

# Liečba osteoartrózy

MUDr. Oľga Lukáčová, PhD.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Jozef Lukáč, PhD.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Národný ústav reumatických chorôb Piešťany

<sup>2</sup>Inštitút fyziatrie a balneológie, UCM Trnava

Osteoartróza je degeneratívne ochorenie, ktoré sa prejavuje bolesťou, poruchou funkcie kĺbu. Cieľom liečby je spomaliť progresiu choroby, zmierniť bolesť, potlačiť zápal, zachovať a zlepšiť kvalitu života. Liečba OA sa rozdeľuje na nefarmakologickú, farmakologickú a operačnú.

**Kľúčové slová:** osteoartróza, liečba.

## Therapy of osteoarthritis

Osteoarthritis is degenerative disease, in clinical picture is pain, change of function of joint. Aim of therapy is delay of progression of disease, facilitation of pain, inflammation, enhance of quality of life. Therapy OA is non-pharmacological, pharmacological and surgical.

**Key words:** osteoarthritis, therapy.

Via pract., 2015, 12(3): 114–121

Osteoartróza (OA) je degeneratívne ochorenie, ktoré postihuje kĺbovú chrupavku a následne subchondrálnu kosť, kĺbové puzdro, synoviálnu blanu, periartikulárne svaly a šľachové úpony. Môže mať rôznu príčinu, jej biologický, klinický a morfológický obraz je podobný. Prejavuje sa bolesťou, poruchou funkcie a zhrubnutím kĺbu.

Predpokladom správnej liečby je:

- správne a včasné stanovenie diagnózy, vylúčenie iného reumatického ochorenia,
- klasifikovať OA, odlíšiť primárnu alebo sekundárnu OA (pátrať po chorobách, ktoré môžu viesť k rozvoju sekundárnej OA),
- posúdiť pokročilosť morfológických zmien a stupeň progresie,
- vyhodnotiť funkčnú spôsobilosť pacienta (napríklad dotazník – WOMAC, Lequesneov index),
- pátrať po ďalších chorobách a súčasne užívaných liekoch, ktoré by mohli obmedziť možnosti farmakologickej alebo nefarmakologickej liečby.

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

Liečba OA sa rozdeľuje na:

- nefarmakologickú,
- farmakologickú,
- operačnú.

## 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. Všeobecné opatrenia pri osteoartróze sú:

- dodržiavanie princípov správnej výživy,
- redukcia nadmernej hmotnosti,
- udržiavanie fyzickej kondície,
- postihnuté kĺby zaťažovať, ale nepreťažovať,
- zníženie nárokov na postihnuté kĺby,
- v období dekompenzovanej OA pokoj,
- pri postihnutí váhonosných kĺbov pri chôdzi používať pomôcky (palicu alebo barly, chodúľku).

## Poučenie pacienta

Je dôležitým prvým krokom v liečbe OA. Pacient musí byť integrálnou súčasťou liečebného tímu. Je potrebné, aby pochopil príčiny a podstatu choroby. Dôležitá je jeho spolupráca pri dodržiavaní opatrení denného režimu, správnej životosprávy a pravidelné cvičenie. Veľká časť pacientov prichádza k lekárovi až po vyskúšaní rôznych liekov, pri ktorých nie je potrebný predpis lekárom, či rôznych výživových doplnkov, ktoré by mali ovplyvniť jeho problémy, ale nie je im jasná podstata choroby. U niektorých pacientov sa môže vyvinúť emočná nerovnováha, depresie či únava.

## Režimové opatrenia

Redukcia hmotnosti: prináša úľavu od bolesti a zlepšenie funkčného stavu, najmä u pacientov s gonartrózou. Zistila sa korelácia medzi body mass indexom (BMI) a gonartrózou, hlavne pri varóznom type deformity. Pri redukcii hmotnosti a cvičení dochádza k zníženiu intenzity bolesti a zlepšeniu funkcie kolena.

Na zmiernenie príznakov choroby – hlavne bolesti, je dôležitá úprava denného režimu a vylúčenie aktivít zatažujúcich postihnutý kĺb. Pri výraznejšom funkčnom postihnutí je potrebná aj úprava domáceho prostredia, napríklad zvýšenie

toalety alebo používanie madiel v sprche, otvárača na viečka zaváranín či rôznych pomôcok na obliekanie.

Odporúča sa výber vhodnej fyzickej aktivity a záťaže a podľa stupňa poškodenia aj použitie podporných pomôcok.

## Pohybová liečba

Neodmysliteľnou súčasťou liečby OA je pohybová liečba. Svaly dolných končatín tlmia nárazy a stabilizujú veľké kĺby. Svalová atrofia zhoršuje kĺbové zataženie tým, že sa oslabuje tlmenie nárazov. Tým sa zvyšuje mechanická záťaž a riziko poškodenia kĺbu. Pri gonartróze súvisí stupeň atrofie štvorhlavého svalu s obmedzením funkcie kolena výraznejšie ako s rádiografickými zmenami.

Správne zameraný liečebný telocvik zlepšuje funkciu postihnutých kĺbov, zväčšuje svalovú silu, upravuje svalovú nerovnováhu a nesprávne pohybové stereotypy.

Aeróbne cvičenie zvyšuje svalovú silu, dychovú kapacitu a prispieva k zníženiu hmotnosti a zlepšeniu fyzickej kondície.

Účinné sú izometrické aj izotonické cviky. Kontraktúry, ktoré zhoršujú funkciu a zvyšujú bolesť, možno ovplyvniť polohovaním a strečingovými cvikmi. Vhodné je bicyklovanie, plávanie, cvičenie v bazéne a individuálny telocvik. Tonizácia svalstva príslušného k poškodeným kĺbom, napríklad štvorhlavého svalu stehna pri gonartróze a gluteálneho svalstva pri koxartróze – vedie k zmierneniu bolestivosti a zlepšuje svalovú silu, prejaví sa to pri vstávaní zo stoličky a chôdzi po schodoch. Degeneratívne zmeny na chrbtici si vyžadujú posilňovanie a udržanie rovnovážneho stavu medzi svalmi brušnej steny, vzpriamovačmi trupu, svalmi ramenného a bedrového pletenca.

