty**, ktoré sú zodpovedné za tvorbu medzibunkovej hmoty.

Kolagén

Základným štrukturálnym prvkom chrupavky je **kolagénová sieť**. Molekuly kolagénu sú tvorené hlavne aminokyselinami glycinom a prolinom a posttranslačnou modifikáciou za účasti vitamínu C ako kofaktora vzniknutými hydroxyprolinom a hydroxylyzínom. Identifikovaných bolo doteraz 28 typov kolagénov, v chrupavke prevláda kolagén typu II, ktorý patrí medzi kolagény tvoriace vlákna. Kolagénové vlákna sú mäkké, ohybné, vysoko pevné v ťahu, ale nepružné. Podpornú a stabilizačnú funkciu pre trojrozmernú štruktúru kolagénu II majú minoritné kolagény typu IX a XI. Znížená funkcia kolagénu IX môže prispievať

k rozvoju degeneratívnych zmien chrupavky. Syntéza kolagénu prebieha vo vnútri chondrocytu (tvorba prokolagénu) a čiastočne aj extracelulárne prostredníctvom niekoľkých enzymatických ciest a rozklad kolagénu v medzibunkovom priestore realizujú najmä enzýmy kolagenázy, ktoré patria medzi metaloproteinázy (MMPs).

Agrekan

Priestor medzi kolagénovými vláknami a chondrocytmi vyplňa proteoglykán **agrekan**. Tvorí viac ako 10 % chrupavky. Makromolekula ľudského agrekanu je zložená z reťazca 2316 aminokyselín nazývaného **osový proteín (core protein)**, na ktorý sa kovalentne viažu cez hydroxylovú skupinu aminokyseliny serín reťazce glykozaminoglykánov (GAG; chondroitínsulfát a keratansulfát II). Na jeden osový proteín je naviazaných 100 – 150 reťazcov GAG. Štruktúra agrekanu je podobná kefe na fľaše (obrázok 1). Komplex agrekanu obsahuje okrem osového proteínu a GAG aj niekoľko štrukturálnych domén **umožňujúcich väzbu na kyselinu hyalurónovú (HA)**, adhéziu buniek a apoptózu chondrocytov. Väzba agrekanu s HA sa realizuje prostredníctvom 2 spojovacích proteínov (*link protein*). Na jednu molekulu HA sa viaže veľké množstvo molekúl agrekanu za vzniku stabilného ternárneho vysokomolekulárneho komplexu, ktorý umožňuje agrekanu sprostredkovať interakcie medzi chondrocytmi navzájom a medzi chondrocytmi a medzibunkovou hmotou.

Z biochemického hľadiska patria medzi **glykozaminoglykány** HA, chondroitínsulfát aj keratansulfát. Základom všetkých GAG sú cukry glukóza (Glu) a jej izomér galaktóza (Gal). Biochemickými reakciami sa tvorí z glukózy glukozamín (GluN) a jeho acetyláciou N-acetylglukozamín (GluNAC) a z galaktózy sa tvorí galaktosamín (GalN, nazývaný niekedy chondrosamín) a N-acetylgalaktosamín (GalNAC). Pre funkciu chrupavky je esenciálne, že všetky 4 aminocukry dokážu prostredníctvom špecifických sulfotransferáz viazať sulfátové skupiny, ktorých silný záporný náboj osmoticky zadržuje molekuly vody. Z glukózy sa v organizme tvorí aj kyselina glukurónová, ktorá spolu s aminocukrami vytvára reťazce:

- **kyselina hyalurónová** je reťazec vzniknutý spájaním disacharidových jednotiek tvorených kyselinou glukurónovou a N-acetylglukozamínom. Ako jediný GAG neobsahuje žiadnu sulfátovú skupinu. Polyméry HA môžu byť veľmi dlhé (25 000 disacharidov), ich molekulová hmotnosť často dosahuje milióny Da, pričom vekom sa znižuje ich veľkosť v chrupavke, ale množstvo sa zvyšuje;
- **chondroitínsulfát (CS)** je molekula zložená priemerne zo 40 disacharidových jednotiek kyseliny glukurónovej a N-acetylgalaktosamínu. GalNAC obsahuje sulfátovú skupinu v polohe 4 (chondroitín-4-sulfát; CS A) alebo v polohe 6 (chondroitín-6-sulfát; CS C). Keď je kyselina glukurónová nahradená

