

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE



HODNOCENÍ RACIONALITY ANALGETICKÉ LÉČBY U GERIATRICKÝCH NEMOCNÝCH (I.)

Evaluation of the rationality of analgetic
treatment in geriatric patients (I.)

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vedoucí katedry: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

Hradec Králové 2017

Pavol Sirka

PREHLÁSENIE

Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom, ktoré som vypracoval samostatne. Celá literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri pracovaní čerpal, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci riadne citované. Práca nebola využitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.

V Hradci Králové, dne:

Podpis:

POĎAKOVANIE

Touto cestou by som chcel poďakovať vedúcej diplomovej práce PharmDr. Daniele Fialovej, PhD za poskytnuté rady a pripomienky k tejto diplomovej práci a mojím rodičom, ktorí ma počas štúdia podporovali.

ABSTRAKT

ÚVOD : Osteoartróza postihuje ako degeneratívne ochorenie prevažne geriatrickú populáciu a geriatrickí pacienti bývajú často liečení podľa nie vždy špecificky geriatrických odporúčaní. OA súčasne patrí k veľmi častým chorobám, u ktorých sa volí prevažne symptomatická analgetická liečba. Cieľom tejto diplomovej práce bolo zhodnotiť, do akej miery sa guidelines pre liečbu osteoartrózy zameriavajú (vo všeobecnosti a v oblastiach jednotlivých farmakoterapeutických postupov) na špecifiká racionálnej geriatrickej farmakoterapie. Diplomová práca bola spracovaná ako základná rešeršná práca (časť I.) pre nadväzujúce praktické štúdie zaoberajúce sa racionalitou analgetickej liečby osteoartrózy u geriatrických chorých (viď rigorózna práca Mgr. M. Miklasové, Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, 2016).

METODIKA : 4 národné a 3 medzinárodné, jazykovo dostupné guidelines pre liečbu osteoartrózy publikované v rokoch 2005- 2014, boli identifikované literárnou rešeršou počas spracovania diplomovej práce v období 9/2015 - 3/2017. Jednalo sa o nasledujúce guidelines : český (2012), nemecký (2009), austrálsky (2009), americký (2012) a odporúčania mezinárodných spoločností OARSI (2008-2010), EULAR (2005, 2007) a NICE (2014). Diplomová práca v tabuľkách zhrňuje základné rozdiely v tvorbe týchto guidelines (počet expertov, metodika, zahrnuté oblasti, geriatrický prístup, atď.). U jednotlivých farmakoterapeutických stratégií ďalej porovnáva konkrétne guidelineové odporúčania a údaje o účinnosti a bezpečnosti.

VÝSLEDKY : V dlhodobom manažmente osteoartrózy je samozrejme prvou voľbou vo všetkých odporúčaných postupoch paracetamol, pretože je dobre znášaný aj v staršej populácii. Tradičné nesteroidné antiflogistiká, ako druhá voľba, sú vhodné skôr krátkodobo. Liečbu opioidmi odporúčajú jednotlivé guidelines pri silnejších bolestiach (tiež napr. po nedostatočnej odpovedi na iniciačnú liečbu), pričom účinnosť rôznych opioidov je významne odlišná. Kyselina hyalurónová a glukokortikoidy boli diskutované ako voľba predovšetkým pre krátkodobú liečbu osteoartrózy. Guidelines sa zhodujú na

tom, že pre štandardné použitie liekov zo skupiny SYSADOA pri liečbe OA nie je dostatok evidencií, väčšina guidelines sa buď nevyjadruje ale neodporúča užitie metamizolu. Všetky odporúčané postupy síce uvádzajú všeobecnú formuláciu, že každý pacient má byť liečený komplexne a liečba má byť veľmi individualizovaná, ale jednotlivé odporúčané postupy nie sú príliš zamerané na geriatrické špecifiká podávania farmak, napr. úpravy dávkovania v násobných liekových režimoch, pri stareckej krehkosti a ďalších častých rizikách sprevádzajúcich vyšší vek (napr. pri zmenách funkcie eliminačných orgánov a iných zmenách farmakokinetiky a farmakodynamiky liečiv).

ZÁVER : V skupine chorých trpiacich osteoartrózou je 80-90% pacientov geriatrického veku. Spomínané špecifiká geriatrickej liečby v terapii OA sú ale celkovo v publikovaných guidelines podhodnotené. V budúcnosti by mali vznikáť odporúčané postupy, ktoré sa viac venujú problematike geriatrickej farmakoterapie (predovšetkým u chorôb špecifických pre vyšší vek, ku ktorým OA patrí) a pri tvorbe týchto odporúčaných postupov by sa mali vo väčšej miere uplatňovať v multidisciplinárnych expertných tímoch taktiež klinickí farmaceuti.

ABSTRACT :

INTRODUCTION : Osteoarthritis (OA) is a degenerative disease that predominantly affects geriatric population. However, geriatric patients are not often treated according to specific geriatric recommendations. OA also belongs to highly prevalent disorders managed mostly by symptomatic, analgetic drug treatment. The aim of this diploma thesis was to evaluate to which extent are clinical guidelines for management of OA focused (generally and in areas of individual pharmacotherapeutic strategies) on specific aspects of rational geriatric pharmacotherapy. Diploma thesis was completed as a recherche thesis (part I.) for follow-up studies dealing with rationality of analgetic drug treatment in older patients (rigorous thesis of M. Miklasová MS, Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University in Prague, 2016).

METHOD : 4 national and 3 international clinical guidelines for management of osteoarthritis in accessible languages, published between 2005 and 2014 years, were identified by literature search conducted between 9/2015- 3/2017. Following guidelines were included : czech (2012), german (2009), australian (2009), american (2012) and recommendations of international societies OARSI (2008-2010), EULAR (2005, 2007) and NICE (2014). This diploma thesis summarizes in tables main differences in methodology of development of these guidelines (number of experts, methods, covered areas, geriatric approaches and others). For individual pharmacotherapeutic strategies it further compares individual recommendations and evidence on their efficacy and safety.

RESULTS : For chronic management of OA is paracetamol certainly in all clinical guidelines the drug of choice , because it is well-tolerated in older patients. Traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs, as the second line of treatment, are appropriate for short term therapy. Opioids were recommended by individual guidelines for more intensive pain (or in case of inefficacy of the first line therapy), however, efficacy of various opioids is highly different. Hyaluronic acid and glucocorticoids were discussed as

an option particularly for short term treatment of osteoarthritis. Clinical guidelines were in agreement that there is not enough evidence to recommend common use of SYSADOA and most of the guidelines do not discuss or do not recommend to use metamizol..

Although all clinical guidelines declare that patients should be treated in complexity and drug therapy must be highly individualized, they are not much focused on specific features of rational geriatric pharmacotherapy, e.g.dose adjustment in multiple drug regimens, geriatric frailty and other frequent pharmacotherapeutic risks (changes in function of elimination organs, other changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics, etc.)

CONCLUSION : In the group of patients suffering from OA, 80-90% patients are at geriatric age. Specific features of geriatric pharmacotherapy in published clinical guidelines for OA were underestimated. In the future, there should be guidelines aimed better at specific aspects of rational geriatric pharmacotherapy (especially guidelines for management of disorders specific for higher age, like OA is) and clinical pharmacists should be more involved in multidisciplinary expert teams developing these guidelines.

OBSAH

1. ÚVOD	10
2. CIELE PRÁCE	13
3. METODIKA	14
4. TEORETICKÁ ČASŤ.....	18
4.1 Medzinárodné a národné guidelines pre liečbu OA	18
4.1.1 Medzinárodné klinické guidelines pre liečbu OA	18
4.1.1.1 The European League Against Rheumatism (EULAR) odporúčaný postup	18
4.1.1.2 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) odporúčaný postup	19
4.1.1.3 Osteoarthritis Research Society International (OARSI) odporúčaný postup	20
4.1.2 Národné klinické guidelines pre liečbu OA	21
4.1.2.1 American Collegue of Rheumatology (ACR) odporúčaný postup	21
4.1.2.2 Česká revmatologická spoločnosť (ČRS) odporúčaný postup	22
4.1.2.3 Deutsche Gessellschaft für Orthopädie und Ortopädische Chirurgie (DGOOC) odporúčaný postup	23
4.1.2.4 The Royal Australian College of General Practicioners (RACGP) odporúčaný postup	24
5. PRAKTICKÁ ČASŤ	
5.1 Porovnanie metodiky tvorby hodnotených klinických guidelines	26
5.2. Porovnanie farmakoterapeutických stratégií podľa hodnotených odporúčaných postupov	32
5.3 Zdokumentovanie účinnosti a bezpečnosti jednotlivých farmakoterapeutických stratégií pre liečbu OA podľa jednotlivých guidelines	36
5.3.1 Paracetamol v liečbe OA	36
5.3.2 Systémové nesteroidné antiflogistiká v liečbe OA	38
5.3.2.1 RACGP odporúčania pre použitie systémových NSA v liečbe OA	39
5.3.2.2 NICE odporúčania pre použitie systémových NSA v liečbe OA	40
5.3.2.3 ACR odporúčania pre použitie systémových NSA v liečbe OA	40
5.3.3 Metamizol v liečbe OA	41
5.3.4. Opioidy v liečbe OA	44
5.3.4.1 OARSI odporúčania pre použitie opioidov v liečbe OA	44
5.3.4.2 ACR odporúčania pre použitie opioidov v liečbe OA	45
5.3.4.3 EULAR odporúčania pre použitie opioidov v liečbe OA	46
5.3.4.4 NICE odporúčania pre použitie opioidov v liečbe OA	46

5.3.4.5 RACGP odporúčania pre použitie opioidov v liečbe OA	47
5.3.4.6 ČRS a DGOOC odporúčania pre použitie opioidov v liečbe OA	49
5.3.5 SYSADOA v liečbe osteoartrózy.....	51
5.3.5.1 ACR odporúčania pre použitie SYSADOA v liečbe OA	51
5.3.5.2 NICE odporúčania pre použitie SYSADOA v liečbe OA	52
5.3.5.3 OARSI odporúčania pre použitie SYSADOA v liečbe OA	53
5.3.5.4 EULAR odporúčania pre použitie SYSADOA v liečbe OA	54
5.3.5.5 RACGP odporúčania pre použitie SYSADOA v liečbe OA	55
5.3.5.6 ČRS odporúčania pre použitie SYSADOA v liečbe OA	56
5.3.5.7 DGOOC odporúčania pre použitie SYSADOA v liečbe OA	56
5.3.6 Význam nefarmakologických stratégií v liečbe OA	57
6. DISKUSIA	58
7. ZÁVER	61
8. LITERATÚRA	63
9. PRÍLOHY	
9.1 ŠTANDARDIZOVANÉ ŠKÁLY A INTERPRETÁCIA VÝSLEDKOV	80
9.2 ZOZNAM SKRATIEK	82
9.3. ZOZNAM TABULIEK	84

1. ÚVOD

Osteoartróza (OA) je degeneratívne ochorenie kĺbovej chrupky rôznej etiológie, postihujúce predilekčne váhonosné kĺby, prípadne malé kĺby rúk a chrbtice. Možno ju charakterizovať nerovnováhou medzi katabolickými a anabolickými procesmi v prospech degradačných. [1] Kvalita chrupky sa znižuje a kĺb na to reaguje subchondrálnou sklerotizáciou. Za účasti rizikových faktorov sa u pacientov vyvíja kĺbna instabilita, ktorá prispieva k progresii choroby. [1]

Napriek veľkému pokroku sa stále nedá OA liečiť kauzálnie. [2] Cieľom liečebného plánu je teda limitovanie bolesti, ovplyvnenie progresie a samozrejme zachovanie či zvýšenie funkčnej kapacity kĺbu. Samostatným cieľom by malo byť vzdelávanie pacienta o liečbe a podstatných režimových opatreniach. [14]

Epidemiologické data naznačujú, že osteoartróza začína predstavovať socioekonomický problém- jej prevalencia aj incidencia sa totiž v čase i s rastúcim vekom pacientov zvyšuje. [122] Bližšie určenie prevalencie jednotlivých foriem artrózy umožňuje ľahšie odhadnúť náklady spojené s liečbou. Údaje o prevalencii, či už rádiologickej alebo klinickej by mohli byť podhodnotené, pretože vyšetrovacie metódy nemusia vždy dostatočne citlivo zachytiť jednotlivých pacientov, dôkazy o prítomnosti choroby, apod. [123]

Osteoartróza je viac rozšírená v Európe a USA, než v iných oblastiach. Bez ohľadu na geografický výskyt, vo všeobecnosti platí, že do štvrtej dekády je výskyt nižší a z veľkej časti sa jedná o posttraumatickú / sekundárnu formu choroby. [2] Vo veku 65 rokov má už väčšina ľudí rádiologicky dôkaz artrózy a vo veku 75 a viac rokov sa vo vyspelých krajinách vyskytuje u 80 % seniorov. [3] Podľa odhadov svetovej zdravotníckej organizácie (World Health Organization, WHO) sa v celosvetovom meradle potýka so symptomatickou, teda klinicky vyjadrenou osteoartrózou, 9,6 % mužov a 18,0 % žien starších ako 60 rokov.[4] Pritom až 80% takýchto pacientov čelí rôznemu stupňu

pohybového obmedzenia a štvrtina dokonca nemôže vykonávať bežné činnosti denného života. [5]

Táto choroba sa typicky manifestuje dočasnou stuhnutosťou kĺbu, krepitáciami (praskanie, drásoty), záťažovou (tzv. „štartovacou“) bolesťou a v pokročilejších štádiách pribúda bolesť kľudová, prípadne nočná. Obvyklý klinický priebeh je síce len pozvoľný, no iba u minima subjektov sa progresia spontánne zastaví. Okrem tejto typickej symptomatológie sa v prirodzenom priebehu choroby môžu objaviť štádiá akútnej a bolestivej dekompenzácie tzv. „flare“ štádium (tj. zápalové štádium alebo tzv. „iritovaná OA“).[2]

OA zatiaľ nie je možné vyliečiť ad integrum. Reálnym cieľom liečby a terapeutických postupov je čo najviac zabrániť progresívnym zmenám a zvýšiť kvalitu života v zmysle zníženia bolesti a zvýšenia pohyblivosti postihnutého kĺbu. Farmakoterapia vychádza okrem iného z predstavy, že k pacientovi je treba pristupovať individuálne, s ohľadom na rýchlosť progresie, subtyp tohoto heterogénneho ochorenia (kvantitatívne zhodnotenie zápalových dekompenzácií), charakter bolesti, jej frekvenciu a intenzitu, vek, pohlavie, komorbidity (až 40% pacientov s OA majú nejaký druh komorbidity) [48], ako aj s ohľadom na ostatné užívané lieky, očakávanie pacienta či rozsah poškodenia kĺbu. Vo všeobecnej rovine platí, že v rámci manažmentu chronickej bolesti nielen muskuloskeletálneho pôvodu, sa treba vyhnúť jej negatívnym dopadom akými sú depresie, nespavosť či poruchy sociálnej integrity.[21] Pre elimináciu takýchto rizík je potrebné, aby bola liečba racionálna a taktiež pravidelne revidovaná, aby reagovala na aktuálne potreby pacienta. [21]

V rámci manažmentu troch hlavných lokalizácií osteoartrózy sa používajú v klinickej praxi predovšetkým paracetamol, nesteroidné antiflogistiká, symptomaticky pomaly pôsobiace lieky, opioidné analgetiká, prípadne metamizol. Injekciami sa do kĺbu vpravujú glukokortikoidy, respektíve kyselina hyaluronová.

Z epidemiologických dát vyplýva, že osteoartrózou je postihnutá prevažne geriatrická populácia. Pacienti – seniory majú často vyšší výskyt nežiadúcich účinkov s ohľadom na polymorbiditu, polyfarmakoterapiu, liekové interakcie a zmeny na úrovni farmakokinetiky a farmakodynamiky. [30]

V snahe štandardizovať diagnosticko-liečebný manažment vznikajú stále aktuálnejšie odporúčané postupy (guidelines). Nie vždy ale zohľadňujú geriatrické špecifikácie liečby a to i u chorôb, ktoré sa vyskytujú veľmi často a spravidla len u starších pacientov. Táto skutočnosť by mohla predstavovať potenciálne riziko pre starších pacientov.

Jedným z cieľom tejto práce preto bolo porovnať klinické guidelines (národné, medzinárodné) pre liečbu osteoartrózy a zhodnotiť či, prípadne do akej miery, sa zameriavajú na problematiku racionálnej farmakoterapie u seniorov a či problematiku špecifických prístupov a faktorov, ktoré môžu v starobe meniť terapeutickú hodnotu liekov/liekových režimov indikovaných týmto pacientom, zmieňujú.

2. CIELE PRÁCE :

Cieľom tejto diplomovej práce bolo :

- Nadviazať na predošlú prácu zaoberajúcu sa racionalitou farmakoterapie osteoartritickej bolesti u seniorov. (Rina Alkhamisi , *Rational pain treatment in older patients with osteoarthritis*, Master's thesis, University of Gothenburg, Sweden and Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, The ERASMUS Pharmacy Program 2014) a porovnať odporúčané postupy tzv. guidelines pre liečbu osteoartrózy v rôznych krajinách – v Českej republike, Nemecku, Austrálii a USA a medzinárodné odporúčania v liečbe OA, a to OARSI, NICE a EULAR odporúčania. Odporúčané postupy boli porovnávané primárne z hľadiska informácií o účinnosti a bezpečnosti rôznych farmakoterapeutických stratégií v liečbe OA.
- Zhodnotiť do akej miery sa jednotlivé odporúčania zameriavajú na problematiku seniorov v kontexte racionálnej geriatrickej farmakoterapie.
- Podrobnejšie preštudovať a interpretovať informácie z literárnych zdrojov týkajúce sa užitia metamizolu (liečivo so spochybňovanou bezpečnosťou) a paracetamolu v liečbe OA (liečivo, u ktorého bola diskutovaná otázka dostatečnej účinnosti) a doplniť tak odporúčania guidelineov o ďalšie evidencie o účinnosti a bezpečnosti paracetamolu a metamizolu u seniorov v liečbe osteoartrózy.

3. METODIKA

Táto diplomová práca sa zaoberá porovnávaním odporúčaných postupov v liečbe osteoartrózy. Pozornosť sa sústreďí na bezpečnosť a účinnosť liečebných, najmä farmakoterapeutických stratégií.

Pri literárnej rešerši a vyhľadávaní odporúčaných postupov i ďalších porovnávacích štúdií boli použité najmä databázy PubMed a Web Of Science, z menšej časti tiež Cochrane online knižnica. Časový úsek pre vypracovanie literárnej rešerše bol zvolený za obdobie 2005-2014 vzhľadom k tomu, že poznatky v starších štúdiách a zdrojoch významne starnú a sú nahradzované poznatkami novými. Pri spracovaní tejto literárnej rešerše, ktorá v rôznych fázach trvala od septembra 2015 do marca 2017 boli použité kľúčové slová : osteoartróza, odporúčaný postup, klinický guideline, manažment, účinnosť, bezpečnosť , seniori, geriatricí pacienti.

