

Obsah:

Chondroprotektiva v léčbě osteoartrózy 1

Doporučení SÚKL týkající se bezpečnosti hormonální substituční terapie 4

CHONDROPROTEKTIVA V LÉČBĚ OSTEOARTRÓZY

Osteoartróza (OA) je nejčastější kloubní onemocnění postihující až 15 % populace, přičemž její výskyt stoupá exponenciálně ve stáří a ve skupině nad 65 let se vyskytuje již u více než 50 % populace^{1/}. OA má čas- to progresivní charakter, vede k rychlému poklesu funkčních schopností, disabilitě, zhoršené kvalitě života a finálně si často vyžádá operační ře- šení totální náhradou kloubu. Představuje také značné náklady pro ce- lý zdravotnický systém. Nejčastější a nejzávažnější je OA váhonosných kloubů (kolen a kyčlí).

Etiopatogeneza OA není zatím zcela známá a neexistuje kauzální léč- ba. Pro terapii OA byly v posledních letech publikovány návody Americké koleje revmatologů (ACR)^{2/} i Evropské ligy proti revmatismu (EULAR)^{3/}. Přes jisté rozdíly lze určit základní principy. Všechny zdů- razňují nutnost komplexní léčby s individuálním přístupem ke každé- mu pacientovi. Nefarmakologická léčba je základem léčby každého pa- cienta a může být doplňována farmakologickými prostředky, tak, jak jsou uvedeny v tab. č. 1. V symptomatické léčbě se doporučuje zahá- jit léčbu paracetamolem a nesteroidní antirevmatika (NSA) aplikovat pouze v případě nedostatečného efektu paracetamolu. Existují však úda- je svědčící pro to, že u pacientů s intenzivnější bolestí a přítomným zá- nětem mohou být NSA i lékem první volby^{4/}. Intraartikulární léčba kortikosteroidy je doporučována pouze u gonartrózy v přítomnosti zánětu a počet aplikací by neměl přesahovat 3 - 4 ročně. Operační léč- ba (totální náhrada kloubů) je doporučována u pacientů s rentgenově přítomnou OA s progredující bolestí a poklesem funkce. Co se týče chondroprotektiv je v amerických kritériích doporučovaná kyselina hy- aluronová, v evropských kritériích pak jsou doporučeny kromě kysel- iny hyaluronové i glukosamin sulfát, chondroitin sulfát a diacerein.

Tab. č. 1. Možnosti léčby osteoartrózy

Nefarmakologické	vzdělávání pacienta pohybová léčba fyzikální léčba protetické a opěrné pomůcky
Farmakoterapie	analgetika nesteroidní antirevmatika - systémová - lokální intraartikulární podávání kortikosteroidů SYSADOA - perorální - intraartikulární radiosynoviortéza
Chirurgická léčba	ochrana a uchování kloubního povrchu (debridement, abraze, laváž) osteotomie parciální či totální náhrady kloubů

Výklad pojmů

Výraz chondroprotektiva byl zaveden zhruba před 40 lety. V té době do skupiny chondroprotektiv patřily Rumalon a Arterparon. Chondro- protektivní účinek se nikdy nepodařilo vědecky prokázat a oba preparáty byly staženy z výroby^{5,6/}.

Na začátku 90. let pak vědecká skupina Světové revmatologické ligy (ILAR) dospěla k názoru, že není k dispozici žádný preparát s chondro- protektivními účinky. Navrhla novou terminologii léků u osteoartró- zy a zároveň publikovala definice a kritéria pro testování jednotlivých sku- pin léků^{7/}. Byl navržen termín pomalu působící léky u OA (slow acting

drugs in OA - SADOA), které se dále dělí na léky s pouze symptoma- tickým účinkem - tzv. SYSADOA (symptomatic slow acting drugs in OA) a na léky s chorobu modifikujícím účinkem (DMOADs - Disease modifying drugs of OA). Bylo také definováno, jakým způsobem mu- sí být tyto léky zkoušeny, aby mohly být zařazeny do této skupiny.