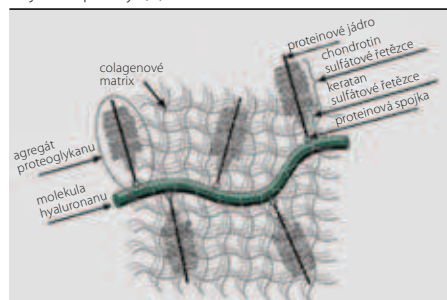
v disacharide kyselinou idurónovou, vzniká GAG dermatansulfát, označovaný v minulosti ako CS B. Existujú aj disacharidy s 2 sulfátovými skupinami a označované sú ako CS D a E. Časť reťazca CS pripájajúca sa k osovému proteínu začína zoskupením 4 monosacharidov – xylóza-galaktóza-galaktóza-kyselina glukurónová. Xylóza sa pripája ku proteínu v endoplazmatickom retikule a zvyšok sacharidov sa pripája v Golgihom aparáte. Na každý osový proteín je naviazaných približne 100 molekúl CS (veľkosť molekuly približne 20 kDa), takže vzniká priestorovo veľký komplex plný vody;

- **keratansulfát** obsahuje vo svojej disacharidovej jednotke galaktózu a N-acetylglukozamín. Nie každý GluNAc obsahuje sulfátovú skupinu, takže v porovnaní s CS viaže menšie množstvo vody. V chrupavke sa nachádza keratansulfát typu II, pri ktorého syntéze sa pripája v Golgihom aparáte na serín alebo treonín osového proteínu najskôr GalNAc a na neho sa viažu ďalšie monosacharidy. Jedine v keratansulfáte je na konci reťazca navyše naviazaná na GalNAc ešte kyselina N-acetylneuraminová (Gal-NeuAc), ktorá sa nenachádza v žiadnom inom GAG. Na osový proteín agrekanu býva naviazaných cca 60 molekúl keratansulfátu II (veľkosť molekuly asi 5 – 15 kDa).

Agrekanové komplexy predstavujú dôležitú štruktúrne-funkčnú jednotku, ktorej kľúčovou úlohou je akumulácia negatívneho náboja (sulfátové skupiny) a vytvorenie vysokého osmotického tlaku v tkanive, ktorý vťahuje vodu a viaže ju v tkanive chrupavky. Pri zaťažení kĺbu je chrupavka stláčaná a voda naviazaná na sulfátových skupinách je vytlačaná do synoviálnej dutiny. Vplyvom osmotického tlaku je po odľahčení kĺbu nasávaná späť do tkaniva chrupavky, pričom so sebou prináša aj látky nachádzajúce sa v synoviálnej dutine, medzi nimi napríklad stavebné zložky na obnovu chrupkovej štruktúry. Tento mechanizmus umožňuje chrupavke odolávať tlaku vyvíjanému v kĺboch.

Pri metabolizme chrupavky za fyziologických podmienok je agrekan proteolyticky štiepený proteázami nazývanými agrekanázy a jeho fragmenty sú uvoľňované do synoviálnej dutiny. Proces je riadený tak, aby sa udržiavala homeostáza v tkanive. **Vekom a starnutím chrupavky sa mení štruktúra aj zloženie agrekanu** – zvyšuje sa heterogenita veľkosti molekúl a znižuje sa priemerná veľkosť molekúl agrekanu (deštrukciou a skraccovaním dĺžky reťazcov CS klesá jeho obsah a stúpa tak podiel

Obrázok 1. Schématický náčrt stavby hyalínovej chrupavky (5)



keratansulfátu, ktorého reťazce sú kratšie a viažu menej vody) – a znižuje sa aj koncentrácia molekúl spojovacích proteínov, čo pravdepodobne zhoršuje agregabilitu molekúl agrekanu. Fyziologické starnutie chrupavky však umožňuje chrupavke naďalej plniť svoju funkciu a odolávať biomechanickým a biochemickým vplyvom na rozdiel od zmien prebiehajúcich v chrupavke postihnutej osteoartrózou (OA) (1, 2, 3, 4).

Chondroitínsulfát v liečbe osteoartrózy

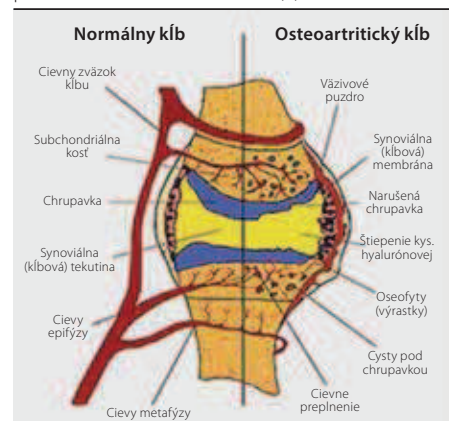
Osteoartróza (OA) vzniká **v dôsledku poruchy metabolizmu chrupavky**, pri ktorej katabolické a deštruktívne procesy prevažujú nad novotvorbu. Najnovšie odborné názory považujú OA skôr za zlyhanie obnovy chrupavky ako za vyslovene degeneratívne ochorenie.

Napríklad jeden z typov primárnej OA, ktorý sa objavuje u žien mladého a stredného veku na interfalangeálnych kĺboch rúk, je geneticky podmienený mutáciou v gène prokolagénu II na 519 pozícii (COL2A1).