Literárnou rešeršou boli identifikované nasledujúce guidelines, ktoré vďaka jazykovej dostupnosti (primárny jazyk angličtina, nemčina, slovenčina, čeština) mohli byť porovnávané:

Z odporúčaní s medzinárodným dopadom boli v diplomovej práci hodnotené predovšetkým tieto guidelines:

1a/ „EULAR (z angl. European League Against Rheumatism evidence based recommendations (EBR) for the management of hip osteoarthritis)“ [9], publikovaný v roku 2005.

1b/ „EULAR EBR for the management of hand osteoarthritis“ [10] publikovaný v roku 2007 a

1c/ „EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis“, ktoré boli v apríli 2013 publikované v žurnáli „ Annals of The Rheumatic Diseases “[14].

Odporúčania z iniciatívy EULARu som do súhrnných tabuliek zhrnul ako jeden guideline. Odporúčania boli primárne určené pre zdravotníkov, pacientov, výskumníkov

či napr. národné regulačné authority. Do tejto práce boli EULAR odporúčania vybrané pre extenzívne použitie v európskej klinickej praxi.

2a/ OARSI (z angl. „Osteoarthritis Research Society International recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence“ [131] publikované v 2007,

2b/ „OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines“ [3] z roku 2007 a

2c/ „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“ [130], ktoré boli publikované v januári 2010.

V prípade OARSI sa taktiež jedná prakticky o jeden guideline rozdelený vo viacerých publikáciach, (na ktorých sa podieľali iné expertné tímy ako je vidieť v tabuľke 4).

Ďalším identifikovaným medzinárodným dokumentom bol

3/ „NICE clinical guideline CG177 – Osteoarthritis Care and Management in Adults“ [62], publikovaný v roku 2008, s aktualizáciou k roku 2014.

Z národných guidelinov, ktoré boli v této diplomovej práci porovnávané, sa jednalo o:

4/ ACR (z angl. „American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee“) [7] publikovaný v roku 2012.

5/ „Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu osteoartrózy kolenních, kyčelních a ručních kloubů“ [46] z roku 2012.

6/ „Guideline for the non-surgical management of hip and knee osteoarthritis“ [61] ako austrálsky klinický guideline publikovaný v roku 2009.

7/ nemecký guideline (z nem. „Koxarthrose - Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie“) [47] bol taktiež z roku 2009.

Metodika tvorby jednotlivých odporúčaní/ guidelines a ich obsahová stránka bola podrobne popísaná v teoretickej časti diplomovej práce, v kapitole 4, a súhrnne spracovaná do Tabuľky č. 1, ktorá porovnáva metodické postupy a obsahovú stránku guidelines. Okrem samotnej farmakoterapie sa sledovalo, či majú guidelines definované ciele, pre akú cieľovú skupinu sú určené, ako extenzívne sa zaoberajú skupinou SYSADOA a nefarmakologickými možnosťami, akí odborníci sa podieľali na ich tvorbe a do akej miery sa zaoberajú špecifikami liečby u geriatrickej populácie.

Tabuľka č. 2 porovnáva, aké farmakoterapeutické postupy jednotlivé guidelines odporúčajú. Obe tabuľky sú súčasťou výsledkov práce a sú sprevádzané textami s popismi, ktoré porovnávajú rozdiely v metodike, obsahovej stránke a prístupoch jednotlivých guidelines, ktorých posudzovanie bolo predmetom tejto diplomovej práce.

Špeciálna, hlbšia literárna rešerš bola potom vypracovaná iba pre dve účinné látky – paracetamol a metamizol, s cieľom študovať evidenciu o ich účinnosti a bezpečnosti v terapii osteoartrózy. Dôvodom bola skutočnosť, že diplomová práca Riny Alkhamisi, na ktorú táto práca nadviazala, poukázala na štúdie dokumentujúce skôr nedostatočnú účinnosť paracetamolu u pacientov s OA, a súčasne poukázala na skutočnosť, že metamizol, ktorý sa v našich podmienkach veľmi často predpisuje, nieje vo Švédsku pre riziko aplastických anémií používaný v terapii. Tieto závery predchádzajúcej práce viedli k nutnosti vypracovať podrobnejšiu literárnu rešerš pre uvedené účinné látky, so zameraním na ich účinnosť a bezpečnosť u starších pacientov liečených pre OA. Pri spracovaní tejto literárnej rešerše boli použité kľúčové slová „prevalence“ „risk factors“, „osteoarthritis“, „efficacy“ „safety“ „pharmacokinetics“, „paracetamol“, „metamizol“ a ďalej kľúčové slová odkazujúce na špecifické údaje pre geriatrickú

populáciu ako „geriatric patients“, „older patients“ „elderly“ alebo „older adults“. Touto rešeršou bolo identifikovaných celkom 88 štúdií, z nich po prečítaní abstraktov boli vybrané štúdie cielené na sledované oblasti a to 13 štúdií pre paracetamol a 14 štúdií pre metamizol. V prípade metamizolu sa jednalo skôr o súhrny kazuistík a celkovo bolo dostupných pro toto léčivo len málo publikovaných literárnych zdrojov.

4. TEORETICKÁ ČASŤ

4.1 Medzinárodné a národné klinické guidelines pre liečbu osteoartrózy

Klinické odporúčania majú za cieľ slúžiť nielen odborníkom, ale niektoré z nich, samozrejme aj samotným pacientom. Z pochopiteľných dôvodov nie sú klinické guidelines právne ani nijak inak striktné záväzné, majú skôr reflektovať aktuálne vedecké poznatky. Aktualizácie sa dejú podľa potreby - zvyčajne v niekoľkoročných intervaloch. Napriek dôležitému faktu, že klinické odporúčania vychádzajú z princípov medicíny založenej na dôkazoch, má lekár právo vybrať si alternatívny, odlišný postup liečby na základe individuálnej klinickej situácie, resp. na základe pacientovho rozhodnutia. Tento prístup je v odporúčaných postupoch spravidla vždy explicitne vyjadrený.

4.1.1 Medzinárodné klinické guidelines pre liečbu osteoartrózy

4.1.1.1 The European League Against Rheumatism (EULAR) odporúčaný postup

Tento medzinárodný guideline se v plnom názve uvádza ako „Evidence based recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis“. Poslaním vedecko- výskumného spoločenstva EULAR, ktoré aktívne pôsobí na európskej úrovni, je zníženie dopadov muskulo-skeletálnych chorôb na jednotlivca aj spoločnosť. Európska liga proti reumatizmu od roku 2003 publikovala viaceré odporúčania pre celkový manažment koxartrózy [9], osteoartrózy ruky [10] a jej diagnózu [11] a pre diagnózu [12] a manažment gonartrózy [13]. Na základe review definovala 21-členná multidisciplinárna odborná komisia tzv. dočasné odporúčania. Tie sa porovnávali s evidenciou, ktorá sa získala z MEDLINE, Cochrane Library a ďalších databáz do februára 2012. Pri vypracovaní týchto medzinárodných odporúčaní sa uplatnil EULAR štandardný operačný postup, [59] čo znamená, že výsledný konsenzus bol dosiahnutý v súlade s dostupnou evidenciou a expertnými názormi – tak ako to robia i ďalšie pracovné skupiny, ktoré tvoria odporúčané postupy.

4.1.1.2 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) odporúčaný postup

NICE guideline bol publikovaný 12. februára 2014. [15] Jeho cieľom bolo poskytnúť aktuálne odporúčania v manažmente osteoartrózy a taktiež slúžiť ako edukačný nástroj pre verejnosť, ktorý by mohol pozitívne ovplyvniť pacientovu adherenciu. Aktualizuje a nadväzuje na guideline pre manažment osteoartrózy z roku 2008 [16], ktorý bol vypracovaný mierne odlišnou stratégiou. [17] Update tohoto guidelineu je naplánovaný na rok 2018. NICE ako inštitút poskytuje guidelines pre Anglicko a Wales v prostredí systému NHS (National Health Service). V oblasti vývoja odporúčaných postupov je NICE vedúcou medzinárodnou inštitúciou a preto odporúčania majú odpovedajúci význam aj mimo Veľkú Britániu. [60]

Pre vypracovanie guidelineu bola ustanovená komisia odborníkov tzv. „*guideline development group*“ (GDG), pozostávajúca zo špecializovaných lekárov, zdravotných sestier, farmaceuta, pacientov a niekoľkých nezdravotníckych profesií (celkovo 25 členov). Klinický guideline vznikol s metodologickou podporou centra „*National clinical guideline centre*“ (NCGC), a to definovaním klinických otázok, následnou systematickou rešeršou literatúry a kritickým zhodnotením dôkazov. Pri jeho tvorbe sa analyzovala nielen klinická, ale aj ekonomická prospešnosť pre spoločnosť.

GDG komisia dospela ku konsenzu, že kľúčové aspekty, ktoré sa majú posudzovať pri klinických rozhodnutiach sú predovšetkým bolesť v kĺbe, kvalita života, OARSI-OMERACT (Outcomes and Measures in Rheumatology) kritériá [18],[19], vedľajšie účinky, nedokončenie štúdie, čas do totálnej endoprotézy a celkové hodnotenia pacienta. Za najviac relevantný ukazovateľ pri odhadovaní analgetického účinku sa považovala bolesť kĺbu.

Okrem úvodných záležitostí – ako epidemiológia OA, metodika vzniku a tematický rozsah celého dokumentu, či napr. subkapitola o diagnostike, guideline obsahuje kapitoly o holistickom prístupe k pacientovi, o vzdelávaní a selfmanažmente, o farmakologických a nefarmakologických stratégiách liečby – to predstavuje jadro dokumentu, o chirurgickej liečbe a o sledovaní pacienta v čase. („patient follow-up“)

Okrem účinnosti i bezpečnosti autori uvádzajú rôzne štúdie o nákladovej efektívite liečebných stratégií.

4.1.1.3 Osteoarthritis Research Society International (OARSI) odporúčaný postup

Klinické odporúčania pre manažment osteoartrózy kolena a bedra publikovalo OARSI (Osteoarthritis Research Society International) vo februári 2008 v žurnáli Osteoarthritis and Cartilage.[3] Klinické odporúčanie má medzinárodný rozmer, na jeho tvorbe sa zúčastnili experti zo 6 krajín (Francúzsko, Holandsko, Švédsko, Veľká Británia, USA, Kanada). Guideline je určený pre lekárov v celosvetovej praxi a taktiež slúži pacientom ako informačný zdroj.

Na začiatku tvorby klinických odporúčaní bola literárna rešerš vypracovaná s použitím databáz MEDLINE, EMBASE, GOOGLE, Science Citation Index, CINAHL, AMED, Cochrane Library a 7 identifikovaných „guidelines webstránok“. Následne boli nájdené postupy hodnotené, či budú do posúdenia zaradené. Relevantné boli tie, ktoré sa venovali manažmentu OA kolena a/alebo bedra a boli aktualizované.[3] Na validné zhodnotenie metodologickej kvality odporúčaných postupov bol použitý nástroj AGREE (Appraisal of Guidelines for research and Evaluation). [20] Navyše, boli tieto postupy hodnotené na škále 0-100% v oblastiach ako : rozsah guidelineu, precíznosť, jasnosť, aplikovateľnosť, redakčná nezávislosť, celková kvalita a nezávislosť zúčastnených subjektov.

V 23 odporúčaných postupoch (založených buď na expertnom názore, na dostupnej evidencii resp. na oboch zároveň) bolo 51 rôznych liečebných modalít pre OA kolena a bedra. Vo všeobecnosti nebol žiadny štatisticky významný rozdiel medzi nefarmakologickými [ES = 0.25; 95%CI (0.16-0.34)] a farmakologickými [ES = 0.39; 95%CI (0.31-0.47)] možnosťami ($p < 0.05$).[3] Za pomoci Delphi metódy vzniklo 25 finálnych detailne formulovaných odporúčaní, založených na kritickom zhodnotení dostupnej evidencie, guidelines a na názoroch multidisciplinárnej, medzinárodnej expertnej skupiny. Odporúčania sú vybavené nasledujúcimi údajmi : typ evidencie, SOR

(strength of recommendation – sila odporúčania), miera zhody (%) a frekvencia výskytu v guidelines.

OARSI updatuje poznatky o novej evidencii každý rok a vydáva guidelines každých 3-5 rokov.

4.1.2 Národné klinické guidelines pre liečbu osteoartrózy

4.1.2.1 American College of Rheumatology (ACR) odporúčaný postup

Cieľom týchto klinických odporúčaní publikovaných v roku 2012 bolo poskytnúť smernicu pre manažment osteoartrózy a zároveň tak aktualizovať odporúčania z roku 2000 (s doplnkom 2005). [6]

Literárnou rešeršou bola identifikovaná relevantná literatúra pre viac ako 50 farmakologických aj nefarmakologických postupov liečby. Spracované boli len metaanalýzy a systematické review. V prípade, že neboli dostupné, boli využité i vysoko kvalitné štúdie. Metodologicky je guideline spojený s explicitným prístupom skupiny GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [7], [8] ktorý hodnotil kvalitu dôkazov do 4 úrovní – vysoká, stredná, nízka a veľmi nízka úroveň. Tieto úrovne sa potom premietajú do sily konkrétneho odporúčania. Výsledné odporúčania vznikli nielen analýzou klinicko-epidemiologických dat, ale aj zhodou názorov expertov na navrhnutej intervencii. Hodnotenia sa zúčastnilo 25 expertov nasledujúcich odborností - reumatológovia, lekári v primárnej starostlivosti, fyziatri, geriatri, ortopedickí chirurgovia a fyzioterapeuti. Odporúčania týkajúce sa liečiv neschválených v USA a Kanade do guidelineu zaradené neboli.

V oblasti manažmentu osteoartrózy autori formulovali 2 typy odporúčaní, ktoré sa líšia svojou silou („strength of recommendation“), a to takto :

1/ Silné odporúčanie znamená, že takmer všetci riadne informovaní pacienti by si túto možnosť zvolili a v súlade s tým sa preto tvorí liečebný plán.

2/ Slabé odporúčanie potom znamená, že by si danú možnosť zvolila väčšina informovaných pacientov, ale mnoho ďalších zase nie – preto by mal liečbu stanovujúci klinický odborník brať v úvahu pacientove hodnoty, preferencie a očakávania. [7]

4.1.2.2 Česká reumatologická společnost (ČRS) odporúčaný postup

V aktuálnej verzii sú k dispozícii klinické odporúčania z roku 2012 z internetovej stránky Českej reumatologickej spoločnosti. (*Česká reumatologická společnost, České lékařské společnosti J. E. Purkyně*) [46]. Odporúčania vznikli zberom a hodnotením dôkazov o účinnosti a bezpečnosti intervencií – napr. z odporúčaní OARSI, EULAR, NICE, ACR a na základe expertného konsenzu členov (ich počet a profesné zameranie sa neuvádza) výboru Českej reumatologickej spoločnosti. [46]

Z nefarmakologických stratégií autori venujú pozornosť vzdelávaniu, režimovým opatreniam, cvičeniu, termoterapii, akupunktúre a TENS (transkutánná nervová stimulácia). Z farmakologických sú to zase paracetamol, nesteroidné antiflogistiká (sytémové i lokálne), opioidy a kapsaicín. Hovorí sa samozrejme aj o účinnosti intraarikulárne podávaných glukokortikoidov a pomerne podrobne autori komentujú účinnosť a bezpečnosť SYSADOA (pomaly pôsobiacich liekov u osteoartrózy). Možnosti chirurgickej liečby, ktoré sa dotýkajú predovšetkým (nie však výlučne) kĺbov bedrových a kolenných sú v dokumete štrukturované podľa závažnosti osteoartrózy a zahŕňajú náhrady kĺbov, rôzne artroskopické výkony a osteotómie.

Vyjadrenia k liečebným postupom sú doplnené o zásadné otázky, ktoré treba v klinickej praxi vziať do úvahy ešte pred samotnou terapiou. Sú zamerané na bolesť (príčina, typ, intenzita, frekvencia), mieru limitácie pacienta, jeho očakávania, medikáciu a komorbidity. [46]

4.1.2.3 Deutsche Gessellschaft für Orthopädie und Ortopädische Chirurgie (DGOOC) odporúčaný postup

Nemecká spoločnosť pre ortopédiu a ortopedickú chirurgiu v spolupráci s profesným spolkom lekárov - ortopédov (Berufsverband der Ärzte für Orthopädie, BVO) a spoločnosťou AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) samostatne publikovala nemecký odporúčaný postup pre osteoartrózu kolena a bedra, teda pre najfrekvencovanejšie lokality. Oba sú prístupné z internetovej stránky organizácie AWMF, ktorá autorizuje publikáciu nemeckých odporúčaných postupov a koordinuje ich vypracovanie. [132]

Cieľom autorov bolo poskytnúť lekárom pomoc pri rozhodovaní v konkrétnych situáciách a to aj s ohľadom na ekonomické aspekty terapie. Odporúčaný postup pre manažment gonartrózy vznikol procesom konsenzu komisie DGOOC a bol vytvorený v roku 2002. Guideline pre diagnostiku a terapiu koxartrózy bol vyhotovený v roku 2009. V rámci metodického prístupu sa jednalo o systematické vyhľadávanie odporúčaných postupov v oblasti terapie koxartrózy a ďalšej relevantnej literatúry v databázach ako PubMed, MEDLINE, Google Deutschland, Cochrane Collaboration.

Pre vyhľadávanie boli kľúčové slová - coxartrose, osteoarthritis of the hip, management, treatment, hip pain, total hip replacement, total hip arthroplasty, guideline, practice guideline, recommendation, consensus a ich kombinácie. Nasledovala transparentná analýza formálnej i obsahovej časti guideline (ciele, schopnosť implementácie, zrozumiteľnosť a pod.) Vylúčené boli metaanalýzy, review články, „for residents only“ články a zdroje v inom, než anglickom či nemeckom jazyku. K hodnoteným 66 hypotézam mala dostupná evidencia rozsah 601 publikácií, 191 z nich bolo v odporúčanom postupe citovaných. Posledná aktualizácia prebehla v roku 2002, a v roku 2009 pre koxartrózu.

V diplomovej práci boli hodnotené odporúčania nie staršie ako dvanásť rokov, a preto boli zahrnuté len odporúčania pre manažment OA bedra.

4.1.2.4 The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) odporúčaný postup

Guideline bol publikovaný autormi The Royal Australian College of General Practitioners v spolupráci s akreditačnou autoritou National Health and Medical Research Council (NHMRC) v júli 2009. [61] Poskytujú odporúčania pre farmakologický, nefarmakologický a „celkový manažment“ osteoartrózy v kontexte austrálskeho zdravotníckeho systému a to na základe dostupnej evidencie, ktorá bola získaná do júla 2007.

Proces tvorby týchto odporúčaní možno zhrnúť do niekoľko fáz, a to vznik multidisciplinárnej expertnej skupiny, definícia hlavných cieľov a metodiky výsledného dokumentu, identifikácia a zhodnotenie vhodných existujúcich guidelines (z nich jeden je primárne referenčný), systematické vyhľadávanie vhodnej literatúry (MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane Library a CENTRAL Cochrane Controlled Trial Register), syntéza klinických odporúčaní, recenzie, spätná vazba a finálne vyhotovenie guidelineu.

