

STRUKTURU MODIFIKUJÍCÍ LÉKY OSTEOARTRÓZY

MUDr. Marta Olejárová, CSc.

Revmatologický ústav, Praha

Osteoartróza je nejčastější onemocnění periferních kloubů, při kterém dochází k degenerativní přestavbě kloubní chrupavky s reakcí ostatních kloubních tkání. Cílem terapie OA je zmírnit symptomy OA (bolest, ztuhlost, zhoršení funkce) a zabránit další morfologické progresi onemocnění. Strukturu modifikující léky osteoartrózy (OA) jsou definovány jako léky, které jsou schopny zabránit vzniku OA nebo zastavit či zpomalit její progresi. Strukturální efekt je třeba prokázat pomocí některé ze zobrazovacích metod v dlouhodobé, randomizované, dvojité slepé, klinické studii. Nejčastěji jsou zatím využívány pro tyto účely různé modifikace analýzy klasického rtg snímku (měření šířky kloubní štěrbiny, digitální analýza aj.). V současné době byl strukturální efekt prokázán u glukosamin sulfátu ve dvou nezávislých studiích u gonartrózy, u chondroitin sulfátu ve třech různých studiích u gonartrózy a u diacerein u klinické studii u koxartrózy. Chondroitin sulfát by mohl zpomalovat progresi i u OA rukou. Strukturální efekt extraktu z avokáda a sojových bobů (ASU) byl pozorován zatím v jediné klinické studii u koxartrózy, ale pouze u pacientů s pokročilou OA. Rovněž i strukturální efekt kyseliny hyaluronové u gonartrózy zatím není jistý; významný rozdíl oproti placebo byl pozorován jen v jedné studii a jen u podskupiny nemocných s počátečním stadiem gonartrózy. Všechny uvedené léky mají současně i symptomatický efekt, jenž nastupuje v porovnání s analgetiky a nesteroidními antirevmatiky povolna (v průběhu 2–6 týdnů). Jejich podávání však není zatíženo ani při dlouhodobé terapii závažnými celkovými nežádoucími účinky. Klíčová slova: osteoartróza, strukturu modifikující léky osteoartrózy, glukosamin sulfát, chondroitin sulfát, diacerein, ASU, kyselina hyaluronová.

Med. Pro Praxi 2007; 2: 56–60

Osteoartróza

Osteoartróza (OA) je heterogenní skupina degenerativních kloubních onemocnění, která mají podobný klinický a morfologický obraz. Z hlediska prevalence nemocných představuje OA nejčastější kloubní onemocnění. Ve své podstatě se jedná o fokální proces degenerativní přestavby kloubní chrupavky s reaktivními změnami přilehlých měkkých tkání i subchondrální kosti. Kvalita kloubní chrupavky se postupně zhoršuje, takže chrupavka není posléze schopna kompenzovat mechanickou zátěž, která je na ni při běžné fyzické aktivitě nakládána, a finálně dochází k selhání kloubu jako celku. OA je nejčastějším onemocněním periferních kloubů. Onemocnění postihuje střední, a zejména starší populaci; věkové složení se u jednotlivých forem OA liší. Sekundární formy OA se vyvíjejí obvykle již u mladších pacientů (postdysplastická, postraumatická OA apod.), zatímco primární formy onemocnění a generalizovaná OA postihují spíše střední a vyšší věk.

Prevalence symptomatické gonartrózy v dospělé populaci se pohybuje v rozmezí 1,6–9,4%, symptomatické koxartrózy v rozmezí 0,7–4,4%, prevalence symptomatické OA rukou u dospělých dosahuje 2,6%. Prevalence i incidence OA ve všech lokalizacích se výrazně zvyšuje s věkem. Častěji jsou postiženy ženy; zejména u gonartrózy a OA rukou ženy převažují v poměru 2–5:1 oproti mužům (7). Je třeba zdůraznit, že rizikové faktory, věkové složení i poměr pohlaví jsou pro jednotlivé lokalizace OA specifické, z čehož lze usoudit, že se v různých lokalizacích i liší převládající patogenetické mechanismy a terapeutické zkušenosti z jedné lokalizace

OA nelze paušálně převádět na OA v ostatních lokalizacích.