Artrotické zmeny v kĺbe (obrázok 2) sa týkajú prakticky všetkých zložiek tkaniva:

- mení a znižuje sa usporiadanie mikrofibríl **kolagénu II** hlavne v povrchovej vrstve chrupavky, ktoré vedie ku **poškodeniu kolagénovej siete**, ktorá nestačí účinne odolávať vysokému osmotickému tlaku agrekanových molekúl, a **vzniká edém** prejavujúci sa **zvýšením objemu chrupavky v skorých štádiách** OA;
- dochádza ku deštrukcii a skraccovaniu reťazcov CS;
- na toto proteolytické štiepenie kolagénu a agrekanu metaloproteinázami a agrekanázami chondrocyty reagujú nekontrolovateľným zvýšením novotvorby s cieľom udržať ich celkové množstvo. Tento mechanizmus však po čase zlyháva. Zmeny navyše neprebiehajú v celej chrupavke homogénne – rozdiely sú viditeľné v jednotlivých vrstvách a v oblastiach rôzne vzdialených od chondrocytu;

Obrázok 2. Porovnanie normálneho kĺbu a kĺbu postihnutej osteoartrózou (5)



- na chrupavke vznikajú **drobné trhliny** a dochádza ku **stenčovaniu** hrúbky chrupavky, ktoré je často **nerovnomerné**. V dôsledku stenčenia chrupavky sa styčné plochy kostí približujú, čo je rádiologicky pozorovateľné ako **zúženie štrbiny (štádium I)** podľa Kellgrena a Lawrenca). Pokým chrupavka svojím metabolizmom tieto zmeny ešte kompenzuje, pacient nepocituje príznaky OA, keďže chrupavka nie je inervovaná;
- pri významnej zmene mechanických vlastností chrupavky však dochádza ku 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 bezprostredne pod artrotickou léziou. Vysoký stupeň remodelácie vedie k nedostatočnej mineralizácii novovzniknutej kosti a ku zníženiu jej pevnosti. V neskorších štádiách OA dochádza postupne ku zníženiu až útlmu kostnej remodelácie a nastáva sklerotizácia tkaniva – **subchondrálna skleróza (štádium II)** podľa Kellgrena a Lawrenca);
- na najviac staticky a biomechanicky zaťažených miestach zrútením architektiky spongiozy nad subchondrálnou sklerózou sa vytvárajú **geódy** a na okrajoch chrupavky sa začínajú po čase tvoriť **osteofyty (štádium III)** podľa Kellgrena a Lawrenca). Je to **kompenzačný mechanizmus**, ktorý však **vedie ku obmedzeniu pohyblivosti kĺbu**;
- v pokročilých štádiách OA sa vytvára v kĺbe **chrupavkový detritus** s voľnými **kĺbovými myškami** (životaschopné fragmenty

Condrosulf®

Chondroitín sulfát

Komplexne ovplyvňuje osteoartrózu pri dennom dávkovaní 800 mg chondroitín sulfátu:

- ✓ Tlmí zápalovú reakciu – znížením funkcie IL-1 β , TNF- α , voľných radikálov, prostaglandínov,...
- ✓ Spomaľuje degradáciu stavebných zložiek chrupky
- ✓ Zvyšuje syntézu stavebných zložiek chrupky de novo
- ✓ Spomaľuje nekrózu a apoptózu chondrocytov

Condrosulf® pomáha pri degeneratívnom aj traumatickom poškodení chrupky



Skrátený súhrn charakteristických vlastností lieku

Účinná látka: chondroitín sulfát (sodná soľ). **Indikačná skupina:** antiartrotikum. **Charakteristika:** Chondroitín sulfát je základnou stavebnou zložkou chrupavky. Jeho hlavnou úlohou je viazať vodu, čím zabezpečuje správne mechanicko-elastické vlastnosti chrupavky pri pohybe a záťaži. V degeneratívnom procese osteoartrózy vplyvom lytických enzýmov dochádza k zníženiu množstva chondroitín sulfátu v chrupavke. Následkom zníženia schopnosti viazať vodu a straty mechanicko-elastických vlastností, dochádza k progresívnej degradácii chrupavky a zhoršeniu funkcií kĺbov. Podávanie lieku Condrosulf je určené na obnovenie metabolickej rovnováhy kĺbovej chrupavky dodaním chondroitín sulfátu. Chondroitín sulfát zvyšuje biosyntézu proteoglykánov a kolagénu a zvyšuje tvorbu kyseliny hyalurónovej chondrocytmi. Zároveň potláča činnosť chondrolytických enzýmov. Priamym antidegradným a protizápalovým pôsobením Condrosulf zasahuje do prirodzeného priebehu ochorenia. Condrosulf zlepšuje funkciu kĺbov, brzdí alebo zastavuje progresiu ochorenia. **Indikácie:** Condrosulf je určený na dlhodobú liečbu osteoartrózy. Liek je určený hlavne na liečbu nasledovných typov OA: femoro - tibiálna OA, femoro - patelárna OA, koxartróza, gonartróza a artróza prstových kĺbov. **Kontraindikácie:** Známa precitlivosť na liečivo. **Nežiaduce účinky:** V ojedinelých prípadoch sa môžu vyskytnúť prechodné tráviace ťažkosti, ktoré si nevyžadujú prerušenie liečby. Alergické reakcie sú zriedkavé. U pacientov s nedostatčnosťou obličiek a srdca sa výnimočne môžu objaviť opuchy a/alebo zadržiavanie vody. **Špeciálne upozornenia:** V prípade súčasného užívania analgetík je potrebné pravidelne zvažovať ich dávkovanie, nakoľko Condrosulf vo väčšine prípadov znižuje spotrebu analgetík a NSA. **Liekové a iné interakcie:** Interakcie nie sú doposiaľ známe. **Výdaj:** Výdaj liekov je viazaný na lekársky predpis. Informácie pre zdravotníckych pracovníkov. Pred predpísaním sa oboznáňte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností, ktorý vám radi poskytneme na uvedených kontaktoch. **Posledná revízia textu:** júl 2008.

