

UNIVERZITA KARLOVA

2. LEKÁRSKA FAKULTA



Klinika rehabilitácie a telovýchovného lekárstva

SÚČASNÉ MOŽNOSTI LIEČBY OSTEOARTRÓZY KOLENA A JEJ ALTERNATÍVY

Bakalárska práca

Autor práce: Simona Kurková

Vedúci práce: MUDr. Michal Procházka

Praha 2017

Bibliografická identifikácia

Meno a priezvisko : Simona Kurková

Názov práce : Súčasné možnosti liečby osteoartrózy kolena a jej alternatívy

Pracovisko : Klinika rehabilitácie

Vedúci bakalárskej práce : MUDr. Michal Procházka

Rok obhajoby : 2017

Abstrakt :

Táto rešeršná bakalárska práca sa zaoberá problematikou liečby osteoartrózy so zameraním na kolenný kĺb. Cieľom práce je stručne definovať osteoartrózu, vytvoriť prehľad o možnostiach, postupoch a novinkách v liečbe osteoartrózy kolena, zhodnotiť účinnosť bežne používaných farmakologických i nefarmakologických postupov a alternatívnych prístupov k liečbe na základe dostupnej literatúry, výsledkov klinických štúdií, metaanalýz a odporúčaní medzinárodných spoločností zaoberajúcich sa touto problematikou a taktiež priblížiť aktuálny smer vývoja liečby a prevencie pri osteoartróze. Súčasťou práce je kazuistika pacienta.

Kľúčové slová : Osteoartróza, gonartróza, SYSADOA, SMOAD, DMOAD

Bibliographical record

Author's first name and Suriname : Simona Kurková

Title of the thesis : Current possibilities of treatment of gonarthrosis and its alternatives

Department : Department of rehabilitation and physiotherapy

Supervisor : MUDr. Michal Procházka

The year of presentation : 2017

Abstract :

This research bachelor thesis deals with the treatment of osteoarthritis with a focus on the knee joint. The aim of this work is to briefly define osteoarthritis, to provide an overview of the possibilities, procedures and news in the treatment of osteoarthritis of the knee, to evaluate the efficacy of commonly used pharmacological and non-pharmacological procedures and alternative approaches to treatment based on available literature, clinical trial results, meta-analyzes and recommendations of international companies dealing with this Issues and also to approach the current direction of the development in treatment and prevention of osteoarthritis. Part of this work is the patient's case study.

Keywords : Osteoarthrosis, osteoarthritis, gonarthrosis, SYSADOA, SMOAD, DMOAD

Prehlásenie :

Prehlasujem, že túto rešeršnú bakalársku prácu zaoberajúcu sa súčasnými možnosťami liečby osteoartrózy kolenného kĺbu a ďalšími menej známymi alebo novými postupmi liečby som vypracovala samostatne pod vedením MUDr. Michala Procházky. V snahe získať prehľad o aktuálnych záveroch v tejto problematike bolo mojím cieľom vyhľadať, naštudovať a následne uviesť všetky použité literárne a odborné zdroje a popritom dodržať zásady vedeckej etiky. Ďalej prehlasujem, že rovnaká práca nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého akademického titulu.

V Prahe 2017

Simona Kurková

PodĎakovanie :

Ďakujem MUDr. Michalovi Procházkovi za spoluprácu, empatickú odbornú pomoc a korektúry pri písaní bakalárskej práce. Ďakujem praktikom tradičnej čínskej medicíny a doktorom ayurvédy za ochotné poskytnutie cenných informácií z ich uhla pohľadu na danú problematiku. Vážim si príležitosť rozšíriť si pri spracovávaní témy vedomosti o tomto, spoločnosť ovplyvňujúcom ochorení.

OBSAH

ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK	8
ÚVOD	10
1 Definícia osteoartrózy	11
1.1 Klinický obraz OA	13
1.2 Gonartróza	13
1.3 Diagnostika.....	14
2 Liečba osteoartrózy.....	17
2.1 Štandardná farmakologická liečba.....	18
2.1.1 Paracetamol	18
2.1.2 Nesteroidné antireumatiká (NSA).....	19
2.1.3 Systémovo podávané NSA	19
2.1.4 Lokálne NSA	21
2.1.5 Opoidy.....	21
2.1.6 Pomaly pôsobiace lieky u OA (SYSADOA).....	22
2.1.6.1 Glukosamín sulfát (GS).....	23
2.1.6.2 Chondroitín sulfát (CS).....	24
2.1.6.3 Kyselina hyaluronová (KH).....	25
2.1.6.4 Diacerein.....	26
2.1.6.5 Výťažok z avokáda a sóji (ASU).....	27
2.2 Nové spôsoby liečby.....	28
2.2.1 Štruktúru/ochorenie modifikujúce lieky u OA (SMOAD/DMOAD)	29
2.2.2 Rastové faktory	29
2.2.3 Oxid dusný	30
2.2.4 Liečba kmeňovými bunkami	30
2.2.5 Doštičkami obohatená plazma (PRP).....	31
2.2.6 Terapia so zameraním na subchondrálnu kosť	33
2.2.7 Protizápalová anticytokínová liečba	34
2.2.8 Intraartikulárna aplikácia autológneho kondiciovaného séra	35
2.2.9 Génová terapia.....	36
2.2.10 Biomarkery	37

2.3	Nefarmakologická liečba.....	39
2.3.1	Chirurgická liečba.....	39
2.3.2	Režimové opatrenia	40
2.3.3	Fyzioterapia a LTV	41
2.4	Komplementárna a alternatívna medicína (KAM).....	42
2.4.1	Tradičná čínska medicína (Tčm)	43
2.4.1.1	Diagnostika	43
2.4.1.2	Klinický obraz OA podľa typu škodliviny.....	44
2.4.1.3	Liečba	45
2.4.2	Ayurvéda	48
	KAZUISTIKA PACIENTA.....	49
	DISKUSIA.....	52
	ZÁVER.....	55
	REFERENČNÝ ZOZNAM.....	56

ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK

ACS – autológne kondiciované sérum

ASU – výťažok z avokáda a sóje (avocado-soybean unsaponifiable)

BML – bone marrow lesions

CS – chondroitín sulfát

DMOAD – (disease modifying osteoarthritis drug) ochorenie modifikujúce lieky pri osteoartróze

GS - glukosamín

ICHS – Ischemická choroba srdca

IA – intraartikulárny

ICHS – ischemická choroba srdca

IL – interleukín

JSW – (joint space width), šírka kĺbneho priestoru

KAM – komplementárna a alternatívna medicína

KH – kyselina hyaluronová

MR – magnetická rezonancia

MSC - mezenchymálne kmeňové bunky

NO – oxid dusný

NSA – nesteroidne antireumatiká

OA – osteoartróza

PDGF - doštičkový rastový faktor

PPI – inhibítor protónovej pumpy

PRP – doštičkami obohatená plazma

SMOAD – (structure modifying osteoarthritis drugs), štruktúru modifikujúce lieky pri osteoartróze

SrRan - stroncium ranelát

SYSADOA – (symptomatic slow acting drugs of osteoarthritis), symptomaticky pomaly pôsobiace látky pri osteoartróze

TČM – tradičná čínska medicína

TGF - transforming growth factor

TNF- α – tumor nekrotizujúci faktor alfa

VAS – vizuálna analógová škála

VEGF - vaskulárny endoteliálny rastový faktor

WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

Organizácie zaoberajúce sa danou problematikou :

AAOS - American Academy of Orthopaedic Surgeons

ACR – (American College of Rheumatology) Americká reumatologická spoločnosť

EMA - (European Medicines Agency)

EULAR – (European League against Rheumatism) Európska liga proti reumatizmu

FDA - Food and Drug Administration

NCCAM - The National Center for Complementary and Alternative Medicine

OARSI – (Osteoarthritis Research Society International) Medzinárodná organizácia pre výskum osteoartrózy

ÚVOD

Osteoartróza (OA) je pomaly progredujúce kĺbne ochorenie. V súčasnosti sa radí k najčastejším príčinám invalidity, práceneschopnosti a zhoršenej kvality života. V súvislosti s celkovým starnutím populácie sa stáva táto problematika čoraz viac aktuálnou a významnou.

Pri RTG vyšetrení osôb nad 65 rokov bývajú OA zmeny nájdené u viac ako 60% vyšetrených. Celosvetovo OA trpí asi 250 mil. ľudí, čo predstavuje 3,6% populácie (Vos T, 2012). Postihuje obe pohlavia, aj keď s určitými špecifikáciami, hlavne v rozdielnom postihnutí určitých skupín kĺbov (Mannoni A, 2003).

S ohľadom na skutočnosť, že limitujúcim faktorom funkcie kĺbu sú subjektívne ťažkosti každého pacienta a nie morfológický nález na RTG snímku postihnutého kĺbu, je potrebné venovať symptomatickej terapii OA značnú pozornosť. V súčasnosti sa výskumy zameriavajú nie len na symptomatickú liečbu, ale hlavne na liečbu pozitívne ovplyvňujúcu morfológiu kĺbu a to ideálne ešte pred vypuknutím ochorenia ako takého.

1 Definícia osteoartrózy

OA je charakterizovaná rozvláknením kĺbnej chrupavky, jej stenčením, eróziami, sprevádzané proliferatívnym procesom, novotvorbou a remodeláciou kosti na okrajových plochách, sklerotizáciou kĺbnych plôch s následnou reakciou subchondrálnej kosti, väzov, kĺbneho puzdra a periartikulárneho svalstva. Sekundárne pristupujú v rôznej miere zápalové zmeny. Toto všetko vedie k deformáciám štruktúry kĺbu. Rozlišujeme primárnu (idiopatickú) a sekundárnu OA. V prípade primárnej OA nevieme určiť bezprostrednú príčinu spúšťajúcu celú kaskádu zmien. U sekundárnej OA sú kĺbne zmeny dôsledkom známych vonkajších alebo vnútorných príčin, ako je trauma, (hlavne intraartikulárne, či mikrotraumatizácia), kongenitálne a vývojové vady (vrodená dysplázia kĺbu, morbus Perthes), metabolické a endokrinné ochorenia (akromegálie, thyreopatie, diabetes mellitus), mechanické faktory (zmeny osového postavenia kostí, rôzna dĺžka končatín, hypermobilita), krvácanie do kĺbu (hemofília), zápalové ochorenia kĺbov (reumatoídna artritída, reaktívne a septické artritídy) (Solomon L, 1997). Z etiopatogenetického hľadiska bola pôvodne OA považovaná za dôsledok starnutia, degenerácie a opotrebovaní chrupavky. Novšie poznatky ukazujú, že ide skôr o aktívny proces, ktorý zahŕňa súbežne prebehajúce zmeny degradačnej aj regeneračnej povahy na chrupavke kosti a synóvií. Z patofyziologického pohľadu je považovaná OA za výsledok poškodenia kĺbnej chrupavky komplexným pôsobením genetických, metabolických, biochemických a biomechanických faktorov so sekundárnym zápalovým komponentom. Fyziologický stav chrupavky je daný rovnovážnym stavom anabolických a katabolických procesov. Homeostázu medzi novotvorbou a odbúravaním medzibunkovej hmoty v kĺbnej chrupavke zabezpečujú chondrocyty. Majú anaeróbny metabolizmus, ich výživa je zabezpečená difúziou zo synoviálnej tekutiny