Predmetom systematického vyhľadávania literatúry boli meta-analýzy, review články a randomizované kontrolované štúdie, ktoré hodnotili účinnosť a/alebo bezpečnosť nechirurgických intervencií pre osteoartrózu kolena a bedra u ľudí nad 18 rokov. K zhodnoteniu literatúry (napr. pomocou SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) nástrojov pre systematické review (SR) alebo RCT atď.) sa postúpilo 26 systematických review a meta-analýz a 45 randomizovaných klinických štúdií. Všetky ďalej vylúčené RCT (randomised controlled trials) a SR (napr. duplicita, nedostupnosť liečebnej modality na trhu, apod.) sú súčasťou sprievodnej dokumentácie guidelineu.

Tento dokument obsahuje 34 odporúčaní, ktoré sa týkajú optimalizácie selfmanažmentu a kvality života pacientov s osteoartrózou, limitácie progresie a dlhodobých komplikácií. Tieto odporúčania sú v 4 kategóriach (A-D), kde A znamená, že odporúčanie je podporované dôveryhodnou evidenciou, ktorá je na excelentnej úrovni a je preto pre prax najvhodnejšia. Stupeň odporúčania D na druhej strane znamená, že sú vedecké dôkazy slabé a liečebná stratégia má byť aplikovaná s opatrnosťou. [61]

Stupeň B, teda dostatočne dobrá (z hľadiska najmä kvality, ale i kvantity) evidencia vedie k odporúčaniam, ktoré sú vhodné pre väčšinu klinických situácií. Stupeň C zase značí, že tu nejaká evidencia na podporu odporúčania síce je, no pri jeho aplikácii sa má postupovať s obozretnosťou. [61]

5. PRAKTICKÁ ČASŤ

5.1. Porovnanie metodiky tvorby hodnotených klinických guidelines

V literárnej rešerši bolo identifikovaných 10 klinických guidelines pre manažment a liečbu osteoartrózy, pričom sa spravidla jednalo o všeobecné guidelines, bez sekcií alebo špecifických častí zdôrazňujúcich základné princípy individualizácie liečby u geriatrických pacientov.

Z identifikovaných 10 guidelines se jednalo o tri dokumenty vydané medzinárodnou expertnou skupinou EULAR (angl. evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis, evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis a evidence based recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis), a to v rokoch 2005 až 2013, ktoré se jednotlivo zameriavajú na manažment OA bedra, ruky a kolena a bedra zároveň. Spoločne teda de facto tvoria jeden guideline, rešpektovaný v medzinárodnom meradle. Obdobne OARSI guidelines boli publikované v troch oddelených dokumentoch v roku 2007, 2008 a 2010, a to so zameraním na terapiu kolena a bedra. Tieto dokumenty spoločne tvoria jeden medzinárodný guideline. Ostatné klinické odporúčania – z medzinárodných NICE, z národných odporúčaní RACGP, DGOOC, ACR a ČRS- boli zatiaľ publikované iba v jednej verzii. Medzinárodný guideline NICE bol jediný updatovaný - pôvodné vydanie z roku 2008 bolo prepracované v upravenej verzii v roku 2014. Posledným rokom publikácie identifikovaných guidelineových odporúčaní bol teda rok 2014.

1 guideline se zameral na manažment osteoartrózy kolena, 1 na manažment OA ruky, 2 na manažment OA bedra – ďalšie boli kombinované a 4 na celkový manažment osteoartrózy. Väčšina klinických odporúčaných postupov mala definované ciele liečby okrem ČRS a DGOOC a väčšina bola vypracovaná multidisciplinárnymi tímami, v prípade ČRS a DGOOC nemožno hovoriť o multidisciplinárnom tíme, pretože o tom nie sú dostupné údaje. V 2 odporúčaných postupoch bol v multidisciplinárnej expertnej komisii prítomný aspoň 1 geriatier (do roku 2008) – v roku 2014 už v rámci NICE guidelineu geriatier nebol súčasťou tímu. 2 odporúčené postupy neuvádzajú, či boli

vytvorené na základe konsensu expertnej skupiny (nemecký a český). Multidisciplinárne tímy účastniace sa tvorby odporúčaných postupov boli spravidla početné (od 13 do 24 expertov) a zahŕňali rôzne odbornosti (viď. Tab. 1), ako napr. reumatológovia, klinickí epidemiológovia, atď. V žiadnom z tímov nebol prítomný klinický farmaceut. Všetky odporúčané postupy diskutujú i nefarmakologické prístupy liečby a dopad väčšiny guidelines je nadnárodný, okrem austrálskeho, českého a nemeckého. Ani jeden z klinických odporúčaných postupov nemá uvedené napr. dávkovanie vo vzťahu ku špecifikám geriatrickej liečby, akými sú dávky liečiv vo vzťahu k multimorbidite, polyfarmakoterapii alebo častému výskytu geriatrických syndrómov. V niektorých postupoch sa napr. uvádza, že sa má dbať na zvýšenú opatrnosť pri indikácii liečiv vo vzťahu k seniorom (väčšina z nich) s ohľadom na vyšší výskyt rizikových faktorov vedúcich k častým poliekovým reakciám.

Porovnanie metodických postupov pri tvorbe jednotlivých klinických odporúčaní uvádza tabuľka 1 na nasledujúcej strane.

Tabuľka 1 – Porovnanie metodiky tvorby a obsahu jednotlivých klinických guidelines

	Rok publikácie (update)	Zameranie dokumentu	Ciele definované	Multidisciplinárna komisia autorov/prítomnosť geriatra	Počet expertov (zloženie tímu)	Nefarmakologické stratégie zahrnuté	Nadnárodný rozmer
EULAR	2005	manažment OA bedra	áno	áno / 0	23 (18 reumatológov, 4 ortopedickí chirurgovia a epidemiológ)	áno	áno
EULAR	2007	manažment OA ruky	áno	áno / 0	21 (16 reumatológov, fyziater, expert z EBM, ortopedický chirurg a dvaja AHP*)	áno	áno
EULAR	2013	nefarmakologický manažment OA kolena a bedra	áno	áno / NA	21 (psychológ, všeobecný lekár, reumatológovia, zdravotné sestry, fyzioterapeuti, ortopedickí chirurgovia, nutričný špecialista, klinický epidemiológ a pacienti, fyzioterapeut)	áno	áno
NICE	2008 (2014)	celkový manažment OA	áno	áno / v roku 2008 áno ale v update 2014 nie	25 (reumatológovia, všeobecný lekár, geriatier, zdravotná sestra, epidemiológ, farmaceut, lekár – akupunkturista, podiatler, rádiológ, zdravotnícky ekómóm)	áno	áno
OARSI	2008	manažment OA kolena a bedra	áno	áno / 0	16 (11 reumatológov, 2 EBM experti, ortopéd, 2 všeobecní lekári)	áno	áno
OARSI	2014	manažment OA kolena	áno	áno / 0	13 (všeobecní lekári, reumatológovia, experti na rehabilitáciu, fyzioterapiu a EBM)	áno	Áno
ACR	2012	celkový manažment OA	áno	áno / áno	15 (všeobecní lekári, geriatry, fyziatri, ortopedickí chirurgovia)	áno	Nie

	Rok publikácie (update)	Zameranie dokumentu	Ciele definované	Multidisciplinárna komisia autorov/prítomnosť geriatra	Počet expertov (zloženie tímu)	Nefarmakologické stratégie zahrnuté	Nadnárodný rozmer
RACGP	2009	celkový manažment OA	áno	áno / 0	14 (4 reumatológovia, 3 všeobecní lekári, zdravotná sestra a neklinické profesie)	áno	nie
ČRS	2012	celkový manažment OA	nie	NA / NA	NA (uvedený iba hlavný autor)	áno	nie
DGOOC	2009	manažment OA bedra	nie	NA / NA	NA	áno	nie

DGOOC vystupuje ako skratka pre autorov nemeckého, a RACGP pre autorov austrálskeho odporúčaného postupu EBM = evidence based medicine

* AHP = z angl. allied health professions, ostatné zdravotnícke povolania

0 v tabuľke znamená, že odborník z odboru geriatra v tíme nefiguruje, a NA znamená, že je informácia nedostupná

Tabuľka 2 - Porovnanie odporúčaní jednotlivých klinických guidelín týkajúcich sa voľby/indikácie základných farmakoterapeutických stratégií v liečbe OA

	EULAR	OARSI	NICE	ACR	ČRS	DGOOC	RACGP
Paracetamol	prvá voľba u slabej až stredne silnej bolesti u OA ruky a bedra – max. 4 g / denne*	slabá až stredne silná bolesť (1. voľba)	OA kolena, bedra a ruky (1.voľba)	v rámci iníciaľneho manažmentu OA kolena	slabá až stredne silná bolesť pri OA pričom po 6 mesiacoch sa liečba prehodnocuje	slabá až stredne silná bolesť	OA kolena a bedra (1. voľba) max. 4 g / denne
NSA p.o.	OA ruky a bedra – po neúspechu paracetamolu	krátkodobá liečba, u zvýš. GI rizika NSA + PPI (misoprostol) alebo COX-2 inhibítory	OA kolena a ruky napr. po neúčinnosti paracetamolu /lokálnych NSA	OA ruky, v rámci iníciaľneho manažmentu OA kolena	krátkodobá liečba bolesti (u seniorov až po neúspechu paracetamolu)	bolestivá gonartróza, pre koxartrózu preferenčne COX-2 inhibítory	krátkodobá liečba OA kolena a bedra
NSA lokálne liekové formy	OA ruky (najmä slabá až stredne silná bolesť)	OA kolena	OA kolena a ruky	OA ruky, v rámci iníciaľneho manažmentu OA kolena	malé kĺby ruky a kolenný kĺb	žiadne odporúčania	krátkodobá OA kolena
Glukokortikoidy i.a.	flare štádia OA ruky (najmä u OA trapeziometakarpálneho kĺbu)	stredne silná až silná bolesť pri OA kolena a bedra	stredne silná až silná bolesť	OA kolena (po neúspechu paracetamolu, NSA, a/alebo SYSADOA) OA bedra (po neúspechu paracetamolu, NSA či tramadolu)	exacerbácie spojené najmä so zápalom pri gonartróze a rhizartróze	koxartróza (v súlade s ACR odporúčaniami)	krátkodobá liečba kolena a bedra

	EULAR	OARSI	NICE	ACR	ČRS	DGOOC	RACGP
Glukosamin	OA ruky a bedra (malý symptomatický efekt – ako iné SYSADOA)	možný symptomatický efekt u OA kolena*	neodporúča sa	neodporúča sa v rámci manažmentu OA kolena a bedra	bolestivá gonartróza	koxartróza	žiadne odporúčania
Chondroitínsulfát	OA ruky a bedra (malý symptomatický efekt – ako iné SYSADOA)	možný symptomatický efekt u OA kolena*	neodporúča sa	neodporúča sa v rámci manažmentu OA kolena a bedra	žiadne odporúčania	koxartróza	žiadne odporúčania
Metamizol	žiadne odporúčania	žiadne odporúčania	žiadne odporúčania	žiadne odporúčania	žiadne odporúčania	len pre akútne (napr. pooperačné) bolesti, pokiaľ sú ostatné možnosti KI u koxartrózy	žiadne odporúčania
Opioidy	žiadne odporúčania*	refraktérna bolesť u OA kolena a bedra (po zlyhaní / KI iných liečiv)	po neúspechu paracetamolu a lokálnych NSA	osteoartróza ruky a kolena – napr. tramadol	po neúspechu paracetamolu a lokálnych NSA	pri silných bolestiach (platí aj pre silné opioidy)	stredne silná až silná bolesť (OA kolena a bedra) platí aj pre silné opioidy
Kyselina hyaluronová i.a.	OA ruky a bedra (malý symptomatický efekt – ako iné SYSADOA)	OA kolena a bedra	neodporúča sa	OA trapeziometakarpálneho kĺbu	Bolestivá OA kolena, ak zlyhala, či je KI liečba NSA	koxartróza	OA kolena

* Sila tohto odporúčania pre OA ruky je 87 (95% CI, 78 až 96) aj napriek tomu, že väčšina štúdií pochádzala od pacientov z OA kolena a bedra.

** účinnosť a bezpečnosť (z krátkodobého i dlhodobého hľadiska) musí byť stanovená. [9]

flare = štádium bolestivej dekompenzácie OA [2]

i.a. = intraartikulárne podanie

5.2. Porovnanie farmakoterapeutických stratégií podľa hodnotených odporúčaných postupov

Tabuľka 2 uvádza porovnanie odporúčaní jednotlivých klinických guidelines týkajúcich sa voľby/indikácie základných farmakoterapeutických stratégií v liečbe OA. Odporúčané postupy sú vo väčšine základných farmakoterapeutických stratégií prevažne v zhode – najviac u liečiv/liekových skupín, kde je dostatok dôkazov o účinnosti a bezpečnosti (napr. paracetamol, systémové NSA) a menej potom napr. u liečiv zo skupiny SYSADOA, metamizolu, apod.

Paracetamol je u všetkých revidovaných postupov považovaný za iniciačnú a najviac bezpečnú liečbu, ktorá má však dokumentovanú účinnosť predovšetkým u slabej respektíve stredne silnej osteoartritickej bolesti, ako druhá voľba potom skôr v rámci v liekových kombináciách. Väčšina postupov, ako uvádza Tabuľka 2, teda hovorí o paracetamole ako o 1. voľbe pre liečbu OA akejkoľvek lokalizácie pre iniciálny manažment OA, paracetamol je indikovaný najmä u slabej až stredne silnej bolesti.

Oproti tomu, systémové NSA sú odporúčané väčšinou guidelineov (pre známe riziká systémových nežiadúcich účinkov, hlavne pri chronickej liečbe) až pri nedostatočnej účinnosti paracetamolu a ako krátkodobá liečba (viz. ČRS, OARSI, RAGP). Naopak, ACR klinické odporúčania uvádzajú systémové NSA ako farmakoterapeutickú stratégiu voľby v inciálnom manažmente OA kolena a dokonca niektoré guidelines uvádzajú potrebu náhrady NSA u rizikových pacientov z hľadiska gastrotoxicity COX-2 inhibítormi, i napriek v dnešnej dobe veľmi známym kardiovaskulárnym rizikám, ktoré limitovali ich použitie. Je to dané skôr tým, že guideliney boli tvorené ešte v dobe, kedy COX-2 inhibítory boli považované za bezpečnejšie z hľadiska gastrotoxicity než NSA pri systémovom podaní, a kedy ešte nedošlo k ich významnému ústupu v preskripcii. Keďže posledný guideline bol vydaný v roku 2014 a zatiaľ neexistuje novší, možno v oblasti odporúčaných postupov očakávať významné zmeny.

Nesteroidné antiflogistiká (napr. diklofenak, ketoprofen, indometacin, naproxen, a iné) v rôznych, napr. lokálnych liekových formách sú neodmysliteľnou súčasťou liečby OA. S výhodou sa používajú u pacientov, ktorých nechceme vystaviť systémovým účinkom – napr. u geriatrických pacientov a to pri zachovanej analgetickej aktivite.[126] Na veľkosť účinku (potlačenie zápalu, bolesti, stuhnutosti) majú význam typ liečiva a jeho koncentrácia v tkanive napr. v synoviu, šľachách, svaloch a tiež napríklad technologické spracovanie. [126] Lokálne NSA sú odporúčané pre slabú až stredne silnú bolesť všetkými guidelines, ktoré sa zaoberajú manažmentom OA kolena. NICE, ACR aj Česká revmatologická spoločnosť ich odporúčajú pre malé kĺby rúk a pre kolenný kĺb, EULAR pre osteoartrózu ručných kĺbov a OARSI v manažmente gonartrózy. Austrálsky odporúčaný postup ich ako jediný odporúča aj pre koxartrózu, a to krátkodobo. Expertný panel ACR uvádza, že u pacientov nad 75 rokov sa majú preferenčne použiť lokálne NSA pred systémovými pre významne vyššie riziko systémových nežiadúcich účinkov (podrobnejšie viď nasledujúca kapitola 5.3.). [7]

Napriek tomu, že v niektorých krajinách sa metamizol v tejto indikácii používa – napr. Česká republika, Nemecko atď., sledované odporúčané postupy toto liečivo, s výnimkou nemeckého, ani nespomínajú.

Ani jeden súčasný guideline neodporúča liečbu opioidmi ako prvú voľbu [85] napr. pre časté, i keď nie život ohrozujúce nežiadúce účinky. O vyššej rizikovosti môžeme hovoriť napr. v populácii seniorov, ale aj u iných kde potenciálne hrozia pády, liekové interakcie a pod. U osteoartrózy vo všetkých lokalizáciách môže byť podľa ACR nasadený tramadol, pre ostatné opioidy odporúčania neposkytujú – v prípade OA ruky sú potom dokonca neodporúčané. Touto problematikou sa zaoberajú aj iné spoločnosti ako napr. „American Pain Society či American Academy of Pain Medicine“ presadzujúce užitie opioidov v manažmente chronických nenádorových bolestí. Opioidné analgetiká (s alebo bez paracetamolu) možno predpísať po neúčinnosti (príp. pri kontraindikácii, netolerovaní) NSA, COX-2 inhibítorov – NICE, EULAR (OA bedra), OARSI (OA kolena a bedra), bežných analgetík a ak je chirurgická náhrada kĺbu oddialená či kontraindikovaná – RACGP. Vo všetkých guidelines sa o tom uvažuje pri aspoň stredne

silnej bolesti. Len v 2 klinických postupoch (RACGP a NICE) sa špecificky uvádza potreba bližšie monitorovať nežiadúce účinky v geriatrickej populácii.