Etiopatogeneze OA je multifaktoriální. Degenerativní přestavba chrupavky, která vyvolává i reakci okolních kloubních tkání, je důsledkem poruchy metabolické rovnováhy mezi novotvorbou mezibuněčné hmoty chrupavky a její biodegradací. V průběhu OA dochází k úbytku proteoglykanů a snížení jejich molekulové hmotnosti a změně jejich kvality, mění se kvalita kolagenu (mimo majoritní kolagen typu II se vytváří i kolagen typu I a další minoritní kolageny), aktivita proteolytických enzymů, účastníků se odbourávání kolagenu a agrekanu, se zvyšuje. Snížení obsahu proteoglykanů vede ke zvýšení aktivity chondrocytů, které proliferují a snaží se zvýšit svou syntetickou aktivitu, nicméně nestačí tento úbytek kompenzovat; nově tvořený agrekan navíc nedosahuje stejné kvality jako za fyziologických podmínek. Reaktivní změny subchondrální kosti (hyperémie, kostní hypertenze, později sklerotizace kosti, event. destrukce), kloubního pouzdra (synovitida, distenze pouzdra při přítomnosti výpotku) a synoviální tekutiny (snížení viskozity, hydrops) vedou pak k obecným symptomům, které OA doprovázejí (bolest, ztuhlost).

Terapie OA

Cílem terapie OA je zmírnit její symptomy, tedy především bolest a ztuhlost kloubů, zlepšit funkci a zabránit další progresi onemocnění. Komplexní terapie OA zahrnuje nefarmakologická opatření (edukace, úprava životosprávy, pravidelné cvičení a fyzioterapie, opěrné a asistenční pomůcky apod.)

a farmakologické postupy a je třeba ji navrhnout velmi individuálně s ohledem na lokalizaci, stadium onemocnění, věk, fyzickou funkci, komorbiditu a souběžnou farmakoterapii nemocného.

Léčiva pro OA rozdělujeme na symptomatická a strukturu modifikující. Symptomatické léky s krátkodobým efektem (analgetika, nesteroidní anti-revmatika – NSA) snižují bolest i zlepšují funkci, ale jejich účinnost trvá pouze po dobu užívání preparátů a nezpomaluje progresi onemocnění; dlouhodobá léčba těmito přípravky však může být spojena se závažnými nežádoucími účinky, jako je gastrotoxita, nefrotoxita u NSA a riziko závislosti u opioidních analgetik.

Oproti tomu pomalu působící symptomatické léky OA (symptom modifying slow acting drugs for OA, SYSADOA) působí prostřednictvím specifického zásahu do porušeného metabolismu chrupavky a stimuluje produkci kolagenu, proteoglykanů nebo kyseliny hyaluronové a inhibují aktivitu proteolytických enzymů, jejichž zvýšená aktivita u OA vede k nepřiměřené biodegradaci složek mezibuněčné hmoty chrupavky. Efekt těchto léčiv je proto pozvolný a nastupuje řádově v průběhu 2–6 týdnů, tato nevýhoda je však vyvážena velmi dobrou tolerancí i bezpečností této léčby a není spojena s rizikem závažných nežádoucích účinků. Další výhodou je trvání symptomatického efektu po dobu nejméně dvou měsíců po ukončení terapie, což umožňuje intermitentní podávání v 1–2 léčebných sériích ročně. Mezi léčiva, která splňují tyto požadavky patří v současné době glukosamin sulfát, chondroitin sulfát, diacerein, extrakt z avokáda a sojových bobů (ASU) a kyselina hyaluronová a její deriváty.

Strukturu modifikující léky jsou definovány jako léky, které jsou schopny zamezit vzniku OA nebo zpomalit či zastavit progresi již manifestní OA. Vzhledem k mechanismu účinku SYSADOA se předpokládá, že by tyto přípravky mohly mít i takto definovaný strukturální efekt. Jeho průkaz je v klinické praxi vzhledem k pomalé progresi onemocnění poměrně obtížný a dlouho narážel na metodologické problémy.

Hodnocení progresu OA a průkaz strukturálního efektu u OA

Závažnost a progresi OA je možné hodnotit z několika hledisek. Z klinické práce i z výsledků klinických studií je dobře znám nesoulad mezi stupněm subjektivních obtíží (bolest, funkční postižení) a tíží morfologického postižení (rtg); korelace subjektivních stesků a morfologického nálezu je nejvyšší u OA rukou, podstatně slabší u OA kolen a např. u OA páteře není prakticky žádná.