V pohybovej liečbe je potrebné vyvarovať sa všetkých pohybov s tvrdými nárazmi v závere pohybovej exkurzie. Pri pasívnom cvičení je potrebná plynulá trakcia v pozdĺžnej osi pohybu.

### Koxartróza

V štádiu dekompenzovanej koxartrózy je dôležitý pokojový režim 2 – 3 dni na lôžku. Je potrebné zabrániť extrarotačnému postaveniu dolnej končatiny polohovaním. Pri flekčnej kontraktúre je potrebné polohovať pacienta na bruchu a vykonávať izometrické cvičenia brušného, gluteálneho a stehnového svalstva aspoň 2 – 3 x denne ako prevenciu vzniku atrofie z inaktivity. Pri vzniku svalovej nerovnováhy je potrebné začať vyťahovanie skrútených svalov. Dôležité je cvičenie v odľahčení – v závese, vo vode, kde pôsobí hydrostatický tlak, teplo kúpeľa. Po zmiernení bolesti môže pacient chodiť na barlách a postupne zaťažovať postihnutú končatinu.

V štádiu kompenzovanej koxartrózy je indikované aktívne cvičenie, trvanie a frekvencia cvikov sa dávkuje postupne. Svalová sila sa zvyšuje izometricky. Používa sa kladkovité zariadenie so záťažou. Klb je potrebné zaťažovať, nie preťažovať. Liečba musí byť komplexná, zameraná na lokálnu a celkovú termoterapiu, na cieľnú pohybovú liečbu, úpravu obuvi a používanie ortopedických pomôcok. Používanie trakcie, extenzie, dlhodobé polohovanie je vhodné pri možnosti korekcie, teda nie v prípade už fixovanej deformity.

### Gonartróza

V štádiu dekompenzovanej gonartrózy sa môže vyskytnúť výpotok v klbe ako prejav iritačnej synovitídy. Prítomná tekutina obmedzuje kontrakciu kvadricepsu, zväčšuje objem klbu a plochu puzdra. Tým môže prispievať k atrofii m. quadriceps a postupne k instabilite kolena.

Cieľom je uvoľniť flexnú kontraktúru alebo jej predísť. Na zlepšenie extenzie v kolennom klbe sa používa záves alebo polohovacia dlaha. Dôležitá je kontrola uhla varozity a valgozity. Pri nepriaznivom postavení je potrebné nosenie ortézy a odľahčovať klb používaním barly. Pacientovi treba odporučiť:

- a) vhodné fyzické aktivity (pravidelné cvičenie, plávanie, bicyklovanie),
- b) odstrániť nevhodné fyzické aktivity: dlhodobá chôdza po nerovnom teréne, dlhé státie na jednom mieste, nosenie ťažkých predmetov, ťažká fyzická práca v stereotypnej alebo nepriaznivej polohe (kľáčanie, drep), silové a doskokové športy.

### Osteoartróza ruky

Pri osteoartróze klbov na ruke je prítomná bolesť, porucha funkcie, stuhnutosť klbu, býva obmedzenie rozsahu pohybu v postihnutom klbe. Pre bolesť sa stretávame s rozdielom v rozsahu pri aktívnom a pasívnom pohybe. Cieľom liečby je postupná redukcia bolesti, stuhnutosti a adaptácia na zníženú pohyblivosť v klbe.

Pri cvičení je potrebné sledovať, ktorý pohyb vyvoláva bolesť v postihnutom klbe, a naopak, pri ktorom sa bolesť zmiernuje. Na obmedzenie bolestivého pohybu sa používajú dlahy, ortézy. Odporúča sa hlavne izometrické cvičenie a cvičenie vo vode. Dôležitá je následná edukácia pacienta, ako obmedziť pohyby, ktoré vyvolávajú bolesť v klbe.

### Fyzikálna liečba

Fyzikálna liečba (diatermia, ultrazvuk, transkutánná elektro-neurostimulácia – TENS) umožňuje prehrievanie postihnutých štruktúr, zlepšuje lokálny metabolizmus, no nenahradí liečebný telocvik a balneoprocedúry.

**TENS** má analgetické účinky. Produkuje pulzové vlny pomocou elektród umiestnených na koži. Ide o selektívnu elektrickú stimuláciu periférnych sensorických vlákien, ktorá následne vyvoláva inhibíciu nociceptívnej nervovej transmisie. Efekt trvá 2 – 4 týždne.

**Diatermia** môže u časti pacientov ovplyvniť bolesť a funkciu kolena pri OA.

**Laseroterapia** má čiastočný analgetický efekt a priaznivo ovplyvňuje funkčnú schopnosť klbov.

**Magnetoterapia** u viac ako tretiny pacientov s OA zmiernuje bolesti. Ovplyvňuje aj zápalové procesy v štruktúrach pohybového aparátu.

**Akupunktúra** môže mať analgetický účinok.

**Diadynamické prúdy** sú nízkofrekvenčné jednosmerné prúdy. Zlepšujú prekrvenie a pôsobia spazmolyticky.

**Interferenčné prúdy** pôsobia sympatiko-lyticky a majú analgetický účinok. Dochádza aj k prekrveniu tkanív vystavených interferenčným prúdom. Pôsobia aj na priečne pruhované svalstvo.

**Ultrazvuk** – má myorelaxačný účinok a analgetický účinok.

**Termoterapia** je vhodná na povrchovo uložené klby (napríklad kolená). Je indikovaná iba vtedy, ak nie je prítomná iritačná synovitída. Teplo uvoľňuje svalové spazmy, zvyšuje elasticitu kolagénu, a tým zväčšuje rozsah pohybu klbu.