U liečiv zo skupiny SYSADOA je opatrnosť vidno napr. zo strany odporúčaní OARSI, ale i EULARu, kde autori komentujú potenciálny štruktúru modifikujúci aj symptomatický efekt, avšak ťažko sa odhaduje, pre ktorú skupinu pacientov sú vhodné – na rozdiel od guidelineu NICE, ktorý neodporúča deriváty glukosaminu či chondroitínsulfát. Ďalšou otázkou je ich nákladová efektivita, kvalita a čistota daného prípravku ako lieku alebo doplnku stravy. Pre OA kolena a bedra ich neodporúča ani ACR (ostatným liečivám z tejto skupiny nevenujú pozornosť). Bez ohľadu na štádium OA ich autori DGOOC odporúčajú pre úľavu od symptómov u koxartrózy [47], zatiaľčo austrálsky tím konštatoval, že úloha glukosamínových preparátov a to vo vzťahu k dávke, dávkovaciemu intervalu, forme (hydrochlorid alebo sulfáty) je nejasná vďaka nekonzistentnosti evidencie. Je preto na lekároch, či a ako podajú príslušné informácie pacientom, vrátane informácie, že môžu ovplyvňovať hladinu glukózy v krvi, (GS) alebo že môžu zvyšovať riziko krvácania (CS) a to najmä u pacientov, ktorí majú napr. antikoagulačnú liečbu. [61]

Hyaluronan určený pre podanie do kĺbu patrí medzi SYSADOA – také preňho platí, že zatiaľ nieje definovaná vhodná cieľová skupina pacientov. Rozdiel medzi klinickými účinkami intraartikulárne podaného hyaluronanu a kortikosteroidov sledovala napr. štúdia z roku 2010. [121] Oba stratégie sa ukazovali ako približne rovnocenné v zmysle tlmenia zápalu a bolesti, čo je v súlade i s ďalšími zdrojmi. Jeho štruktúru modifikujúci efekt ale nieje dostatočne podložený – ako uvádza EULAR i nemecký odporúčaný postup. Oproti glukokortikoidom má síce neskorší nástup účinku avšak účinok je prolongovaný a môže sa s výhodou použiť u OA kolena a bedra – všetky guidelines okrem NICE, ktorý ho ako jediný neodporúča. U pacientov nad 75 rokov odporúča panel expertov ACR v odôvodnených prípadoch aplikovať do napr. trapeziometakarpálneho kĺbu hyaluronan (alternatívne perorálne duloxetín, tramadol), avšak pre bedrový a kolenný kĺb je to už nejednoznačné. [7] Situáciu okolo hyaluronanu

d'alej komplikuje fakt, že jednotlivé štúdie boli s rôznymi preparátmi, ktoré sa môžu vzájomne aj značne líšiť, čo potom komplikuje formuláciu odporúčania. [61]

Podľa autorov ACR možno aplikovať glukokortikoidy do kolena a bedrového kĺbu, avšak až po neúspechu bezpečnejších alternatív (Tab 2), čo je v súlade s nemeckým postupom pre koxartrózu. Oba sa zhodujú natom, že by to mali byť 4 vpichy do roka na 1 kĺb. [47] V dlhodobom manažmente prevaha benefitu nad rizikami už nieje taká jednoznačná ako v krátkodobom používaní. [47] Krátkodobo ich preto odporúča (stupňom – dobrá evidencia) aj austrálsky odporúčaný postup. EULAR i ČRS sa zhodujú na tom, že by mali byť rezervované pre akútne bolestivé dekompenzácie, ktoré trvajú u pacientov individuálne rôzne dlho. Podľa OARSI majú byť zvažované najmä u pacientov so stredne silnou až silnou bolesťou, ktorí nereagovali na NSA a bežné analgetiká 1.vol'by a taktiež u pacientov so známkami lokálneho zápalu. Aj z odporúčania NICE vyplýva, že môžu byť pridané k aktuálnej liečbe na úľavu od stredne silnej až silnej bolesti. Táto formulácia z roku 2008 sa nezmenila a je aj v aktualizovanom klinickom postupe.

5.3 Zdokumentovanie účinnosti a bezpečnosti jednotlivých farmakoterapeutických stratégií pre liečbu OA podľa jednotlivých guidelines

5.3.1 Paracetamol v liečbe OA

Paracetamol (acetaminofen) je antipyretikum a analgetikum s centrálnym a periférnym účinkom, ktoré sa pri rešpektovaní kontraindikácií môže použiť u rôznych vekových skupín pacientov. Používa sa na zvládnutie akútnych i chronických bolestí v širokej klinickej praxi, pretože je často považované za bezpečnejšie liečivo ako tradičné NSA (nesteroidné antiflogistiká, z angl. „nonsteroidal anti-inflammatory drugs“). [22]

Z pohľadu hlavných medzinárodných klinických odporúčaní býva často prvou voľbou u miernej až stredne silnej bolesti, najmä vďaka svojej relatívnej bezpečnosti a účinnosti. Ďalšou výhodou je napr. nízka cena. Pri tvorbe klinických odporúčaní, v ktorých sa paracetamol objavuje ako liek 1. voľby skôr na slabú, maximálne stredne silnú bolesť, sa spravidla brala v úvahu Cochranská systematická review z roku 2006 [23], ktorá preukázala jeho účinok vo vzťahu k placebo, ale zistilo sa iba malé zníženie bolesti (standardised mean difference, SMD = 0.13; 95%CI (-0.22 - -0.04), p = 0.05) [61]. V metaanalýze [25] (N=1712 pacientov) bola stanovená veľkosť účinku ES = 0.21 95%CI (0,02 - 0,41), p = 0.05), čím sa potvrdil účinok na bolesť u OA, aj keď s relatívne málo vyjadreným klinickým efektom. Terapeutická hodnota liečiva súvisí aj s jeho bezpečnosťou, a to najmä v geriatrickej populácii, kde sú nežiadúce účinky zaznamenávané so 4-7 krát vyššou prevalenciou. [30]

Rozsiahle observačné štúdie naznačujú kontroverzné výsledky, pretože RR (relatívne riziko) pre výskyt akútnych cerebrálnych a kardiovaskulárnych príhod sa pohybuje od 0.84; 95%CI (0.74 - 0.95) [27] až po 1.68; 95%CI (1.10 -2.58), p = 0.05 [26]

Nesignifikantnú asociáciu s týmito nežiadúcimi účinkami preukázala i recentná štúdia prípadov a kontrol odhadnutím pomeru šancí (OR, odds ratio) na 1.22; 95%CI (0.96 - 1.55), $p = 0.05$ u 10 301 pacientov, [28] čím sa potvrdzujú názory na bezpečnosť paracetamolu vo vzťahu k akútnym cerebrálnym a srdcovo-cievny komplikáciám.

Dôležitú subkapitolu celkovej tolerovateľnosti paracetamolu predstavujú gastrointestinálne nežiadúce účinky. Ich prevalencia bola hodnotená v systematickej review [29] so zistením nízkeho relatívneho rizika $RR = 1.3$; 95%CI (1.1 – 1.5), $p = 0.05$. Pri dávkach nad 2,0 g/deň bolo ale potom RR významne vyššie a to $RR=3.6$; 95% CI (2.6 – 5.1), $p = 0.05$. Podľa nástroja STOPP [40] a ani podľa recentného updatu Beersových kritérií z r. 2015 [41] sa rozhodne nejedná o potenciálne nevhodné liečivo pre geriatrických pacientov. V prípade seniorskej krehkosti bola zistená znížená clearance jedného z hlavných metabolitov – glukuronidovaného paracetamolu oproti seniorom, kde nebola preukázaná starecká krehkosť, respektíve podstatne znížená clearance oproti mladým probandom (priemerný vek 26 rokov). Clearance paracetamol-sulfátu bol zachovaný aj v prípade krehkých geriatrických pacientov [42]. Ten však predstavuje len 30 % z podanej p.o. dávky oproti 55% glukuronidu [43]. Nezanedbateľné sú taktiež data z rozsiahlej retrospektívnej kohortovej štúdie [44], ktoré preukázali na dávke závislé riziko hospitalizácie pre gastrointestinálne komplikácie. Pri dávke viac ako 3,0 g/den bola odhadnutá miera rizika vyjadrená ako HR (hazard ratio) = 1.20; 95%CI (1.03 - 1.40), $p = 0.05$ v porovnaní s dávkou 3,0 a menej gramov paracetamolu na deň. Jednalo sa o pacientov neužívajúcich inhibítory protónovej pumpy (IPP) a všetci boli starší ako 65 rokov.

V prípade seniorov bez krehkosti existuje len značne obmedzené množstvo dôkazov o tom, že majú vyššiu pravdepodobnosť výskytu paracetamolom-indukovanej hepatotoxicity. Pokiaľ je ale u pacientov znížená konjugačná fáza metabolizmu, vyskytne sa táto hepatotoxicita s vyššou pravdepodobnosťou. [80]

5.3.2 Systémové nesteroidné antiflogistiká v liečbe osteoartrózy

Systémové NSA majú v liečbe OA oproti paracetamolu svoje výhody aj nevýhody. Stále sú to veľmi často používané liečivá, ktoré u pacientov preukazateľne znižujú bolesť a tlmia zápal, a to pri rôznych reumatologických chorobách. Okrem analgetického účinku možno očakávať u pacientov zlepšenie funkcie kĺbu a skrátenie rannej stuhnutosti. [2],[24]

Jedná sa buď o inhibítory COX-1 a COX-2 (neselektívne) alebo COX-2 selektívne inhibítory. Konštitutívna forma isoenzýmu (COX-1) má fyziologický význam ako napr. cytoprotektívny vplyv na mukózu žalúdka, význam pre homeostázu krvných doštičiek, na prekrvenie obličiek atď. [50],[51]. Inducibilnú formu isoenzýmu (COX-2) v rámci zápalu generujú mastocyty, synovium, makrofágy [51] event. ďalšie bunky podľa aktuálneho poškodenia tkaniva. S určitým zjednodušením by sa teda dalo povedať, že COX-1 inhibítory môžu spôsobovať gastrointestinálne nežiadúce účinky (približne 2-krát viac ako COX-2 selektívne) [52] a COX-2 inhibítory môžu spôsobovať napr. kardiovaskulárne komplikácie, hlavne v populácii seniorov. U COX-2 inhibítorov bola v súčasnej dobe taktiež preukázaná určitá gastrotoxicita. Ďalšou nevýhodou COX-2 inhibítorov je, že môžu mať protrombotický účinok, daný dysbalanciou medzi pro- a antitrombotickými mediátormi [62]. Reálny výskyt nežiadúcich príhod je podmienený samozrejme aj prítomnosťou kumulatívnych rizikových faktorov (ako napr. vyšší vek).

Klinická účinnosť NSA bola potvrdená v meta-analýze [53], kde sa zistilo priemerné zníženie bolesti charakterizovanej pomocou West Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) o -18 bodov versus -19 bodov pre silné opioidy. Výsledky teda naznačujú ich porovnateľnú účinnosť na WOMAC subškále bolesti (v rozmedzí 0-100) s terapiou opioidmi. Podľa meta-analýzy Bjordala [55] bola veľkosť účinku pre bolesť pri užití NSA $ES = 0.29$; 95%CI (0.22- 0.35), $p < 0.05$. V prípade selektívnych COX-2 inhibítorov bolo ES pre celú skupinu liečiv = 0.44; 95% CI (0.33- 0.55), $p = 0.05$ [57]. Táto štúdia potvrdila vyššiu účinnosť rofekoxibu $ES = 0.68$ a etorikoxibu, $ES = 0.73$ oproti celekoxibu $ES = 0.26$ a valdekoxibu $ES = 0.16$.

V odporúčaní, ktoré nesú mladšie ako vydanie z r. 2014, sa stále odporúčaná denná dávka rofekoxibu pohybuje na úrovni 12,5 mg prípadne 25 mg/deň.

Pri konkretizácii ES nesteroidných antirevmatik je potrebné dodať, že klesá v čase [54], čo znamená, že po niekoľkých mesiacoch sa môže zmeniť pomer prínosu a rizika. Je na mieste zvážiť dlhodobé podávanie NSA najmä u pacientov so vstupným gastrointestinálnym rizikom (vek nad 70 rokov, pozitivita na *Helicobacter pylori*, krvácanie v anamnéze). [56] U takýchto pacientov uvádza Česká reumatologická spoločnosť odporúčanie podávať COX-2 selektívne inhibítory spolu s inhibítorom protónovej pumpy. [46] Podľa nemeckého a austrálskeho odporúčania je vhodné indikovať NSA po starostlivom zvážení individuálneho rizika. [47]

5.3.2.1 RACGP odporúčania pre použitie systémových NSA u OA

Austrálsky guideline odporúča liečbu NSA alebo COX-2 inhibítormi pre osteoartrózu kolena a bedra po nedostatočnom efekte nefarmakologických možností resp. pri neúčinnosti analgetík 1. voľby. (odporúčanie v stupni „B“). Pokiaľ sa jedná o pacienta v staršom veku, príp. iného rizikového pacienta je potrebné monitorovať tlak krvi a renálne funkcie [61]. Platí, že pri vyššom vstupnom riziku (t.j. napr. u geriatrických pacientov) sa nasadzuje tradičné NSA spolu s IPP alebo COX-2 inhibítor.

V roku 2006 bola publikovaná veľká multicentrická štúdia, [97] ktorá hodnotila nielen účinnosť, ale predovšetkým gastrointestinálnu rizikovosť tradičných NSA (diklofenak 50 mg / 2x denne a naproxen 500 mg / 2x denne) v porovnaní s celekoxibom (100 mg alebo 200 mg / 2x denne). Výsledky potvrdzujú porovnateľnú veľkosť účinku, avšak podstatne vyššiu incidenciu vredových komplikácií v skupine NSA (0.8/100 pacientov) oproti skupine celekoxibu (0.1 /100 pacientov) OR = 7.02; 95%CI (1.46–33.80), p = 0.08. [97]. K rovnakým záverom – porovnateľný účinok neselektívnych NSA a COX-2 selektívnych inhibítorov došla aj systematická review z roku 2008 [98]

5.3.2.2 NICE odporúčania pre použitie systémových NSA u OA

Pri liečbe systémovými NSA platí, že prvou voľbou je tradičné NSA alebo COX-2 inhibítor okrem etorikoxibu, v opačnom prípade sa pridáva inhibítor protónovej pumpy. [62] Rozhodovanie medzi tradičným NSA a COX-2 inhibítorom je ovplyvňované hlavne tým, že majú rôzne nežiadúce účinky a podľa tohoto guidelineu, porovnateľnú analgetickú aktivitu. [62].

Mnohé štúdie zahrnuté v evidencii, porovnávali efekt liečiv vo vzťahu ku konkrétnym výstupom (bolesť, stuhnutosť, funkcia, nežiadúce účinky) medzi sebou a versus placebo. V rámci všetkých spomínaných výstupov bola preukazaná nadradenosť oboch skupín liečiv (NSA a COX-2 inhibítorov) oproti placebo. Napr. v štúdiu [63] s 1061 pacientmi dosiahol celekoxib 100 mg / deň významnejšie zníženie WOMAC bolesti ako 2000 mg /deň naproxenu. V randomizovanej dvojite zaslepenej štúdiu [64] sa sledovalo zlepšenie WOMAC OA indexu po 15 dňoch liečby celekoxibom 100 mg 2x denne a dexibuprofenom 400 mg 2x denne. Pre pacientov s koxartrózou mali liečivá porovnateľný bezpečnostný profil aj veľkosti účinkov. V štúdiách zameraných na OA kolena a bedra sa prekvapivo zistil vyšší výskyt GIT NÚ (gastrointestinálnych nežiadúcich účinkov) po COX-2 inhibítoroch oproti tradičným NSA aj oproti placebo. V prípade OA ruky bola identifikovaná jedna multicentrická štúdia z roku 2004 [65], ktorej výsledky podporujú tvrdenie, že lumirakoxib 200 mg alebo 400 mg má menej GIT NÚ (napr. gastroduodenálne ulcerácie) ako tradičné NSA ibuprofen. Kardiovaskulárne NÚ boli v tejto štúdiu menej časté u lumirakoxibu než u skupiny placebo.

5.3.2.3 ACR odporúčania pre použitie systémových NSA u OA

V prípade pacientov s GIT vredovou chorobou bez krvácania za posledný rok odporúča expertný panel ACR použitie COX-2 selektívneho NSA alebo tradičného NSA spolu s gastroprotektívnym agens (IPP, inhibítor protónovej pumpy). V opačnom prípade (krvácanie za posledný rok a za predpokladu, že lekár trvá na NSA), je podľa guidelineu vhodné nasadiť COX-2 selektívne liečivo spolu s IPP. [7] Keďže liečba osteoartrózy je dlhodobá záležitosť, posledný spomínaný princíp je výhodný aj z hľadiska nákladovej

efektivity. Podobné odporúčania vyplývajú aj z ostatných guidelines. Kombinácia NSA s IPP je odporúčaná aj u pacientov s nízkodávkovým (≤ 325 mg) režimom aspirínu. V tomto prípade je podľa expertného panelu vhodné použiť iné NSA ako ibuprofén. [7] Jedná sa totiž o farmakodynamickú interakciu, ktorá môže znížiť kardioprotektívny účinok acetylsalicylovej kyseliny. [81],[82]

Ako už bolo uvedené, pri liečbe - napr. NSA je dôležitá celková doba, po ktorú sa liečivá podávajú. Prídlhé používanie NSA vedie k nárastu degeneratívnej artritídy, ale v konečnom dôsledku aj k zvýšenému počtu chirurgických zákrokov akými sú totálne náhrady bedrových, či kolenných kĺbov a chirurgických liečebných výkonov v oblasti chrbtice [127]. Deje sa tak preto, lebo táto skupina liečiv z dlhodobého hľadiska chrupavku poškodzuje až spôsobuje jej rozpad. [127] V tomto zmysle sa hovorí o akcelerácii osteoartrózy prípadne ju teda NSA sami navodia. NSA môžu v rôznej miere zhoršovať prirodzenú schopnosť chondrocytov reparovať poškodenú extracelulárnu matrix. [127]

NSA sú u OA druhá voľba, no radšej by mali byť systémovo podávané u iritovanej OA (u akútneho stavu so známami edematózneho, začervenaného kĺbu, kde prebieha zápal). Aj tieto spomínané negatívne dopady majú potom vyšší význam u geriatrických pacientov. Nie všetky NSA ale musia byť z tohto hľadiska rizikové – u naproxénu a diklofenaku sa totiž do 2 rokov radiografická akcelerácia OA nepotvrdila – napr. u indometacínu už áno. [128]

5.3.3 Metamizol v liečbe osteoartrózy

Pyrazolónový derivát metamizol je neopioidné analgetikum s miernymi antipyretickými a spazmolytickými vlastnosťami [71], ktoré možno použiť u bolestí kolikovitých, postoperačných, nádorových [74], u migrén [66] alebo napr. v urológii na relaxáciu steny močového mechúra [72]. Spolu s paracetamolom sa v niektorých krajinách, napr. v Nemecku rutinne používa u myofasciálnej bolesti.[75] Niektorí autori [79] ho radia do kategórie NSAID (nonsteroidal antiinflammatory drug).

