

Současné možnosti léčby osteoartrózy

MUDr. Radka Svobodová

Revmatologický ústav, Praha

Souhrn

Svobodová R. **Současné možnosti léčby osteoartrózy.** *Remedia* 2010; 20: 380–387.

Osteoartróza (OA) je heterogenní skupinou degenerativních kloubních onemocnění, která mají podobný klinický a morfologický obraz. Z hlediska počtu nemocných představuje OA nejčastější kloubní onemocnění. Ve své podstatě se jedná o fokální proces degenerativní přestavby kloubní chrupavky s reaktivními změnami v přilehlých měkkých tkáních a subchondrální kosti. Terapie OA vychází částečně ze znalosti rizikových faktorů vzniku a progresu a dále z výsledků velkých klinických studií, provedených v posledních letech. Jsou zde popsána dvě zásadní doporučení pro léčbu gonartrózy a koxartrózy, která byla částečně vytvořena na základě průkazných zjištění v rámci medicíny založené na důkazech. Jde o Doporučení Evropské ligy proti revmatismu (EULAR) a Doporučení Organizace pro výzkum artrózy (OARSI). Komplexní léčba OA zahrnuje nefarmakologická opatření a farmakoterapii.

Klíčová slova: osteoartróza – bolest – nefarmakologická opatření – farmakoterapie.

Summary

Svobodová R. **Current therapeutic options for the treatment of osteoarthritis.** *Remedia* 2010; 20: 380–387.

Osteoarthritis (OA) is a heterogeneous group of degenerative joint diseases with similar clinical and morphological features. OA is the most common joint disease. It is characterized by a focal process of joint cartilage degeneration with reactive changes in adjacent soft tissues and in the subchondral bone. The treatment of OA is based in part on the knowledge of risk factors for OA development and progression and also on the results of large clinical trials conducted in the last years. Two substantial recommendations are presented for the management of hip and knee OA, derived in part from evidence-based medicine. These recommendations were issued by the European League Against Rheumatism (EULAR) and Osteoarthritis Research Society International (OARSI). Complex management of OA includes non-pharmacological measures and pharmacotherapy.

Key words: osteoarthritis – pain – non-pharmacological measures – pharmacotherapy.

Úvod

Osteoartróza (OA) představuje heterogenní skupinu kloubních onemocnění s podobným klinickým a morfologickým obrazem, jež jsou závažnou příčinou chronické muskuloskeletální bolesti, zhoršení funkce a disability lidí staršího věku [1]. Jedná se o nejčastější kloubní onemocnění – postihuje až 12 % populace a s věkem jeho výskyt stoupá. V populaci starší 65 let trpí bolestmi kyčelních nebo kolenních kloubů až 40 % osob. Nejčastější lokalizací OA jsou kolenní klouby, následují klouby kyčelní, drobné klouby rukou a klouby na páteři, ale v principu může být osteoartrózou postižen kterýkoliv kloub [2]. Při osteoartróze dochází k poruše rovnováhy mezi anabolickými a degradačními pochody ve prospěch degradace, což vede k destrukci chrupavky. Kromě degradace však dochází i k reaktivním změnám v přilehlých kloubních tkáních – v subchondrální kosti (hyperemie, „kostní hypertenze“, tvorba osteofytů, vznik mikrofraktur, kostních pseudocyst), v synoviální membráně (synovitida s tvorbou výpotku a distenzí kloubního pouzdra), v meniscích, vazech i přilehlých svalových skupinách. V chrupavce dochází k poruše metabolismu mezibuněčné hmoty chrupavky a ke zhoršení její kvality. V důsledku zvýšené degradace a nedostatečné novotvorby se snižuje množství a molekulová hmotnost proteoglykanů, je poškozena kolagenová síť, zvyšuje se obsah vody. Tyto

zásadní změny nejsou ale samy o sobě zdrojem bolesti, neboť chrupavka nemá nervové zásobení. Bolest začne pacient pociťovat právě teprve při postižení okolních kloubních tkání (**tab. 1, obr. 1**). Právě bolest a později ztuhlost, omezená hybnost a instabilita v postiženém kloubu jsou hlavními příznaky osteoartrózy, které přivádějí pacienta do ordinace lékaře.

Terapie osteoartrózy vychází tedy částečně ze znalosti rizikových faktorů vzniku a progresu onemocnění a dále z výsledků velkých klinických studií provedených v posledních letech. Terapie OA by měla

být komplexní a individuálně navržená s ohledem na lokalizaci artrózy, stadium choroby, příznaky zánětu (výpotek), stupeň bolesti a disability, rizikové faktory progresu gonartrózy a koxartrózy (věk, obezita, nepříznivé mechanické faktory, fyzická aktivita). Dále je nutné vzít v úvahu spolupráci pacienta, přidružená interní onemocnění a souběžnou terapii.

Léčba osteoartrózy kolenních a kyčelních kloubů by se měla tedy zaměřit na dosažení následujících cílů: zmenšení bolesti a ztuhlosti, uchování a zlepšení pohyblivosti, zmenšení fyzické disability a hendikepu, zlepšení kvality života závislé na zdraví, omezení progresu kloubní destrukce a vzdělávání a informování pacientů o charakteru onemocnění a principech léčby. V nedávné době byla přepracována a novelizována evropská a mezinárodní doporučení pro léčbu OA, která vycházejí ze zkušeností zúčastněných odborníků. Evropská liga proti revmatismu (European League Against Rheumatism – EULAR) vydala v roce 2003 na základě principů založených na důkazech Doporučení pro léčbu gonartrózy [3] (**tab. 2**). Mezinárodní organizace pro výzkum osteoartrózy (OsteoArthritis Research Society International – OARSI) vydala svá nová doporučení pro léčbu gonartrózy a koxartrózy v roce 2008 [4]. Pracovní skupina OARSI se skládala ze 16 expertů pocházejících z 6 zemí 2 kontinentů a mezi odborníky byli zastoupeni praktičtí lékaři,

Tab. 1 PŘÍČINY BOLESTI U OSTEOARTRÓZY

synovitida
napnutí kloubního pouzdra
elevace periostu
bolest úponů (entezopatie)
bolest inzerce ligamenta
svalový hypertonus
zvýšený nitrokloubní tlak
kostní mikrofraktury

podle [50] – Pavelka, et al., 2003.

ortopedi, revmatologové a výzkumníci. Tato skupina provedla revizi databáze od roku 1945 do roku 2006 pomocí Delfské metody. Výběr doporučení byl založen na kritickém zhodnocení stávajících doporučení, systematickém přehledu vědeckých důkazů a na shodě zkušeností těchto odborníků. Tímto způsobem bylo vydáno 25 doporučení, která zahrnují nefarmakologické, farmakologické a chirurgické postupy (tab. 3).