a subchondrálnej kosti. Opakované deformácie a zmeny tlaku v chrupke stimulujú chondrocyty do syntézy proteoglykánov a naopak, nedostatok mechanických stimulov vyvoláva degeneratívne zmeny chrupavky. Aktivitu chondrocytov ovplyvňujú cytokíny. Interleukín 1 a tumor nekrotizujúci faktor (TNF), ale i ďalšie prozápalové cytokíny, potláčajú tvorbu kolagénu i agrekátu a urýchľujú deštrukciu chrupavky. Porušením tejto rovnováhy dochádza k degradácii chrupavky, k uvoľneniu matrixových molekúl, ich fragmentov a degradačných enzýmov z chondrocytov do vnútrokĺbneho prostredia a následne k vyvolaniu neprimeranej reparatívnej odpovedi. Významnú rolu zohráva kvalitatívna aj kvantitatívna zmena produkcie proteoglykánov, zvýšená aktivita proteolytických enzýmov (metaloproteináz) a uvoľnenie cytokínov, hlavne interleukínu 1 (IL-1) a tumor nekrotizujúceho faktoru alfa (TNF- α). Významné sú v patogenézií aj zmeny potlačujúce tvorbu kolagénu II (Iannone F, 2003).

	včasné zmeny	neskoré zmeny
Syntéza proteoglykánov	↑	↓
Hrúbka chrupavky	↑	↓
Obsah vody	↑	Norm.
Permeabilita	↑	↓
Aktivita chondrocytov	↑	↓
Syntéza/ degradácia	+/+	-/+
Kolagén II	Norm.	↓

Tabuľka 1 : Zmeny chrupavky pri OA

1.1 Klinický obraz OA

Hlavným príznakom OA je bolesť kĺbu, objavujúca sa v počiatočných štádiách ochorenia na začiatku pohybu (tzv. štartovacia bolesť), ktorá sa rozhybaním zmierni alebo ustúpi. Postupne sa objavuje bolesť aj v priebehu pohybu a po námahe. Stretávame sa aj s meteorotrópnou závislosťou a v najpokročilejšom štádiu býva bolesť kľudová aj nočná (tzv. dekompenzovaná OA). Ďalším príznakom je stuhnutosť kĺbu krepitus pri pohybe a zmenšenie rozsahu pohybu s bolestivou patologickou bariérou v krajných polohách. Pri klinickom vyšetrení sú viditeľné podľa miery postihnutia rôzne stupne deformácie kĺbu až zmena osového postavenia kostí podieľajúcich sa na konfigurácii kĺbu. V prípade prítomnosti synovitídy sa vyskytuje edém priľahlých mäkkých tkanív, palpačná citlivosť, hyperémia a lokálna hypertermia.

1.2 Gonartróza

Gonartróza je častá forma OA. Väčšiu predispozíciu majú obézni ľudia, športovci alebo určité povolania spojené so záťažou alebo prácou v nepriaznivej polohe. V praxi býva gonartróza u mladších osôb, väčšinou mužov, jednostranná. Najčastejšie je dôsledkom traumy, menisektómie alebo poškodenia skrížených väzov. U starších osôb, najmä u žien, sa vyskytuje prevažne obojstranná gonartróza nezriedka spojená s OA drobných kĺbov prstov rúk a obezitou. Kolenný kĺb je zložitý kĺb s mediálnou a laterálnou časťou tibiofemorálnou a femoropatelárnou. Každá z týchto častí môže byť postihnutá OA, a to izolovane alebo v kombináciách. Najčastejšie je mediálne tibiofemorálne postihnutie (asi 75%) a femoropatelárne (asi 48%). Často predchádzajú traumatické poškodenia a to aj na mäkkých tkanivách kolenného kĺbu. Objavuje

sa varózna alebo valgózna deformita osového postavenia s rôznym stupňom extenčného či flekčného deficitu až kontraktúry. Na konvexnej strane deformity dochádza k insuficiencii väzivového aparátu a na konkávnej strane naopak k retrakcii. V svalových dysbalanciách prevažuje hypertonus ischiokrurálnych svalov a inhibícia m. quadriceps femoris, najmä v oblasti m. vastus medialis. Častým nálezom je aj Bakerova cysta v podkolení. V pokročilom štádiu ochorenia môže dôjsť až ku vzniku semiankylózy alebo ankylózy. Recidivujúci kĺbny výpotok vyžaduje opakovanú punkciu, ktorej nepríjemnou komplikáciou môže byť septická artritída pri nedodržaní zásad aseptie a sterility.

1.3 Diagnostika

Nesúlads medzi klinickými limitáciami a morfológickou závažnosťou často komplikuje diagnostiku OA či táto skutočne zodpovedná za bolesti a ďalšie príznaky, s ktorými pacient prichádza. V praxi je možné použiť diagnostické a klasifikačné kritéria podľa Americkej reumatologickej spoločnosti (ACR) (RD Altman, 1986) alebo Európskej ligy proti reumatizmu (EULAR) (W Zhang, 2010). Hodnotí sa typ bolesti, či sa vyskytuje len v zaťažení kĺbu alebo aj v kľude, či ide o tzv. štartovaciu bolesť, pozáťažovú alebo provokovanú len určitou špecifickou činnosťou, prípadne aká veľká je záťaž, ktorá bolesť vyvolá (chôdza v metroch, kilometroch). Chrupavka je primárnym miestom patologického deja, ale ide o avaskulárnu a aneurálnu štruktúru, teda nie je skutočným zdrojom bolesti. Nocicepciu spôsobuje synoviálna membrána, subchondrálna kosť, úpony svalov, šľachy, väzy a burzy. Príčinou bolesti môžu byť zápalové mediátory vyvolávajúce podráždenie senzitivných vlákien pri synovitíde, dráždenie periostálnych nervových zakončení pri intraoseálnej hyperémii, zvýšenie tlaku, napínanie kĺbneho