chrupavky plávajúce v synoviálnej dutine a schopné ďalšieho rastu vďaka výžive synoviálnou tekutinou). Ich prítomnosť spolu s uvoľňovanými kryštálmi vyvoláva veľmi 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 ku **zhoršeniu kvality synoviálnej tekutiny**. Klesá množstvo HA a znižuje sa jej molekulová hmotnosť, čo vedie ku **strate vysokej viskozity** synoviálnej tekutiny a tým ku **zníženej schopnosti lubrikovať** kĺbové povrchy a **chrániť receptory pre bolesť**. Množstvo kĺbovej tekutiny neklesá, je rovnaké alebo dokonca vyššie, len je zmenená jej kvalita;
- kapsuly a ostatné väzivové štruktúry sa postupne retrahujú a vznikajú **kontraktúry kĺbu**. Funkčné kontraktúry sa menia na štruktúrne kontraktúry a vznikajú **deformity kĺbov s osovými úchylkami**;
- osovú úchylku znižujú funkciu kĺbu a vedú ku **svalovým atrofiám**, ktoré umocňujú ďalšie obmedzenie funkcie kĺbu, výsledkom čoho je **instabilný kĺb**;
- v prípade, že adaptačné zmeny na okrajoch kĺbu sekundárne kĺb fixujú, začína sa proces **ankylozizácie**, výsledkom ktorého je **ankylotický kĺb (štádium IV)** podľa Kellgrena a Lawrenca (6).

Pokiaľ ešte nie je chrupavka príliš postihnutá, je možné dosiahnuť jej aspoň čiastočnú reparáciu alebo spomalenie procesu deštrukcie užívaním **symptomatically pomaly pôsobiacich liekov pri OA** označovanej v súčasnosti **SYSADOA** (*Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis*), v minulosti označovanej ako chondroprotektíva. Tieto lieky majú **pozoľný nástup účinku** (4 – 6 týždňov), ktorý však **pretrváva aj po ukončení liečby** po dobu ďalších 2 – 3 mesiacov. Medzi SYSADOA patria kyselina hyalurónová (HA), **chondroitínsulfát** (CS), glukozamín (sulfát a hydrochlorid), diacerein (výťažok z rebarbory; liek Artrodar®) a ASU (*Avocado/Soya Unsaponifiables* – výťažok z avokáda a sójových bôbov; liek Piasclidine 300) (7). V nedávno aktualizovaných odporúčaníach EULAR (*The European League Against Rheumatism*) aj OARSI (*Osteoarthritis and Research Society International*) na liečbu OA má svoje miesto okrem HA a glukozamínsulfátu aj CS (8).

Klinická účinnosť CS ako liečiva redukujúceho štruktúrnu progresiu OA **bola potvrdená** vo viacerých randomizovaných dvojito-zasle-

pených placebom kontrolovaných **klinických štúdiách** a publikovaných meta-analýzach, hlavne na pacientoch s postihnutím veľkých kĺbov, najmä kolien – napr. štúdia STOPP (9), ale v nedávnej dobe aj na pacientoch s OA drobných kĺbov ruky – štúdia FACTS (10).

Chondroitínsulfát sa priemyselne získava extrakciou chrupaviek, najčastejšie hovädzích (z priedušnice) alebo bravčových (z uší a nosa), ale používajú sa aj žraločie, rybie a vtáčie chrupavky.