Pri chronickej bolesti je lepšie aplikovať teplo. Teplota by nemala byť vyššia ako 45 °C, alebo

aplikácia by nemala trvať dlhšie ako 30 minút. Má krátkodobý analgetický účinok, je vhodná u pacientov bez synovitídy. Používajú sa vlhké alebo suché zábaly, termovrecká, parafínové zábaly, teplé kúpele, aplikácia bahna alebo rašeliny. Teplo uvoľňuje svalové spazmy, zvyšuje elasticitu kolagénu, a tým zväčšuje rozsah pohybu klbu.

**Kryoterapia** je indikovaná pri iritačnej synovitíde, po namáhavom cvičení alebo preťažení osteoartrózou postihnutého klbu. Pri akútnom poranení, napríklad podvrtnutí členka, sa kryoterapia podáva počas 2 – 3 dní. Aplikuje sa pomocou chladivých zábalov.

**Kúpeľná liečba** má tepelný chemický a mechanický účinok. V rámci kúpeľnej liečby sa uplatňuje viacero nemedikamentózných postupov: liečebná rehabilitácia, fyzikálna liečba, balneoterapia, režimové opatrenia.

**Klasická a reflexná masáž** uvoľňuje svalové spazmy a spolu s cvičením upravuje svalovú dysbalanciu.

**Manipulačné a mobilizačné techniky** sa využívajú pri poruchách klbovej funkcie.

**Balneoterapia** – využívajú sa vaňové kúpele, hypertermické bazény a peloidná liečba. Cvičenie v bazéne umožňuje pohyb v odľahčení a prehrievanie artikúlárnych a periartikulárnych štruktúr. Je vhodná pri stabilizovanej artróze.

**Vodoliečba** – vaňové kúpele, cvičenie v bazéne, plávanie sú indikované v stabilizovanom stave po odznení akútnych zápalov.

**Ergoterapia** – je liečba činnosťou a pracovnými aktivitami.

### Protetická liečba

Protetické pomôcky stabilizujú klb, zabraňujú nekoordinovaným pohybom v klbe, korigujú nesprávne postavenie klbov (hlavne varozitu kolenných klbov, ale aj valgozitu, pokles klenby nohy). Pri OA váhonosných klbov a chrčtice je dôležité odľahčovanie postihnutých klbov.

Pri chôdzi sa drží francúzska barla na opačnej strane, ako je poškodený klb, čím sa znižuje tlak v klbe až o 40 – 50 %. Barla je dvakrát účinnejšia v odľahčovaní postihnutej končatiny ako palička.

Dôležité je správne nastavenie veľkosti barly, potrebná je 20-stupňová flexia v lakti počas chôdze. Barla by mala siahať od podlahy po veľký trochanter femuru. Pacienti s výrazným obojstranným postihnutím používajú chodúľku.

Pri instabilite klbov (napríklad varozita alebo valgozita kolien) sú indikované ortézy. Nerovnaká dĺžka končatín sa koriguje podpätkami. U pacientov s OA mediálneho kompartmentu kolena je vhodné používať vložky

(korekčnú podpätenu) pod laterálnu časť podrážky, pri artróze laterálneho tibiofemorálneho kompartmentu (valgozita kolena) sa používa korekčná podpätka pod mediálnu časť.

Plochoňozie si vyžaduje ortopedické vložky, pri artrotických zmenách s defiguráciou kĺbov nohy a členkov je indikovaná ortopedická obuv. Dobrá atletická obuv je tiež vhodná, hlavne na začiatku ochorenia, pretože má dobre upravenú podporu pre nožnú klenbu. Dôležité je aj nosenie vhodnej obuvi. Topánky by mali mať hrubé, ale mäkké podrážky bez zvýšených podpätkov.

## Farmakologická liečba

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

V liečbe OA sa používajú symptomaticky pôsobiace lieky na osteoartrózu – SADOA (symptomatic acting drugs of osteoarthritis). Špecificky zasahujú do porušeného metabolizmu chrupavky. Stimulujú produkciu kolagénu, proteoglykánu a kyseliny hyalurónovej, inhibujú proteolytické enzýmy (1).

Rozdeľujú sa na lieky (tabuľka 1):

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

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

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

## Lieky s rýchlym nástupom účinku

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

### 1. Neopioidové analgetiká

Medzi neopioidové analgetiká patrí najčastejšie používaný paracetamol, nízke dávky salicylátov a metamizol. Nemajú protizápalový

účinnok, analgetický účinok je krátkodobý a dávkovanie je niekoľkokrát denne. Výhodou je nízky výskyt nežiaducich gastrointestinálnych účinkov a nízka cena.

Paracetamol je podľa odporúčaní EULAR, OARSI a ACR liekom prvej voľby pri OA (2), ale u pacientov s výraznejšou bolestivosťou a iritačnou synovitídou je jeho účinok nedostatočný, a alternatívnym liekom sú potom nesteroidové antiflogistiká (NSA).

Doherty et al. porovnávali účinnosť ibuprofenu v dávke 1 200 mg denne oproti paracetamolu 3 000 mg denne v monoterapii alebo v kombinácii – 600 mg ibuprofenu a 1 500 mg paracetamolu alebo v dvojnásobnej dávke (1 200 mg ibuprofenu a 3 000 mg paracetamolu). Účinnosť kombinácie bola lepšia ako pri monoterapii. Nežiaduce účinky boli porovnateľné. Vo všetkých skupinách došlo v 13. týždni k poklesu hemoglobínu (výraznejšie pri kombinácii s vyššími dávkami). Pri maximálnej dávke paracetamolu 3 000 mg denne sa pri dlhodobom podávaní blížila toxicita paracetamolu k NSA (3).

Paracetamol je analgetikum a antipyretikum s centrálnym účinkom. Predpokladá sa inhibícia COX-3, má slabú alebo žiadnu inhibíciu periférnych prostaglandínov. Nevyskytujú sa NU gastrointestinálne, renálne, kardiovaskulárne, nemá liekové interakcie, napríklad s liečbou Warfarinom. Výskyt subjektívnych gastrointestinálnych NÚ (dyspepsie, bolesti brucha) sú po paracetamole v dávke vyššej ako 2,5 g denne porovnateľné s NSA. Paracetamol má výhodný pomer cena/riziko/účinnosť.