Dle prvního bodu tohoto dokumentu musí být léčba osteoartrózy vždy komplexní a vyžaduje kombinaci nefarmakologických a farmakologických postupů. Velikost účinku pro úlevu od bolesti byla i u nefarmakologické léčby v randomizovaných studiích signifikantně vyšší než u placebo, ale jen mírná (ES 0,25; 95% CI: 0,16–0,34), při hodnocení farmakologických postupů pro úlevu od bolesti byla velikost střední (ES 0,39; 95% CI: 0,31–0,47).

Nefarmakologické postupy

Všichni pacienti by měli být dostatečně informováni o charakteru onemocnění, možnostech jeho léčby a významu úpravy životního stylu, pravidelného cvičení,

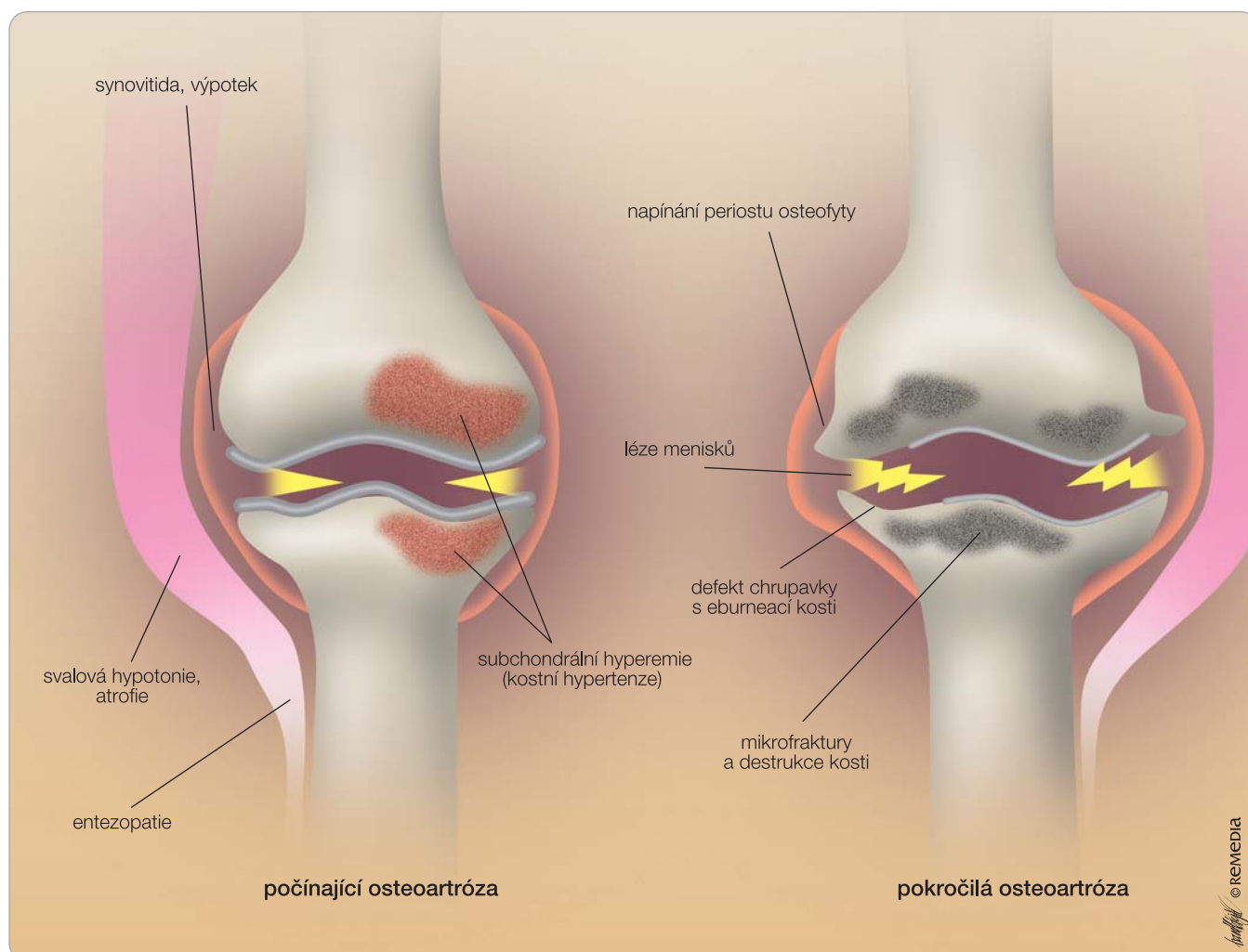
redukci hmotnosti a jiných postupech vedoucích k odlehčení postižených kloubů. Zpočátku je třeba se zaměřit na samoléčení pacientem a na jeho aktivní přístup k terapii, je potřeba věnovat pozornost a dostatečné úsilí motivaci pacienta ke spolupráci při nefarmakologické léčbě. Pacienti by měli být odesláni k fyzioterapeutovi, který zhodnotí stav pacienta a poskytne instrukce ke cvičení zaměřenému na snížení bolesti a zlepšení funkční kapacity kloubu. Pacientům by mělo být doporučeno pravidelné cvičení (aerobní cvičení, cvičení na posilování svalstva a cvičení ke zlepšení rozsahu hybnosti v postiženém kloubu). U nemocných s koxartrózou je vhodné též cvičení ve vodě. Pacienti s nadváhou by se měli pokusit o redukci hmotnosti a snažit se ji udržovat na co nejnižší úrovni. Použití opěrných pomůcek může snížit bolest v kloubu, pacienti je nutno instruovat o použití holí a berlí a jejich uchopení a manipulaci s kontralaterální končetinou. U pacientů s bilaterálním postižením jsou vhodná chodítka. U pacientů s gonartrózou s mírnou až středně závažnou varózou či valgózní instabilitou kolenního kloubu může ortéza zmírnit bolest, zlepšit stabi-