Mechanizmus analgetického účinku spočíva pravdepodobne v inhibícii COX-3 a aktivácii kanabinoidného a opioidného systému, [77] pričom inhibuje aj COX-2 izoformu enzýmu. [78] Metamizol (dipyrone) sa bežne používa v mnohých európskych krajinách.[66] Naproti tomu, v krajinách ako USA, Veľká británia, Švédsko alebo India bolo v rámci rozhodnutia regulačných autorít jeho používanie zakázané kvôli názoru, že riziko agranulocytózy prevyšuje benefit [67], [68], [69], [70]. Ako je vidieť na kazuistikách uvedených v tejto práci jedná sa o závažný nežiadúci účinok, no pravdepodobne vzácny [72]. Medzinárodná diskusia ohľadom celkovej bezpečnosti metamizolu nie je jednoznačne uzatvorená, napriek tomu v niektorých krajinách napr. v Nemecku došlo v posledných rokoch k zvyšovaniu jeho preskripcie. [72] V dnešnej dobe nieje dostatok adekvátne veľkých a kvalitných štúdií, ktoré odhadujú bezpečnosť metamizolu pri strednodobom a dlhodobom užívaní. [66]

V roku 2014 bola publikovaná španielska case-report štúdia (v Španielsku patrí metamizol k analgetikám prvej línie), [71] popisujúca pacienta s akútnym zlyhaním obličiek na podklade imunoalergickej intersticiálnej nefritídy s trombocytopéniou po podaní metamizolu. Ďalšia práca, publikovaná o rok neskôr [72] popisuje 5 pacientov (priemerný vek 30 rokov), u ktorých sa agranulocytóza manifestovala tonsilitídou. Iné sledovanie zistilo, že pacienti používali metamizol priemerne 16.8 dní (4-28) v priemernej dávke 1500 mg pro die (625 až 2000). Autori štúdie taktiež odporúčajú starostlivé zváženie nasadenia tohto liečiva v dlhodobom manažmente, s prípadným pravidelným monitorovaním krvných elementov. U 17-ročného pacienta, ktorý užíval 3 týždne kombináciu metamizol a tilidín a diklofenak sa rozvinula závažná neutropénia a zvýšený výskyt nezrelých granulocytov. Biopsiou kostnej drene a vylúčením iných príčin sa potvrdila liekmi vyvolaná agranulocytóza [73]. Berlínska štúdia prípadov a kontrol [74] odhadla celkovú incidenciu MIA (metamizolom indukovanej agranulocytózy) na 0.96; 95%CI (0.95-0.97), $p < 0.05$ prípadov na rok na milión pacientov. Priemerná dĺžka užívania bola 6 dní (4-19) a priemerný vek pacientov bol 50 rokov (31-68). Vo všetkých 26 potvrdených MIA prípadoch bola prevedená tzv. „lieková kauzalita“ podľa WHO kritérií.[76]

Tabuľka 3 zahŕňa nájdené prípady- kazuistiky („case reports“) dokumentujúce závažné nežiadúce účinky po podávaní metamizolu vo vyššie uvedených publikovaných prácach [71-74]. Napriek tomu, neexistuje ale jednoznačné stanovisko, či metamizol odporúčiť v terapii OA alebo nie. Z revidovaných guidelines v Tab. 1 a 2 vyplýva, že k odporúčaniam užívať metamizol v dlhodobej liečbe sa zatiaľ klinické guideline stavajú skôr negatívne, pretože iba DGOOC guideline spomína túto účinnú látku a uvádza, že terapiu možno odporučiť „len pre akútne (napr. pooperačné) bolesti, pokiaľ sú ostatné možnosti kontraindikované“.

Pritom v Českej republike viacero pracovísk používa metamizol u pacientov s dobrými renálnymi funkciami v dlhodobej terapii ako liek voľby po paracetamole, pred nasadením opioidov, s pomerne dobrými skúsenosťami v klinickej praxi z hľadiska účinnosti a bezpečnosti tohto terapeutického postupu. Štúdie na väčších kohortách pacientov je potrebné spraviť najmä v štátoch, kde sa metamizol predpisuje častejšie, ako napr. v Českej alebo Slovenskej republike.

Tabuľka 3 Publikované kazuistiky sledujúce riziká pri podávaní metamizolu

AUTOR (KRAJINA)	TYP LITERATÚRY	ČASOPIS / ROK	KLINICKÝ DÔSLEDOK	VÝSLEDOK
Redondo-Pachon, Enríquez, Sirvent (Španielsko)	Case report [71]	Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation/2014	akútne zlyhanie obličiek + trombocytopenia	Súvislosť s metamizolom nejednoznačná
Send, Westermann, Eichhorn et al. (Nemecko)	Case report [72]	HNO Informationen /2015	agranulocytóza a celková slabosť	Štúdia potvrdila toxicitu
Pfersdorff, Spes, Kraus (Nemecko)	Case report [73]	Deutsche medizinische Wochenschrift/2011	agranulocytóza + neutropénia	Štúdia potvrdila toxicitu
Huber, Andersohn, Sarganas et al. (Nemecko)	Case Control Surveillance Study [74]	European Journal of Clinical Pharmacology/2015	agranulocytóza	Štúdia potvrdila toxicitu

5.3.4 Opioidy v liečbe osteoartrózy

Silné alebo slabé opioidy môžu byť vhodné tam, kde liečivá prvej línie majú nedostatočný efekt, resp. sú kontraindikované prípadne netolerované pre nežiadúce účinky. [83] Výber konkrétneho liečiva sa riadi intenzitou bolesti, vekom podmienenými zmenami na úrovni farmakodynamiky a farmakokinetiky, pridruženými chorobami prípadne individuálnou toleranciou k liečivu. [83] Dôležité je tiež trvanie liečby a lokalizácia OA.

Ani jeden súčasný guideline neodporúča liečbu opioidmi ako prvú voľbu. [85] Opioidné analgetiká pritom predstavujú dôležitú liečebnú modalitu pre niektorých pacientov s osteoartrózou a to buď v monoterapii alebo v kombinácii s neopioidnými analgetikami. Takéto kombinácie sa používajú, aby sa mohla znížiť efektívna dávka opioidu. [2] Okrem tlmenia bolesti možno u skupiny pacientov očakávať aj zlepšenie funkcie. [84] Na druhej strane, liečbu často komplikuje nauzea (30 % pacientov), somnolencia (18 %) závrate (20 %) [3],[46] či nutnosť zvyšovania dávok a pod.

5.3.4.1 OARSI odporúčania pre použitie opioidov v liečbe OA

V roku 2014 bola publikovaná systematická prehľadová práca (review), [86] v ktorej boli zahrnuté randomizované kontrolované štúdie s opioidmi okrem tramadolu. (tapentadol, fentanyl, oxykodon, buprenorfin, oxymorfon, kodein, morfin). Perorálne a transdermálne liekové formy sa porovnávali s placebom, resp. so žiadnou intervenciou. Sledované výstupy boli bolesť, funkcia, nežiadúce účinky vo forme relatívneho rizika a potenciál vyvolať liekovú závislosť.

Oproti kontrolnej skupine (placebo) bolo zaznamenané zníženie bolesti SMD = -0.28; 95%CI (-0.35 - -0.20), $p < 0.05$ čo na 100 mm vizuálnej analógovej škále (VAS) znamená 7 mm rozdiel v skóre bolesti medzi placebom a opioidmi. [86] Zlepšenie funkcie kĺbu bolo opäť o čosi väčšie u pacientov liečených opioidmi SMD = -0.26; 95%CI (-0.35 - -0.17), $p < 0.05$, čo na 10 stupňovej WOMAC subškále disability predstavuje rozdiel 0,6 jednotiek medzi opioidmi a placebom. [86] Aj spomínané opioidy

sa medzi sebou môžu líšiť, avšak podľa autorov len veľmi mierne. OARSI napr. konštatuje malý až stredný prínos oxykodonu a malý prínos morfinu pre pacientov s OA kolena a bedra. [86] Odhadovaná veľkosť účinku pre bolesť sa pohybuje v rozmedzí SMD = 0.36; 95% CI (0.26 – 0.47) až 0.51; 95% CI (0.01 – 1.01), $p < 0.05$ pre perorálne liekové formy [86] a 0.22; 95% CI (0.03 – 0.42) až 0.36; 95% CI (0.26 - 0.47), $p < 0.05$ pre transdermálne liekové formy opioidov.

Pravdepodobnosť výskytu nežiadúcich účinkov je v liečenej skupine 2,27 až 2,6-krát vyššia v závislosti na type nežiadúceho účinku. [86] Navyše, prerušenie terapie kvôli nežiadúcim účinkom sa dialo 4-krát častejšie ako v skupine placebo RR=4.05; 95%CI (3.06 - 5.38), $p < 0.05$ a zároveň boli liečení pacienti 3-krát náchylnejší k závažnému nežiadúcemu účinku RR= 3.35; 95%CI (0.83 - 13.56), $p < 0.05$ [86] Obe výsledky relatívnych rizík platili pre perorálne i transdermálne liekové formy.

5.3.4.2 ACR odporúčania pre použitie opioidov v liečbe OA

Podľa American Collegue of Rheumatology majú byť opioidy nasadené v prípade, že prvá voľba liečiv zlyhala a pacient je kontraindikovaný alebo nechce podstúpiť totálnu endoprotézu (TEP) a nedostatočne pôsobia nefarmakologické možnosti. To platí predovšetkým pre osteoartrózu kolena a bedra, nie však pre OA ruky. V rámci inicálneho manžmentu OA ruky je podľa ACR vhodné vyhnúť sa opioidom. Neplatí to však pre tramadol, ten je podobne ako aj v ďalších guidelines vo veľkej väčšine hodnotený a spomínaný samostatne. Tramadol je spolu s paracetamolom, NSA, COX-2 selektívnymi inhibítormi, trolamínsalicylátom a injekciami kortikosteroidov jedna z prvých volieb u osteoartrózy ručných kĺbov. Taktiež je jednou z prvých volieb u osteoartrózy kolena a bedra a to aj u pacientov nad 75 rokov. [7] Liečba inými opioidmi je buď neodporúčaná (OA ruky) alebo nieje dostatok evidencie na formuláciu konkrétneho odporúčania (OA kolena a bedra). [7]

Pri liečbe opioidmi by sa mali brať v úvahu i ďalšie odporúčania ako odporúčania American Pain Society resp. odporúčania American Academy of Pain Medicine pre liečbu opioidnými analgetikmi pri chronickej nenádorovej bolesti. [87]

5.3.4.3 EULAR odporúčania pre použitie opioidov v liečbe OA

Vyššia účinnosť kodeínu u koxartrózy bola potvrdená v štúdií Pelosa a kol. z roku 2000 [88], kde boli výsledky porovnávané s placebom. Veľkosť účinku na bolesť bola ES = 0.78; 95%CI (0.38-1.18), $p < 0.05$ a na zlepšenie funkcie kĺbov ES = 0.78; 95%CI (0.26 – 1.30), $p < 0.05$. Nežiadúce účinky ako obstipácia a somnolencia sú vyjadrené ako RR = 1.43; 95%CI (1.09–1.86), $p < 0.05$. Podľa inej štúdie kombinácia paracetamol a opioidné analgetikum nebola lepšia v zmysle veľkosti účinku ako samotný paracetamol [89], v ďalšej štúdií bola potom táto kombinácia ešte menej účinná ako diklofenak ES = -0.18; 95%CI (-0.33 - -0.04.), $p < 0.05$ [90]

Nezanedbateľne vysoké bolo aj relatívne riziko RR = 14.00; 95%CI (1.86 – 105.16), $p < 0.05$ pre spomínanú kombináciu versus samotný paracetamol pre nežiadúce účinky ako GIT dyskomfort a obstipácia. [9] Menej časté (RR = 5.00; 95%CI (1.48–16.92) $p < 0.05$) boli nežiadúce účinky ospalosť a nauzea [9] a viedli k prerušeniu liečby. Z uvedených príčin sú podľa EULARu opioidné analgetiká vyhradené pre pacientov netolerujúcich prvú líniu liečiv, resp. ak sú lieky prvej voľby kontraindikované alebo neefektívne. Takéto odporúčanie platí pre OA kolena a bedra a je podporované evidenciou typu Ib, t.j. minimálne 1 randomizovaná kontrolovaná štúdia s definovanou kvalitou.

Výhoda opioidov spočíva mimo iné v tom, že umožňujú znížiť dávku NSA, ako bolo potvrdené napr. na štúdií s pacientmi (n=90), ktorých osteoartrotická bolesť bola liečená 1000 mg naproxenu. Minimálna efektívna dávka naproxenu (MEND) bola výrazne nižšia u pacientov, ktorým bol pridaný tramadol, (n=36) než u pacientov s pridaným placebom (n=54), MEND sa stanovila na 221 mg/deň ($p = 0.021$). [91]

5.3.4.4 NICE odporúčania pre použitie opioidov v liečbe OA

Podľa odporučani NICE sú dostupné dôkazy na podporu liečby opioidmi stále nedostatočné, pričom ich toxicita zostáva naďalej znepokojivá a je treba s ňou počítať

hlavne u staršej populácie. [15] Nežiadúce účinky nie sú život ohrozujúce, no často vedú k prerušeniu liečby. Jedná sa o obstipáciu, nauzeu, svrbenie kože, zmätenosť a podobne. Po zvážení rizika a prínosu možno opioidné analgetikum pridať k paracetamolu alebo NSA (prípadne k iným stratégiám) ak sa nimi nedosiahol adekvátny útlm bolesti.[15]

Účinnosť a bezpečnosť opioidov (tramadol 100 mg resp. dextropropoxyfen 100 mg, oba 3-krát denne) sa skúmala v krátkodobej štúdií s 264 pacientami. Symptomatickú úľavu a zlepšenie pri aktivitách bežného života dosiahlo v tramadolovej skupine 71,6 % subjektov ($p=0.01$) a 70,4 % pri chôdzi ($p=0.006$), zatiaľčo u dextropropoxyfenu to bolo 53,2 % a 50,5 %. [92] O niečo vyššiu účinnosť dosiahol tramadol aj pri numerickom hodnotení pomocou VAS (tramadol: zníženie o 48 mm, dextropropoxyfen: o 42 mm, $p=0.12$) [92]. Na druhej strane bolo ale podávanie tramadolu spojené s vyšším výskytom nežiadúcich účinkov.

V metaanalýze z roku 2007 sa veľkosť účinku opioidov hodnotila opäť pomocou VAS, kedy opioidy poskytli väčší benefit ako placebo o veľkosti účinku 10.5 mm (95%CI (7.4 - 13.7), $p < 0.05$).[55] Výhoda opioidov spočíva nielen v znížení bolesti, ale aj v zlepšení funkcie, ako je vidieť napr. na 12- týždňovej dvojito-zaslepanej štúdií s tramadolom. Hodnotili sa titrované dávky tramadolu (ER, extended release) v dávkach 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg. Všetky dávky 1x denne boli účinnejšie ako placebo ($p \leq 0.050$) pre celkový WOMAC index, čiže pre všetky jeho subškály. [93] 200 a 300 mg dávky boli potom signifikantne účinnejšie ako placebo ($p \leq 0.050$) pre výstupy ako intenzita bolesti a funkcia kĺbu. Najvyšší výskyt nežiadúcich účinkov bol pri dávke 400mg, pri nižších dávkach bol tramadol ER dobre tolerovaný. [93]

5.3.4.5 RACGP odporúčania pre použitie opioidov v liečbe OA

Podľa autorov The Royal Australian College of General Practicioners je možné nasadiť silné alebo slabé opioidy pre stredne silnú až silnú bolesť osteoartrózy kolena a bedra, za predpokladu nedostatočného efektu analgetík prvej voľby, NSA, a kde je totálna endoprotéza kontraindikovaná. [61]

Je možné ich použiť, ak pacient na TEP čaká. Dávky sa pritom majú pozvoľna titrovať smerom hore a so zvýšenou opatnosťou u rizikových pacientov – predovšetkým geriatrických. Samozrejmosťou je starostlivé monitorovanie nežiadúcich účinkov. U silných opioidov je opatnosť na mieste, pokiaľ je v anamnéze abúzus alkoholu/drog, alebo suicidálne tendencie. [61]

Dĺžka liečby či už slabými (kodein, propoxyfen, tramadol) alebo silnými (oxykodon, oxymorfon, fentanyl, morfin-sulfát) opioidmi, by podľa niektorých dôkazov nemala presiahnuť 13 týždňov. [61] V tomto období totiž pretrváva benefit liečby nad placebom.

Vo všeobecnosti je nanešťastie úspešnosť tejto liečby limitovaná nežiadúcimi účinkami – nauzea sa vyskytne u 30% pacientov, obštipácia – 23%, závrate – 20%, somnolencia – 18% a zvracanie u 13 % pacientov. [61] [46] Kvôli nežiadúcim účinkom liečbu nedokončilo až 25 % pacientov na silných opioidoch a 19% na slabých, zatiaľčo na placebo to bolo iba 7%. [84]

V prípade tramadolu sa hovorí o malom benefite, ktorý je najvyšší medzi 7 dňami až 3 mesiacmi, a ktorý je najvyšší pri dávke do 400 mg na deň (NNT (number needed to treat) je u tramadolu 6; 95%CI (4 – 9), $p < 0.05$) [94] Nežiadúce účinky sa vyskytujú vo vyššej miere ako po dextropropoxyfene alebo diklofenaku, ale v nižšej ako po pentazocíne. Tramadol má tiež značný interakčný potenciál, podľa RACGP (ale i iných online zdrojov) je potrebné vyhnúť sa serotonergným liečivám na zníženie rizika vzniku serotoninového syndrómu. [61]

U stredne silnej až silnej bolesti možno odporúčiť napr. μ -agonistu oxymorfon ER. 40 a 50 mg dávky spôsobili v 2 týždňovej štúdií okrem zlepšenia funkcie aj signifikantné zlepšenie na WOMAC subškále pre bolesť oproti placebo (SMD = -85.1; $p \leq 0.025$, -108.0; $p \leq 0.001$, -42.5 a pre WOMAC subškálu stuhnutosť SMD =- 40.5; $p \leq 0.001$, -48.1; $p \leq 0.001$ a -17.0 pre placebo). Benefit sa prejavil aj na funkcii. [95]

Na základe metaanalýzy 9 štúdií bol oxymorfon vyhodnotený ako minimálne rovnako bezpečný ako iné opioidy. [100] Za predpokladu individuálne titrovanej dávky je toto liečivo vhodné aj u geriatrických pacientov.

5.3.4.6 ČRS A DGOOC odporúčania pre použitie opioidov liečbe OA

Veľká metaanalýza z 18 randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií stanovila veľkosť účinku opioidov (ako celú skupinu liečiv) na $ES=0.79$ (95%CI (0.98–0.59), $p < 0.05$) pre bolesť a veľkosť účinku $ES=0.31$ (95%CI (0.39–0.24), $p < 0.05$) pre funkciu. Number needed to harm (NNH) bolo stanovené, taktiež v porovnaní s placebom na 6. [84]

Česká reumatologická spoločnosť odporúča slabé opioidy (tramadol, kodein, dihydrokodein) po zlyhaní lokálnych NSA a paracetamolu ako prípadnú alternatívu k p.o. NSA. Cieľovou skupinou by pritom mali byť práve starší pacienti s vyšším gastrointestinálnym resp. kardiovaskulárnym rizikom. Silné opioidy (fentanyl, oxymorfon, tapentadol a morfín) je vhodné použiť iba u veľmi silných bolestí a po obmedzený čas, napr. pri čakaní na TEP, čo je v súlade s nemeckým odporúčaným postupom. [46]

Bezpečnosť a účinnosť dihydrokodeinu CR (Controlled Release) (max 120 mg 2 x denne) a paracetamolu a dextropropoxyfenu (max 65 mg / 650 mg 4 x denne) sa hodnotila v 2-týždňovej dvojite zaslepenej porovnávačej štúdií s 86 pacientmi so silnou osteoartrotickou bolesťou bedra. [96] Účinok na bolesť bol výraznejší v skupine dihydrokodeinu s predĺženým uvoľňovaním CR ($p = 0.02$), avšak s vyšším výskytom zvracania a nauzey počas prvého týždňa. Na konci druhého týždňa už medzi skupinami významný rozdiel nebol. Prerušenie liečby bolo častejšie v skupine dihydrokodeinu, ale väčšina z pacientov liečbu prerušila počas prvého týždňa. [96] Štúdia potvrdila nadradenosť dihydrokodeinu oproti spomínanej kombinácii, pretože poskytla signifikantnejšiu úľavu od bolesti za porovnateľného rizika.