puzdra, osteofyty, kostná nekróza, alebo tiež kombinácie uvedených procesov. Podľa zistenej príčiny bolesti sa odvodzuje aj vhodný liečebný postup. Moderná algeziológia hodnotí subjektívnu bolesť rôznymi objektivizujúcimi metódami. V praxi je dôležité ohodnotiť intenzitu pacientovej bolesti, jej časový profil a frekvenciu s prihliadnutím na spotrebu analgetík a NSA. Časté je zhoršenie fyzických funkcií jedinca, vnímaných až ako hendikep či zhoršenie kvality života. Na vyhodnotenie závažnosti OA je možné použiť kompozitný, validizovaný index ako napr. WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index). Dotazník hodnotí bolesť, stuhnutosť a aktivity bežného života, ale aj celkové algofunkčné postihnutie (N Bellamy, 1988).

Štandardné a najrozšírenejšie je RTG hodnotenie štrukturálneho postihnutia kĺbu podľa štádií Kellgren-Lawrence (KL). Nie je však dostatočne detailné a býva preceňované. Hodnotí sa predovšetkým zúženie kĺbnej štrbiny a vznik osteofytov. Dôležitá je aj prítomnosť či neprítomnosť osteonekrózy, kostných pseudocýst, desaxácie kĺbu, lokalizácia poškodenia kĺbu, napr. mediálna či laterálna časť tibiofemorálneho kĺbu, patelofemorálny kĺb. Pomocou magnetickej rezonancie (MRI) sa vyhodnocujú sprievodné poškodenia mäkkých tkanív, prípadne prítomnosť kostného edému ako predikcia rizika rýchlej röntgenovej progresie. Aj keď sa MRI čoraz viac používa na vyhodnotenie progresie ochorenia, RTG stále zostáva ako hlavný nástroj pre diagnostiku OA a hodnotenia účinnosti liečebných stratégií v klinických štúdiách. MRI umožňuje vizualizáciu všetkých vnútrokĺbnych štruktúr a patologických stavov, aj keď iné metódy môžu byť za určitých okolností prednostné. OA je ochorenie celého kĺbu, kombinácia zobrazovacích techník s cieľom získať najkomplexnejší obraz o stave a progresie ochorenia môže byť prínosná (Braun HJ, 2012). Len malá časť OA patrí do skupiny tzv. rýchlo progredujúcej OA. Bežný úbytok chrupavky na RTG snímku je 0,1-0,2 mm za rok, u rýchlo progredujúcich až 1 mm za rok a pacient

sa do terminálneho štádia dostáva v rozmedzí mesiacov až rokov. Rizikové faktory rýchlej progresie nie sú zatiaľ úplne objasnené, známe sú len možné rizikové faktory ako vek, ženské pohlavie, generalizovaná OA, erozívna OA s častou zápalovou iritáciou, defekt génu pre syntézu kolagenu II., obezita s BMI > 30, trauma v anamnéze, dlhodobé preťaženie, atd. Zvýšené riziko predstavuje edém kostnej drene alebo synovitída viditeľná na MR. U foriem OA zo sekundárnych, hlavne biomechanických príčin je indikované chirurgické odstránenie alebo zmiernenie tejto príčiny (dĺžka končatín, varozita).

1. štádium	možné zúženie kĺbovej štrbiny a začiatok tvorby osteofytov
2. štádium	určite zúženie kĺbovej štrbiny, zreteľne osteofyty a mierna subchondrálna skleróza
3. štádium	výrazné zúženie kĺbovej štrbiny, osteofyty, skleróza, tvorba pseudocýst
4. štádium	vymiznutie kĺbovej štrbiny so sklerózou a pseudocystami, výrazné osteofyty

Tabuľka 2 : Štádiá osteoartrózy podľa Kellgren-Lawrence hodnotenia

OA bola dlho považovaná za ochorenie vznikajúce opotrebením kĺbov. Dnes je všeobecne prijímaný názor, že ide o zápalové, biomechanické, celoorgánové ochorenie, spojené so systémovými komorbiditami. Patogenézia a progresia OA je ovplyvnená množstvom faktorov vrátane tvaru kostí, dysplázie kĺbov, obezity (Bliddal H, 2014), synovitídy (de Lange-Brokaar BJE, 2012), komplementu proteínov, zápalových mediátorov (Liu-Bryan R, 2015), vrodenej imunity (Orlowsky EW, 2015), metabolického syndrómu (Courties A, 2015) a diabetes mellitus (Louati K, 2015).

2 Liečba osteoartrózy

Liečba OA by mala byť vždy individualizovaná pre každého jednotlivého pacienta podľa jeho subjektívnych limitácií, objektívneho nálezu, štrukturálnej progresie, ďalších ochorení a súčasnej medikácie, ale aj očakávaní a prání pacienta. Pred zahájením liečby je nutná podrobná analýza a zohľadnenie všetkých vyššie zmienených zúčastnených faktorov. OA je ochorenie zatiaľ nevyliciteľné, primárne progredujúce, o čom je nutné pacienta informovať. Napriek tomu, komplexná liečba OA môže výrazne zlepšiť kvalitu života a stabilizovať ďalšiu progresiu.