Mechanizmus účinku

Účinky chondroitínsulfátu spočívajú v tom, že:

- **inhibuje migráciu leukocytov a makrofágov** na miesto zápalu, ktoré tam putujú na podnet molekúl autoantigénov (DAMPs), ktoré sa tvoria v chorých, poškodených a hynúcich bunkách chrupavky;
- znížením počtu makrofágov a leukocytov **znižuje tvorbu zápalových cytokínov** IL-1, IL-6 a TNFalfa;
- znížením tvorby a účinku zápalových cytokínov **inhibuje ich stimulačný efekt na biosyntézu chondrolytických enzýmov** a ďalších látok poškodzujúcich chrupavku – voľných radikálov (NO) a pre-zápalových prostaglandínov (PGE₂);
- znížením aktivity tvorby prostaglandínu PGE₂, ktorý je spoluzodpovedný za akútne prejavy zápalu ako je zvýšenie citlivosti receptorov bolesti alebo zvýšenie cievnej permeability spôsobujúcej opuch, sa pravdepodobne dá vysvetliť jeho **analgetický účinok**;
- **potláča činnosť chondrolytických enzýmov** – proteáz, kolagenáz, sulfatáz, hyaluronidáz;
- **stimuluje chondrocyty ku zvýšenej tvorbe medzibunkovej hmoty** – proteoglykánov, HA a kolagénu.

Potlačením katabolických procesov a aktiváciou anabolických procesov v chrupavke **umožňuje CS postupne navodiť v tkanive homeostázu a obnovu štruktúr medzibunkovej hmoty** za predpokladu, že degradačné procesy v chrupavke ešte nie sú vo vysokom štádiu.

Subjektívne sa tak prejavuje účinok CS u pacientov **zlepšením funkcie a zmiernením stuhnutosti kĺbov a analgetickým pôsobením**, **objektívne** v publikovaných prácach bolo pozorované **spomalenie rádiologickej progresie OA** v kĺboch. Dôležitý je i fakt, že v klinických štúdiách **sa znížila** u pacientov **spotreba analgetík a NSAID** (11).

Farmakokinetiké vlastnosti

Perorálna dávka CS používaná v klinických štúdiách je **800 – 1200 mg denne**. Biologická dostupnosť po takomto užití sa pohybuje v rozmedzí 15 – 24 % a závislá je od molekulovej hmotnosti, technológii spracovania prípravku a tiež od spôsobu, akým sa tento údaj zisťuje (makromolekulový reťazec je totiž enzymaticky štiepený na fragmenty s malou molekulovou hmotnosťou sčasti už črevnou mikroflórou pred absorpciou). Scintigrafickými metódami je preukázateľný **vyšoký tropizmus CS pre kĺbovú chrupavku**. **Maximálna plazmatická koncentrácia** sa dosahuje približne 5 – 6 hodín po podaní a počas rovnakej doby sa pozorovalo aj zvýšenie množstva CS v synoviálnej tekutine. **Eliminačný polčas** CS je približne 8,5 hodiny (1, 12).

Nežiaduce účinky a interakcie

Výskyt nežiaducich účinkov pri užívaní CS v klinických štúdiách bol porovnateľný s placebom, komisia EULAR v roku 2003 prideliť CS úroveň toxicity 6 v mierke 0 – 100. Najčastejšie sa objavujú žalúdočné a črevné ťažkosti mierneho charakteru (pocit tlaku v žalúdku, pyróza, nauzea, zápcha), ktoré nebývajú dôvodom na prerušenie liečby. Vzácné boli zaznamenané alergické reakcie. U pacientov s nedostatočnou funkciou obličiek a srdca sa výnimočne vyskytli opuchy a/alebo zadržiavanie vody, čo možno pripísať osmotickému účinku CS. Bol zaznamenaný predĺžený čas krvácania u pacienta liečeného warfarínom, ktorý užíval vysoké dávky kombinácie CS (2 400 mg) a glukozamínsulfátu (3 000 mg). Keďže štruktúra CS je podobná štruktúre heparínu, je teoreticky možné, že v tom tkvie príčina interakcie. Keďže CS nie je metabolizovaný enzýmami cytochrómu P450, nedochádza ku interakciám s inými liekmi. Pri súčasnom užívaní CS s analgetikami a NSAID je vhodné pravidelne prehodnocovať dávkovanie analgetík a NSAID, keďže analgetický účinok CS znižuje ich dávku potrebnú na kontrolu symptómov (1, 12, 13, 14).

Nie je dostatok skúseností s užívaním CS **počas gravidity a laktácie**, neexistuje kontrolovaná klinická štúdia s gravidnými ženami. Lekár môže rozhodnúť o užívaní lieku počas gravidity a laktácie po zvážení pomeru medzi rizikom a prínosom liečby.

Dávkovanie

Liečba OA chondroitínsulfátom podľa odborných odporúčaní (EULAR) má byť kontinuálna. V individuálnych prípadoch môže lekár odporučiť aspoň cyklické opakovanie 3-mesačných liečebných kúr 2-krát ročne,

dlhodobo. Užívať sa má 800 mg 1-krát denne alebo 400 mg 2-krát denne, v niektorých odporúčaníach je možné sa stretnúť so zvýšeným dávkovaním (1 600 mg denne) v úvode liečby. Liečebnú kúru nie je vhodné prerušiť ani pri celkovom ústupe bolesti.