SYSADOA jsou tedy definovány jako léky, které snižují bolest a zlep- šují funkci u nemocných s OA, přičemž jejich nástup účinku je větši- nou opožděný, ale přetrvává nejméně po 2 - 3 měsíce po jejich vysa- zení (tzv. carry-over efekt). Účinnost SYSADOA je tedy nutné prokázat v randomizované kontrolované studii v trvání nejméně 6 měsíců při pou- žití standardních ukazatelů účinnosti. DMOADs jsou definovány jako léky, které působí preventivně, nebo zpomalují či zcela zastavují rent- genologickou progresi OA. Při průkazu choroby (strukturu) modifi- kujícího účinku tedy musí být zařazeny metody, schopné hodnotit strukturální progresi OA. Za jedinou validovanou metodu lze v dané chvíli doporučit plochý rentgenový snímek, provedený maximálně standardizovanou metodikou a měření šířky kloubní štěrbiny po digi- talizaci počítačem. Doporučuje se používat semiflekční postavení pa- cienta při snímkování, na rozdíl od dříve používané plné extenze^{8/}. Magnetická rezonance zatím není dostatečně validována pro použití v dlouhodobých studiích, ale nové modifikace MRI schopné měřit ob- jem chrupavky se zdají být velmi perspektivní^{9/}. Kritéria pro SYSA- DOA splňují preparáty uvedené v tabulce č. 2.

Tab. č. 2. Symptomaticky pomalu působící léky u OA (SYSADOA)

Generický název	název přípravku	léková forma
chondroitin sulfát	Condrosulf	cps, gra, tbl obd
	Condral	cps, gra
glukosamin sulfát	Dona	plv sol por, i.m. inj
kyselina hyaluronová	Artz*	intraartikulární inj
	Hyalgan	intraartikulární inj
	Synvisc*	intraartikulární inj
diacerein	Artrodar	cps

*V ČR není registrován jako léčivý přípravek

Glukosamin

V Evropě se používá především ve formě glukosamin sulfátu (GS), v USA ve formě glukosamin hydrochloridu. GS je derivát přirozeně se vyskytujícího aminomonosacharidu glukosaminu. Jde o chemicky de- finovanou čistou substanci o malé molekulové hmotnosti 456 Da. Exogenně podávaný GS je základním substrátem pro biosyntézu pro- teoglykanů chondrocyty. GS stimuluje in vitro chondrocyty k synté- ze proteoglykanů^{10/} a zvyšuje genovou expresi agrekanu a perlecanu^{11/}. Kromě toho má antikatabolické účinky, když inhibuje metaloproteinázy (MMP), fosfolipázu a agrekanázu^{12/}. Kromě přímého vlivu na chondrocyty má však i vlastní protizánětlivé účinky nezasahující do meta- bolismu kyseliny arachidonové^{13/}. Na experimentálních zvířecích mode- lech je GS schopen zpomalovat rozvoj OA^{14/}. Glukosamin sulfát byl rozsáhle testován v klinických studiích, do kterých bylo zařazeno přes 9 000 pacientů. Studie byly placebem kontrolované v délce 4 týdnů - 3 let. Metaanalýza studií vyzněla příznivě pro GS, tzn. že byl po- dán důkaz o účinnosti GS I.A dle pravidel „Medicíny založené na dů- kazech“^{15/}. Rovněž nová Doporučení „Evropské ligy proti revmatiz- mu“ (EULAR) hodnotí studie s GS pozitivně^{16/}. Nástup účinku je opo-

ti NSA mírně opožděný (2 - 4 týdny), efekt však přetrvává i po skončení léčby. Starší práce doporučovaly cyklické podávání GS (2 - 3 měsíce, pak stejně dlouhá pauza), novější práce se zabývaly podáváním dlouhodobým. Byly publikovány 2 zásadní prospektivní placebem kontrolované studie v délce tří let, které potvrdily tzv. strukturu modifikující efekt GS, když došlo k menší rentgenové progresi OA^{17,18/}. GS má tedy nejvíce údajů o tom, že může být prvním DMOADs - jinými slovy též chondroprotektivním lékem. Uvedené 2 studie, přestože byly obě publikovány ve špičkových časopisech, jsou však kritizovány pro použitou metodiku měření rentgenové progresi a bude nutné provést další konfirmační studii za použití současně doporučených zobrazovacích technik.