Základnými cieľmi pri liečbe OA je zmiernenie bolesti a stuhnutosti kĺbu, zlepšenie alebo zachovanie kĺbnej mobility, zmenšiť obmedzenie fyzických funkcií a hendikep, ovplyvniť kvalitu života závislú na zdraví, spomaliť progresiu kĺbnej deštrukcie, vzdelávať pacienta o povahe jeho ochorenia a liečbe. Komplexná terapia OA pozostáva z liečby farmakologickej (paracetamol, NSA, opoidy, intraartikulárna liečba, SYSADOA), nefarmakologickej (režimové opatrenia, fyzioterapia, fyzikálna a elektromagnetická liečba, transkutánná nervová elektroterapia, redukcia hmotnosti, protetika, akupunktúra) eventuálne chirurgickej (artroskopia, osteotómia, unikompartmentálna artroplastika, bi/trikompartmentálna artroplastika).

Odporúčaniami pre liečbu OA sa venuje viacero medzinárodných autorít ako Európska liga proti reumatizmu (EULAR), Osteoarthritis Research Society International (OARSI), American College of Rheumatology (ACR) a tieto odporúčenia sú neustále aktualizované podľa výsledkov klinických výskumov.

1.1 Štandardná farmakologická liečba

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

1.1.1 Paracetamol

Paracetamol (acetaminofen) je pravdepodobne najrozšírenejšie analgetikum. Mechanizmom účinku sa do istej miery približuje mechanizmu účinku NSA zo skupiny selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II. Nevykazuje výraznú inhibíciu periférnych prostaglandínov a teda ani gastrointestinálnu (GIT), renálnu a kardiovaskulárnu toxicitu, vyvolanú depléciou prostaglandínov. Nie je ale vylúčený podiel dlhodobého užívania paracetamolu na rozvoji hypertenzie a je možná aj jeho úloha pri exacerbácii chronických zápalových črevných ochorení. Nie sú známe výrazné liekové interakcie, napríklad s warfarínom, čo je veľká výhoda pre starších pacientov s OA a súčasne ďalšími komorbiditami. Paracetamol je pozitívne uvádzaný ako liek prvej voľby, vo všetkých publikovaných stratégiách pre štandardnú liečbu OA. U pacientov s výraznejšou bolestivosťou a iritačnou synovitídou môže byť jeho účinok nedostatočný. Bezpečnosť paracetamolu platí pre dávky do 4g denne, udávaných aj v odporučniach OARSI a EULAR. Americká organizácia FDA (Food and Drug Administration) odporúča dennú dávku do 3g a jednotlivú dávku vo voľne predajných preparátoch maximálne 650mg. Komparačné štúdie preukázali menšiu účinnosť paracetamolu v porovnaní s nesteroidnými antireumatikami (Zhang W J. A., 2004).

1.1.2 Nesteroidné antireumatiká (NSA)

NSA sa u OA používajú perorálne systémovo alebo lokálne vo forme mastí, gelov, sprejov a náplastí. Mali by byť podávané až ako liek druhej voľby pri neúčinnosti paracetamolu. Pri systémových NSA je nutné zvažovať možné nežiaduce účinky, predovšetkým gastrointestinálne a kardiovaskulárne, prípadne použiť koxiby alebo kombinácie s inhibítormi protónovej pumpy (PPI) ako gastroprotektívnu komponentu liečby.

1.1.3 Systémovo podávané NSA

Perorálne podávané NSA sú najrozšírenejším liekom v liečbe bolesti pri OA hlavne v štádiu dekompenzácie alebo iritačnej synovitídy. Podstatou protizápalového pôsobenia NSA je inhibícia syntézy prostaglandínov. Pretože prostaglandíny sú spojené s ovplyvnením mnohých fyziologických funkcií, je inhibícia ich produkcie spojená s výskytom viacerých nežiaducich účinkov. Cieľom vývoja nových liečiv bolo v prvom rade zníženie nežiaducich účinkov NSA na GIT. Účinok NSA nastupuje pomerne rýchlo, ale odoznie po ukončení liečby. Tieto lieky neovplyvňujú priebeh choroby, ale pôsobia analgeticky a antiflogisticky. Účinnosť jednotlivých NSA je podobná. Podľa výsledkov metaanalýzy väčšina porovnávacích štúdií nezistila významné rozdiely medzi jednotlivými NSA, ale poukázali na rozdiely vo výskyte nežiaducich účinkov. Hlavný mechanizmus účinku NSA je inhibícia enzýmu cyklooxygenázy (COX). Podľa pomeru inhibície COX-1 a COX-2 ich môžeme rozdeliť na neselektívne NSA, ktoré inhibujú rovnako COX-1 aj COX-2. Sem sa zaraďujú aj NSA, ktoré preferenčne inhibujú COX-2 (nimesulid, meloxicam, etodolak). Druhou skupinou sú špecifické inhibítory COX-2

(celekoxib, valdekokib, parekokib, etorikoxib, lumirakoxib). Špecificita liečiva druhého typu znamená schopnosť vyvolať klinicky preukázateľnú inhibíciu COX-2, bez klinicky preukázateľnej inhibície COX-1. Dôkazom je frekvencia výskytu vredovej choroby a závažnej GIT príhody, spojenej s podávaním liečiva a tiež vplyv na agregáciu trombocytov a glomerulárnu filtráciu (Suchý D, 2003). NSA s krátkym plazmatickým eliminačným polčasom sú vhodné pri akútnych bolestivých stavoch, u starších pacientov a u pacientom s nefropatiou. NSA s dlhým plazmatickým eliminačným polčasom sú vhodné pri chronickom priebehu OA. Pri krátkodobej liečbe je pomer prínosu a rizika priaznivý, ale so zvyšujúcou sa dávkou sa zvyšuje aj riziko nežiaducich účinkov na GIT. Svedčia o tom aj veľké kanadské populačné štúdie (Rahme E, 2008). Podľa britskej farmakoeconomickej metaanalýzy je možné odporúčať pacientom so zvýšeným rizikom gastropatie súčasnú gastroprotektívnu preskripciu inhibítorov PPI alebo koxibu. Pri pacientoch s najvyšším stupňom rizika je najúčinnjšou prevenciou súčasná aplikácia PPI inhibítora s COX-2 selektívnymi liekmi a aplikácia nižších dávok NSA po čo najkratšiu dobu (Latimer N, 2009). V súčasnej dobe stále platí odporúčenie EMA (European Medicines Agency), ktoré hovorí o koxiboch ako o kontraindikácii u pacientov s rizikovými faktormi ICHS (ischemická choroba srdca), po infarkte myokardu a cievnej mozgovej príhode. Popísaný bol aj negatívny účinok NSA na metabolizmus chondrocytov vedúci až k progresii gonartrózy. Liečbou potlačený vnem nocicepcie a ochranej bolesti dovoľuje pacientovi kĺb viac zaťažovať, čo môže taktiež prispievať k progresii ochorenia.