Podľa nemeckého guidelineu je možné nasadiť opioidy až pri silných bolestiach.
[47] Indikačná rozvaha zahŕňa sprievodné ochorenia, intenzitu bolesti, jej trvanie, kedy sa choroba zhoršuje, vek pacientov, compliance ale i individuálnu limitáciu a kvalitu života.

5.3.5 SYSADOA v liečbe osteoartrózy

Jedná sa o látky, ktoré pozitívne zasahujú do metabolizmu chrupky, u skupiny pacientov zmiernujú bolesť (môžu znížiť spotrebu napr. NSA), v rôznej miere majú schopnosť zlepšovať funkciu kĺbu [99], prípadne spomaliť rádiologickú progresiu choroby. Pred rokom 1993 sa označovali ako chondroprotektíva, aj keď chondroprotektívny účinok vtedajších prípravkov nebol objektívne preukázaný [2], ich vlastnosti teda lepšie vystihuje názov SYSADOA (SYmptomatic Slow Actig Drugs of OsteoArthritis). Patria sem chondroitínsulfát, glukosaminsulfát, kyselina hyalurónová a nesaponifikovateľný výťažok z avokáda a sóje. Ako bude uvedené ďalej, niektoré z nich môžu mať i štruktúru/chorobu modifikujúci efekt.

Čo sa týka farmakologických modalít, tak najviac rozdielnych názorov v guidelines/odporúčaniach je práve v skupine SYSADOA. Je to čiastočne preto, lebo aj dostatočne kvalitné metaanalýzy nepreukázali klinický relevantný účinok týchto látok (napr. metaanalýza z roku 2006[101]), resp. boli dáta nekonzistentné, inými slovami výsledky boli signifikantne rôznorodé. [7] V Bostonskej metaanalýze sa napr. zistilo, že celková veľkosť účinku bola v jednotlivých štúdiách vyššia (ES v rozmedzí 0.47 - 0.55) ($p < 0.05$) pri určitej predpojatosti („*industry involvement*“), v opačnom prípade boli ES v rozmedzí 0.05 až 0.16 ($p < 0.05$) [102]

5.3.5.1 ACR odporúčania pre použitie SYSADOA v liečbe OA

V rámci manažmentu OA kolena aj bedra autori ACR odporúčajú nepoužívať ani chondroitínsulfát, ani glukosaminsulfát [7], a to mimo iné aj na základe spomínanej GAIT štúdie (Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial).[101] Jednalo sa o multicentrickú, dvojite-zaslepenú štúdiu kontrolovanú placebom, resp. celekoxibom. Pacienti ($n=1583$) užívali denne 1500 mg glukosaminu, 1200 mg chondroitínsulfátu, kombináciu oboch, placebo alebo 200 mg celekoxibu. Priemerný vek pacientov bol 59 rokov. Primárny ukazovateľ efektivity bol počet subjektov, u ktorých sa znížila bolesť kolena o 20 % v 24 týždni. Napriek dobrej znášanlivosti, ani chondroitínsulfát (CS), glukosamin (GS), a ani ich kombinácia neboli dostatočne účinné a významne sa nelíšili

od placebo. Sledovaného výstupu sa dosiahlo u 60,1 % (placebo), 64 % (GS) ($p = 0.30$), 65,4 % (CS) ($p = 0.17$), 66,6 % (GS a CS) ($p = 0.09$) pacientov, zatiaľčo v skupine celekoxibu 70.1 % pacientov.

Jedným z dôvodov prečo sú SYSADOA neodporúčané, je nedostatok kvalitných liečivých prípravkov, ktoré sú pre túto indikáciu schválené (napr. v USA úradom FDA - Food and Drug Administration) a riadne kontrolované. [7] V USA a vo Veľkej Británii sú obchodované ako doplnky stravy. [9]

5.3.5.2 NICE odporúčania pre použitie SYSADOA v liečbe OA

Podobne ako v predchádzajúcom prípade, ani NICE guideline neodporúča použitie chondroitínu a glukosaminu v liečbe osteoartrózy. [16].

Podľa GDG má zásadnú úlohu pri rozhodovaní v praxi bolesť, funkcia, štruktúru modifikujúci efekt a profil nežiadúcich účinkov. Samozrejme, dôležitú úlohu má aj celkový stav pacienta, stuhnutosť, OARSI-OMERACT kritériá. Tieto výstupy boli hodnotené u glukosaminu (buď hydrochloridu alebo vo forme účinnejšieho sulfátu) a chondroitínu. Oba samostatne aj v kombinácii. Väčšina prípravkov sa podávala perorálne u dospeljej populácie s OA a boli porovnávané s placebom, alebo s nejakou liečbou. (napr. paracetamol a opioidy, 30 mg etorikoxib a IPP) [16]

Veľkosť účinku a nežiadúce účinky glukosaminu hodnotila Cochrane review [103] aktualizovaná v roku 2005 a tiež pozdejšie štúdie [104], [105], [106]. Väčšina štúdií sa týkala pacientov s OA kolena. GS nepreukázal žiadny benefit oproti placebo pokiaľ sa výstupy hodnotili pomocou WOMAC subškál. Ak sa výstupy hodnotili Lequesnovým indexom, účinok GS mal SMD - 0.47; 95%CI (-0.72 až -0.23), $p < 0.05$ pre bolesť (t.j. 22% zlepšenie oproti baseline hodnotám) a rovnaký SMD = - 0.47; 95%CI (-0.82 - -0.12), $p < 0.05$ pre funkciu. [103] Lequesnov index je dotazník, odhadujúci závažnosť OA kolena podľa vzdialenosti akú pacient dokáže prejsť, podľa bolesti a podľa obmedzení v aktivitách denného života. Jedná sa preto o algofunkčný index.

Frekvencia nežiadúcich účinkov GS je skoro rovnaká ako u placebo (relative risk ratio RRR = 0.99; 95%CI (0.91–1.07), $p < 0.05$) [103]. Samostatne boli hodnotené tzv. Rotta prípravky GS (dostupné napr. vo Veľkej Británii), u ktorých bolo preukázané, že v znižovaní bolesti sú účinnejšie ako placebo (SMD -1.11; 95%CI (-1.66 - -0.57), $p < 0.05$) [103]. V štúdií z roku 2009 [105] jedna skupina pacientov dostávala 1500 mg GS v 4 denných dávkach, druhá skupina placebo po dobu 12 týždňov. Sledovaným výstupom (pomocou WOMAC dotazníkov) bola bolesť – kľudová aj pohybová. V 8,12, a 16-tom týždni boli nižšie hodnoty kľudovej bolesti. V 12 a 16 tom týždni nižšia bolesť pri pohybe. Hodnotila sa aj stuhnutosť, funkcia a skóre celkovej fyzickej zdatnosti. Štúdiá ukazujú na to, že pacienti s uvedenou dávkou GS dosiahli redukciu bolesti a zlepšenie funkcie a na to, že GS má pretrvávajúci účinok (tzv. carry-over efekt). Carry-over efekt je typický znak pre celú skupinu SYSADOA .[46]

Primárnym výstupom 24- mesačnej štúdie z roku 2008 [106] bola zmena výšky kĺbnej štrbiny po 12 a 24 mesiacoch. Okrem 1500 mg GS boli pacienti randomizovaní do skupín s placebom alebo nejakou aktívnou liečbou (celecoxib 200 mg na deň, CS 400 mg na deň, GS + CS). Ani jedna skupina sa významne nelíšila od placebo. Strata kĺbnej štrbiny bola po 2 rokoch o 0.013 mm v skupine GS, 0.166 mm (placebo) a 0.194 v skupine CS a GS.

5.3.5.3 OARSI odporúčania pre použitie SYSADOA v liečbe OA

Evidencia o účinnosti GS vychádza hlavne z updatu Cochranovej review [103], ktorú hodnotili aj autori NICE GDG. Celková veľkosť účinku bola stanovená na 0.44 (95%CI (0.18–0.70), $p < 0.05$) pre glukosaminsulfát a ES=0.06 (95%CI (0.008–0.20), $p < 0.05$) pre glukosamin hydrochlorid, veľkosť účinku v štúdiách s Rottapharm prípravkom glukosaminsulfátu bola ES =0.55 (95%CI (0.29–0.82), $p < 0.05$) a GS pre non-Rottapharm ES = 0.11 (95%CI (0.16–0.38), $p < 0.05$) [3]

Systematická review k účinnosti chondroitínu mali rôznorodé výsledky. Navyše, podľa autorov OARSI guidelineu neboli dostatočne kvalitné, v rámci kvalitnej

metaanalýzy sa došlo k záveru, že symptomatický efekt GS je minimálny až žiadny.[109] Veľkosť účinku bola iba $ES = 0.13$ (95%CI (0.00–0.27), $p = 0.02$).[110] Reichenbach a kolektív v metaanalýze 12 štúdií zistili kumulatívne relatívne riziko $RR = 0.99$ (95%CI (0.76-1.31), $p < 0.05$) pre hocijaký nežiadúci účinok GS (napr. hnačka, bolesť v epigastriu, pyróza atď.) [109] Po uzávierke review boli publikované štúdie GAIT (Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial) [101] a GUIDE (Glucosamine Unum In Die Efficacy) [111], ktoré ale významne spomínanú celkovú veľkosť účinku nezmenili. [3]

Metaanalýza 4 štúdií z roku 2008 [108] s 664 pacientami s OA kolena alebo bedra potvrdila iba malý benefit ASU (avocado soybean unsaponifiables) oproti placebo na bolesť. Tento benefit bol väčší pre pacientov s OA kolena než v iných lokalizáciách. Veľkosť účinku metaanalýza stanovila na $ES = 0.39$ (95%CI (0.01-0.76) $p < 0.05$). Podľa OARSI môže GS a CS priniesť pacientom úľavu od symptómov, ak sa ale u pacienta nepozorovalo zlepšenie, po 6 mesiacoch sa má liečba prerušiť (sila odporúčania 63%).[3]

GS (1500 mg/deň) a CS (800 mg/deň) môžu mať i štruktúru modifikujúci účinok u OA kolena a diacerein u OA bedra (sila odporúčania 41 %). Podpora v evidencii vychádza z 3-ročnej belgickej štúdie [112] a českej štúdie [113]. Obe štúdie spomínaný účinok u CS potvrdily. O prospechu diacereinu hovorí opäť 3-ročná, placebom kontrolovaná štúdia ($n = 507$ pacientov s koxartrózou). Oproti baseline hodnotám došlo k zúženiu kĺbnej štrbiny o 0.18mm (+/-0.25/rok) v skupine liečenej 50 mg / 2x denne a 0.23 mm (+/-0.23) v neliečenej skupine ($p = 0.042$).

5.3.5.4 EULAR odporúčania pre použitie SYSADOA v liečbe OA

Pre celkový manažment OA ruky autori odporúčajú všetky SYSADOA , vrátane intraartikulárneho hyaluronanu (tzv. viskosuplementácia) kvôli symptomatickej úľave a nízkej toxicite (sila odporúčania 63 %), avšak veľkosti účinku sú malé, chýba definícia cieľovej populácie, farmakoeconomické analýzy, pretože väčšina dát sa týka OA kolena a alebo bedra. [10]

Vyššie spomínané dlhodobé štúdie [112], [113] okrem účinnosti preukázali aj dobrý bezpečnostný profil - RR nežiadúcich účinkov GS = 0.97 (95%CI (0.88–1.08), $p < 0.05$) [10]. Zo strany autorov neboli identifikované štúdie o ASU a diacereine vo vzťahu k OA ruky, avšak štruktúru modifikujúci efekt bol preukázaný v iných lokalizáciách – napr. u koxartrózy, ako je vidieť v českom odporúčaní.[114] U diacereínu je na mieste opatrnosť pretože môže spôsobovať hnačky (RR = 3.73; 95%CI (2.61–5.32), $p < 0.05$), tiež vyrážku či svrbenie (RR = 2.40; 95%CI (1.01–5.69), $p < 0.05$) [114] Veľkosťou účinku diacereínu v kombinácii so štandardnou liečbou (NSA) sa zaoberala staršia štúdia, v rámci ktorej bola u 207 pacientov lepšie zvládnutá bolesť ES = 0.29 (95%CI (0.05–0.57), $p < 0.05$) a výraznejšie zlepšená funkcia ES = 0.35 (95%CI (0.08–0.63), $p < 0.05$) ako pri samotnej štandardnej liečbe po dobu 6 mesiacov.[9]

5.3.5.5 RACGP odporúčania pre použitie SYSADOA v liečbe OA

V odporúčaní sa objavuje kyselina hyalurónová, a to na základe 3 málo až stredne kvalitných štúdií [117],[118],[119] (všetky sú pre OA kolena z roku 2006) a 1 väčšej review. Táto systematická review o 76 štúdiách ukázala vyššiu účinnosť viskosuplementácie u OA kolena oproti placebo, ktorá bola ekvivalentná k pretrvávajúcej liečbe NSA. Závažné nežiadúce príhody sa počas sledovaného obdobia (5 - 13 týždňov) neobjavili, niektoré výsledky však boli heterogénne. Benefit viskosuplementácie sa samozrejme líši podľa konkrétneho farmaceutického produktu, podľa autorov je o trochu väčší než po podaní kortikosteroidov. [115]

Podľa štúdie Petrella [117] boli signifikantnejšie zlepšenia (bolesť hodnotená pomocou WOMAC, stuhnutosť, celkové WOMAC skóre) v liečenej skupine (sodná soľ kyseliny hyalurónovej 20 mg/ml) ako u placebo ($p < 0.01$). Z hľadiska nežiadúcich účinkov neboli po šiestich týždňoch liečby výraznejšie zmeny medzi skupinami a pacienti hodnotili oba liečebné možnosti ako rovnocenné. Podľa autorov RACGP, je primárne dôkazov o benefite derivátov glukosamínu a chondroitínu [111] a ich úloha v manažmente OA kolena, rovnako tak ako dávkovanie sú nejasné. Obvyklé dávkovanie je 1500 mg v 3 denných dávkach pre GS a 800 mg na deň pre CS. [61] Dôkazy o benefite ASU boli

taktiež limitované, preto je potrebný ďalší výskum. Pri dlhodobejšom užívaní, napr. u diabetikov, treba myslieť na to, že by GS mohol ovplyvňovať hladinu glukózy. [61] Tento názor je v rozpore s českým odporúčaním, podľa ktorého je GS u diabetikov bezpečný, pretože ho nevyvoláva ani nezhoršuje. [46]

5.3.5.6 ČRS odporúčania pre použitie SYSADOA v liečbe OA

Napriek rozporuplnosti niektorých štúdií, mierne prevažujú dôkazy o účinnosti GS u OA kolena, preto v tejto indikácii má byť súčasťou komplexnej liečby, pričom na dosiahnutie štruktúru modifikujúceho efektu je nutné dlhodobé podávanie. [46]

Inhibitor IL-1beta, antrachinónový diacerein, bol v štúdií z roku 2007 [120] podávaný pacientom s bolestivou OA kolena v dávke 100 mg denne po dobu 3 mesiacov. V ďalších 3 mesiacoch zase placebo. 2 mesiace po vysadení diacereinu sa preukázal jeho dlhý pretrvávajúci („carry-over“) efekt a významne vyššia veľkosť účinku oproti placebo. Samostatne hodnotený bol jeho vplyv na kĺbnu štrbinu u koxartrózy - ku klinicky relevantnej progresii došlo u 47 % prípadov v liečenej skupine, kým v neliečenej to bolo 62 %. [114] Veľmi malá skupina pacientov môže kvôli nežiadúcim účinkom liečbu prerušiť – v takýchto prípadoch možno celkový výskyt nežiadúcich účinkov znížiť redukciou dávky na 50 mg. [46]

ČRS odporúča kyselinu hyalurónovú u pacientov s bolestivou OA kolena, u ktorých prestala účinkovať alebo je kontraindikovaná liečba NSA. [46] Nízkomolekulárna sa aplikuje v 3 -5 injekciách týždenne, vysokomolekulárna zvyčajne v 3 injekciách. Pre OA bedra to ale neplatí, v tejto indikácii totiž bolo omnoho menej štúdií, ktoré boli heterogénne a otvorené a aplikácia hyaluronanu sa preto neodporúča. [46]

5.3.5.7 DGOOC odporúčania pre použitie SYSADOA v liečbe OA

Pre OA bedra môžu byť indikované glukosamin, chondroitínsulfát, kyselina hyalurónová a oxaceprol pre svoj symptomatický účinok. Podľa nemeckého odporúčania

by tieto látky mohli mať štruktúru modifikujúci efekt, ktorý ale autori nepovažujú za vedecky dostatočne podložený. Počíta sa s ďalším výskumom v tejto oblasti. Autori taktiež odporúčajú extrakt zo sóje a avokáda ako homeopatikum. [47]

5.3.6. Význam nefarmakologických stratégií v liečbe OA

Nefarmakologické stratégie sú veľmi dôležité a mali by byť súčasťou štandardného liečebného režimu pacienta s OA. Je zrejmé, že nefarmakologické intervencie majú byť taktiež individualizované, pričom pacient musí mať dostatočnú adhérenciu a compliance. To dáva priestor lekárom, ale aj iným zdravotníckym profesiám, aby pacienta poučili, z čoho bude profitovať a prípadne mu objasnili dôležitosť nefarmakologickej liečby. [129]

Nefarmakologických možností je viacero a líšia sa silou dôkazov podporujúcich ich použitie – patrí sem redukcia nadváhy, primerané zaťažovanie kĺbu vhodnou fyzickou aktivitou, fyzioterapia, edukácia o správnom životnom štýle, používanie ortopedicko-protetických pomôcok, akupunktúra a mnoho ďalších. Špeciálnu kapitolu predstavujú chirurgické metódy, ktoré môžu mať preventabilný, nielen terapeutický prínos. Pod pojmom vhodná fyzická aktivita si treba predstaviť predovšetkým aeróbne cvičenia a cvičenia zamerané napr. na posilnenie tonu periartikulárneho svalstva a zvýšenie mobility. V tomto ohľade je prínosom taktiež zníženie hmotnosti, výsledkom čoho je odľahčenie postihnutého kĺbu, čo môže viesť k priaznivejšej prognóze. [129]

O prospechu tzv. pohybovej liečby svedčí aj odporúčanie medzinárodných autorít ako EULAR a OARSI pre terapiu artrózy kolena a bedra. Samotné cvičenie ale má byť pravidelné a uskutočňované dlhodobo.