Glukosamin sulfát je registrován jako lék ve většině evropských zemí. Ve Spojených státech však je GS veden jako nutriční doplněk. Vyrábí ho desítky firem a je též dovážen do České republiky. Existuje ve formě sulfátu a hydrochloridu, přičemž dávky kolísají. Někdy je též kombinován s chondroitin sulfátem. O účinnosti všech těchto preparátů neexistují žádné kvalitní publikované studie.

Doporučované dávkování GS je 1 500 mg denně. K symptomatickému efektu je postačující intermitentní podávání, strukturu modifikující efekt byl prokázán při dlouhodobém kontinuálním podávání. Závažné nežádoucí účinky po GS nebyly nikdy pozorovány. Výskyt nežádoucích nežádoucích účinků nebyl nikdy častější než po placebu.

Chondroitin sulfát

Chondroitin sulfát (CS) je sulfatovaný glykosaminoglykan, polymer disacharidových jednotek složených z N-acetyl D-galaktosaminu a kyseliny D-glukuronové. Většina N-acetyl-D galaktosaminových zbytků je sulfátována v poloze 4 nebo 6. Chondroitin sulfát (CS/4, CS/6) se rychle, ale poměrně málo vstřebává s biologickou dostupností pod 10 %. V experimentálních studiích je pak pomocí scintigrafických metod prokazatelný vysoký tropismus pro chrupavku^{19/}. Podle studií in vitro může CS redukovat kolagenolytickou aktivitu a potencovat syntézu proteoglykanů^{20/}. Byl prokázán i efekt inhibující vývoj apoptózy u zvířecích chondrocytů^{21/}. Kromě toho byl prokázán i protizánětlivý účinek CS. Dochází k ovlivnění chemotaxe, fagocytózy, migrace buněk a uvolňování lysozomálních enzymů na klasických modelech zánětu^{22/}.

Byla provedena řada klinických studií, které byly publikovány. Pozitivně vyzněla i jejich metaanalýza^{15/}. Rovněž komise EULAR ve svých nových „Doporučeních“ akceptuje CS jako účinný léky u osteoartrózy^{16/}. Byly provedeny i studie, které zkoumaly potenciální strukturu modifikující efekt CS. Verbruggen provedl prospektivní studii v délce 3 let u OA rukou, kde pozoroval po aplikaci CS méně často přechod do vyšší stádia OA^{23/}. V jedné studii byl pozorován určitý zpomalující efekt na šířku kloubní štěrbinu u gonartrózy, ale počet pacientů ve studii byl malý. Je nutné provést další práce^{24/}. Optimální denní dávka byla prokázána 800 mg^{25/}. Léčba CS je naprosto bezpečná a počet nežádoucích účinků ve studiích není častější než po placebu.

Kyselina hyaluronová

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. KH tvoří hlavní součást synoviální tekutiny v extracelulární matrix chrupavky (ECM), je účastna na agregaci proteoglykanových monomerů. KH má zásadní roli v zachování strukturální a funkční integrity ECM a dalších biologických tekutin. KH má důležitou úlohu v homeostáze vody v pojivových tkáních^{26/}. Viskoelastická funkce synoviální tekutiny je přímo úměrná koncentraci KH. U OA koncentrace a molekulová hmotnost KH klesají. Byla tedy formulována představa, že aplikace exogenní KH bude normalizovat reologické vlastnosti synoviální tekutiny a byl použit výraz viskosuplementace^{27/}. Poločas exogenní KH po aplikaci do kloubu je však relativně krátký (asi 17 hodin, v případě zánětu pouze 10 - 12 hodin). Proto se hledá ještě jiný mechanismus účinku KH, který by vysvětloval její dlouhodobý účinek. Bylo zjištěno, že exogenní KH se váže na receptory na řadě buněk (chondrocyty, synoviocyty, leukocyty) a má mnoho jiných funkcí: vazbou na zánětlivé buňky snižuje jejich aktivitu^{28/}, redukuje množství zánětlivých mediátorů^{29/}, inaktivuje volné kyslíkové radikály^{30/}. Vazbou na chondrocyty působí preventivně proti degeneraci chrupavky^{31/}. Chondrocyty stimuluje k sekreci endogenní KH.

Možný je přímý vliv na volná nervová zakončení.