Subjektivní obtíže můžeme hodnotit pomocí celkové bolestivosti postižených kloubů udávané pacientem např. pomocí vizuální analogové škály, pro hodnocení funkčního postižení byla navržena a validizována řada dotazníkových systémů a in-

Tabulka 1. Hodnocení rentgenového postižení osteoartrózy podle Kellgrena-Lawrence (10)

I. stadium	Možné zúžení kloubní štěrbiny mediálně a počátek tvorby osteofytů
II. stadium	Určité zúžení kloubní štěrbiny, zřetelné osteofyty, lehká skleróza
III. stadium	Výrazné zúžení kloubní štěrbiny, osteofyty, skleróza, tvorby cystoidních projasnění
IV. stadium	Vymizení kloubní štěrbiny se sklerózou a cystami, velké osteofyty

Tabulka 2. Přehled pomalu působících léků osteoartrózy (SYSADOA)

účinná látka	dávkování	obchodní název
glukosamin sulfát	1 × 1500 mg denně p. o.	Dona
chondroitin sulfát	2 × 400–800 mg denně p. o.	Condrosulf®
diacerein	2 × 50 mg denně p. o.	Artrodar®
ASU (avocado/ soybean unsaponifiables)	300 – 600 mg denně p. o.	Piascledine 300
kyselina hyaluronová	5 × 20 mg intraartikulárně v týdenních intervalech	Hyalgan®

dexů, např. Lequesnův index (12) a index WOMAC (Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index) (1) pro OA kolenních kloubů, index AUSCAN (Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index) (2) pro OA rukou atd.

Hodnocení morfologického postižení vychází v klinické praxi nejčastěji z prostého rtg snímku postižených kloubů – proto se běžně využívá hodnocení rtg stadia podle Kellgrena-Lawrence (tabulka 1).

Jedná se však o poměrně hrubou klasifikaci, která je pro sledování v principu velmi pomalé progresu OA nevhodná. Pro potřeby klinického výzkumu byla proto navržena řada dalších metod, jak hodnotit progresi OA. Většina z nich vychází i nadále z klasického rtg snímku, který však musí být proveden za standardních podmínek, aby bylo možné rtg obrazy porovnávat. M. Lequesne např. navrhl metodu hodnocení šířky kloubní štěrbiny v nejužším místě pomocí lup-

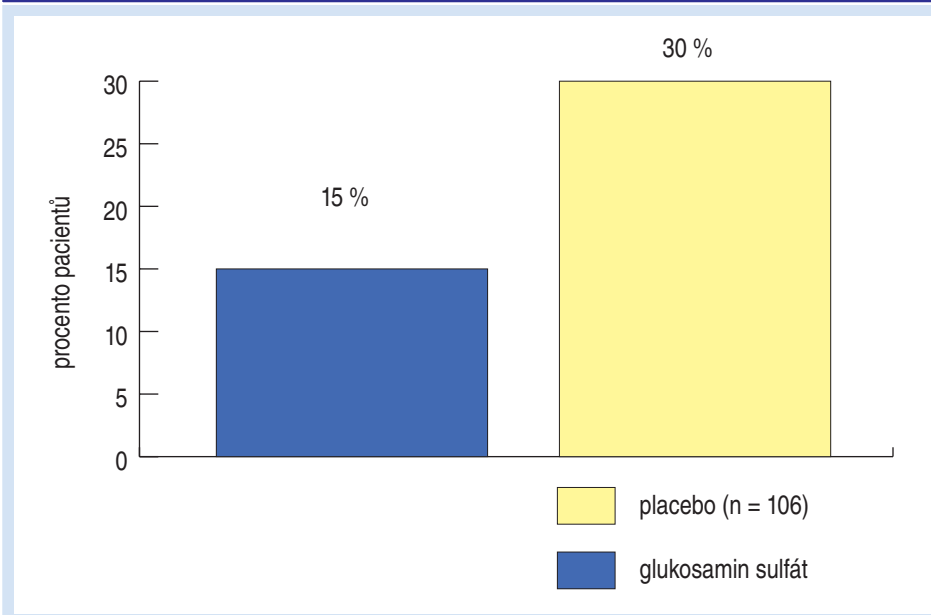
vých brýlí; tato metodika již byla v několika klinických studiích užita (11). Modernější metody vycházejí z digitalizace obrazu a měření různých dalších parametrů – šířky kloubní štěrbiny, její plochy apod. Skupina E. Vignona navrhla techniku digitální analýzy klasického rtg snímku, jejíž koeficient variability (inter-observer) je 3,3% (4). Vzhledem k již zmíněné pomalé progresi onemocnění je však třeba, aby odstup mezi hodnocenými snímky trval nejméně 2–3 roky.