Lieky

Jediným liekom s CS ako účinnou látkou na slovenskom trhu, ktorý sa používa aj vo väčšine klinických štúdií, je liek **Condrosulf®**. Určený je na dlhodobú liečbu OA, a to hlavne na liečbu nasledovných typov: femoro-tibiálna a femoro-patelárna OA, koxartróza, gonartróza a artróza prstových kĺbov.

Dostupný je v niekoľkých liekových formách: **kapsule** s obsahom 400 mg, **obalené tablety** s obsahom 800 mg a **granulát** s obsahom 800 mg sodnej soli CS. **Pomocnými látkami** v **kapsuliach** sú magnéziumstearát, želatína, oxid titaničitý, indigokarmín a chinolínová žltá, v **obalených tabletkách** sú použité pomocné látky magnéziumstearát, hypromelóza, makrogol 4000 a oxid titaničitý a **granulát** obsahuje bezvodú kyselinu citrónovú, sodnú soľ sacharínu, pomarančovú príchuť, oranžovožlté farbivo a sorbitol. Pacient si môže **vybrať liekovú formu, ktorá mu najviac vyhovuje**. Tablety a kapsule sa užívajú nerozhryznuté a zapijú sa dostatočným množstvom tekutiny, granulát sa vysype z vrečka do prázdneho pohára a zaleje sa vodou. **Užívanie lieku je nezávislé od jedla**, pacientom s citlivým žalúdkom sa odporúča užívať liek po jedle (12).

V Slovenskej republike je registrovaný liek Condrosulf® vo forme kapsúl v 60 kusovom balení a vo forme obalených tabliet a granulátu v 30 a 90 kusových baleniach. **Výdaj** všetkých liekov Condrosulf® je v lekárňach **viazaný na lekársky predpis** a od apríla 2012 liek nie je hrađený z prostriedkov zdravotného poistenia, pacient si **hradí plnú cenu lieku**. V Českej republike kapsule Condrosulf® obsahujúce 400 mg sodnej soli CS v balení po 60 aj 180 kusov sú voľnopredajné a dostupné, registrovaný je aj granulát obsahujúci 400 mg sodnej soli CS v 60 kusovom balení. Obalené tablety a granulát obsahujúci 800 mg sodnej soli CS v 30 kusovom balení sú viazané na lekársky predpis, pričom sú čiastočne hrađené z prostriedkov zdravotného poistenia; registrované sú aj 90-kusové balenia.

Výživové doplnky

Výživové doplnky a lieky sa podstatne odlišujú svojimi charakteristickými vlastnosťami, najmä obsahom účinných látok, postupmi a podmienkami ich vývoja, výroby, kontroly, označovania a marketingu. Lieky pred uvedením

na trh podliehajú komplexnému farmaceutickému, farmakologicko-toxikologickému a klinickému skúšaníu a po uvedení na trh je sledovaná ich účinnosť a bezpečnosť. Liek je liečivo alebo zmes liečiv a pomocných látok upravených technologickým procesom do liekovej formy a určených na ochranu pred chorobami, na diagnostiku chorôb, **liečenie chorôb** alebo na ovplyvňovanie fyziologických funkcií. Výživové doplnky sú potraviny na doplnenie prírodzenej stravy, ktoré sú koncentrovanými zdrojmi **živín**, ako sú vitamíny a minerálne látky alebo iné látky s výživovým alebo fyziologickým účinkom, jednotlivo alebo v kombinácii. Umiestňujú sa na trh v dávkovanej forme, aby ich bolo možné brať v odmeraných malých jednotkových množstvách a vyrábať sa musia podľa zásad správnej výrobnéj praxe uvedenej v potravinovom kódexe. Označovanie, prezentácia a reklama **nesmie prisudzovať výživovým doplnkom schopnosť prevencie, liečby alebo vyličenia ľudských chorôb** alebo odvolávať sa na také schopnosti. Na rozdiel od liekov sa **nekontroluje** vo výživových doplnkoch obsah a čistota účinných látok (resp. živín), kvalita liekovej (resp. dávkovanej) formy a ani ich účinnosť (15).

Všetky výživové doplnky obsahujúce ako jednu z účinných látok CS dostupné na Slovensku je možné si pozrieť na **internetovej adrese**: <http://www.adcc.sk/web/potravinove-doplnky/aktivna-latka/chondroitin-sulfat-486.html>.

Z týchto prípravkov len v jednom je CS ako jediná účinná látka (Condrocoat®, 300 mg sodnej soli CS), vo všetkých ostatných je **kombinácia CS s látkami** či už zo skupiny SYSADOA (glukozamín, HA), s **rastlinnými výťažkami** (kadidlovník – Boswellia serrata, vrbová kôra, ďumbier lekársky, kurkuma pravá, harpagofyt ležatý), s **vitamínmi** (B₃, B₆, C, D₃, E, K alebo až multivitamíny), s **minerálmi** (zinok, mangán, meď, vápnik, horčík, fosfor), s **kolagénom, želatínou, MSM**, bromelaínom, prolínom alebo zmesami aminokyselín.