Kyselina hyaluronová pro terapeutickou aplikaci je u nás dostupná ve 2 formách. Jednak ve formě nativní KH o nižší molekulové hmotnosti 500 - 730 kDa (Hyalgan), jednak ve formě hylanu G-F 20 (Synvisc), který má díky chemické modifikaci příčnými vazbami (cross-links) molekulovou hmotnost více než 6 mil. Zatímco Hyalgan má kromě funkce biochemické a viskosuplementační i řadu aktivit farmakologických (viz výše) u vysokomolekulárního Synviscu se předpokládá pouze funkce biochemická a viskosuplementační. Na druhé straně má Synvisc delší biologický poločas v kloubu a proto i snad protražovanější efekt. V Evropě je většinou Hyalgan registrován jako lék a Synvisc jako zdravotnický prostředek (stejně tak v ČR), v USA jsou obě formy vedeny jako zdravotnický prostředek.

Hyalgan byl zkoušen v řadě studií. Většina randomizovaných studií (6 z 8) ukázala větší efekt oproti placebu^{32/}. Efekt na bolest je oproti kortikosteroidům mírně opožděný, ale přetrvává po delší dobu po ukončení léčby. K docílení optimálního efektu je třeba u Hyalganu 5 injekcí i.a. v týdenních intervalech^{33/}, u Synviscu je optimální počet injekcí 3. Kromě symptomatického účinku bylo zkoumáno, zda-li nemá HK též strukturu modifikující efekt. Tyto studie byly provedeny především s Hyalganem. V randomizované, kontrolované studii v délce 1 roku byla pacientům podáván Hyalgan 3x 3 inj. i.a. nebo placebo. Při artroskopickém hodnocení chrupavek byla zjištěna menší progresi chrupavčitých změn ve skupině léčené Hyalganem oproti placebu^{34/}. Menší strukturální změny chrupavky po HK než po placebo hodnocené artroskopicky i histologicky byly zjištěny v italské studii, která byla zaslepena pro artroskopistu a histologa, nikoliv pro klinika^{35/}. Rentgenologická progresi gonartrózy byla hodnocena v prospektivní dvojslepé randomizované studii v Británii^{36/}. Menší rentgenová progresi byla patrná ve skupině pacientů léčených Hyalganem oproti placebo pouze u pacientů s iniciálně širší štěrbinou než 4,6 mm. Tyto artroskopické, histologické, klinické i rentgenové údaje by mohly svědčit pro možný strukturální efekt HK, ale k definitivnímu průkazu je třeba dalších studií.

Dostupná data ukazují, že intraartikulární léčba HK je dobře tolerována s mírným výskytem nežádoucích účinků. Lokální reakce se objevují ve 2 - 4 %, což je obdobné jako po aplikaci placeba. Lokální reakce mohou spočívat v kloubní bolesti, otoku nebo výpotku, ale tyto reakce jsou obvykle benigní a krátkodobé a zhojí se bez následků. Riziko této reakce se snižuje, když se nejprve aspiruje výpotek, což potvrzuje správnou lokalizaci injekce. Po Synviscu bylo zaznamenáno několik závažnějších zánětlivých reakcí^{37/}. Tyto zánětlivé reakce byly protražovanější (až 3 týdny). Výpotky kloubní byly zánětlivé (5 - 75.0 x 10⁹/L leukocytů). Reakce na krystaly a kultivace byly negativní. Je u nich předpokládán autoimunitní mechanismus. Intraartikulární léčba HK je indikována u pacientů, kteří mají nedostatečný efekt basálního léčebného programu sestávajícího se z nefarmakologické léčby a aplikace analgetik a NSA. Především výrazná intolerance NSA může být důležitým motivačním faktorem této léčby.

Diacerein

Diacerein je výtažek z rebarbory a chemicky jde o derivát anthracenkarboxylové kyseliny. Diacerein a jeho aktivní metabolit rhein inhibuje syntézu interleukinu 1, což je pravděpodobně nejdůležitější mediátor s aktivní účastí na destrukci kloubní chrupavky^{38/}, který stimuluje proteolytické enzymy (např. metaloproteinázy) a naopak tlumí anabolické funkce. Diacerein byl zkoušen v klinických dvojslepých studiích oproti různým nesteroidním antirevmatikům (diklofenaku, ibuprofenu, naproxenu). Např. ve studii, kde byl použit jako referenční přípravek naproxen, vykazoval diacerein klasický profil účinku jako ostatní SYSADOA. Nástup účinku NSA byl podstatně rychlejší než diacereinu, ale na konci studie po 2 měsících již byl efekt diacereinu a NSA identický. Po dalších 2 měsících (po skončení léčby) efekt diacereinu přetrvával, zatímco pacienti původně na NSA exacerbovali.