Další metodiky, které se zatím v širším měřítku v praxi neprosadily, jsou měření šířky kloubní štěrbiny pomocí ultrasonografie, měření objemu kloubní chrupavky (volumetrie) na obrazech magnetické rezonance a artroskopie. Ultrasonografie je neinvazivní, jednoduše dostupná, opakovatelná a levná vyšetřovací metoda; při ultrazvukovém měření šířky chrupavky patelofemorálního kloubu jsme v metodologické studii po standardizaci vyšetření dosáhli chyby měření $\pm 2,1\%$ při stupni spolehlivosti 95% (16). Magnetická rezonance nabízí u osteoartrózy široké možnosti využití – např. při měření a sledování objemu chrupavky, hodnocení artrotických morfologických změn (osteofyty, degenerativní léze menisků) a přítomnosti zánětu (výpotek, synovitida) a změn v subchondrální kosti (hyperémie, edém) (6).

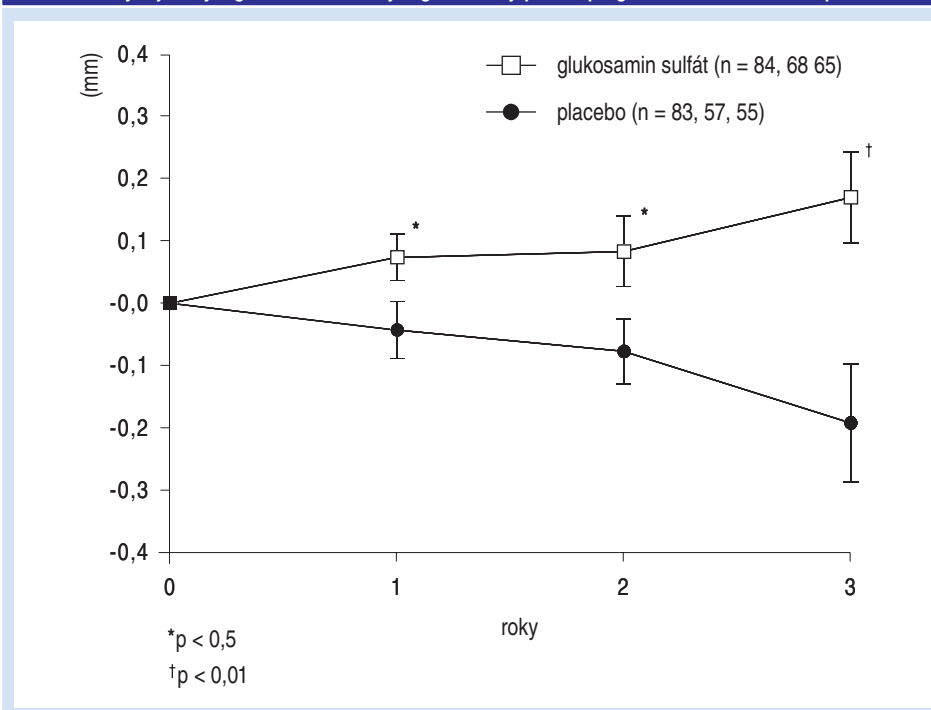
Historie a vývoj symptomatických a strukturálních léků OA

Léčiva s příznivým efektem na chrupavku in vitro se původně označovala jako „chondroprotektiva“ (Rumalon, Artepargon). Tyto preparáty se v klinické praxi rozšířily, včetně České republiky, a byly velmi oblíbené ze strany lékařů i pacientů, nicméně objektivní důkazy o jejich „chondroprotektivním“ efektu u humánní OA chyběly. Až v pětileté, dvojité slepé studii (7), byl testován glykosaminoglykan-peptidový komplex (Rumalon) vs. placebo u symptomatické gonartrózy a koxartrózy. Studie hodnotila jak symptomatický efekt (Lequesnův index), tak i strukturální efekt (měření šířky rtg kloubní štěrbiny a jejího zúžení). Výsledky této studie byly velmi překvapivé: v porovnání s placebem nebyl prokázán ani symptomatický, ani strukturální efekt (7). Historie dalšího „chondroprotektiva“ – glykosaminoglykan polysulfátu (Artepargon) se také brzy uzavřela, vzhledem k hlášeným závažným nežádoucím účinkům byla jeho výroba zastavena a testování strukturálního efektu se již tento přípravek nedočkal. Ukázalo se také, že z pozitivních vlastností chondroprotektiv ve studiích in vitro a in vivo nelze automaticky vyvozovat účinnost u humánní OA a termín „chondroprotektivum“ byl postupně opuštěn a nahrazen termínem „symptomatické pomalu působící léky pro OA“ (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSADOA), přičemž další termín „strukturu modifikující léky OA“ byl vyhrazen pouze pro ty léky, které jsou schopny