Individuálne môže byť bolesť eliminovaná akupunktúrou. Napriek potenciálnemu prínosu má aj nevýhody akými sú vyššia cena alebo klesajúci účinok v čase pričom po šiestich mesiacoch je už účinok na bolesť malý.[46]

6. DISKUSIA

Osteoartróza je degeneratívne ochorenie kĺbovej chrupky rôznej etiológie, postihujúce predilekčne váhonosné kĺby, prípadne malé kĺby rúk a chrbtice. Možno ju charakterizovať nerovnováhou medzi katabolickými a anabolickými procesmi v prospech degradačných. [1] Kvalita chrupky sa znižuje a kĺb na to reaguje subchondrálnou sklerotizáciou. Za účasti rizikových faktorov sa u pacientov vyvíja kĺbna instabilita, ktorá prispieva k progresii. Napriek veľkému pokroku sa OA stále nedá liečiť kauzálnе. Cieľom liečebného plánu je teda utlmovanie bolesti, ovplyvnenie progresie a samozrejme zachovanie či zvýšenie funkčnej kapacity kĺbu. Samostatným cieľom by malo byť vzdelávanie pacienta o liečbe a o režimových opatreniach. [46]

Epidemiologické data naznačujú, že osteoartróza predstavuje socioekonomický problém. Jej prevalencia aj incidencia sa totiž s vekom zvyšuje a zvyšuje sa aj zastúpenie seniorov v populácii. Vo veku 65 rokov má už väčšina ľudí rádiologicky dôkaz artrózy a vo veku 75 a viac rokov sa vyskytuje u 80 % seniorov. [3] Z epidemiologických dát teda vyplýva, že osteoartrózou je postihnutá prevažne geriatrická populácia. Navyše, vyšší vek je sám o sebe rizikový faktor tzv. rýchlo progredujúcej osteoartrózy. [47]

Pacienti – seniori sú pritom vo farmakoterapii veľmi často limitovaní v zmysle vyššieho výskytu nežiadúcich účinkov [30], polymorbidity, polyfarmakoterapie, liekových interakcií a zmien na úrovni farmakokinetiky a farmakodynamiky. V snahe štandardizovať diagnosticko-liečebný manažment vznikajú stále aktuálnejšie odporúčané postupy (guidelines), ktoré ale nie vždy zohľadňujú tieto skutočnosti, čo by mohlo predstavovať potenciálne riziko pre starších pacientov. Jedným z cieľom tejto práce preto bolo zhodnotiť či, prípadne do akej miery sa guideline zameriava na racionálnu farmakoterapiu u seniorov. V práci som nadviazal na prácu Riny Alkhamisi, obhájenú v roku 2014 (*Rational pain treatment in older patients with osteoarthritis*, Master's thesis, University of Gothenburg, Sweden and Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, The ERASMUS Pharmacy Program 2014) - guidelines som rozšíril o tie, ktoré mi boli jazykovo dostupné – medzinárodný EULAR a národné ACR, RACGP, ČRS, DGOOC odporúčané postupy.

Najvýraznejšej zhody dosiahli všetky guidelines - národné aj medzinárodné v názore na paracetamol (Tab.č. 2 a 3), ktorý vlastne predstavuje prvú voľbu v dominantných lokalizáciach. Paracetamol je u seniorov dobre znášaný, predovšetkým ak sú zachované renálne a hepatické funkcie. Podľa niektorých autorov, by nemala sa nemala prekročiť dávka 2 gramy na deň. [107] Podľa guidelines diskutovaných v tejto práci – OARSI, ACR, NICE, EULAR, RACGP to majú byť dávky do max 4 g/deň. Naproti tomu, v odporúčaní českej revmatologickej spoločnosti sa prikláňajú k odporúčaní FDA, teda aby celková dávka bola pod 3 g/deň. [46]

Podľa nemeckého a austrálskeho odporúčania je vhodné indikovať NSA po starostlivom zvážení individuálneho rizika a to tam, kde sú paracetamol a lokálne NSA neúčinné alebo ich nemožno použiť [47]. So zvýšenou opatrnosťou je treba nasadzovať NSA napr. pri vyššom kardiovaskulárnom a gastrointestinálnom riziku – všetky guidelines.

Pri najvyššom gastrointestinálnom riziku (napr. nedávne krvácanie) je podľa ČRS najúčinnjšou prevenciou COX-2 selektívne liečivo v kombinácii s IPP. [46] Tradičné NSA pritom majú byť použité v najnižšej účinnej dávke a niesú vhodné pre dlhodobý manažment (viď – OARSI, RACGP, NICE, EULAR, ČRS odporúčania)

U pacientov s OA môžu byť použité silné alebo slabé opioidné analgetiká resp. tramadol, ktorý je často hodnotený samostatne kvôli mierne odlišnému mechanizmu účinku. Všetky guidelines terapiu opioidmi odporúčajú, ale ani jeden z nich ako prvú voľbu. [85] Podľa OARSI je pre OA kolena a bedra na mieste indikovať slabý opioid len v prípade KI iných možností resp. ak sú neúčinné. Silné opioidy sú rezervované pre silnú bolesť. Podľa autorov ACR môže byť tramadol vhodný pre iniciálny manažment OA ruky a kolena. Opioidné analgetiká odporúčajú u koxartrózy („silné odporúčanie“) a to len v prípade nedostatočnej odpovede na kombinačnú liečbu a pacient nemôže alebo nechce podstúpiť TEP. [6] Ako vyplýva z austrálskeho odporúčaného postupu, existuje dostatok dôkazov (stupeň odporúčania B) pre nasadenie slabých alebo silných opioidov, ak pacienti nereagujú alebo neprofitujú z aktuálnej analgetickej liečby (a zároveň je TEP

kontraindikovaná alebo odložená) pre stredne silnú až silnú bolesť. Dávky by sa mali titrovať pomaly hore. Ako jediný guideline odporúča špecificky monitorovať nežiadúce účinky u geriatrických pacientov. Podľa ČRS sú slabé opioidy (tramadol, dihydrokodein, kodein) využiteľné u pacientov s gastrointestinálnymi a kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, t.j. predovšetkým u staršej populácie. [46]

Najviac rozdielných názorov bolo v oblasti liečiv zo skupiny SYSADOA – kontroverzná môže byť klinická účinnosť alebo nákladová efektivita, v otázke bezpečnosti sa klinické guidelines zhodujú na tom, že sú veľmi dobre tolerované. Guidelines, ale i ďalšie zdroje, sú také v zhode v tom, že zatiaľ nie je dost' dobre definovaná cieľová skupina pacientov, ktorí by z nich profitovali.

Predpokladá sa, že u všetkých odporúčaných postupov, pre rôzne choroby by sa prístup pri spracovaní týchto odporúčaní mal v budúcnosti významne posunúť geriatrickým smerom, s ohľadom na rastúce zastúpenie seniorov a predovšetkým veľmi starých seniorov a to v populácii vyspelých i rozvojových krajín. Geriatri a klinickí farmaceuti by tak vždy mali byť súčasťou multidisciplinárnych expertných tímov rozhodujúcich o nastavení klinických odporúčaných postupov. Keďže v této diplomovej práci som sa zamerlal na odporúčané postupy pre liečbu OA, ktorá patrí k častým chorobám najmä vo vyššom veku, (10 % mužov a 13 % žien vo veku 60 a viac rokov [122], podľa ďalších zdrojov [124], [125] to je 10 – 38 % ľudí nad 60 rokov oproti dospeljej populácii, ktorá pochopiteľne nieje uniformná. Bude v prvom rade prioritou klinických odporúčaní pre choroby s vysokým výskytom vo vyššom veku zmeniť prístup a zahrnúť do odporúčaní špecifické kapitoly týkajúce sa úprav dávkovania a voľby liečiv a dávkovacích intervalov pri rôznych rizikových klinických situáciách v geriatrickom veku.

7. ZÁVER

Ako je vidieť z porovnania, ktoré poskytuje táto diplomová práca, všetky odporúčané postupy sa zaoberali jak nefarmakologickými, tak farmakologickými možnosťami liečby. Medzi nefarmakologické prístupy boli zahrnuté aj chirurgické možnosti liečby, a to v rôznej miere. Vo všeobecnosti bol z hodnotených postupov najdetailnejšie spracovaný guideline NICE, snáď s výnimkou kapitoly SYSADOA, ktorá je detailnejšia spracovaná od autorov českej reumatologickej spoločnosti. Národné odporúčania samozrejme vznikajú aj na podklade tých medzinárodných.

Paracetamol je popisovaný ako prvá voľba vo všetkých farmakoterapeutických guidelines. Napriek jeho celkovej nižšej účinnosti oproti skupine NSA je lepšie znášaný, a preto častejšie odporúčaný v dlhodobom manažmente osteoartrózy. Menší počet guidelines (<50%) odporúča aj systémové NSA v rámci krátkodobého podávania ako lieky 2.voľby. Účinnosť opioidov je väčšinou hodnotená ako nižšia (s možnosťou potenciácie neopioidnými analgetikmi) a tieto liečivá prichádzajú do úvahy až u stredne silnej alebo silnej bolesti, ktorú nieje možné riešiť inými liečebnými stratégiami. Ohľadom intraartikulárne podaného hyaluronanu a kortikosteroidov sa guidelines väčšinou zhodujú na tom, že tieto stratégie sú vhodnejšie len krátkodobo. (napr. pri akútnom zhoršení a pod.) Pre plošné podávanie liekov zo skupiny SYSADOA v dlhobnej terapii nie je zatiaľ dostatok kvalitnej evidencie, rovnako tak chýba dostatočná evidencia hodnotiaca rizikovosť metamizolu v dlhobnej liečbe.

Všetky odporúčania sú v zhode vtom, že každý pacient má byť liečený komplexne, pričom liečba má byť riadne individualizovaná podľa subjektívnych problémov, objektívneho nálezu, štrukturálnej progresie, pridružených chorôb, medikácie a podľa pacientovho želania či očakávania. Všetky odporúčania uvádzajú, že nemožno liečiť iba „podľa guideline“ pretože klinickí odborníci liečbu nasadzujú (príp. následne prehodnocujú) v širších súvislostiach. Žiadne z guidelines však konkrétne neuvádzajú sekciu, kde by jak farmakologické, tak nefarmakologické odporúčané postupy boli diskutované s ohľadom na špecifiká geriatrickej liečby – geriatrickou krehkosť,

nízkodávkové geriatrické režimy, interakcie liek – choroba, špecifiká pri očakávanej účinnosti/neúčinnosti niektorých terapeutických postupov, atď.

Problematika racionálnych odporúčaní pre geriatrických pacientov, predovšetkým krehkých a polymorbidných s polyfarmakoterapiou, je často zanedbaná i v ďalších odporúčaných postupoch pre liečbu chorôb častých v seniorskom veku. V skupine chorých trpiacich osteoartrózou je 80-90% pacientov geriatrického veku a z tohto dôvodu i guideliney pre liečbu OA budú musieť byť výhľadovo prenasťavané tak, aby odporúčania zohľadňovali špecifiká geriatrickej farmakoterapie.

8. LITERATÚRA

- 1) Bakošová M., Šteňo B. Osteoartróza ruky. MediNEWS (MEDIKOM). 2014; 13(3): 15-16 (ISSN 1338-340X)
- 2) Gallo J. Osteoartróza: průvodce pro každodenní praxi. Praha: Maxdorf, 2014: pp.(ISBN 978-80-7345-406-7).
- 3) Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis and Cartilage 2008; 16(2): 137-162
- 4) World Health Organization, Department of Chronic Diseases and Health Promotion. Chronic Respiratory Diseases and Arthritis (CRA) [online]. Available at <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/> [cit. 10/2016]
- 5) Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Population Health, Osteoarthritis, Chapter VIII (Impact on Health-Related Quality of Life) [online]. Available at <http://www.cdc.gov/arthritis/basics/osteoarthritis.htm> [cit. 10/2016]
- 6) American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee, 2005 [online]. Available at :<http://www.rheumatology.org/practice/clinical/guidelines/oa-mgmt.asp>. [cit. 9/2016]
- 7) Hochberg, M. C., Altman, R. D., April, K. T. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res 2012; 64: 465–474

- 8) GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations.: British Medical Journal 2004; 328(7454):1490
- 9) Zhang W., Doherty M., Arden N. et al.. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Annals of the rheumatic diseases. 2005; 64(5):, 669-681
- 10) Zhang W., Doherty M., Leeb B. F., et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Annals of the rheumatic diseases. 2007; 66(3): 377-388
- 11) Zhang W., Doherty M., Leeb BF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2009;68(1):8-17.
- 12) Zhang W., Doherty M., Peat G. et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(3):483-9.
- 13) Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M., et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Annals of the rheumatic diseases 2003; 62(12): 1145-1155.
- 14) Fernandes L., Hagen K. B., Bijlsma J. W. et al EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. Annals of the rheumatic diseases 2013; 72(7): 1125-1135.

- 15) National Institute for Health and Care Excellence. NICE updated osteoarthritis guideline highlights importance of exercise. [online]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG177/documents/nice-updated-osteoarthritis-guideline-highlights-importance-of-exercise> [cit. 7/2016]
- 16) National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Osteoarthritis: National Clinical Guideline for Care and Management in Adults. London: Royal College of Physicians (UK); 2008. (NICE Clinical Guidelines, No. 59.) 1, Introduction [online]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48990> [cit. 8/2016].
- 17) National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009 [online]. Available at: <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/developingniceclinicalguidelines/clinicalguidelinedevelopmentmethods/GuidelinesManual2009.jsp> [cit. 7/2016]
- 18) Boers M., Brooks P., Simon LS., et al. OMERACT: an international initiative to improve outcome measurement in rheumatology. *Clinical and experimental rheumatology*. 2005; 23(5): S10.
- 19) Pham T., van der Heijde D. M. F. M., Altman R. D. et al.. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2004; 12(5): 389-399.
- 20) Brouwers M. C., Kho M. E., Browman G. P. et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*. 2010; 182(18):, 839-842.
- 21) Topinková E. Epidemiologické a klinické aspekty bolesti ve stáří. [online]. Dostupné z: http://zdravi.e15.cz/clanek_priloha-lekarske-listy/epidemiologicke-a-klinicke-aspekty-bolesti-ve-stari-133802 [cit. 10/2016]

- 22) González-Pérez, A. and García Rodríguez, L. A. Upper Gastrointestinal Complications among Users of Paracetamol. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2006; 98: 297–303.
- 23) Verkleij, S. P. J., Luijsterburg, P. A. J., Bohnen, et al. NSAIDs vs acetaminophen in knee and hip osteoarthritis: a systematic review regarding heterogeneity influencing the outcomes. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011; 19(8): 921-929.
- 24) Towheed, T., Maxwell, L., Judd, M., et al. Acetaminophen for osteoarthritis. The Cochrane Library, 2006
- 25) Zhang, W., Jones, A., & Doherty, M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004; 63(8), 901-907.
- 26) Chan, A. T., Manson, J. E., Albert, C. M., et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006; 113(12), 1578-1587.
- 27) Abajo, F. J., Gil, M. J., García Poza, P., et al. Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with non-steroidal antiinflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2014; 23(11), 1128-1138.
- 28) Roberto, G., Simonetti, M., Piccinni, et al. Risk of Acute Cerebrovascular and Cardiovascular Events Among Users of Acetaminophen or an Acetaminophen-Codeine Combination in a Cohort of Patients with Osteoarthritis: A Nested Case-Control Study. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2015; 35(10), 899-909.

- 29) González-Pérez, A., & García Rodríguez, L. A. Upper gastrointestinal complications among users of paracetamol. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2006; 98(3), 297-303.
- 30) Fialová D., et al. "Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří." *Klin Farmakol Farm* 27.1 2013: 18-28.
- 31) Faraone SV. Interpreting Estimates of Treatment Effects: Implications for Managed Care. *Pharmacy and Therapeutics*. 2008; 33(12):700-711.
- 32) Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* Lawrence Earlbaum Associates. Hillsdale, NJ, 1988
- 33) Bonita, R., Beaglehole, R., & Kjellström, T. (2006). *Basic epidemiology*. World Health Organization, p 35
- 34) Mihál V., Potomková J., Langová K. *Medicína založená na důkazu, Modul 3B, Výukový portál LF UP Olomouc [online] 31.5.2013, poslední aktualizace 7.4.2016 Dostupné z WWW: <http://mefanet.upol.cz/clanky.php?aid=78>. ISSN 1804-5936. [cit. 9/2016]*
- 35) Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T., et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res*. 2011; 63(11), 240–252.
- 36) Zhang, W., & Doherty, M. EULAR recommendations for knee and hip osteoarthritis: a critique of the methodology. *British journal of sports medicine*, 2006; 40 (8), 664-669.
- 37) American College of Rheumatology. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) . [online]. 18.8.2016. Dostupné

z: <http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Rheumatologist/Research/Clinician-Researchers/Western-Ontario-McMaster-Universities-Osteoarthritis-Index-WOMAC> [cit. 9/2016]

38) Wolfe, F., & Kong, S. X. Rasch analysis of the Western Ontario MacMaster questionnaire (WOMAC) in 2205 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Annals of the rheumatic diseases*, 1999; 58(9), 563-568.

dostupné z: <http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Rheumatologist/Research/Clinician-Researchers/Western-Ontario-McMaster-Universities-Osteoarthritis-Index-WOMAC#sthash.lCrDK9BR.dpuf>

39) Ito, H., Matsuno, T., Hirayama, T., Tanino, H., et al. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus after medium to long-term follow-up of hip arthroplasty. *Lupus*. 2007; 16(5), 318-323.. – dostupné z: [http://www.rheumatology.org/I-](http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Rheumatologist/Research/Clinician-Researchers/Western-Ontario-McMaster-Universities-Osteoarthritis-Index-WOMAC#sthash.lCrDK9BR.dpuf)

[Am-A/Rheumatologist/Research/Clinician-Researchers/Western-Ontario-McMaster-Universities-Osteoarthritis-Index-WOMAC#sthash.lCrDK9BR.dpuf](http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Rheumatologist/Research/Clinician-Researchers/Western-Ontario-McMaster-Universities-Osteoarthritis-Index-WOMAC#sthash.lCrDK9BR.dpuf)

40) Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *International Journal Of Clinical Pharmacology And Therapeutics* [online] February 2008; 46(2):72-83. Available from: MEDLINE Complete, Ipswich, MA. [cit. 9/2016]

41) Campanelli, C. M. American Geriatrics Society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: the American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012; 60(4), 616.

42) Wynne, H. A., Cope, L. H., Herd, B., et al. The association of age and frailty with paracetamol conjugation in man. *Age and ageing*. 1990; 19(6), 419-424.