Ďalšie indikácie

Positívny účinok CS na zmiernenie bolesti a zlepšenie funkčnosti kĺbov bol skúšaný, v kombinácii s glukozamínom, **u pacientok s karcinómom prsníka užívajúcich inhibitory aromatázy**. Muskuloskeletálne nežiaduce účinky týchto liekov prejavujúce sa bolesťou a stuhnutosťou kĺbov, ktoré však nereagujú dobre na konvenčnú analgetickú liečbu, totiž často vedú ku nedodržiavaniu liečby. V štúdií na 53 pacientkach užívajúcich 1 500 mg glukozamínu a 1 200 mg CS denne popri liečbe anastrozolom počas

12 a 24 mesiacov sa prejavilo zmiernenie bolesti a zlepšenie funkčnosti kĺbov u asi 35 – 50 % pacientok, stuhnutosť kĺbov sa nezlepšila (16).

Chondroitínsulfát ako GAG nie je len súčasťou proteoglykánu agrekanu, ale aj mnohých iných proteoglykánov v organizme, ktoré majú rôzne štruktúrne a regulačné úlohy. **Versikan** je proteoglykán označovaný ako CS proteoglykán 2 (CSPG2) a jeho expresia je pozorovaná v hladkých svaloch ciev, epitelových bunkách kože, vo vyvíjajúcom sa srdci a v perineurálnej sieti centrálného nervového systému. Versikan je kľúčový faktor zápalu interagujúci prostredníctvom CS s adhéznymi molekulami na povrchu leukocytov (L- a P-selektínom a CD44) a chemokínmi. **Neurokan** je CS proteoglykán nervového systému. Štúdiou bolo potvrdené, že je ukazovateľom náchylnosti ku bipolárnej poruche a spojený je s manickými symptómami. CS je ešte súčasťou proteoglykánu **brevikanu** a spolu s ďalším GAG dermatansulfátom aj **dekorinu** a **biglykanu** (v kostiach, chrupavke a šlachách) a s heparansulfátom je súčasťou **perlekanu** (v cievach) a **testikanu** (1).

Použitie v urológii

Chondroitínsulfát spolu s ďalšími GAG (hlavne s HA) pokrýva v hrubej vrstve **povrch epitelu močového mechúra**, kde pôsobí ako nešpecifický anti-adherenčný faktor a nešpecifický **obraný mechanizmus proti infekcii a dráždivým látkam**. Poškodenie a strata GAG vrstvy je z patofyziologického hľadiska prvým krokom k rozvoju chronických zápalových ochorení močového mechúra, ako sú opakované infekcie močového traktu (UTI), syndróm bolesti močového mechúra (PBS) a intersticiálne cystitídy (IC). Vo viacerých štúdiách sa skúšalo **intravezikálne podanie** roztoku HA a CS s cieľom obnoviť GAG vrstvu a tým liečiť vyššie uvedené ochorenia. Potvrdilo sa zlepšenie symptómov a zvýšenie kvality života pacientov oproti placebo, potrebné je však vykonať randomizované kontrolované štúdie so zodpovedajúcou kvalitou (17).

Použitie v oftalmológii

Chondroitínsulfát hrá významnú úlohu aj **v oku**. Je najviac zastúpeným GAG v rohovke, nachádza sa aj v sklovci a z medicínskeho hľadiska je významná jeho funkcia **v komorovej vode vyplňajúcej predný segment oka**. Gélovú štruktúru tejto extracelulárnej hmoty zabezpečuje sieť kolagénových fibril typu II, V/XI a IX; fibrily sú obalené proteínom opticínom, ktorý sa viaže s rôznymi GAG a zodpovedá okrem gélovej štruktúry aj za adhéziu

na vitreoretinálnom rozhraní; priestor medzi fibrilami vyplňajú GAG (hlavne HA). CS je naviazaný na kolagén typu IX a hrá úlohu pri premostovaní susedných fibril a vyplňaní priestoru na minimalizovanie rozptylu svetla a udržanie transparentnosti komorovej vody. V medicínskej praxi sa používa roztok **Viscoat®** obsahujúci sodnú soľ CS (40 mg/ml) a sodnú soľ HA (30 mg/ml) vo forme **intraokulárnej viskoelastickej injekcie** ako chirurgická pomoc **pri operáciách v prednom segmente oka**. Zavádza sa kanylou do prednej komory pred kapsulotómiou s cieľom udržania adekvátneho vnútroočného priestoru, stabilizácie očného tkaniva počas operácie a zníženia možných poškodení endotelu rohovky (znížením tvorby voľných radikálov) (18, 19).