Diacerein byl zkoušen ve smyslu jeho potenciálních strukturu modifikujících účinků. Přes 500 pacientů s OA kyčelních kloubů bylo zařazeno do 3leté prospektivní studie a randomizováno do skupiny léčené diacereinem nebo placebem. Ve skupině léčené diacereinem byla menší rentgenová progresi (0,18 o 0,23 mm, p = 0,042). Počet pacientů, kteří museli být operováni, byl ve skupině léčené diacereinem rovněž nižší^{39/}. Výsledky této studie bude nutno ověřit dalšími projekty za užití modernější zobrazovací techniky.

Diacerein je lék bezpečný a nebyly popsány žádné závažné nežádoucí účinky. Při léčbě diacereinem se mohou vyskytovat průjemy (25 - 35 %). U části pacientů nelze hovořit o klasických průjemech - spíše o zvýšení počtu stolic (o 1 - 2 denně) a změně konzistence a zápachu stolice. Tato fakta je vhodné pacientovi po nasazení léčby sdělit. K přerušení léčby tyto symptomy vedou podstatně méně často (v 5 - 10 %).

Chondroprotektiva budoucnosti

Kandidátů na možný chondroprotektivní vliv je dlouhá řada a hlavní představitelé jsou uvedeni v tab. č. 3. Vývoj každého takového preparátu je nesmírně obtížný, zdoluhavý a nákladný. Zahnuje v sobě in vitro testy na buněčných kulturách či chrupavkových explantátech, testování na zvířecích (experimentálních) modelech OA a nakonec úkol nejdůležitější - průkaz v klinické studii, která musí být nejméně dvouletá, nebo lépe ještě delší. Nejsme si zatím ani jisti, která z morfologických metodik je pro hodnocení progresu OA nejvhodnější. Jinými slovy nevíme, zda-li nemáme zatím optimální molekulu s chondroprotektivními účinky, či metodu k průkazu jejich účinnosti (nebo chybí-li nám obě). Nicméně několik dokončených studií přineslo slibné výsledky a potvrdilo, že takovéto studie jsou proveditelné. V současné době probíhají některé další studie, kde jako primární kritérium je hodnocení struktury. Jde o nezávislou studii hodnotící efekt GS a CS a jejich kombinace v USA, dále multicentrická studie s více než 2 500 pacienty s risedronátem, a dále menší studie s tetracyklinem a v publikačním řízení je další studie s chondroitin sulfátem. Další pochopení etiopatogeneze OA identifikuje další možné cíle a přinese i nové léky, včetně genetické léčby.

Tab. č. 3. Potenciální chondroprotektivní léky

Sulfatované glykosaminoglykany	glukosamin sulfát chondroitin sulfát
Nesulfatované glykosaminoglykany	kyselina hyaluronová
Protizánětlivé léky	nesteroidní antirevmatika/ COX-2 blokátory kortikosteroidy
Kostně aktivní léky	bisfosfonáty
Cytokiny blokující léky	IL-1 ra (anakinra) ICE inhibitory (pralnacasan)
Další	inhibitory iNOS duální inhibitory COX/LOX inhibitory enzymů metalo- proteínáz tetracykliny

Závěr

Počet lidí nad 50 let se v následujících 30 letech zdvojnásobí a stejně vzroste i počet pacientů, kteří budou mít OA, budou špatně chodit i žít a budou vyžadovat operační zákrok. V této souvislosti se hovoří o onemocnění pohybového aparátu jako o epidemii 21. století. Je proto jisté, že vývoj chondroprotektivního léku, které bude jednoznačně a významně zpomalovat či zastavovat progresi OA, je jednou z nejdůležitějších výzkumných priorit medicíny současnosti.