Obrázek 1. Rtg progresse po terapii glukosamin sulfátem a placebem (zúžení šířky kloubní štěrbiny > 0,5 mm/3 roky)



Obrázek 2. Vývoj šířky rtg kloubní štěrbiny u gonartrózy po terapii glukosamin sulfátem a placebem



u humánní OA zabránit jejímu vzniku nebo zastavit či brzdí progresi již rozvinuté OA.

V osmdesátých, a zejména pak devadesátých letech minulého století se objevily výsledky prvních klinických studií s dalšími SYSADOA a potenciálními strukturálními léky OA – glukosamin sulfátem, chondroitin sulfátem, diacereinem a dalšími.

Symptomatické, pomalu působící léky OA a jejich potenciální strukturu modifikující efekt

Přehled pomalu působících léků OA, registrovaných v České republice, a jejich dávkování jsou uvedeny v tabulce 2.

Glukosamin je monosacharid, který je jednak základním substrátem pro syntézu dalších monosacharidů, obsažených v proteoglykanech, a dále je sám součástí některých glykosaminoglykanů (např. chondroitin sulfát), jež vytvářejí mezibuněčnou hmotu hyalinní chrupavky. Díky své malé molekule se dobře vstřebává a akumuluje se v kloubních chrupavkách. Glukosamin je na trhu dostupný ve dvou formách – jako glukosamin sulfát a glukosamin hydrochlorid. Tyto dvě soli pravděpodobně nemají stejnou klinickou účinnost, glukosamin sulfát se jeví v klinických studiích jako účinnější, tento efekt lze vysvětlit obohacením látky o sulfátovou skupinu, neboť polysacharidová složka proteoglykanů

(chondroitin sulfát, keratan sulfát) obsahuje velké množství sulfátových skupin. Účinnost GS byla prokázána v řadě klinických studií, které hodnotily symptomatický efekt. Dvě klinické studie hodnotily i efekt strukturální.

V první klinické studii (19), bylo léčeno 212 pacientů glukosamin sulfátem (1 500 mg) nebo placebem ve dvojité slepém uspořádání po dobu 3 let. V průběhu studie byly hodnoceny parametry symptomatické účinnosti (index WOMAC aj.), strukturální efekt byl hodnocen na rtg kolenních kloubů ve standardní projekci pomocí měření šířky kloubní štěrbiny digitální analýzou, místo měření bylo určeno pomocí lupových brýlí. Výsledky studie byly velmi zajímavé. U 106 pacientů na placebo se šířka kloubní štěrbiny zúžila o 0,31 mm za 3 roky, zatímco u pacientů léčených glukosamin sulfátem se prakticky nezměnila, rozdíl vstupní a finální hodnoty byl 0,06 mm. Za signifikantní rentgenovou progresi bylo považováno zúžení kloubní štěrbiny o více než 0,5 mm za 3 roky. Takto definovaná rentgenová progresie byla zjištěna u pacientů na placebo signifikantně častěji než u nemocných léčených glukosamin sulfátem (obrázek 1) (19).

Podobně uspořádanou studii provedl a publikoval Pavelka (18). Jednalo se rovněž o dvojité slepou, placebem kontrolovanou studii, kdy bylo léčeno celkem 202 pacientů randomizovaně glukosamin sulfátem 1 500 mg denně nebo placebem, rovněž po dobu 3 let. Hodnoceny byly obdobné parametry symptomatické i strukturální účinnosti. Výsledky byly podobné, u pacientů na placebo se kloubní štěrbina během tří let významně zúžila (o 0,19 mm), zatímco u pacientů na glukosamin sulfátu zůstala stabilizována (rozdíl -0,06 mm), přičemž rozdíl mezi skupinami byl po třech letech vysoce statisticky významný ($p=0,001$) (obrázek 2). Rentgenová progresie (zúžení o více než 0,5 mm/3 roky) byla pozorována u 14 % ve skupině placebo a jen u 5 % u nemocných na glukosamin sulfátu ($p=0,05$) (18).