### 2. Nesteroidové antiflogistiká

Nesteroidové antiflogistiká (NSA) sú liekom druhej voľby pri OA. Majú analgetický, protizápalový a antipyretický účinok. Pri OA sú indikované v prípadoch, ak nefarmakologická liečba alebo analgetiká nie sú dostatočne účinné. Majú rôznu chemickú štruktúru, podobné farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti, podobný mechanizmus účinku a liečebný účinok. Znižujú pohybovú aj pokojovú bolesť, niektoré štúdie potvrdili skrátenie pocitu rannej stuhnutosti a zlepšenie funkcie pohybového aparátu (4). Nesteroidové antiflogistiká možno podávať formou pravidelného dávkovania alebo podľa potreby (5). Nespomaľujú röntgenovú progresiu, v niektorých prípadoch dochádza dokonca k rýchlejšej progresii, pretože pacient po potlačení bolesti môže osteoartrózy kĺb viac zaťažovať.

Rozdeľujú sa podľa chemickej štruktúry, dĺžky plazmatického eliminačného polčasu

**Tabuľka 1.** Medikamentózna liečba osteoartrózy

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

a pomeru inhibície cyklooxygenázy 1 (COX-1) a cyklooxygenázy 2 (COX-2).

Podľa chemickej štruktúry sú to deriváty organických – karboxylových kyselín. Výnimku tvorí nabumetón, ktorý nemá charakter kyseliny.

Podľa plazmatického eliminačného polčasu sa rozdeľujú na nesteroidové antiflogistiká:

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

Účinnosť NSA je podobná: podľa výsledkov metaanalýzy až 84 % porovnávacích štúdií nezistilo významné rozdiely medzi jednotlivými NSA, ale 41 % štúdií dokázalo rozdiely vo výskyte nežiaducich účinkov (6).

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: celecoxib, valdecoxib, parecoxib, etorixib, lumirakoxib.

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

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

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

Pri krátkodobej liečbe je pomer prínos a riziko priaznivé, pri dlhodobej je to otáznе. Viacero randomizovaných štúdií pri OA – gonartróze, koxartróze, OA kĺbov rúk, odporúča NSA. Účinnosť bola potvrdená metaanalýzou 23 štúdií na viac ako 10 000 pacientov s gonartrózou (7). Sila účinku NSA na bolesť bola 0,32 (95 % CI 0,29, 0,39) čo je malý až stredný efekt. Efekt účinku bol väčší ako pri paracetamole.

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

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

Kardiovaskulárna bezpečnosť pri NSA je dlho diskutovaný problém. V štúdiách VIGOR a APPROVE sa u pacientov užívajúcich rofekoxib zistil významne vyšší výskyt kardiovaskulárnych príhod. V súčasnosti platí odporúčenie EMEA, že koxiby sú kontraindikované u chorých s anamnézou infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody a zvýšená opatrnosť je potrebná pri podávaní koxibov chorým s rizikovými faktormi ischemickej choroby srdca (tabuľka 2).

**Tabuľka 2.** Nežiaduce účinky NSA

<b>Gastrointestinálne</b>	nadúvanie, bolesti žalúdka (30 – 40 %) krvácanie z tráviaceho traktu (1 %) vredy žalúdka a dvanástnika (10 – 20 %)
<b>Obličkové</b>	poškodenie funkcie obličiek zlyhanie obličiek zvýšenie krvného tlaku
<b>Kardiálne, vaskulárne</b>	srdcové zlyhanie, srdcový infarkt cievne mozgové príhody
<b>Hematologické</b>	útlm kostnej drene
<b>Kožné</b>	kožná alergia
<b>Neurologické</b>	bolesti hlavy, závraty, šumenie v ušiach
<b>Iné NÚ</b>	zhoršenie prieduškovkej astmy

### 3. Opioidové analgetiká

Slabé opioidy – dihydrokodeín, oxykodón, propoxyfén a tramadol – sa využívajú pri liečbe bolestivých exacerbácií OA, akútnych bolestivých stavoch, na tlmenie stredne silných bolestí a v prípadoch, ak sú NSA kontraindikované. Tramadol je centrálnе pôsobiace analgetikum, vhodné na liečbu chronickej nenádorovej bolesti. Môže sa podávať ako monoterapia, kombinovať s paracetamolom alebo s NSA.

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

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

Metaanalýza 18 randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií u 3 244 pacientov potvrdila stredný až veľký analgetický účinok. Výskyt NÚ – nauzea 30 %, zápcha 23 %, závrat 20 %, somnolencia 18 %, zvracanie 13 % (6). Ďalším limitujúcim faktorom dlhodobej liečby je vznik závislosti a nutnosť zvyšovania dávky.

### 4. Lokálna transdermálna liečba

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

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

Nesteroidové antiflogistiká po lokálnej aplikácii prenikajú cez kožnú bariéru do podkožných

tkanív (svaly, šlachy, fascie), do synóvie a synoviálnej tekutiny. Lokálne koncentrácie v cieľových tkanivách sú porovnateľné s koncentraciami po perorálnom podaní. Plazmatické koncentrácie lokálne podaných NSA sú nízke, a preto sa nevyskytujú systémové nežiaduce účinky vyvolané inhibíciou COX-2. Na lokálnu liečbu sú z NSA najvhodnejšie fenamáty, diklofenak, epolamín, indometacín, ketoprofén.

Kapsaicín je inhibítorom substancie P, ktorá sa uplatňuje v patogenéze vzniku a modulácie bolesti pri OA. Jeho účinnosť v liečbe OA potvrdili v dvojitoslepej štúdií Altman et al. (8). Obsahuje lipofilný extrakt z chilli papričiek. Aktivuje a senzitivuje periférne c-nociceptory, vyvolá pálenie v mieste aplikácie, oproti placebo bol účinnejší (9). Kapsaicín môže spôsobiť iritáciu hlavne pri kontakte s mukóznym povrchom, hlavne pri kontakte s očami. Preto je pri aplikácii odporúčané nosiť rukavice. Niekedy môže byť aj začervenanie v oblasti aplikácie.