1.1.4 Lokálne NSA

Na liečbu pacientov s kontraindikáciou pre systémovú farmakoterapiu je vhodná topická aplikácia NSA alebo kapsaicínu vo forme masť, gelov, sprejov či náplastí. Použitie lokálnych NSA tiež umožňuje znížiť počet perorálne podávaných liekov. Metaanalýzy randomizovaných štúdií u OA kolenného kĺbu ukazujú štatisticky významnú účinnosť lokálne aplikovaných NSA oproti placebo (Biswal S, 2006). Medzi štúdiami sú však značné rozdiely vo veľkosti účinku. Lokálne aplikované NSA sú bezpečné a výskyt nežiaducich účinkov nie je vyšší ako u placebo. Prenikanie lipotropných látok cez bariéru kože je obmedzené, preto ich aplikáciu môžeme odporučiť len na kĺby uložené tesne pod kožou, hlavne kolenný kĺb alebo kĺby ruky, nie však u koxartrózy.

1.1.5 Opidy

Pri refraktérnej bolesti alebo pri netolerovaní bežnej analgetickej liečby a pri kontraindikácii chirurgickej liečby sa podávajú opioidové analgetiká. Väčšinou ide o slabé alebo stredne silné, pri veľkých bolestiach sa podávajú transdermálne silné opioidy. Opidy patria medzi odporúčané lieky v liečbe bolesti u OA aj napriek tomu, že dlhodobějších randomizovaných a kontrolovaných štúdií je relatívne málo a taktiež sú medzi nimi značné rozdiely. Priaznivý účinok opioidov je znižovaný výskytom nežiaducich účinkov ako je nauzea, zápcha, závrate či somnolencia (Zhang W M. R., 2008). 25% pacientov nedokončilo štúdie kvôli nežiaducim účinkom s výraznejšou prevahou v skupine silných opioidov (morfin sulfát, fentanyl, oxycodon, oxymorfon)

ako v skupine slabých opioidov (tramadol, propoxyfen). Vznik závislosti a potreba zvyšovať dávky je ďalším limitujúcim faktorom dlhodobej liečby opioidmi.

Nie je vhodné podávaním analgetík navodzovať úplne bezbolestný stav, ktorým bude potlačená bolesť ako dôležitý biologický signál, upozorňujúci na preťaženie kĺbu. Opakované preťaženie môže viesť k rýchlejšej progresii deštruktívnych zmien. Pri kľudových či nočných bolestiach je ich použitie opodstatnené.

1.1.6 Pomaly pôsobiace lieky u OA (SYSADOA)

Symptomatické pomaly pôsobiace látky OA (predtým chondroprotektíva) sú chondrotropné lieky, ktorých účinok spočíva v špecifickom zásahu do metabolizmu artrotickej chrupavky. V 90. rokoch minulého storočia sa objavili prvé objektívne klinické štúdie zaoberajúce sa touto problematikou. SYSADOA stimulujú produkciu proteoglykánov, kyseliny hyalurónovej (KH) aj kolagénu a inhibujú katabolické enzýmy, ktoré sa podieľajú na biodegradácii medzibunkovej hmoty chrupavky. Väčšina z nich má aj protizápalový účinok, ktorého podstatou nie je inhibícia prostaglandínov ako sa to deje u NSA, ale interakcia s bunkovými receptormi protizápalových buniek alebo inhibícia prozápalových cytokínov, ako napríklad IL-1. Ich účinok nastupuje s istým oneskorením (týždne až mesiace) a symptomatický efekt pretrváva desiatky dní po skončení terapie, na rozdiel od NSA, kde po ich vysadení ochorenie zvyčajne exacerbuje. SYSADOA zmierňujú symptómy sprevádzajúce OA, predovšetkým bolesť, stuhnutosť a obmedzenie funkcie kĺbu. Ich výhodou je dobrá znášanlivosť a absencia liekových interakcií. Sú odporúčané medzinárodnými spoločnosťami pre výskum OA predovšetkým pri gonartróze. Predpokladá sa, že SYSADOA by mohli mať aj štruktúrálny účinok, no dôkazy v klinickej medicíne vzhľadom na pomalú progresiu

ochorenia dlho narážali na metodologické problémy. V štúdiách sa ich účinok prevažne potvrdzuje, otázna je nezaujatosť týchto štúdií.

V súčasnej dobe radíme do tejto skupiny injekčné prípravky KH a jej derivátov a perorálnu formu glukosamín sulfátu, chondroitín sulfátu, diacereínu a ASU (výťažok z avokáda a sójových bôbov).