tu kloubu a tak snížit riziko pádu. Všechny pacienty s koxartrózou a gonartrózou je třeba poučit o výběru vhodné obuvi, vložky do bot mohou snížit bolest a zlepšit chůzi. Některé formy kryoterapie a termoterapie mohou mít krátkodobý symptomatický efekt stejně jako transkutánní elektrická nervová stimulace (TENS) a akupunktura.

Farmakoterapie

Farmakoterapie je indikována při nedostatečném efektu nefarmakologických opatření a je v podstatě doplňkem nefarmakologické léčby. Cílem farmakoterapie je zmírnit subjektivní potíže spojené s OA (symptomatický efekt) a zpomalit další progresi onemocnění (strukturální efekt).

Z farmakologických modalit jsou doporučeny: paracetamol, COX-2 selektivní i neselektivní nesteroidní antiflogistika (NSA), topicky používaná NSA a kapsaicin, intraartikulární aplikace glukokortikoidů a kyseliny hyaluronové, glukosamin sulfát a chondroitin sulfát pro symptomatický i strukturální efekt u gonartrózy, diacerein pro strukturální efekt u bolestivé koxartrózy a u neovlivnitelné bolesti (refrakterní bolesti) opioidní analgetika.



Obr. 1 Příčiny bolesti u osteoartrózy.

Tab. 2 DOPORUČENÍ EULAR PRO LÉČBU ARTRÓZY KOLENNÍCH KLOUBŮ

1.	Optimální léčba artrózy kolenních kloubů vyžaduje kombinaci nefarmakologických a farmakologických způsobů léčby.
2.	Terapie OA kolenních kloubů by měla být individualizována podle: rizikových faktorů gonartrózy, všeobecných rizikových faktorů OA, stupně bolesti a disability, příznaků zánětu – např. výpotek, stupně a lokalizace strukturálních změn.
3.	Nefarmakologické způsoby léčby OA kolenních kloubů musí zahrnovat: edukaci, cvičení, opěrné pomůcky a redukci hmotnosti.
4.	Paracetamol je perorálním analgetikem první volby; jestliže je účinný, lze jej aplikovat i dlouhodobě.
5.	Topické přípravky (NSA, kapsaicin) jsou klinicky účinné a bezpečné.
6.	NSA mají být podávána u pacientů s nedostatečným efektem paracetamolu. U pacientů se zvýšeným GIT rizikem je vhodné aplikovat neselektivní NSA + efektivní gastroprotektivní léčbu nebo selektivní COX-2 NSA.
7.	Opioidní analgetika s paracetamolem nebo bez něj jsou užitečnými alternativami v léčbě pacientů, u kterých jsou NSA (včetně COX-2 selektivních) kontraindikována, neúčinná nebo špatně tolerována.
8.	SYSADOA (glukosamin sulfát, chondroitin sulfát, výtažek z avokáda a sóji, diacerein, kyselina hyaluronová) mají symptomatické účinky a mohou modifikovat strukturu.
9.	Intraartikulární injekce dlouhodobě působících glukokortikoidů jsou indikovány při vzplanutí bolesti, zvláště v přítomnosti výpotku.
10.	Náhrada kloubů by měla být zvážena u pacientů s rentgenově průkaznou OA, kteří mají refrakterní bolest a disability.

OA – osteoartróza; SYSADOA – symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis; NSA – nesteroidní antiflogistika

podle [3] – Jordan, et al., 2003

V současné době je k symptomatické léčbě mírné až středně silné bolesti u gonartrózy a koxartrózy doporučován jako lék první volby paracetamol v maximální dávce 4 g/den. Bylo publikováno několik metaanalýz, které srovnávaly účinnost paracetamolu a NSA u OA [5, 6]. Zhang ve své metaanalýze z roku 2004 došel k závěrům, že paracetamol je účinný v léčbě bolesti u OA (ES 0,21; 95% CI: 0,02–0,41) [6], ale novelizovaná revize Cochranovy databáze zahrnující sedm studií kontrolovaných placebem [7] signifikantní snížení bolesti neprokázala (ES 0,13; 95% CI: 0,04–0,22). Ani ve studii GUIDE, která byla publikována po kompletaci Cochranovy databáze v roce 2007, nebyl prokázán signifikantní efekt na redukci bolesti u gonartrózy [8]. Zároveň podle současných dostupných údajů se ukazuje, že paracetamol nemá signifikantní účinek na ztuhlost (ES 0,16; 95% CI: -0,05–0,37), ani na funkční zdatnost (ES 0,09; 95% CI: -0,03–0,22) u pacientů s gonartrózou [9].

I přes výše uvedené zjištění by z bezpečnostních důvodů měl být paracetamol lékem první volby při bolesti u OA (a pokud je dostatečně účinný, měl by být podáván i dlouhodobě), ovšem v dávce nižší než 4 g/den a v maximální jednotlivé dávce 650 mg dle doporučení amerického Úřadu pro potraviny a léky. Vzhledem k jeho krát-

kému poločasů je nutné ho aplikovat 4–6krát denně. Paracetamol lze též kombinovat s NSA nebo opioidy, je také relativně velmi levný.