### 5. Intraartikulárna liečba glukokortikoidmi

Je indikovaná v štádiu iritácie synovitídy pri OA (opuch, zateplenie, výpotok, palpačná a spontánna bolesť v postihnutom kĺbe). Ich účinok nastupuje rýchlo, trvá 2 až 4 týždne. Najvýraznejší býva po prvej aplikácii. V súčasnosti sa pre intraartikulárnu liečbu najčastejšie používa betametazón. Podáva sa hlavne pri akútnej gonartróze. Pre katabolický vplyv glukokortikoidov na kĺbovú chrupku sa odporúčajú maximálne 3 až 4 aplikácie do jedného kĺbu ročne. Táto terapia je pri zachovaní bezpečnostných opatrení aj z dlhodobého hľadiska pri OA bezpečná.

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

## 6. Radiačná synoviortéza

Je indikovaná pri recidivujúcom výpotku – ak je intraartikulárne podávanie glukokortikoidov neúčinné. Najčastejšie sa podáva Ytrium<sup>90</sup> do kolenných kĺbov. Pri OA je rádijsynoviortéza menej účinná ako pri zápalových reumatických chorobách.

## Symptomatically pomaly pôsobiace lieky na osteoartrózu

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

Väčšinou pôsobia na úrovni metabolizmu chrupavky. Nástup účinku je pomalý – 2 – 4 týždne. Nepôsobia priamo na inhibíciu syntézy prostaglandínov, preto nepôsobia bezprostredne protizápalovo a analgeticky.

### 1. Glukozamínsulfát

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

V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií mal GS v dávke 1,5 g denne po 4 týždňoch podobný efekt na zníženie Lequesneovho indexu ako ibuprofén 1,2 g (10). V porovnaní s piroxikamom jeho efekt pretrvával i niekoľko týždňov po ukončení liečby (11). Dve prospektívne, randomizované, dvojito zaslepené štúdie proti placebo trvajúce 3 roky preukázali spomalenie rtg progresie OA pri liečbe GS a tieto štúdie podporujú názor, že GS má štruktúru modifikujúci účinok (12). U pacientov užívajúcich GS nedošlo v priebehu sledovania k významnému zúženiu kĺbovej štrbiny, u pacientov na placebe sa kĺbová štrbina zúžila o 0,3 mm za 3 roky (1).

V štúdiách bol sledovaný efekt glukozamínu na bolesť u pacientov s OA oproti NSA (ibuprofén, piroxikam). Analgetický efekt pri GS pretr-

vával aj po ukončení užívania lieku, pri NSA sa bolesť postupne opäť zvyšovala (12).

Analgetický efekt pretrváva 2 – 3 mesiace po skončení liečby (tzv. carry over efekt). V štúdií GAIT glukozamínhydrochlorid nebol účinnejší v ovplyvnení bolesti oproti placebo (13). Pri subanalýze sa zistil účinok pri silnej bolesti alebo pri kombinácii s chondroitínsulfátom. V štúdií GUIDE bol glukozamínsulfát účinnejší na bolesť oproti paracetamolu (14). Môžu sa vyskytnúť mierne zažívacie ťažkosti alebo kožné reakcie.

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

### 2. Chondroitínsulfát

Chondroitínsulfát (CS) je súčasťou extracelulárnej matrix hyalínovej kĺbovej chrupavky. Ide o sulfátový glykozaminoglykán. Je súčasťou agrekanu, ktorý viaže vodu, zvyšuje osmotický tlak v extracelulárnej matrix, udržuje v napätí kolagénovú sieť. Pri osteoartróze dochádza k degradácii chrupavky, strate proteoglykánov. Chondroitínsulfát priaznivo ovplyvňuje metabolizmus chondrocytov, stimuluje syntézu proteoglykánov a kolagénu II, inhibuje aktivitu proteolytických enzýmov, migráciu leukocytov a uvoľňovanie lyzozómových enzýmov. Má tiež protizápalový účinok, ovplyvňuje chemotaxiu, fagocytózu, migráciu buniek a uvoľňovanie lyzozomálnych enzýmov (5). Chondroitínsulfát má antiapoptotický efekt na chondrocyty, priaznivo ovplyvňuje metabolizmus subchondrálnej kosti zásahom do systému OPG/RANKL. Po perorálnom podaní sa pomerne rýchlo vstrebáva, ale biologická dostupnosť u človeka je 12 %.

V štúdií bol sledovaný symptomatický účinnok CS (800 mg denne) a placebo u pacientov s gonartrózou, ktorí užívali CS 1 rok. Zároveň sa na rtg sledovala šírka kĺbovej štrbiny, ktorá bola u pacientov na CS nezmenená, u pacientov na placebe došlo k jej zúženiu (5). V dvojito zaslepenej štúdií s placebom pri gonartróze a koxartróze CS znižoval pokojovú bolestivosť, stuhnutosť kĺbov a algofunkčný index. Efekt pretrvával až dva mesiace po ukončení liečby (6). V dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdií sa u pacientov liečených CS zistilo spomalenie rtg progresie osteoartrózy drobných kĺbov rúk (15).

V multicentrickej randomizovanej štúdií GAIT v USA sa zistil vyšší efekt CS na silnú bolesť oproti placebo, pri menšej bolesti tento efekt nebol zistený. V tejto štúdií sa podávala kombinácia GS a CS.