2.1.6.1 Glukosamín sulfát (GS)

Glukosamínsulfát (GS) je aminosacharid zložený z dvoch molekúl glukózy, sulfátovej skupiny a dvoch aminoskupín. Je rozpustný vo vode. Syntetizovaný je chondrocytmi z glukózy za prítomnosti glutamínu a zabudováva sa do glukosamínoglykánov a následne do proteoglykánov. Z tenkého čreva sa vstrebáva 80% dávky, maximálna plazmatická koncentrácia sa dosahuje 1 hodinu po užití. Prechádza biologickými bariérami do tkanív, cez synoviálnu membránu a do kĺbnej chrupavky. Hrá dôležitú úlohu v metabolizme chrupavky, stimuluje chondrocyty k syntéze proteoglykánov, inhibuje MMP, fosfolipázu, agrekanázu. GS je substrátom ďalších monosacharidov, z ktorých sú zložené rôzne polysacharidy spojivových tkanív. Obsahuje ho aj chondroitín sulfát či KH v podobe N-acetyl-glukosamínu. V terapii gonartrózy sa osvedčila jeho symptomatická účinnosť. Látka je používaná ako perorálny liek na zlepšenie funkcie a úľavu od bolesti miernej až strednej OA kolena. Analgetický účinok bol preukázaný v rôznych štúdiách.

2.1.6.2 Chondroitín sulfát (CS)

Chondroitínsulfát, sulfátový glukozamínoglykán, je súčasťou extracelulárnej matrix hyalínnej kĺbnej chrupavky. Je súčasťou agregánu, ktorý viaže vodu, zvyšuje osmotický tlak v ECM, udržuje v napätí kolagénnu sieť. Pri OA dochádza k degradácii chrupavky a strate proteoglykánov. CS priaznivo ovplyvňuje metabolizmus chondrocytov, stimuluje syntézu proteoglykánov, KH a kolagénu II, inhibuje aktivitu proteolytických enzýmov, migráciu leukocytov a uvoľňovanie lyzozómových enzýmov. Má protizápalový účinok, ovplyvňuje chemotaxiu a fagocytózu. CS má antiapoptotický efekt na chondrocyty, priaznivo ovplyvňuje metabolizmus subchondrálnej kosti zásahom do systému OPG/RANKL. Po perorálnom podaní pomerne rýchlo vstrebáva, ale biologická dostupnosť u človeka je asi 12%. Niekoľko štúdií preukázalo štrukturálny efekt na chrupavku kolenného kĺbu.

Treba však uviesť, že prípravky CS v rôznych krajinách neodpovedajú udávanému liekopisnému zloženiu a sú k dispozícii výhradne vo forme doplnkov stravy, nutraceutík. Toto tvrdenie dokazuje aj štúdia N.Volpiho, ktorá analyzovala 10 rôznych prípravkov CS na českom trhu a potvrdila medzi nimi značné rozdiely, pričom 4 z 10 skúmaných potravinových doplnkov obsahovali 0 - 1% CS (Volpi & Maccari, 2008). Nie sú žiadne jasne vymedzené obmedzenia pre pôvod obsahových látok v nutraceutikách. Práve pôvod týchto látok v prírodných prípravkoch je najdôležitejším faktorom pre zaistenie kvality a tým bezpečnosti a účinnosti. Klinické štúdie o účinnosti CS sú hodnotené z veľmi čistého produktu, ktorý má špecifické vlastnosti a fyzikálne-chemické charakteristiky. Lepšiu biologickú dostupnosť majú originálne lieky než nutričné doplnky.

2.1.6.3 Kyselina hyaluronová (KH)

KH je dôležitou súčasťou fyziologickej synoviálnej tekutiny a prispieva k homeostáze kĺbneho prostredia. U OA klesá jej molekulová hmotnosť aj synoviálna koncentrácia. Viskoelastická funkcia synoviálnej tekutiny je priamo úmerná koncentrácii KH. Aplikáciou exogénnej KH by sa mali normalizovať rheologické vlastnosti synoviálnej tekutiny v kolennom kĺbe. KH ovplyvňuje bunky synoviálnej membrány, leukocyty a chondrocyty, stimuluje aktivitu chondrocytov k syntéze KH, proteoglykánov a stimuluje syntézu inhibítorov metaloproteináz. Inhibuje chemotaxiu, fagocytózu a proliferáciu leukocytov. Týmto mechanizmami sa uplatňuje jej protizápalový účinok. Pôvodne sa predpokladalo, že aplikáciou externej KH do kĺbu bude dochádzať k úprave rheologických pomerov v kĺbe na princípe viskosuplementácie. Hyaluronan je ale z kĺbu rýchlo odstránený lymfatickou cirkuláciou a degradovaný pečeňovými endoteliálnymi bunkami. Externá KH pôsobí na receptor CD44 a na ďalšie extracelulárne molekuly, stimuluje chondrocyty a synoviálne bunky k sekrécii endogénnej KH, ktorá pretrváva aj po odstránení pôvodne aplikovanej KH. Má aj protizápalové a priame analgetické účinky. Môže obmedzovať interakciu endogénnych látok vyvolávajúcich bolesť (substancia P) a protizápalovo sa prejavuje pôsobením na prostaglandíny, superoxidové radikály a cytokíny. V kĺbnej dutine je metabolizovaná za 4 až 5 dní po intraartikulárnom podaní, ale jej priaznivé účinky na metabolizmus chrupky pretrvávajú niekoľko týždňov. Po aplikácií sa preukázalo zlepšenie subjektívnych bolestí a pri artroskopickom hodnotení účinku KH sa dokázal aj priaznivý vplyv na štruktúrne zmeny chrupavky (Reichenbach S., 2007). K dispozícii sú prostriedky s rôznou molekulovou hmotnosťou alebo vysokomolekulárne deriváty s priečnymi väzbami (hylany). Prípravky s väčšou molekulovou hmotnosťou majú dlhší rezidenčný čas v kĺbe. Farmakokinetika