Při nedostatečné odpovědi nebo u bolesti spojené se zánětem je třeba zvážit jiné možnosti farmakoterapie s ohledem na jejich účinnost a bezpečnost, komorbiditu pacienta a souběžnou medikaci. Podáváme NSA v co nejnižších dávkách a po co nejkratší dobu.

Nový systematický přehled terapie perorálními NSA, který byl publikován v roce 2007 [10], zahrnuje data ze 27 studií kontrolovaných placebem. Velikost účinku NSA na bolest byla jen malá (ES 0,20; 95% CI: 0,22–0,35), ale přesto byla dvakrát větší než účinnost paracetamolu (ES 0,14; 95% CI: 0,05–0,23) [7]. Důkaz, že NSA jsou účinnější než paracetamol v ovlivnění bolesti, poskytuje i Zhango metaanalýza [6]. Autor dospěl k závěrům, že NSA jsou účinnější než paracetamol (ES 0,20; 95% CI: 0,1–0,3), a rovněž počet pacientů, kteří preferují NSA, je vyšší než těch, kteří dávají přednost paracetamolu (RR 2,46; 95% CI: 1,5–4,12). NSA ale vyvolávají častěji gastrointestinální (GIT) nežádoucí účinky (RR 1,35; 95% CI: 1,05–1,75). Metaanalýza 10 velkých, randomizovaných, dvojité slepých studií s více než 10 tisíci pacienty prokázala účinnost NSA oproti placebo,

nicméně velikost účinku byla relativně malá (ES 0,32; 95% CI: 0,24–0,39) [11]. U pacientů se zvýšeným rizikem zaživačích nežádoucích účinků (vyšší věk, vředová choroba nebo NSA gastropatie v anamnéze, souběžná terapie glukokortikoidy, antikoagulancii a inhibitory SSRI) je tedy třeba podávat neselektivní NSA současně s gastroprotektivy (inhibitory protonové pumpy, PPI) nebo indikovat selektivní inhibitory COX-2. Riziko hospitalizace pro GIT toxicitu u pacientů užívajících neselektivní NSA bylo 2krát větší než u pacientů, kteří dostávali COX-2 selektivní celecoxib (2,18; 95% CI: 1,82–2,61) nebo neselektivní NSA společně s PPI (2,21; 95% CI: 1,51–3,24) [12]. Recentní randomizované studie ukazují, že zatímco léčba samotným celecoxibem byla zatížena 9% rizikem opakovaného GIT krvácení u pacientů s anamnézou GIT krvácení, současně užití PPI toto riziko snižuje [13]. Toto zjištění bylo podpořeno daty z retrospektivní kohortové studie, ve které bylo riziko GIT krvácení sníženo při současném podávání PPI a celecoxibu o 30 % u pacientů starších 75 let [14]. Nedávná analýza ve státní zdravotní péči v UK prokázala, že současná tříměsíční preskripce PPI s tradičními i COX-2 selektivními inhibitory byla nákladově efektivnější [15].

Kromě poměrně značné GIT toxicity mají NSA i nežádoucí účinky na kardiovaskulární a renální systém [16] (tab. 4). Vyšší výskyt kardiovaskulárních (KV) trombotických příhod po aplikaci celecoxibu [17] a etorikoxibu není jednoznačný [18]. Srovnávací metaanalýza řady studií nepotvrdila signifikantní rozdíl ve výskytu KV příhod mezi COX-2 selektivními a neselektivními NSA [12]. Současné doporučení EMA kontraindikuje použití koxibů u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) nebo cévní mozkovou příhodou a nabádá k velké opatrnosti u pacientů s rizikovými faktory ICHS (hypertenze, hyperlipidemie, diabetes a kouření, ischemická choroba končetin) [19].

Doporučení pro aplikaci NSA u osteoartrózy lze shrnout do následujících bodů:

1. Podávat NSA až v případě nedostatečného účinku nefarmakologických opatření a paracetamolu.
2. Používat NSA v nejnižších účinných dávkách po nejkratší možnou dobu (např. po dobu vzplanutí bolesti).
3. Používat na principu „on demand“ (jen v případě potřeby, nikoliv fixně). Vybrat podle aktuální potřeby pro pacienta NSA s vhodným biologickým poločasem.
4. Respektovat GIT a KV rizika. U pacientů s GIT riziky používat tzv. efektivní gastroprotektivní princip, tzn. buď aplikaci koxibů (u pacientů bez KV rizika), anebo kombinaci neselektivního NSA s inhibitory protonové pumpy.

V terapii bolesti lze však užít i některých forem lokálních NSA, jejich aplikace je jednoduchá, bezpečná a není zatížena celkovými nežádoucími účinky.

Lokální NSA byla doporučována pro léčbu gonartrózy v 7 z 9 existujících doporučení revidovaných v roce 2006 a jsou součástí i novějších doporučení Národního centra chronických stavů (National Collaborating Centre for Chronic Conditions – NICE) [20] a OARSI [4]. Dřívější studie, které prokázaly, že lokální NSA byla stejně účinná jako perorální NSA, ale bezpečnější [21, 22], jsou značně podpořeny nedávnou randomizovanou klinickou studií srovnávající lokální a perorální ibuprofen v léčbě chronické bolesti kolenních kloubů u starších nemocných [23]. Metaanalýza kontrolovaných studií však prokázala účinnost lokálních NSA pouze u gonartrózy a OA rukou, nikoliv u koxartrózy [24].