Zajímavé jsou i výsledky dlouhodobé prognózy nemocných, léčených dlouhodobě glukosamin sulfátem. Autoři obou těchto studií znovu vyšetřili v průměru za 5 let od ukončení studie 275 pacientů (z toho 131 na placebo a 144 na glukosamin sulfátu) z celkového počtu 340 pacientů, kteří byli v průběhu výše citovaných studií léčeni alespoň po dobu 1 roku. Tyto nově srovnávané skupiny byly z hlediska vstupních demografických údajů srovnatelné. U pacientů, léčených v minulosti glukosamin sulfátem, podstoupilo 9 ze 144 (14,5 %) totální endoprotézu kolenního kloubu, zatímco ve skupině placebo byly totální náhrady kolenního kloubu provedeny u 19 z celkového počtu 131 (6,3 %) (3).

Strukturální efekt glukosamin sulfátu zatím nebyl studován u koxartrózy, OA rukou a dalších

lokalizací OA. Závěrem je třeba také dodat, že studie, ve kterých byl strukturální efekt glukosamin sulfátu prokázán, byly v obou případech dlouhodobé a byla v nich použita dávka 1 500 mg, kterou pacienti užívali denně, kontinuálně po dobu celých tří let. Strukturální efekt dosud nebyl prokázán u nižších dávek a u intermitentního podávání glukosamin sulfátu, u glukosamin hydrochloridu data o případném strukturálním efektu zcela chybí.

Chondroitin sulfát je polysacharid, který je v podstatě fyziologickou součástí proteoglykanů, obsažených v mezibuněčné hmotě chrupavky. Po perorálním podání se štěpí na fragmenty o různé molekulové hmotnosti, které se po vstřebání rovněž akumulují v kloubní chrupavce. Symptomatická klinická účinnost byla prokázána v řadě klinických studiích, strukturální efekt byl studován u gonartrózy a OA rukou.

V první pilotní studii byl testován symptomatický efekt chondroitin sulfátu (800 mg denně) a placebo u 42 pacientů po dobu jednoho roku. Jako druhotný cíl této studie byl hodnocen i strukturální efekt pomocí digitální analýzy rtg kolenních kloubů. Terapie vedla ke stabilizaci šířky kloubní štěrbiny, zatímco u placebo došlo k jejímu zúžení (21). Výsledky této studie vedly autory k uspořádání větší dvojité slepé studie ($n=120$), kdy byli pacienti léčeni chondroitin sulfátem podle obvyklého schématu (dvě kúry v dávce 800 mg denně celkem tři měsíce) po dobu jednoho roku. Ve studii byly hodnoceny rtg snímky obou kolen pomocí automatické digitální analýzy obrazu a výsledky potvrdily závěry první pilotní studie: u placebo došlo k progresi zúžení kloubní štěrbiny, u chondroitin sulfátu zůstala šířka zachována (20).

Dosud největší publikovaná studie, která hodnotila strukturální efekt chondroitin sulfátu byla publikována v r. 2005 (15). Sledováno bylo celkem 300 pacientů po dobu dvou let, studie byla rovněž dvojité slepá, polovina pacientů dostávala chondroitin sulfát v dávce 800 mg denně po dobu dvou let a polovina placebo. Po dvou letech se kloubní štěrbina ve skupině placebo významně zúžila o 0,61 mm (rozdíl byl oproti vstupní hodnotě vysoce statisticky významný), zatímco ve skupině chondroitin sulfátu se nezměnila (rozdíl 0,00 mm, $p>0,05$). Velmi zajímavé je, že v této studii byl shledán velmi významný strukturální efekt, přičemž symptomatický efekt chondroitin sulfátu a placebo se neliší (15).

V závěru r. 2006 byly na 19. francouzském revmatologickém kongresu prezentovány dosud nepublikované výsledky další dvojité slepé, randomizované studie s chondroitin sulfátem (studie STOPP – Study on Osteoarthritis Progression

Prevention), která hodnotila strukturální efekt dvouleté léčby chondroitin sulfátem (800 mg denně per os) a placebem. Do studie bylo zařazeno celkem 622 pacientů, dvouleté sledování dokončilo celkem 449 subjektů. Zúžení šířky kloubní štěrbiny bylo statisticky významně větší ve skupině placebo oproti chondroitin sulfátu ($0,24 \pm 0,03$ mm vs. $0,10 \pm 0,03$ mm; $p<0,01$) (9).