Literatura

- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC a spol. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 778-99.
- ACR subcommittee on osteoarthritis guidelines: Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905-1915.
- EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of the task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 936-944.
- Pincus T, Koch GG, Sakta T a spol. A randomized, double blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2001; 14: 1587-98.
- Pavelka K, Gatterová J, Gollerová J a spol. A 5 years controlled, double blind study of glycosaminoglycan polysulfuric acid complex (Rumalon®) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8: 335-342.
- Pavelka K, Sedláčková M, Gatterová J a spol. Glycosaminoglycan polysulfuric acid (GAGPS) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1995; 3: 15-23.
- Lequesne M. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis (SADOA). In: Proceedings of XVII. ILAR Congress of Rheumatology. *Rev. Esp. Rheumatol*

- 1993; 20(suppl 1): 220-221.
- Piperno M, Hellio M-P, Conrozier T a spol. Quantitative evaluation of joint space width in femorotibial osteoarthritis: comparison of three radiographic views. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6: 252-269.
- Eckstein F, Müller S, Faber SC a spol. Side differences of knee joint cartilage volume, thickness and surface area, and correlation with lower limb dominance - an MRI-based study. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 914-921.
- Bassler G, Rovatti L, Franakimont P a spol. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritis articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6: 427-428.
- Jimenez S, Dodge GR. The effects of glucosamin sulfate on human chondrocyte gene expression. *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5: 72.
- Dodge GR, Hawkins DF, Jimenez SA a spol. Modulation of aggrecan, MMP-1 and MMP-3 production of GS in cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 253.
- Setnikar I, Cereda R, Pacini MA a spol. Antireactive properties of glucosamin sulfate. *Arzneimittelforschung* 1991; 41: 157-161.
- Conrozier T, Mathieu P, Piperno M a spol. Glucosamine sulfate significantly reduced cartilage destruction in a rabbit model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 47.
- McAlindon. Glucosamine for osteoarthritis: down a new era? *Lancet*, 357: 247.
- EULAR Recommendations 2003: An evidence based medicine approach to the management of knee osteoarthritis. Report of Task Force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis* 2003; in print.
- Reginster Y, Derosing R, Rovatti L a spol. Long-term effect of glucosamin sulfate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2001; 357: 251-256.
- Pavelka K, Gatterová J, Olejárová M. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2113-23.
- Ronca F, Palmiezi L, Panninei P a spol. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6(suppl): 114-21.
- Bassler G, Combal J, Bougaret S a spol. Effects of chondroitin sulfate and interleukin 1b on human articular chondrocytes cultivated in clusters. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6: 196-204.
- Revelliere D, Mentz F, Merle-Beral H a spol. Protective effect of CS 4,6 sulfate on apoptosis of rabbit articular chondrocytes: preliminary results. *Litera Rheumatologica* 1999; EU LAR Publishers, Zürich, s. 15-20.
- Uebelhart D, Thoman EJM, Zhang J a spol. Protective effect of exogenous chondroitin 4,6 sulfate in the acute degradation of articular cartilage in the rabbit. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6(suppl A): 6-13.
- Verbruggen G, Veys EM. Influence of chondroitin 4,6 sulfate on finger osteoarthritis in a double-blind, controlled study versus placebo. *Litera Rheumatologica* 1999; EU-LAR, Zürich 43-47.
- Uebelhart D, Thonar JMA, Delmas D. Effects of chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage*; 6(suppl A): 39-46.
- Pavelka K, Manopulo R, Brasil L a spol. Double blind, dose-effect study of oral chondroitin 4,6 sulfate 1200 mg, 800 mg, 200 mg and placebo in the treatment of knee osteoarthritis. *Litera Rheumatologica* 1999; EULAR Publishers, Zürich, s. 21-30.
- Fraser JRE, Laurent TC, Laurent CBG. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med* 1997; 242: 27-33.
- Balasaz EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of OA. *J Rheumatol* 1993; 20 (Suppl 39): 3-9.
- Jalenti A, Di Rosa M. Hyaluronic acid modulates acute and chronic inflammation. *Agent Actions* 1994; 43: 44-47.
- Punzi L et al. The influence of intra-articular hyaluronic acid on PGE2 and cAMP of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 247-250.
- Presti D, Scott JE. Hyaluronan mediated protective effect against cell damage caused by enzymatically produced radicals vs dependent on hyaluronan molecular mass. *Cell Biochem Funct* 1994; 12: 281-88.
- Craemer P et al. Intra-articular hyaluronic acid in OA of the knee: an investigation of mechanism of action. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2: 1133-1140.
- Hochberg MC. Role of intraarticular hyaluronic acid preparations in medicinal management of osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30: 2-10.
- Carraba M, Paresce E, Angelin M a spol. The safety and efficacy of different dose schedules of hyaluronic acid in the treatment of painful osteoarthritis of the knee with joint effusion. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995; 15: 25-31.
- Listraat V, Ayrar X, Patarnalo T a spol. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5: 153-160.
- Frizziero L, Govon E, Bacchini P. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. Clinical and morphological study. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 44: 49.
- Jubb RW, Piva S, Beinat L a spol. Structure modification in osteoarthritis with intra-articular sodium hyaluronate of mol. 500 - 730 KDa. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (suppl 1): 46.
- Puttick MPE, Wade JP, Chalmers A a spol. Acute local reactions after intra-articular hyaluronate for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1995; 22: 1311-1314.
- Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC a spol. In vitro effects of diacerein and rhein on interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritis and synovium. *J Rheumatol* 1998; 25: 753-762.
- Dougados M, Nguyen M, Berdahl L a spol. Evaluation of the structure-modifying effect of diacerein in hip OA. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2539-2547.