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

### 3. Kyselina hyalurónová

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

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

Pôvodne sa predpokladalo, že po aplikácii externej KH do kĺbu bude dochádzať k úprave reologických pomerov v kĺbe, tento princíp sa volá viskosuplementácia. Hyalurónan je ale z kĺbu rýchlo odstránený lymfatickou cirkuláciou a degradovaný pečeňovými endotelialnými bunkami. Externá KH pôsobí na receptor CD44 na rade buniek a ďalších extracelulárnych molekúl, stimuluje chondrocyty a synoviálne bunky k sekrécii endogénnej KH, ktorá pretrváva aj po odstránení pôvodnej aplikovanej externej KH. Má aj protizápalové a priame analgetické účinky (16). Môže obmedzovať interakciu endogénnych látok vyvolávajúcich bolesť (substancia P). Má protizápalové účinky pôsobením na prostaglandíny, superoxidové radikály a cytokíny. In vitro zvyšuje KH syntézu proteoglykánov extracelulárnej matrix a znižuje aktivitu degradačných enzýmov.

V kĺbovej dutine je metabolizovaná za 4 až 5 dní po intraartikulárnom podaní, ale jej priaznivé účinky na metabolizmus chrupky pretrvávajú niekoľko týždňov. Po intraartikulárnej aplikácii sa preukázalo zlepšenie subjektívnych ťažkostí (zmiernenie bolesti) a pri artroskopickom hodnotení účinku KH sa dokázal aj priaznivý vplyv na štruktúrne zmeny chrupavky (7).

Preparáty KH sa delia na preparáty s malou molekulovou hmotnosťou (500 – 730 kDa, napríklad Hyalgan), strednou (800 – 1 200 kDa,

Synovial), veľkou (7 000 kDa, Synvisc). Preparáty s veľkou molekulovou hmotnosťou nazývame hylany a pre tvorbu veľkej molekuly dochádza k chemickej modifikácii, pri ktorej sa spoja reťazce KH tzv. skříženými väzbami (cross-links). Preparáty s väčšou molekulovou hmotnosťou majú dlhší rezidenčný čas v kĺbe.

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

Nežiaduce účinky. 10 – 20 % pacientov môže mať reakciu v mieste vpichu. Je treba dávať pozor a nepodávať KH pacientom s alergiou na vaječnú bielkovinu, pretože je vyrábaná z kohútich hrebienkov.

Vzhľadom na to, že sú vyrábané desiatkami rôznych výrobcov pri použití rôznych technológií, nemožno výsledky štúdií s určitým preparátom preberať aj na iné preparáty. EULAR ju odporúča na liečbu gonartrózy, OARSI aj na liečbu koxartrózy.

Bolo analyzovaných množstvo štúdií s KH, väčšinou pri gonartróze. Boli analyzované produkty s KH s rozdielnou molekulovou hmotnosťou, väčšinou sa podávali 3 – 5 týždňov. Maximálny účinok zníženia bolesti bol po piatich týždňoch – zníženie bolesti bolo 28 – 54 %, zlepšenie funkcie 9 – 32 %. Oproti GK bol nástup účinku pomalší.

Metaanalýza 13 štúdií nepotvrdila, že by hylany boli účinnejšie ako nízkomolekulové preparáty (17). Jednoznačný efekt na ovplyvnenie štruktúry nebol dokázaný, zistil sa vplyv na kĺbovú štrbinu oproti placebo.

Preparáty sú dobre tolerované, pri 2 – 4 % sa môže objaviť mierne reakcia, bolesť kĺbu, opuch, výpotok. Bývajú krátkodobé a rýchle odznejú. Niektoré štúdie ukázali vyšší výskyt akútnych zápalových reakcií po hylanoch, čo môže súvisieť s ich chemickou štruktúrou.

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

#### 4. Diacereín

Diacereín je výťažok z rebarbory. On a jeho aktívny metabolit rheim inhibujú sekréciu interleukínu 1 (IL-1) a tumor nekrotizujúci faktor (TNF- $\alpha$ ), fagocytózu leukocytov, tvorbu kyslíkových radikálov, inhibujú chemotaktické účinky protizápalových buniek. Zároveň inhibuje syntézu metaloproteináz, kolagenáz, stromelyzínu, stimuluje syntézu proteoglyká-

nov a kolagénu. Diacereín zmierňuje bolesti a zlepšuje Lequesneov index. Jeho účinok sa zjavuje po mesiaci užívania a pretrváva minimálne dva mesiace po ukončení liečby. Pri diacerheine sa sledoval štruktúru modifikujúci efekt. Morfológické štúdie preukázali účinné spomalenie röntgenologickej progresie osteoartrózy. Dougados et al., sledovali možný štruktúrny účinok u pacientov s koxartrózy. Asi polovica pacientov neukončila štúdiu pre hnačky, ktoré sa objavili na začiatku liečby. Zúženie kĺbovej štrbiny bolo opísané častejšie u pacientov na placebe než u pacientov s diacereínom.

Nežiaduce účinky. Na začiatku liečby sa môže vyskytnúť redšia stolica až hnačky.

Dávkovanie. Podáva sa denne v dávke 100 mg, užíva sa súčasne s jedlom. Pri hnačkách možno podávať 50 mg denne.

Pri kombinácii diklofenak a diacereín došlo k zlepšeniu VAS (vizuálna analógová škála) i WOMAC oproti placebo (18). Pri porovnávaní s NSA bol nástup účinku diacereínu pomalší, po 6 – 8 týždňoch sa vyrovnával a po vysadení liečby efekt pretrvával 2 – 3 mesiace, zatiaľ čo po vysadení NSA bolesti opätovne rýchlo nastupovali. Pri bolestivej gonartróze pacienti dostávali diacereín 100 mg denne oproti placebo a po troch mesiacoch všetci pacienti užívali placebo ešte 2 mesiace. Efekt diacereínu pretrvával ešte 2 mesiace.