U chondroitin sulfátu byly provedeny i klinické studie u OA rukou, které ostatním preparátům ze skupiny pomalu působících léků chybí. Jedna ze studií hodnotila i strukturální efekt u erozivní OA a zjistila, že chondroitin sulfát sice neovlivnil vznik nových erozí, ale byl schopen zbrzdít ve srovnání s placebem progresi stávajících erozí (22).

Diacerein je rostlinný preparát (extrakt z rebarbory), který má mimo chondroprotektivního účinku i poměrně výrazný protizánětlivý efekt, který spočívá v inhibici prozánětlivých cytokinů (interleukinu-1 β a TNF- α). Symptomatická účinnost byla testována u gonartrózy a koxartrózy.

Strukturální efekt diacereinu byl studován u koxartrózy (5). V tříleté, dvojité slepé studii bylo sledováno celkem 507 pacientů s primární koxartrózou, kteří byli randomizovaně léčeni diacereinem (2×50 mg denně) nebo placebem. Tříleté sledování nedokončila téměř polovina subjektů, u diacereinu nejčastěji z důvodu nežádoucích účinků (průjemy) a u placebo z důvodu nedostatečné účinnosti. U zbývajících subjektů, kteří studii dokončili, byla měřena šířka kloubní štěrbiny kyčelního kloubu. Její zúžení bylo v průběhu tří let statisticky významně rychlejší u placebo (o 0,23 mm/rok) než u diacereinu (0,17 mm/rok, $p<0,05$). Signifikantní rentgenová progresie, definovaná jako zúžení štěrbiny o více než 0,5 mm za 3 roky, byla pozorována u diacereinu významně méně často než u placebo (47,3 % vs. 62,3 %, $p<0,05$). Zajímavé je, že i v této studii nebyl symptomatický efekt účinné látky signifikantně vyšší než u placebo (5).

Kyselina hyaluronová (KH) je jednou ze základních složek mezibuněčné hmoty chrupavky a nejdůležitější složkou synoviální tekutiny. Zajišťuje její vazkost, usnadňuje tření kloubních ploch a představuje přirozený ochranný obal receptorů pro bolest. U OA se snižuje množství i molekulová hmotnost kyseliny hyaluronové a kvalita synoviální tekutiny se tak zhoršuje. Intraartikulární injekce KH vede k velmi rychlé úlevě od obtíží spojených s OA. V současné době je na trhu k dispozici řada přípravků různého původu a molekulové hmotnosti. S vyšší molekulovou hmotností se prodlužuje biologický poločas eliminace i rezidenční čas v synoviální dutině, nicméně far-

makodynamický efekt je zřejmě u přípravků s nižší molekulovou hmotností (<1 000 000 Daltonů) významnější (lepší průnik do synovie a interakce s buněčnými receptory). Kyselina hyaluronová je jedním z nejvíce rozšířených prostředků ze skupiny pomalu působících léků OA s největším počtem klinických studií (v Cochraneské databázi je jich evidováno přes 70), nicméně strukturální studie jsou ojedinělé.

V randomizované artroskopické studii (14) byl hodnocen artroskopický obraz kolenních kloubů u pacientů léčených kyselinou hyaluronovou (4 série po 3 injekcích během jednoho roku) nebo konvenční, symptomatickou léčbou. Studie nebyla dvojitě slepá. Při vizuálním hodnocení byl artroskopický obraz u pacientů, kteří dostávali injekce kyseliny hyaluronové, lepší než u pacientů na placebo. Při hodnocení rtg nálezu na kolenních kloubech signifikantní rozdíl zjištěn nebyl (14).

Rentgenovou progresi gonartrózy při terapii kyselinou hyaluronovou (3 série po 3 injekcích 20 mg v 4měsíčních intervalech) a placebem hodnotili ve dvojité slepém uspořádání (8). Rozdíl v zúžení rtg kloubní štěrby kolenního kloubu mezi kyselinou hyaluronovou a placebem nebyl statisticky významný, rozdíl byl signifikantní pouze u podskupiny pacientů s mírně pokročilou gonartrózou, tj. se šířkou štěrby větší než 4,6 mm. (8). Jiné studie, které by hodnotily strukturální efekt kyseliny hyaluronové, publikovány nebyly.