- 43) Prescott, L. F. Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. *British journal of clinical pharmacology*. 1980; 10(S2).
- 44) 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. *The American journal of gastroenterology*. 2008; 103(4), 872-882.
- 45) Duerden, M. What are hazard ratios? London: Hayward Medical Communications, 2009.
- 46) Pavelka, K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu osteoartrózy kolenních, kyčelních a ručních kloubů. *Čes Revmatol*. 2012; 20(3), 138-157.
- 47) Koxarthrose: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO) [online]. 2009 [cit. 10/2016]. Dostupné z:
http://www.leitliniensekretariat.de/files/MyLayout/pdf/033-0011_S3_Koxarthrose_2009-11.pdf
- 48) Wright, E. A., Katz, J. N., Abrams, et al. Trends in prescription of opioids from 2003–2009 in persons with knee osteoarthritis. *Arthritis care & research*. 2014; 66(10), 1489-1495.
- 49) Woolacott, N. F., Corbett, M. S., & Rice, S. J. C. The use and reporting of WOMAC for the assessment of treatment benefit for the pain of osteoarthritis of the knee: findings from a systematic review of clinical trials. *Rheumatology*. 2012; 51(8):1440-1446
- 50) Vane, J. R.; Botting, R. M. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The American journal of medicine*. 1998; 104 (3): 2S-8S.
- 51) Lukáč, J., & Lukáčová, O. Účinnosť a bezpečnosť koxibov. *Ambulantná terapia*. 2007; 192-198.
- 52) Wilcox, C. M. Gastrointestinal considerations in patients with cardiovascular disease using nonopioid analgesics for mild-to-moderate pain or cardioprotection. *The American journal of cardiology*. 2006; 97(9): 17-22.

53) Smith, S. R., Deshpande, B. R., Collins, J.E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016; 24(6): 962-972.

54) Bjordal, J. NSAIDs in osteoarthritis: irreplaceable or troublesome guidelines?. *British journal of sports medicine*. 2006; 40(4): 285-286.

55) Bjordal, J. M., Klovning, A., Ljunggren, A. E., et al. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *European Journal of Pain*. 2007; 11(2): 125-138.

56) Stanos, S. Osteoarthritis guidelines: a progressive role for topical NSAIDs. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2013; 113(2): 123-127.

57) Lee, C., Hunsche, E., Balshaw, et al. Need for common internal controls when assessing the relative efficacy of pharmacologic agents using a meta-analytic approach: Case study of cyclooxygenase 2-selective inhibitors for the treatment of osteoarthritis. *Arthritis Care & Research*. 2005; 53(4): 510-518.

58) Rannou, F., Pelletier, J. P., & Martel-Pelletier, J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. In *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016; 45(4):18-21. WB Saunders.

59) Dougados, M., Betteridge, N., Burmester, G. et al. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004; 63(9): 1172.

60) De Joncheere, K., Klazinga, N., Mäkelä, M., et al. The clinical guideline programme of the National Institute for Clinical Excellence: a review by the World Health Organization, 2006.

- 61) RACGP Osteoarthritis Working Group. "Guideline for the non-surgical management of hip and knee osteoarthritis." The Royal Australian College of General Practitioners: Melbourne. Dostupné z: <http://www.racgp.org.au/guidelines/osteoarthritis> (2009).
- 62) National Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis Care and management in adults. NICE clinical guideline 177; Feb 2014.
- 63) Kivitz, A. J., Moskowitz, R. W., Woods, E. et al. Comparative efficacy and safety of celecoxib and naproxen in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Journal of International Medical Research*. 2001; 29(6): 467-479.
- 64) Hawel, R., Klein, G., Singer, F., et al. Comparison of the efficacy and tolerability of dexibuprofen and celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the hip. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2003; 41(4): 153-164.
- 65) Grifka, J. K., Zacher, J., Brown, J. P., et al. Efficacy and tolerability of lumiracoxib versus placebo in patients with osteoarthritis of the hand. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004; 22: 589-596.
- 66) Kötter, T., da Costa, B. R., Fässler, M., et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2015; 10(4):
- 67) Andersohn, F., Konzen, C., & Garbe, E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Annals of internal medicine*. 2007; 146(9): 657-665.
- 68) Andrade, S. E., Martinez, C., & Walker, A. M. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *Journal of clinical epidemiology*. 1998; 51(12): 1357-1365.
- 69) Heimpel, H. Drug-induced agranulocytosis. *Medical toxicology and adverse drug experience*. 1988; 3(6): 449-462.

70) Bhaumik, S. India's health ministry bans pioglitazone, metamizole, and flupentixol-melitracen. *British Medical Journal*. 2013; 347-366

71) Redondo-Pachon, M. D., Enríquez, R., Sirvent, A. E., et al. Acute renal failure and severe thrombocytopenia associated with metamizole. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2014; 25(1): 121.

72) Send, T., Westermann, S., Eichhorn, K. W. G., et al. Klinische Symptome der metamizolinduzierten Agranulozytose in der HNO. *HNO*. 2015; 63(3): 215-219.

73) Pfersdorff, M., Spes, J., & Kraus, M. R. 17-year-old patient with neutropenia and fever during therapy with analgesics. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2011; 136(8): 365-368.

74) Huber, M., Andersohn F., Sarganas G. et al. "Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case–Control Surveillance Study." *European journal of clinical pharmacology*. 2015; 71(2): 219-227.

75) Fleckenstein, J., Zaps, D., Rüger, L. J., et al. Discrepancy between prevalence and perceived effectiveness of treatment methods in myofascial pain syndrome: results of a cross-sectional, nationwide survey. *BMC musculoskeletal disorders*. 2010; 11(1): 32.

76) WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre, 2005.

77) Jasiocka, A., Maślanka, T., & Jaroszewski, J. J. Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish journal of veterinary sciences*. 2014; 17(1): 207-214.

78) Fikentscher, T., Grifka, J., & Benditz, A. Perioperative Schmerztherapie in der Orthopädie. *Der Orthopäde*. 2015; 44(9), 727-740.

- 79) Hearn, L., Derry, S., & Moore, R. A. Single dose dipyron (metamizole) for acute postoperative pain in adults. The Cochrane Library. 2016
- 80) O'neil, C. K., Hanlon, J. T., & Marcum, Z. A. Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. The American journal of geriatric pharmacotherapy. 2012; 10(6): 331-342.
- 81) Ellison, J., & Dager, W. Recent FDA warning of the concomitant use of aspirin and ibuprofen and the effects on platelet aggregation. Preventive cardiology. 2007; 10(2): 61-63.
- 82) US Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: concomitant use of ibuprofen and aspirin. 2006. [online] Available at : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm125222.htm>. [cit 02/2017]
- 83) O'neil, C. K., Hanlon, J. T., & Marcum, Z. A. Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. The American journal of geriatric pharmacotherapy. 2012; 10(6): 331-342.
- 84) Avouac, J., Gossec, L., & Dougados, M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoarthritis and Cartilage. 2007; 15(8): 957-965.
- 85) Schaefer, R., Welsch P., Klose P. et al. "Opioids in chronic osteoarthritis pain-A systematic review and meta-analysis of efficacy and harms in randomized placebo-controlled studies of at least four weeks duration." Schmerz 29. 2015: 47-59
- 86) da Costa, B. R., Nüesch, E., Kasteler, R., et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. The Cochrane Library. 2014

- 87) Chou, R., Fanciullo, G. J., Fine, P. G., et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *The Journal of Pain*. 2009; 10(2): 113-130.
- 88) Peloso, P. M., Bellamy, N., Bensen, W., et al. Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *The Journal of rheumatology*. 2000; 27(3): 764-771.
- 89) Kjærsgaard-Andersen, P., Nafei, A., Skov, O., et al. Codeine plus paracetamol versus paracetamol in longer-term treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the hip. A randomised, double-blind, multi-centre study. *Pain*. 1990; 43(3): 309-318..
- 90) Parr, G., Darekar B., Fletcher A. et al. "Joint pain and quality of life; results of a randomised trial." *British journal of clinical pharmacology*. 1989; 27(2): 235-242.
- 91) Schnitzer, T. J., Kamin, M., & Olson, W. H. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatology*. 1999; 42(7): 1370-1377.
- 92) Jensen, E. M., & Ginsberg, F. Tramadol versus dextropropoxyphene in the treatment of osteoarthritis. *Drug Investigation*. 1994; 8(4): 211-218.
- 93) Gana, T. J., Pascual, M. L. G., Fleming, R. R. B., et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current medical research and opinion*. 2006; 22(7): 1391-1401.
- 94) Cepeda, M. S., Camargo, F., Zea, C., et al. Tramadol for osteoarthritis. *The Cochrane Library*. 2006
- 95) Kivitz, A., Ma, C., Ahdieh, H., et al. A 2-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, phase III trial comparing the efficacy of

oxymorphone extended release and placebo in adults with pain associated with osteoarthritis of the hip or knee. *Clinical therapeutics*. 2006; 28(3): 352-364.

96) Lloyd, R. S., Costello, F., Eves, M. J., et al. The efficacy and tolerability of controlled-release dihydrocodeine tablets and combination dextro-propoxyphene/paracetamol tablets in patients with severe osteoarthritis of the hips. *Current medical research and opinion*. 1992; 13(1): 37-48.

97) Singh, G., Fort, J. G., Goldstein, J. L., et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *The American journal of medicine*. 2006; 119(3): 255-266.

98) Chen, Y. F., Jobanputra, P., Barton, P., et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008; 12(11): 271-278

99) Hochberg, M. C., Martel-Pelletier, J., Monfort, J., et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015

100) Pergolizzi Jr, J. V., Raffa, R. B., & Gould, E. (). Considerations on the use of oxymorphone in geriatric patients. *Expert opinion on drug safety*. 2009; 8(5): 603-613.

101) Clegg, D. O., Reda, D. J., Harris, C. L., et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N engl j Med*. 2006; (354): 795-808.

102) Vlad, S. C., LaValley, M. P., McAlindon, T. E., et al. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ?. *Arthritis & Rheumatism*. 2007; 56(7): 2267-2277.

- 103) Towheed, T., Maxwell, L., Anastassiades, T. P., et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *The Cochrane Library*. 2005
- 104) Frestedt, J. L., Walsh, M., Kuskowski, M. A., et al. A natural mineral supplement provides relief from knee osteoarthritis symptoms: a randomized controlled pilot trial. *Nutrition journal*. 2008; 7(1): 9.
- 105) Giordano, N., Fioravanti, A., Papakostas, P., et al. The efficacy and tolerability of glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Therapeutic Research*. 2009; 70(3): 185-196.
- 106) Sawitzke, A. D., Shi, H., Finco, M. F., et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis & Rheumatology*. 2008; 58(10): 3183-3191.
- 107) Cavalieri, T. A. Managing pain in geriatric patients. *J Am Osteopath Assoc*. 2007; 107(4): 10-6.
- 108) Christensen, R., Bartels, E. M., Astrup, A., et al. Symptomatic efficacy of avocado- soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008; 16(4): 399-408.
- 109) Reichenbach, S., Sterchi, R., Scherer, M., et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Annals of internal medicine*. 2007; 146(8): 580-590.
- 110) Wandel, S., Jüni, P., Tendal, B., et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *British Medical Journal*. 2010; 341: c4675.

- 111) Herrero-Beaumont, G., Ivorra, J. A. R., 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 & Rheumatology*. 2007; 56(2): 555-567.
- 112) Reginster, J. Y., Deroisy, R., Rovati, L. C., et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet*. 2001; 357(9252): 251-256.
- 113) Pavelka, K., Gatterová, J., Olejarová, M., et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Archives of Internal Medicine*. 2002; 162(18): 2113-2123.
- 114) Dougados, M., Nguyen, M., Berdah, L., et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatology*. 2001; 44(11): 2539-2547
- 115) Pelletier, J. P., Yaron, M., Haraoui, B., et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: A double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2000; 43(10): 2339-2348.
- 116) Bellamy, N., Campbell, J., Welch, V., et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *The Cochrane Library*. 2006
- 117) Petrella, R. J., & Petrella, M. A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Intraarticular Hyaluronic Acid for OA of the Knee. *Journal of Rheumatology*. 2006; 33(5): 951-956.

- 118) Lee, P. B., Kim, Y. C., Lim, Y. J., et al. Comparison between high and low molecular weight hyaluronates in knee osteoarthritis patients: open-label, randomized, multicentre clinical trial. *Journal of International Medical Research*. 2006; 34(1): 77-87.
- 119) Paker, N., Tekdös, D., Kesiktas, N., et al. Comparison of the therapeutic efficacy of TENS versus intra-articular hyaluronic acid injection in patients with knee osteoarthritis: a prospective randomized study. *Advances in therapy*. 2006; 23(2): 342-353.
- 120) Pavelka, K., Trč, T., Karpaš, 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 a three-month treatment period. *Arthritis & Rheumatism*. 2007; 56(12): 4055-4064.
- 121) Shimizu, M., Higuchi, H., Takagishi, K., et al. Clinical and biochemical characteristics after intra-articular injection for the treatment of osteoarthritis of the knee: prospective randomized study of sodium hyaluronate and corticosteroid. *Journal of orthopaedic science*. 2010; 15(1): 51-56.
- 122) Zhang, Y., & Jordan, J. M. Epidemiology of osteoarthritis. *Clinics in geriatric medicine*. 2010; 26(3): 355-369.
- 123) Firestein, G. S., Budd, R., Gabriel, S. E., et al. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. Elsevier Health Sciences. 2016 (e-book ISBN 9780323414944)
- 124) Felson, D. T. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiologic Clinics*. 2004; 42(1): 1-9.
- 125) Dillon, C. F., Rasch, E. K., Gu, Q., et al. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. *The Journal of rheumatology*. 2006; 33(11): 2271-2279.

126) Crofford, L. J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2013; 15(3): S2.

127) Hauser, R. The acceleration of articular cartilage degeneration in osteoarthritis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Prolotherapy*. 2010; 2(1): 305-322.

128) Ding, C. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis?. *Inflammation*. 2002; 26(3): 139-142.

129) Svobodová, R. Současné možnosti léčby osteoartrózy: Farmakoterapie. *REMEDIA*. 2010; 20(6): 380-387.

130) Zhang, W.,Nuki, G.,Moskowitz,R.W. 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 (4): 476-499.

131) Zhang, W.,Nuki,G.,Moskowitz,R.W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis and cartilage*. 2007; 15 (9): 981-1000

132) AWMF online: Das Portal der wissenschaftlichen Medizin [online]. Dostupné z: <http://www.awmf.org/leitlinien.html> [cit. 5/2017]

9. PRÍLOHY

9.1 Štandardizované škály a interpretácia výsledkov

Veľkosť efektu (ES, effect size) a štandardizovaný rozdiel (SMD, standardized mean difference) udávajú štandardizovaný rozdiel medzi liečbou 1 a liečbou 2, ktorou v štúdiách býva často placebo [31] :

$$ES/SMD = \frac{\text{zlepšenie liečbou 1} - \text{zlepšenie liečbou 2 (placebom)}}{\text{smerodatná odchýlka}}$$

V praxi sa často používa interpretácia odhadov podľa Cohena, [32] pričom ES od 0.2 do 0.5 sa považuje za malý a od 0.8 sa považuje za veľký klinický efekt terapie. ES a SMD sa v identifikovanej literatúre používali ako synonymá.

V metaanalýzach sa používa relatívne riziko (RR), ktoré vyjadruje pomer medzi incidenciou (napr. nežiadúceho účinku) u skupiny vystavenej nejakému faktoru (napr. liečivu), oproti výskytu u nevystavenej skupiny. (ak je $RR = 2.9$, je takmer 3-krát pravdepodobnejšie, že udalosť nastane s liečbou než bez nej) [33]

$$RR = \frac{\text{incidencia v exp.s}}{\text{incidencia v k.s}}$$

Pomer šancí (OR, odds ratio) vystihuje nasledujúci vzorec. [34]

$$OR = \frac{\text{incidencia javu v exp.s} : \text{non incidencia javu v exp s.}}{\text{incidencia javu v k.s} : \text{non incidencia javu v k.s.}}$$

k.s = kontrolná skupina

exp.s = exponovaná skupina

Hazard Ratio (HR) vyjadruje mieru rizika, že určitý jav nastane v liečenej skupine, oproti riziku, že klinický jav nastane v kontrolnej skupine. [45]

Vo výskume aj v praxi sa často používa algofunkčný index WOMAC, ktorým sa hodnotí celková disabilita pacienta pomocou subškál v 3 zásadných oblastiach – bolesť, funkcia a stuhnutosť kĺbu.[37] Bol vyvinutý pre OA kolena a bedra, no možno ho použiť aj u pacientov s fibromyalgiou, reumatoidnou artritídou [38] alebo systémovým lupusom.[39]

Keďže bolesť a funkčná kapacita kĺbu patria medzi hlavné klinické výstupy, je dôležité ich kvantifikovať. V tomto zmysle je často používaným nástrojom vizuálna analógová škála (VAS). Na 100 mm stupnici subjekt označí intenzitu bolesti, pričom rozmedzie 0–4 mm sa považuje za neprítomnosť bolesti, 5–44 je bolesť mierna, 45-74 sa interpretuje ako stredne silná, a nad 75 mm sa jedná o závažnú, silnú bolesť. [35]

9.2 Zoznam skratiek

ACR.....	American college of rheumatology
AGREE.....	Appraisal of Guidelines for research and Evaluation
ADR	Adverse drug reactions, nežiadúce účinky liekov
AGS	American geriatric society, Americká geriatrická spoločnosť
AWMF.....	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BVO.....	Berufsverband der Ärzte für Orthopädie
CDC.....	Centers for Disease Control and Prevention
CR.....	Controlled release, kontrolované uvoľňovanie liečiva
DGOOC.....	Deutsche Gessellschaft für Orthopädie und Ortopädische Chirurgie
DMOADs...	Disease modifying drugs of Osteoarthritis
EBM.....	Evidence-based medicine, medicína založená na dôkazoch
ER.....	Extended realease, predĺžené uvoľňovanie (liečiva)
EULAR.....	The European League Against Rheumatism
GAIT.....	Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial
GRADE.....	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GUIDE.....	Glucosamine Unum In Die Efficacy
HNO.....	Hals-Nase-Ohr
MEND.....	Minimum effective naproxen dose
NCGC.....	National clinical guideline centre
NHMCR.....	National Health and Medical Research council
NHS.....	National Health Service
NNH.....	Number Needed to Harm
NNT.....	Number Needed to Treat
NSAID.....	Non-steroidal anti-inflammatory drug, nesteroidné antiflogistiká
OA.....	Osteoartróza
OARSI.....	Osteoarthritis Research Society International
OMERACT....	Outcomes and Measures in Rheumatology
RCT.....	Randomised Controlled Trial, randomizovaná kontrolovaná štúdia

SIGN..... Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOR.....Strength of recommendation, sila odporúčania
STOPP.....Screening tool of older people´s prescriptions
SYSADOA.....Symptomatic slow-acting drug(s) in osteoarthritis, Symptomaticky pomaly pôsobiace lieky u osteoartrózy
TEP.....Totálna endoprotéza
VAS.....Visual analogue scale, Vizuálna analógová škála
WOMAC.....West Ontario nd MacMaster Universities Osteoarthritis Index

9.3. Zoznam tabuliek

Tabuľka č.1- porovnanie metodiky tvorby a obsahu jednotlivých klinických guidelines.... str. 28

Tabuľka č.2- porovnanie odporúčaní jednotlivých klinických guidelines týkajúcich sa voľby/indikácie základných farmakoterapeutických stratégií v liečbe OA str. 30

Tabuľka č.3- publikované kazuistiky sledujúce riziká pri podávaní metamizolu str. 43