DOPORUČENÍ SÚKL TÝKAJÍCÍ SE BEZPEČNOSTI HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE

Cílem tohoto článku je informovat o nejnovějším doporučení používání hormonální substituční terapie (HRT). Doporučení je založeno na vyhodnocení poměru rizik a přínosů HRT při dlouhodobém používání ve schválených indikacích, které bylo provedeno skupinou evropských expertů na HRT a Komisí pro humánní léčivé přípravky (CPMP).

Posouzení bere v úvahu poslední závěry studií Women's Health Initiative (WHI) trial¹ a Million Women Study² a doporučení bylo přijato CPMP a odsouhlaseno řediteli evropských lékových kontrolních úřadů. Hlavní závěry posouzení jsou:

- **Poměr rizika a přínosu HRT je pozitivní pro léčbu menopauzálních symptomů.** Měla by se používat minimální účinná dávka v co nejkratší době podávání.
- **Poměr rizika a přínosu HRT je negativní pro prevenci osteoporózy jako první volby užití.**
- **U zdravých žen bez příznaků je poměr rizika a přínosu HRT všeobecně negativní.**

Aktuální údaje o bezpečnosti

V srpnu 2003 byly zveřejněny v časopise Lancet závěry rozsáhlé observační studie Million Women Study. Tato studie hodnotila vliv různých typů HRT včetně tibolonu na incidence výskytu karcinomu prsu u téměř milionu postmenopauzálních žen ve Velké Británii. Studie potvrdila již dříve popisované malé zvýšení rizika karcinomu prsu při používání pouze estrogenových přípravků (RR = 1,30 versus no-use) a naznačila, že zvýšené riziko při použití kombinované HRT (estrogen a progestin – jak v kontinuálním, tak v sekvenčním režimu) je významně vyšší (RR = 2,00 versus no-use). Tibolon rovněž významně zvyšuje riziko karcinomu prsu, ale v menším rozsahu než kombinovaná HRT (RR = 1,45 versus no-use). Pro všechny přípravky je toto zvýšené riziko závislé na délce podávání a začíná klesat po vysazení HRT, přičemž po 5 letech od ukončení podávání je riziko srovnatelné s rizikem u žen, které HRT nikdy nepoužívaly. Neexistuje žádný důkaz potvrzující rozdílné riziko karcinomu prsu mezi jednotlivými přípravky nebo způsobem podávání jak u jednosložkové estrogenové terapie, tak u kombinované HRT. Odhadovaný počet dodatečných případů karcinomu prsu, které se objevily po 5 a 10 letech používání kombinované HRT, je téměř shodný v obou studiích.