Použitie v onkológii

Chondroitínsulfát má medicínsky význam aj v oblasti **onkologických ochorení**. Proteoglykán s CS označovaný ako CSPG4 (alebo melanómový CS proteoglykán) bol pôvodne identifikovaný na povrchu melanómových buniek a nedávno bol nájdený aj na povrchu rôznych typov malígnych buniek. **Hrá úlohu pri raste, migrácii a metastatickej diseminácii malígnych buniek**. Je ho možné využiť ako **cieľ pre monoklonálne protilátky v rámci imunoterapie rôznych typov karcinómu**. Skúšaná bola táto terapia na bunkách triple-negatívneho karcinómu prsníka (TNBC) a ukázala sa ako efektívna v inhibícii metastázovania TNBC bunkových línii a inhibícii aktívacie komplexu signálnych ciest dôležitých pre progresiu TNBC (20).

Záver

Chondroitínsulfát je glykozaminoglykán naviazaný na ošové proteíny v rôznych typoch proteoglykánov tvoriacich súčasť extracelulárnej hmoty alebo naviazaných na povrchu buniek v rôznych tkanivách organizmu. Najznámejší z proteoglykánov obsahujúcich chondroitínsulfát je agrekan, ktorý hrá kľúčovú úlohu pri zachovaní tlmiacej funkcie chrupavky v kĺboch. Chondroitínsulfát ako liečivo sa používa na spomalenie procesu deštrukcie chrupavky a jej aspoň čiastočnú reparáciu pri osteoartróze. V budúcnosti sa možno stretne s využitím chondroitínsulfátu ako liečiva alebo ako terča monoklonálnych protilátok aj v iných oblastiach medicíny.

Literatúra

1. <http://en.wikipedia.org/wiki> [cit. 29.11.2012]
2. Kiahi C, Chen L, Wu YJ et al. Structure and function of aggrecan. *Cell Res* 2002; 12(1): 19–32.
3. http://www.edukafarm.cz/clanek_tisk.php?id=101 [cit. 29.11.2012]
4. <http://galenus.cz/klouby-chrupavka.php> [cit. 29.11.2012]
5. http://hyalutidin.nosecco.sk/artroza_hc.php [cit. 29.11.2012]
6. Martuliak I, Hlaváč M. Manažment bolesti pri osteoartróze. *Via pract* 2008; 5(10): 414–419.
7. Šteňo B, Šeliga J. Farmakologická liečba osteoartrózy. *Am-bulantná terapia* 2008; 6(3): 164–168.
8. Olejárová M. Současná mezinárodní doporučení pro diagnostiku a léčbu gonartrózy. *Med Pro Praxi* 2010; 7(12): 470–474.
9. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2009; 60(2): 524–533.
10. Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D et al. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single centre. *Arthritis Rheum* 2011; 63(11): 3383–3391.

11. Šteňo B, Melníková Z, Polan P. Farmakoterapia osteoartrózy. *Via pract* 2011; 8(2): 62–66.
12. Súhrn charakteristických vlastností lieku Condrosulf®, dátum revízie textu január 2008.
13. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of the knee osteoarthritis: Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62(12): 1145–1155.
14. Knudsen J, Sokol G. Potential Glucosamine-Warfarin Interaction Resulting in Increased International Normalized Ratio: Case Report and Review of the Literature and MedWatch Database. *Pharmacotherapy* 2008; 28(4): 540–548.
15. Glasa J. Liek, alebo výživový doplnok? *Súč Klin Pr* 2011; 1: 38–40.
16. Nelson R. Joint Supplements for Aromatase Inhibitor Adverse Effects. 18 Nov, 2011 <http://www.medscape.com/viewarticle/753885> [cit. 29.11.2012]
17. Damiano R, Cicione A. The Role of Sodium Hyaluronate and Sodium Chondroitin Sulphate in the Management of Bladder Disease. *The Adv Urol* 2011; 3(5): 223–232.
18. Girach A, Pakola S. Vitreomacular Interface Disease. *Expert Rev Ophthalmol* 2012; 7(4): 311–323.
19. Moschos M, Chatziralli I, Sergentanis T. Viscoat versus Vis-thesia During Phacoemulsification Cataract Surgery. *BMC Ophthalmol* 2011; 11: 9.
20. Wang X, Osada T, Wang Y et al. CSPG4 Protein as a New Target for the Antibody-based Immunotherapy of Triple-negative Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(19): 1496–1512.

PharmDr. Tatiana Geročová, PhD.

Lekáreň Sv. Lukáša
Hodská 373/38, 924 01 Galanta,
tgerocova@zoznam.sk



Plantážne kávy z celého sveta

Internet

- čerstvá káva
- On - line shop
- 24 hodín denne
- bez poštovného
- množstvo informácií
- fórum o káve
- facebook

Home

- kvalitné kávovary
- čerstvo pražená káva
- najširší výber káv
- kávové špeciality

Office

- skvelá káva
- bezplatné nájmy
- rýchle dodávky
- profylaktický servis

www.kafe.sk

BARZZUZ
Č E R S T V Á K Á V A