Při neúčinnosti, intoleranci nebo kontraindikacích paracetamolu a NSA jsou podávána slabší nebo středně silná opioidní analgetika. U pacientů s kontraindikací NSA mohou být tato léčiva používána i jako lék první volby [25]. Podávání opioidů je doporučováno ve všech výše uvedených doporučeních EULAR i OARSI, ale i další, pozdější metaanalýza 18 randomizovaných studií kontrolovaných placebem, publikovaná v roce 2007, prokázala poměrně dobrý efekt na snížení bolesti (ES 0,79; 95% CI: 0,59–0,98), ale jen malý vliv na zlepšení funkce (0,31 95% CI: 0,24–0,39) [26]. Mezi jednotlivými studii byly ale velké rozdíly podle typu užitého opioidu a typu studie. Prospěch z užívání opioidů byl limitován častými nežádoucími účinky, které zahrnovaly nauzeu (30 %), zácpu (23 %), závrať (20 %), somnolenci (18 %) a zvracení (13 %). Celkem 25 % pacientů ve skupině s opiáty přerušilo léčbu pro nežádoucí účinky oproti 7 % léčených placebem. Přerušování léčby však bylo častější, nastalo v 31 % při podávání silných opioidů (oxymorfon, oxycodon, fentanyl, deriváty morfinu), zatímco při užívání slabých opioidů (tramadol, tramadol/paracetamol, kodein, propofylen) se objevilo v 19 %. Další metaanalýza 6 studií kontrolovaných placebem s opioidy (tramadol, morfin, kodein, oxycodon a oxymorfon) u 1057 pacientů s gonartrózou se středně silnou bolestí (průměrná hodnota na vizuální analogové škále VAS = 64,3 mm) prokázala pouze malé snížení bolesti (10,5 mm, 95% CI: 7,4–13,7) ve srovnání s placebem, které bylo maximální ve 2.–4. týdnu léčby [10]. Jiná metaanalýza 44 randomizovaných klinických studií pro chronickou nemaligní bolest, zahrnující 6019 pacientů, z nichž 80 % mělo OA rukou, bolest zad nebo revmatoidní artritidu, prokázala, že pouze silné opioidy byly signifikantně mnohem účinnější než paracetamol nebo NSA (ES 0,34; 95% CI:

0,01–0,67) [27]. Silné opioidy by tedy měly být aplikovány jen v případě velmi silné bolesti nereagující na ostatní prostředky a pouze na časově omezenou dobu. Příkladem může být tzv. průlomová bolest při finální destrukci kloubů u pacientů, kteří čekají na chirurgické řešení endoprotézou nebo při kontraindikaci chirurgické léčby. Aplikace opioidů u OA by se měla řídit obecnými návody pro aplikaci opioidů u chronické nemaligní bolesti.

Doplňkem komplexní terapie OA, která se provádí nejčastěji při zánětlivé iritaci gonartrózy, je **intraartikulární aplikace (i.a.) glukokortikoidů (GK)**.

Lokální aplikace glukokortikoidů je součástí všech doporučení pro léčbu kolenních kloubů. Přestože jsou glukokortikoidy používány v této indikaci přes padesát let, randomizovaných studií bylo provedeno relativně málo. Od roku 2006 byly publikovány pouze 2 metaanalýzy [10, 28]. Velikost účinku na snížení bolesti nezávisle na počtu aplikovaných dávek nebo na hodnocené době po aplikaci byla 0,58 (0,34–0,82) [10]. Metaanalýza 13 studií kontrolovaných placebem s glukokortikoidy aplikovanými i.a. u gonartrózy provedl v rámci Cochranovy analýzy Bellamy a kol. [28]. Účinek na snížení bolesti byl týden po jedné injekci GK relativně velký (ES 0,72; 95% CI: 0,42–1,01), nicméně tento efekt klesl na 0,28 (-0,17–0,73) po 4 týdnech a na 0,21 (-0,17–0,59) po 6 týdnech. Zatímco tyto výsledky ukazují, že by byla potřeba častější intervaly k udržení účinku, dlouhodobé studie s i.a. aplikací GK každé 3 měsíce po dobu 2 let prokázaly, že snížení bolesti bylo dosaženo po prvním roce (ES 0,67; 95% CI: 0,18–1,17), ale už ne po dvou letech (ES 0,25; 95% CI: 0,23–0,74). Aplikace glukokortikoidů i.a. neměla signifikantní vliv na funkční schopnosti (ES 0,20; 95% CI: -0,14–0,53), ani na ztuhlost (ES 0,25; 95% CI: -0,23–0,74).

Efekt léčby i.a. GK u koxartrózy podporují pouze dvě randomizované klinické studie.

Lokální aplikaci GK tedy lze doporučit u pacientů s gonartrózou, u kterých nebyl zaznamenán dostatečný účinek perorální léčby (např. NSA), nebo u pacientů s přítomností výpotku. Injekce by se neměla opakovat častěji než 4krát do roka.

SYSADOA

Pomalou působící léky OA (symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis – SYSADOA) jsou látky, které jsou schopny specifickým zásahem do metabolismu artrotické chrupavky zmírnit symptomy doprovázející OA, především bolest, ztuhlost a funkci. SYSADOA stimulují produkci proteoglykanů, kyseliny hyaluronové a kolagenu a inhibují katabolické enzymy, které se podílejí na biodegradaci mezibuněčné

hmoty chrupavky. Většina má i protizánětlivý efekt, jehož podstatou není inhibice prostaglandinů, jako je tomu u NSA, ale interakce s buněčnými receptory prozánětlivých elementů nebo inhibice prozánětlivých cytokinů (např. IL-1). Nespornou výhodou je etiopatogenetický přístup k léčbě OA, velmi dobrá tolerance a prakticky absence závažných nežádoucích účinků. Nevýhodou je pozvolný nástup účinku