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

ASU je nesaponifikovaná frakcia z 1/3 z avokádového a z 2/3 sójového oleja. Má priaznivý účinok na metabolizmus, ktorý bol dokázaný na bunkových kultúrach bovinných chondrocytov. Zvyšuje syntézu medzibunkovej hmoty chrupavky. Stimuluje expresiu a produkciu rastových faktorov (TGF-b1, TGF-b2), čo pozitívne ovplyvňuje novotvorbu medzibunkovej hmoty chrupavky, zvyšuje produkciu inhibítorov aktívatora plazminogénu-1, a tak pravdepodobne blokuje plazminovú kaskádu reakcií, ktoré vedú k aktivácii metaloproteináz (19). In vitro stimuluje syntézu kolagénu a inhibuje IL-1, inhibuje stimulačný efekt stromelyzínu, IL-6, IL-8 a produkciu prostaglandínu E2. Ovplyvňuje aj osteoblasty. Subchondrálne osteoblasty inkubované s chondrocytmi inhibujú syntézu agrekanu a kolagénu typu II a zvyšujú syntézu metaloproteináz v chondrocytoch. Ak na osteoblasty pôsobí ASU pred kultiváciou s chondrocytmi, k inhibícií nedochádza (20).

ASU má významný protizápalový a analgetický účinok. Znižuje na chondrocytoch expresiu prozápalových cytokínov TNF-a a IL-b, cyklooxygenázy-2 a iNOS (21).

V prospektívnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdií Mahau et al., bolo liečených 164 pacientov s koxartrózou a gonartrózou, ktorí užívali ASU alebo placebo 6 mesiacov. Lequesneov index sa u pacientov na ASU znižoval už po 1 mesiaci liečby a na konci liečby klesol z  $9,6 \pm 0,3$  na  $6,8 \pm 0,4$ , v placebovej skupine z  $9,4 \pm 0,3$  na  $8,9 \pm 0,4$  ( $p < 0,001$ ). Významný bol aj pokles VAS pri ASU (z  $56,1 \pm 1,6$  mm na  $35,3 \pm 2,3$  mm) oproti placebo ( $56,1 \pm 1,8$  mm na  $45,7 \pm 2,6$  mm) ( $p < 0,003$ ). Došlo k zníženiu užívania NSA u pacientov s OA užívajúcich ASU, ako aj k neskoršiemu opätovnému užívaniu NSA po ukončení liečby (21). Úspešnosť liečby sa zvyšovala aj po ukončení liečby. Výraznejší efekt bol sledovaný u pacientov s koxartrózou než pri gonartróze.

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, dávkovej štúdií sa porovnávala dávka ASU 300 mg a 600 mg pri gonartróze. V skupine užívajúcej ASU došlo k významnému poklesu VAS, Lequesneovho indexu, užívaniu NSA oproti placebovej skupine. Medzi dávkami nebol zistený štatisticky významný rozdiel (22). Efekt liečby dosahuje maximum po 4 mesiacoch užívania a pretrváva ešte dva mesiace po ukončení liečby (23).

V metaanalýze, ktorá vyhodnocovala výsledky všetkých randomizovaných štúdií s ASU, bolo sledovaných 664 pacientov (41,4 % s koxartrózou a 58,6 % pacientov s gonartrózou), ktorí užívali ASU 3 – 12 mesiacov. Pri ASU došlo k výraznému poklesu Lequesneovho indexu, poklesu VAS. Liečebný účinok nastupoval už po 3 mesiacoch a bol výraznejší pri gonartróze (24).

Pavelka et al., porovnávali účinok ASU a chondroitínsulfátu. Po 6 mesiacoch bol účinok porovnateľný, došlo k zlepšeniu WOMAC o 50 %, ktoré sa postupne pre dlhodobý efekt liečby ešte zlepšili.

Nežiaduce účinky. ASU je veľmi dobre znášaný. U niektorých pacientov sa objavila nauzea, epigastralgie, regurgitácia žalúdočného obsahu s pachutou tuku, mierne bolesti chrbtice, kožná alergia, vzácne mierne zvýšenie pečeneových transamináz. Nesmú ho užívať pacienti alergickí na avokádo, sóju a arašidy (25).

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

Priaznivý symptomatický účinok SYSADOA, ktorý sa prejavuje znížením bolesti a zlepšením funkcie, bol dokázaný rôznymi klinickými štúdiami. Tento účinok pretrváva aj po prerušení liečby

(long acting), nemusí ísť o oneskorený účinok (slow acting), ako sa predpokladalo v minulosti.

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

## Nové možnosti liečby OA

### Kolchicín

Ide o protizápalový liek, ktorý je vysoko účinný pri dne, hlavne pri akútnom dnovom záchvate. U niektorých pacientov s gonartrózou boli v synoviálnej tekutine nájdené kryštáliky pyrofosfátu vápenatého. V randomizovanej, dvojito zaslepanej štúdií bol podávaný kolchicín v malých dávkach (2 x 0,5 mg). Liečba kolchicínom bola štatisticky významne účinnejšia ako placebo a viedla k zníženiu súbežnej analgetickej liečby (paracetamol) (18).

### Antidepresíva

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

V roku 2011 bola publikovaná štúdia s duloxetinom. U pacientov so strednej silnou bolesťou bol k NSA pridaný duloxetin v dávke 60 – 120 mg a placebo. U pacientov s duloxetinom došlo k signifikantnému zníženiu bolesti, zlepšeniu funkcie (WOMAC). Častejšie sa vyskytovali NÚ (nauzea, suchosť v ústach, zápcha, únava) (18).

### Biologická liečba

Pri niektorých reumatických zápalových chorobách sa využíva biologická liečba. Adalimumab bol podávaný pacientom s erozívnu OA. V 12-mesačnej štúdií bol podávaný adalimumab v štandardných dávkach (40 mg á 14 dní s. c.). Po 12 mesiacoch táto liečba nevedla k zlepšeniu aktívnej OA (predpokladá vznik aspoň 1 novej erózie). Aktívna OA pretrvávala u 40 % pacientov na placebe, 26,7 % pacientov s adalimumabom (18).

Ďalšou skúšanou monoklonálnou protilátkou je tanezumab – monoklonálna autoprotilát-

ka proti nervovému rastovému faktoru. V otvorenej štúdií bol podávaný pri stredne ťažkej a ťažkej OA, bolo podaných 8 injekcií v 8-týždňovom intervale. U pacientov došlo k zníženiu bolesti, zlepšeniu funkcie kolien, tolerancia bola dobrá (18).