Nejnovější evropské přehodnocení poměru rizika a přínosu HRT

WHI a předchozí studie poskytují dobrý důkaz toho, že užívání jednosložkové **estrogenové HRT** zvyšuje riziko karcinomu prsu, karcinomu endometria a pravděpodobně i karcinomu ovaria v závislosti na délce užívání. Pro **kombinovanou HRT** prokázala Million Women Study, že existuje zvýšení rizika karcinomu prsu, které je významně vyšší než u jednosložkových estrogenových přípravků. Na druhé straně, u kombinované HRT je známé snížení a možné vyloučení rizika karcinomu endometria, který je spojován s jednosložkovou estrogenovou HRT. Neexistuje průkaz příznivého vlivu HRT na kardiovaskulární one-

mocnění – ve skutečnosti HRT zvyšuje riziko infarktu myokardu a VTE, zvláště v průběhu prvního roku užívání, a zvyšuje riziko ischemické cévní mozkové příhody. Riziko většiny uvedených onemocnění se zvyšuje s věkem a celkové riziko s délkou používání HRT. HRT rovněž nemá žádné příznivé účinky na kognitivní funkce, a může zvyšovat riziko demence u starších žen. Nebyl prokázán příznivý vliv HRT na kvalitu života u žen bez menopauzálních příznaků.

Přínosy HRT zahrnují účinné zmírnění menopauzálních symptomů a prevenci osteoporózy a fraktur při dlouhodobém užívání. Bylo také prokázáno snížení rizika kolorektálního karcinomu. Z přehodnocení však vyplývá, že pro dlouhodobé používání HRT jako první volby v preventivní léčbě osteoporózy je poměr rizika a přínosu negativní. Závěry přehodnocení se týkají **všech** jednosložkových estrogenových a kombinovaných (estrogen a progestin) **HRT přípravků**, které jsou registrovány pro prevenci osteoporózy.

Doporučení pro lékaře

Výsledek přehodnocení nemá žádný vliv na krátkodobou léčbu menopauzálních příznaků HRT, protože přínos je stále považován za převyšující nad rizikem u většiny žen. Měla by být používána co nejnižší účinná dávka po co nejkratší dobu; každé zahájení léčby HRT by mělo být individuálně posouzeno a žena by měla být plně informována; léčba by měla být minimálně 1x ročně přehodnocována s ohledem na nové poznatky a změny rizikových faktorů dané ženy.

HRT může být i nadále používána pro léčbu menopauzálních symptomů u žen do 50 let s předčasnou menopauzou.

HRT by neměla být považována za léčbu první volby pro dlouhodobou prevenci osteoporózy u žen, které mají zvýšené riziko fraktur. HRT však zůstává léčbou volby pro postmenopauzální ženy s vysokým rizikem fraktur a pro ty, které netolerují jiné formy preventivní léčby, nebo jsou pro ně kontraindikovány. V těchto případech je třeba pečlivě zhodnotit individuální poměr prospěchu a rizik.

U zdravých postmenopauzálních žen bez klimakterických příznaků je poměr prospěchu a rizik HRT s různými estrogeny a kombinacemi estrogenů s progestiny negativní.

Toto nové doporučení nevyžaduje žádné neodkladné změny v léčbě, ale pokračování v dlouhodobé profylaxi žen by mělo být při jejich příští kontrole zváženo.

Zdroje dalších informací

Informace pro pacientky je zveřejněna společně s dalšími informacemi na webové stránce Státního ústavu pro kontrolu léčiv, www.sukl.cz. Pro telefonické dotazy slouží informační středisko SÚKL, tel. 272 185 333.

Literatura:

1. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321-333.
2. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362:419. www.thelancet.com.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv s podporou Nadace prof. Skarnitzla a distribuovány jako příloha Věstníku SÚKL a časopisu ČLK zdarma nebo na objednávku za uhrazení poštovného (100,- Kč). Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušiková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jan Petráček, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; MUDr. Tomáš Doležal, 3. LF UK; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; MUDr. J. Haber, VFN; Doc. MUDr. M. Lukáš, CSc., VFN; MUDr. J. Lye, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; MUDr. M. Šmíd, CSc., SÚKL; MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; MUDr. J. Zicha, nem. sv. Alžběty, Praha 2; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžicková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Pavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na serveru MEDICLUB.CZ, adresa: www.mediclub.cz/fi, na kterou je též odkok z domovské stránky SÚKL (www.sukl.cz)



ISSN 1211 - 0647