Tab. 3 DOPORUČENÍ OARSI PRO LÉČBU OSTEOARTRÓZY KYČLE A KOLENE

1.	komplexní léčba
2.	nefarmakologické postupy – edukace, úprava životního stylu, samoléčení pacienta a aktivní přístup k terapii, motivace ke spolupráci
3.	telefonický kontakt
4.	vyšetření fyzioterapeutem
5.	pravidelná cvičení
6.	redukce hmotnosti
7.	opěrné pomůcky
8.	ortézy
9.	vhodná zdravotní obuv
10.	kryoterapie, termoterapie
11.	TENS
12.	akupunktura
13.	paracetamol
14.	NSA a koxiby
15.	lokální NSA
16.	i.a. glukokortikoidy
17.	i.a. kyselina hyaluronová
18.	glukosamin, chondroitin sulfát symptomatická terapie
19.	glukosamin, chondroitin sulfát, diacerein strukturální efekt
20.	opioidní analgetika
21.	totální kloubní náhrady
22.	unikompartmentální náhrady kolenního kloubu
23.	korekční osteotomie a preventivní chirurgické výkony
24.	kloubní laváž a artroskopické očištění (débridement)
25.	artrodéza

OARSI – Osteoarthritis Research Society International; TENS – transkutánní elektrická nervová stimulace; NSA – nesteroidní antiflogistika podle [4] – Zhang, et al., 2008

(2–8 týdnů podle typu léčiva), ale pak se jejich analgetická schopnost vyrovnává s NSA. Dosažené zlepšení však přetrvává po dobu 2–3 měsíců po ukončení léčby [29]. Do této skupiny léků patří glukosamin sulfát, chondroitin sulfát, diacerein a výtažek z avokáda a sojových bobů (ASU). U některých z nich byl prokázán i účinek strukturální. Mechanismus účinku spočívá většinou v přímé interakci těchto léčiv s chondrocyty [30, 31].

Glukosamin

Glukosamin (GS) existuje ve formě sulfátu a hydrochloridu. Většina randomizovaných studií byla provedena s GS sulfátem. Důkazy o účinnosti GS ve formě nutričních doplňků jsou sporadičtější. Metaanalýza zahrnující 20 randomizovaných dvojitě slepých studií ukázala 28% zmírnění bolesti (ES 0,61; 95% CI: 0,28–0,95) a 21% zlepšení funkce (ES 0,07; 95% CI: 0,08–0,21) [32]. Po roce 2006 byl publikován jeden systematický přehled [33] a 3 nové randomizované klinické studie [8, 34, 35], které zkoumaly důkazy pro symptomatický účinek glukosaminu u OA. Metaanalýza randomizovaných klinických studií včetně těch publikovaných po roce 2006, v nichž byl podáván GS (sulfát nebo hydrochlorid), prokázala mírný symptomatický účinek (ES 0,46; 95% CI: 0,23–0,69). Účinek GS na snížení bolesti byl signifikantní (ES 0,58; 95% CI: 0,30–0,87), ale nesignifikantní při aplikaci GS hydrochloridu (ES 0,02; 95% CI: -0,15–0,11). Údaje o možném strukturu modifikujícím efektu glukosaminových produktů u pacientů s gonartrózou a koxartrózou zůstávají kontroverzní. Byly publikovány dvě randomizované tříleté klinické studie, v nichž bylo podáváno 1500 mg GS denně (1 s gonartrózou a 1 s koxartrózou) [30, 36]. Strukturální efekt byl malý, ale signifikantní pro gonartrózu (ES 0,24; 95% CI: 0,04–0,43), ale ne pro koxartrózu (ES 0,03; 95% CI: -0,06–0,12) [36]. Tento efekt však bude nutné potvrdit v dalších studiích s novějšími zobrazovacími metodami.

Chondroitin

Chondroitin sulfát (CS) byl rovněž zkoušen v řadě studií a byla provedena řada metaanalýz a přehledných prací. Poslední metaanalýza 20 studií s 3846 pacienty, která byla publikována v roce 2007 [37], prokázala poměrně velkou úlevu od bolesti (ES 0,75; 95% CI: 0,50–0,99).

Studie, které zkoumaly, zda má chondroitin sulfát i strukturu modifikující efekt, byly systematicky revidovány v roce 2008 [38]. Do této analýzy byly zahrnuty 4 randomizované studie pacientů s gonartrózou. Shromážděné výsledky potvrdily sice malý, ale signifikantní efekt CS na zpomalení rentgenové progresy za rok ve srovnání

Tab. 4 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY NESTEROIDNÍCH ANTIFLOGISTIK

gastrointestinální	dyspepsie gastroezofageální reflux peptický vřed GIT perforace a krvácení onemocnění tenkého střeva
hepatální	cholestáza hepatocelulární transaminitida
ledvinné	přechodné zvýšení hladiny kreatininu hypertremie akutní selhání ledvin intersticiální nekróza hyperkalemie analgetická nefropatie
hematologické	trombocytopenie neutropenie aplasie červených krvinek hemolytická anémie
kožní	fotosenzitivita erythema multiforme urtika toxická epidermální nekrolýza
respirační	bronchospasmus pneumonitida
centrální nervový systém	bolest hlavy závratě změna osobnosti aseptická meningitida
kardiovaskulární	trombotické příhody infarkt myokardu
podle [51] – AISLP 2010	

s placebem (ES 0,26; 95% CI: 0,16–0,36). Jedna z těchto studií byla v plném znění publikována v roce 2009 a potvrdila strukturální efekt po více než 2 letech [39].

Diacerein

Diacerein je antrachinonový derivát, který inhibuje syntézu IL-1 ve studiích *in vitro* [40], a má tedy pomalu působící, perzistující symptomatický účinek na kloubní chrupavku u pacientů s OA kolen [29] a kyčlí [41]. Efekt v těchto studiích na redukci bolesti byl malý (ES 0,22; 95% CI: 0,01–0,42), zato signifikantním problémem byl průjem (RR 3,98; 95% CI: 2,90–5,47). V roce 2006 byly publikovány dvě souhrnné práce [42, 43] a v roce 2007 nejnovější NSA kontrolovaná randomizovaná studie [44]. Aktualizovaný ES pro úlevu od bolesti založený na 6 studiích byl 0,24 (95% CI: 0,08–0,39) a relativní riziko průjmu ve srovnání s placebem bylo 3,51 (2,55–4,83).