V ostatnom období boli intraartikulárne podávané endogénne rastové faktory v krvných doštičkách v podobe trombocytárneho koncentráta. V krátkodobých štúdiách sa zdá, že účinok je krátkodobý, pri dlhodobom dvojročnom sledovaní pacienti udávali zhoršenie stavu. Lepšie výsledky boli u mladších jedincov a v začiatkových štádiách OA.

### Stroncium ranelát

Stroncium ranelát (SrR) je v súčasnosti 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; predpokladá sa preto, že SrR by mohol priamo ovplyvniť aj metabolizmus chrupky.

Pri preklinických štúdiách inhiboval resorpciu subchondrálnej kosti a stimuloval formáciu matrix chrupavky (10) v normálnych aj osteoartrických ľudských chondrocytoch. Trojročná liečba SrR zmiernila rádiologickú progresiu pri OA chrčtice a došlo k zmierneniu bolesti chrčtice.

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

Stroncium ranelát stimuluje formáciu matrix in vitro, vplýva na rovnováhu medzi formáciou a resorpciou chondrocytov, priamo ovplyvňuje syntézu proteoglykánov. In vitro môže znížiť resorpciu subchondrálnej kosti cez OPG/RANKL cestu v subchondrálnej osteoblastoch. Efektom na subchondrálnu kosť môže priamo ovplyvniť progresiu osteoartrózy. Bol opísaný symptomatický aj štruktúru modifikujúci efekt (26, 27).

### Operačná liečba osteoartrózy

V určitých prípadoch OA s deformitami a osovými úchytkami je indikovaná operačná liečba.

Liečba OA musí byť komplexná, dlhodobá a vyžaduje si spoluprácu pacienta a interdisciplinárny prístup lekárov – spoluprácu reumatológa, ortopéda, fyziatra, praktického lekára i ďalších odborných lekárov.

### Literatúra

1. Olejárová M. Symptomatické pomalu pôsobící léky osteoartrózy. *Farmakoterapie*. 2008;Suppl 2:91–95.
2. Pavelka K, et al. Symptomaticky pomalu působící léky u OA. In: *Farmakoterapie revmatických onemocnění*. 359–371.
3. Rovati LC. The clinical profile of glucosamine sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis current data and perspectives. *Osteoarthritis Cartilage*. 1997;5 (Suppl.A):72.
4. Rahme E, Barkun A, Nedjar H, et al. Hospitalization for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among elderly in Quenbeck. Canada. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:872–882.
5. Verbruggen G, Goemaers S, Veys E. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritic drug) in treatment of finger joint OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6(Suppl):37–38.
6. Uebelhardt D, Thomas EJMA, Parke-Davis D, Chantraion AA, et al. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6(Suppl A):39–46.
7. Pavelka K, Manopulo R, Busci L. Double blind, dose-effect study of oral chondroitin 4,6 sulphate 1 200 mg, 800 mg, 200 mg and placebo in the treatment of knee osteoarthritis – *Litera Rheumatologica*. Zurich: EULAR; 1999: 21–30.
8. Dougados M, Nguyen M, Bersah L, et al. Evaluation of the structural (radiological) effect of diacerhein in osteoarthritis of the hip: a 3 year; placebo controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;(Suppl A):31.
9. Henrotin YE, Deberg MA, Crielaard JM, et al. Avocado/soybean unsaponifiables prevent the inhibitory effect of osteoarthritic subchondral osteoblasts on aggrecan and type II collagen synthesis by chondrocytes. *J Rheumatol*. 2006;33:1668–1678.
10. Müller-Faßbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compare to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1994;2:61–69.
11. Pavelka K, Gatterová J, Olejárová M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. *Art Intern Med*. 2002;162:2113–2123.
12. Reginster JY, Derosing R, Rovat LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357:251–256.
13. Rovati LC. The clinical profile of glucosamine sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis: current data and perspectives (abstract). *Osteoarthritis Cartilage*. 1997;5(Suppl):72.
14. Clegg D, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitine sulphate and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354:795–808.
15. Ronca F, Palmiezi L, Panninci P. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6(Suppl):114–121.
16. Pavelka K, Gatterová J, Olejárová M, et al. Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2002;162:2113–2123.
17. Ghosh P. The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: interaction with cells, cartilage and components of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12:85–87.
18. Olejárová M. Současné možnosti léčby osteoartrózy. *Acta medica*. 2012;4:36–41.
19. Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P, et al. Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor beta 1 and beta 2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:148–156.

20. Mazieres B, Tempesta C, Tiechard M, et al. Pathologic and biochemical effect of a lipidic avocado and soya extract on an experimental post-contusive model of OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 1993;1:43.
21. Kawcak CE, Frisbie DD, McIlwraith CW, et al. Evaluation of avocado and soyabean unsaponifiable extract for treatment of horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res*. 2007;68:598–604.
22. Blotman F, Maheu E, Wulwik A, et al. Midterm efficacy and safety of avocado and soya unsaponifiables (ASU) in the treatment of knee and hip osteoarthritis: result of a three-month prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel groups, multicenter clinical trial. *Rev Rheum Engl Ed*. 1997;64:825–834.
23. Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G, et al. Symptoms modifying effect of avocado/soybeans unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study. *Scand J Rheumatol*. 2001;30:242–7.
24. Lequesne M, Méry C, Samson M, et al. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. *Scand J Rheumatol*. 1987;65(Suppl):85–89.
25. Lequesne M, Maheu E, Cadet Ch, et al. Structural Effect of Avocado/Soyabean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 2002;47:50–58.
26. Reginster J-Y, Badurski J, Bellamy N, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:19–186.
27. Lukáč J, Lukáčová O. *Osteoartróza*. Trnava: UCM; 2013: 104.

---

**MUDr. Oľga Lukáčová, PhD.**

Národný ústav reumatických

chorôb Piešťany

Nábřežie I. Krasku 4, 921 12 Piešťany

olga.lukacova@nurch.sk

---