ASU je zkratka, označující výtažek z avokáda a sojových bobů (avocado/soybean unsaponifiables). Látka má pozitivní vlastnosti pomalu působícího léku in vitro, in vivo i u humánní OA. Symptomatický efekt byl testován u gonartrózy a koxartrózy. První studie, která hodnotila strukturální efekt dvouleté terapie ASU u koxartrózy v porovnání s placebem ve dvojité slepém uspořádání, byla publikována v r. 2002; tento efekt se však v této studii prokázat nepodařilo, byl významný pouze u podskupiny nemocných s pokročilou OA (13).

Závěr

Vzhledem k epidemiologické závažnosti OA, která dále neustále stoupá, je třeba věnovat tomu, co onemocnění a jeho účinné léčbě nadále dosta-

tečnou pozornost. Stávající poznatky o patogenezi onemocnění umožnily vývoj léčiv s etiopatogenním mechanismem účinku, nicméně dosavadní výsledky klinických studií přinášejí jen mírný optimizmus. Úkolem nejbližších let je hledání dalších prostředků v optimálním případě se symptomatickým i strukturálním efektem (mezi nové kandidáty patří např. bisfosfonáty, růstové faktory, inhibitory

metaloproteináz, IL-1 antagonisté, inhibitory syntézy NO a další) a objektivní testování prostředků již dostupných.

MUDr. Marta Olejárová, CSc.
Revmatologický ústav
Na Šlupí 450/4, 128 00 Praha
e-mail: m.olejarova@revma.cz

Literatura

1. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH et al. Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcome to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of hip and knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833–1840.
2. Bellamy N, Campbell J, Haraoui B, Buchbinder R, Hobbey K, Roth JH et al. Dimensionality and clinical importance of pain and disability in hand osteoarthritis: Development of the Australian/Canadian (AUSCAN) Osteoarthritis Hand Index. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10(11):855–862.
3. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, Gatterová J, Giacomelli G, Olejárová M, Deroisy R, Reginster JY. Total joint replacement after glucosamine sulfate treatment in knee osteoarthritis: mean 5-year follow-up of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. Odesláno k publikaci.
4. Conrozier T, Tron AM, Mathieu P, Vignon E. Quantitative assessment of radiographic normal and osteoarthritic hip joint space. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3 (Suppl A):81–87.
5. Dougados M, Nguyen M, Berdahl L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M; ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. *Arthritis Rheum* 2001;44:2539–2547.
6. Eckstein F, Cicuttini F, Raynaud JP, Waterton JC, Peterfy C. Magnetic resonance imaging (MRI) of articular cartilage in knee osteoarthritis (OA): morphological assessment. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14(Suppl A):A46–A75.
7. Felson DT. Epidemiology of osteoarthritis. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS. *Osteoarthritis*. New York, Oxford University Press, 1998:13–22.
8. Jubb RW, Piva S, Beinat L, Dacre J, Gishen P. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500–730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract* 2003;57(6):467–474.
9. Kahan A, Reginster JY, Uebelhart D, de Vathaire F, Vignon E. STOPP (Study on Osteoarthritis Progression Prevention); étude internationale, prospective, randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo, évaluant la prévention de la progression radiologique de l'arthrose du genou pendant deux ans avec la chondroïtine 4&6 sulfate. *Revue Rhum* 2006;73:2031.
10. Kellgren JH, Lawrence JS. Atlas of standard radiographs: the epidemiology of chronic rheumatism. Vol. 2. Oxford: Blackwell;1963.
11. Lequesne M. Chondrometry. Quantitative evaluation of joint space width and rate of joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Rev Rhum (Engl Ed)* 1995; 62:155–158.
12. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation – value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol (Suppl.)*1987;65:85–89.
13. Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 2002;47(1):50–58.
14. Listrat V, Ayral X, Patarnello F, Bonvarlet JP, Simonnet J, Amor B, Dougados M. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5(3):153–160.
15. Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruhlmann P et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:779–86.
16. Olejárová M, Pavelka K, Gatterová J. Ultrasonografie kolenního kloubu při hodnocení progresu gonartrózy. *Čes Revmatol* 1996;4:157–160.
17. Pavelka K, Gatterová J, Gollerová V, Urbanová Z, Sedlackova M, Altman RD. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex (Rumalon) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8(5):335–342.
18. Pavelka K, Gatterová J, Olejárová M, Macháček S, Giacomelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162:2113–2123.
19. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251–256.
20. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, DeVathaire F, Piperno M, Mailleux E, Fioravanti A, Matoso L, Vignon E. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:269–276.
21. Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD, Chantaine A, Vignon E. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6 Suppl A:39–46.
22. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheumatol* 2002;21:231–243.