Ve studii Dougadose a kol. byl prokazatelný efekt na zpomalení progresy koxartrózy [45].

Výtažek z avokáda a sojových bobů (ASU)

Symptomatická účinnost ASU (300 mg podávaných denně po dobu 3–12 měsíců) byla hodnocena v nedávném systematic-

kém přehledu 4 randomizovaných klinických studií zahrnujícím 272 pacientů s artrózou kyčle a 392 pacientů s artrózou kolene [46]. Zlepšení bolesti bylo mírné (ES 0,39; 95% CI: 0,01–0,76). Léčba ASU byla také spojena s mírným zlepšením Lequesnova indexu (ES 0,45; 95% CI: 0,21–0,70). Po léčbě ASU bylo ve srovnání s placebem zaznamenáno zlepšení u dvojnásobného počtu pacientů (RR 2,19; p = 0,007).

SYSADOA – shrnutí

Přípravky ze skupiny SYSADOA jsou většinou velmi dobře tolerované, jejich podávání je provázeno minimálními nežádoucími účinky a prakticky nevyvolávají závažné nežádoucí účinky. Tím se výrazně liší od NSA, což je velmi výhodné zvláště u starších pacientů. Téměř všechna SYSADOA mají vliv na metabolismus chrupavky, takže lze předpokládat, že mají i tzv. chorobu modifikující efekt.

Intraartikulární aplikace kyseliny hyaluronové a jejích derivátů

Viskosuplementace těmito přípravky je v léčbě osteoartrózy kolenních kloubů účinná, pozitivně ovlivňuje bolest, funkci i celkový stav pacienta a toto zlepšení není pozorováno pouze bezprostředně po apli-

kaci, ale přetrvává 5–13 týdnů po poslední aplikaci [47]. Kyselina hyaluronová (KH) je nesulfatovaný glykosaminoglykan, polymer disacharidových jednotek složených z N-acetyl-D-glukosaminu a kyseliny D-glukuronové, který se nachází v řadě tkání, ale zvláště ve tkáních pojivových. Tato kyselina tvoří hlavní součást synoviální tekutiny, v extracelulární matrix chrupavky (ECM) se podílí na agregaci proteoglykanových monomerů. KH má zásadní roli v zachování strukturální a funkční integrity ECM a dalších biologických tekutin. Má důležitou úlohu v homeostáze vody a v pojivových tkáních. Viskoelastická funkce synoviální tekutiny je přímo úměrná koncentraci KH. Exogenní KH se váže na receptory na řadě buněk (chondrocyty, synoviocyty, leukocyty) a má mnoho jiných funkcí: vazbou na zánětlivé buňky snižuje jejich aktivitu, redukuje množství zánětlivých mediátorů, inaktivuje volné kyslíkové radikály. Vazbou na chondrocyty působí preventivně proti degeneraci chrupavky. Chondrocyty stimuluje i přímý vliv na nervová zakončení. V léčivých přípravcích se KH vyskytuje jako sodná sůl (natrii hyaluronas).

Externě aplikovaná do kloubů při OA se KH používá již přes 25 let. Bylo provedeno minimálně 17 systematických přehledů a metaanalýz ke stanovení účinnosti KH i.a., většina z nich u pacientů s gonartrózou. Největší a nekomplexnější je přehled Cochranovy databáze z roku 2006 [47], kde bylo revidováno 76 studií, z nichž 15 používalo jako srovnávací přípravky KH aplikovanou i.a. Bylo prokázáno snížení bolesti oproti placebu v 1.–4. týdnu (ES 0,60; 95% CI: 0,37–0,83), zlepšení funk-

ční zdatnosti (ES 0,61; 95% CI: 0,35–0,87) a zkrácení doby ztuhlosti (ES 0,54; 95% CI: -0,17–1,26). Po aplikaci série 3–5 injekcí docházelo k maximální úlevě od bolesti mezi 5.–13. týdnem a tato redukce činila proti bazálním hodnotám 28–54 %, u funkce pak redukce představovala 9–32 %. Mezi studii však existuje velká heterogenita, což je dáno několika faktory; patří k nim např. existence velkého množství preparátů KH, které se liší molekulovou hmotností a původem, dále pak typem studií, indikačními kritérii a použitými ukazateli účinnosti. Novější metaanalýza [48] 13 randomizovaných klinických studií porovnávajících účinnost i.a. KH s vysokou molekulární hmotností proti standardním přípravkům obsahujícím KH neprokázala signifikantní účinnost vysokomolekulárních přípravků na snížení bolesti (ES 0,27; 95% CI: -0,01–0,55), mezi těmito studii však panovala značná heterogenita. Toto zjištění je podpořeno nedávnou metaanalýzou 7 klinických randomizovaných studií u pacientů s OA kolen, ve kterých bylo podávání KH porovnáváno s i.a. terapií GK [49]. Po léčbě GK došlo k největšímu zmírnění bolesti ve druhém týdnu (ES 0,39; 95% CI: 0,12–0,65). Léčba KH byla provázena zmírněním bolesti po 8 týdnech (ES 0,22; 95% CI: -0,5–0,49) a statisticky významný rozdíl oproti GK byl zaznamenán v týdnu 12 (ES 0,35; 95% CI: 0,03–0,66) a 26 (ES 0,39; 95% CI: 0,18–0,59).

Obecně lze říci, že monoterapie KH je indikována u bolestivé gonartrózy, u které kombinovaná léčba nefarmakologickými postupy a analgetiky nebo NSA nepřinesla dostatečný efekt.

Kladné stanovisko k aplikaci KH i.a. zaujímá osm z devíti publikovaných doporučení včetně EULAR a OARSI [3, 4].

Chirurgické postupy

V pokročilejších stadiích OA kolenních a kyčelních kloubů a při neúspěchu konzervativní léčby jsou indikovány chirurgické postupy.

Z chirurgických modalit jsou doporučeny totální kloubní náhrady, unikompartmentální náhrady kolenního kloubu, korekční osteotomie a preventivní chirurgické výkony k záchraně povrchu kloubní chrupavky, kloubní laváž a arroskopické očištění chrupavky (débridement) a artródeza kloubu jako záchranné řešení v případě selhání aloplastiky.

Závěr

Základem úspěšné léčby OA je včasná a přesná diagnostika, klasifikace onemocnění a eventuálně odstranění příčin sekundární OA. Nutné je pečlivé vyhodnocení subjektivních obtíží pacienta, především bolesti a poruchy funkce. Terapie OA by měla být komplexní a individuálně navržená s ohledem na lokalizaci artrózy, stadium choroby, věk, rizikové faktory, spolupráci pacienta, přidružené interní choroby a souběžnou medikaci. Komplexní léčba OA zahrnuje nefarmakologická opatření a farmakoterapii. Z farmakologických prostředků existují doklady o účinnosti paracetamolu, NSA, lokálně aplikovaných NSA a kapsaicinu, i.a. glukokortikoidů, slabých a silných opioidů, kyseliny hyaluronové, glukosaminu, chondroitin sulfátu a diace-reinu.

Literatura

- [1] Peat G, Mc Carney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 91–97.
- [2] Dawson J, Linsell L, Zondervan K, et al. Epidemiology of hip and knee pain and its impact on overall health status in older adults. *Rheumatology* 2004; 43: 497–504.
- [3] Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR recommendations 2003: An evidence based approach to the management of knee OA. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–1155.
- [4] Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 137–162.
- [5] Pavelka K. Symptomatická léčba osteoartrózy: paracetamol nebo nesteroidní antirevmatika? *Česká Revmatol* 2004; 12: 14–19.
- [6] Zhang W, Jones A, Doherty M, et al. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 901–907.
- [7] Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004257.
- [8] Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 555–567.
- [9] Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis and cartilage* 2010; 18: 476–499.
- [10] Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, et al. Short term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritis knee pain: a meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *Eur J Pain* 2007; 11: 125–138.
- [11] Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, et al. Non steroidal antiinflammatory drugs, including cyclo-oxygenase 2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: metaanalysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004; 329: 1317–1320.
- [12] Rahme E, Barkun A, Nedjar H, et al. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 872–882.
- [13] Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621–1626.
- [14] Rahme E, Barkun AN, Toubouti Y, et al. Do proton-pump inhibitors confer additional gastrointestinal protection in patients given celecoxib? *Arthritis Rheum* 2007; 57: 748–755.
- [15] Latimer N, Lord J, Grant LR, et al. Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton-pump inhibitor for people with osteoarthritis. *BMJ* 2009; 339: b2538.
- [16] Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase inhibitors and traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs increase risk of atherothrombosis? Metaanalysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302–1308.

- [17] Caldwell B, Aldington S, Weatherall M. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med* 2006; 99: 132–140.
- [18] Cannon P, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771–1781.
- [19] EMEA/CHMP/410051/2006. EMEA/H/A-5.3/800 opinion of the committee for medicinal products for human use pursuant to article 5(3) of regulation (EC) No 726/2004, for nonselective non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).
- [20] National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: National clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians; 2008 (Ref. type: report).
- [21] Evans JM, MacDonald TM. Tolerability of topical NSAIDs in the elderly: do they really convey a safety advantage? *Drugs Aging* 1996; 9: 101–108.
- [22] Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (Pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 10: 2002–2012.
- [23] Underwood M, Ashby D, Cross P, et al. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study. *BMJ* 2008; 336: 138–142.
- [24] Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004; 329: 324.
- [25] Pavelka K. Opioidy v léčbě chronické bolesti u revmatických onemocnění. *Remedia* 2005; 15: 4–5.
- [26] Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15: 957–965.
- [27] Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006; 174: 1589–1594.
- [28] Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Intra-articular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD005328.
- [29] Pavelka K, Trč T, Karpat K, et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of three-month treatment period. *Arthritis Rheumatism* 2007; 56: 4055–4064.
- [30] Pavelka K, Gatterová J, Olejárová M, et al. Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3 year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2113–2123.
- [31] Jung RW, Piba S, Beinat L, et al. Structure modification in osteoarthritis with intra-articular sodium hyaluronate of mol. 500-730 kDa. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (Suppl. 1): 46.
- [32] Towheed TE, Maxwell L, Anastasiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD002946.
- [33] Vlad SC, LaValley MP, McAlindon, et al. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2267–2277.
- [34] Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Eng J Med* 2006; 354: 795–808.
- [35] Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJVM, et al. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 148: 268–277.
- [36] Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 251–223.
- [37] Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med* 2007; 146: 580–590.
- [38] Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space with in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin* 2008, in press.
- [39] 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 trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 524–533.
- [40] Solignac M. Mechanisms of action of diacerein, the first inhibitor of interleukin-1 in osteoarthritis. *Presse Medicale* 2004; 33: t-2.
- [41] Nguyen M, Dougados M, Berdah L, Amor B. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 529–536.
- [42] Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD005117.
- [43] Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1899–1906.
- [44] Louthrenoo W, Nilganuwong S, Aksaranugraha S, et al. Thai Study Group. the efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, NSAID-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15: 605–614.
- [45] Dougados M, Nguyen M, Berdah L, et al. Evaluation of the structure-modifying effect of diacerein in hip OA. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2539–2547.
- [46] Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 399–408.
- [47] Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD005321.
- [48] Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, et al. Hyaluronic acid versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1410–1418.
- [49] Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2009; 61: 1704–1711.
- [50] Pavelka K, Adam M, Olejárová M. Osteoartróza. Kap. 35, str. 396. In Pavelka K, Rovenský J a kol. *Klinická revmatologie*. První vydání, Galén, 2003.
- [51] Automatizovaný informační systém léčivých přípravků. MV AISLP 2010.4. Souhrny údajů o přípravcích (SPC).