a účinnosť sa líši podľa typu produktu, ktorých je mnoho, a výsledky klinických štúdií nie je možné paušálne aplikovať na všetky produkty KH. Všeobecne platí, že klinický prínos KH za použitia konvenčnej metaanalytickej techniky je podceňovaný. Výhodou metaanalýz je zhromažďovanie údajov z viacerých štúdií a tým možnosť vypočítať presnejší liečebný účinok v porovnaní s tými, ktoré sú hlásené v jednotlivých štúdiách za predpokladu použitia dôkladnej a objektívnej metodiky metaanalýzy. Neexistuje ideálna kontrolná skupina, s ktorou by dala jednoznačne porovnať účinnosť intraartikulárnej aplikácie KH, používaný je fyziologický roztok (Strand V, 2015). Injekcie KH sú bezpečné a niektoré štúdie dokazujú, že jej účinnosť je prinajmenšom porovnateľná, ak nie lepšia, ako NSA. (Campbell KA, 2015), (Bannuru RR, 2015). Napriek tomu, že American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) (Surgeons, 2013) neodporučila vo svojich guidlinoch KH pre nedostatočnú účinnosť, tento výsledok bol spochybnený na základe použitej metodiky (Larry EM, 2016).

Záver sa zhodujú v tvrdení, že injekcie KH môžu byť prospešné pre významné množstvo pacientov s OA kolenného kĺbu. Vďaka jej bezpečnostnému profilu je z hľadiska dlhodobej liečby považovaná za vhodnejšiu ako IA aplikácia kortikosteroíдов. EULAR aj OARSI odporúčajú použitie KH na gonartrózu.

2.1.6.4 Diacerein

Diacerein je derivát reinu, výťažku z rebarbory, ktorý inhibuje IL-1 β , a je hlavným prokatabolickým cytokínom pri OA. Stimuluje tvorbu niektorých chrupavkových rastových faktorov (TGF β , kolagén), znižuje leukocytárnu fagocytózu, migráciu makrofágov, chemotaxiu neutrofilov a znižuje produkciu voľných kyslíkových radikálov. Z metaanalýzy 19 randomizovaných štúdií je dokázaná signifikantná účinnosť

diacereinu oproti placebo, pričom účinnosť bola rovnaká ako u NSA a analgetický účinok pretrvával ďalšie 3 mesiace po vysadení liečby (Rintelen B, 2006). Evidencia o symptomatickom účinku pri gonartróze bola potvrdená aj v Cochranskej analýze (Fidelix TSA, 2006). Je zaznamenané, že na začiatku liečby sa môže vyskytnúť redšia stolica až hnačky.

2.1.6.5 Výťažok z avokáda a sóji (ASU)

ASU je nesaponifikovaná frakcia z 1/3 z avokádového a z 2/3 sójového oleja. Je vhodný na symptomatickú liečbu gonartrózy. Má priaznivý účinok na metabolizmus, zvyšuje syntézu medzibunkovej hmoty chrupavky. Stimuluje expresiu a produkciu rastových faktorov (TGF-1, TGF-2), čo pozitívne ovplyvňuje novotvorbu medzibunkovej hmoty chrupky, zvyšuje produkciu inhibítorov aktivátoru plazminogénenu-1 a tak pravdepodobne blokuje plazmínovú kaskádu reakcií, ktoré vedú k aktivácii metaloproteináz. In vitro stimuluje syntézu kolagénu a inhibuje IL-1, inhibuje stimulačný efekt stromelyzínu, IL-6, IL-8 a produkciu prostaglandínu. Ovplyvňuje aj osteoblasty. Subchondrálne osteoblasty inkubované s chondrocytmi inhibujú syntézu agrekánu a kolagénu typu II a zvyšujú syntézu metaloproteináz v chondrocytoch. Ak na osteoblasty pôsobí ASU pred kultiváciou s chondrocytmi, k inhibícií nedochádza. ASU má významný protizápalový a analgetický účinok. Znižuje na chondrocytoch expresiu prozápalových cytokínov TNF- a IL-, cyklooxygenázy-2 a iNOS. Je vhodný na symptomatickú liečbu OA. V metaanalýze bol preukázaný aj jeho čiastočný štrukturálny efekt (Christensen P, 2008).

<u>Substancia</u>	<u>Dávkovanie</u>	<u>Obchodný názov lieku v ČR</u>
Glukosamín	1x denne 1500 mg p.o.	Dona, Gool
Chondroitín sulfát	2x denne 400-800 mg p.o.	Condrosulf
Diacerein	2x denne 50 mg p.o.	Arthrodar
Výťažok z avokáda a sóje	300 mg denne p.o.	Piascledine 300
Hyaluronan sodný a jeho deriváty	3-5x denne 2 ml, IA v týždenných intervaloch	Hyalgan, Synvisc, Synoval

Tabuľka 3 : Lieky zo skupiny SYSADOA

1.1 Nové spôsoby liečby

Vývoj liekov modifikujúcich rozvoj OA je veľkou výzvou súčasného výskumu a cieľom investícií farmaceutických firiem. Dôležitá je voľba vhodných, aj nových zobrazovacích metód pre hodnotenie deštrukcie chrupavky, ako je MRI alebo kombinácie SPECT/CT či PET/MRI. Zaraďovaní by mali byť pacienti s podobným fenotypom OA a väčšou pravdepodobnosťou podobnej progresie ochorenia. Medzi perspektívne terapeutické postupy patria rastové faktory, blokátory oxidu dusného, aplikácia mezenchymálnych kmeňových buniek, plazmy obohatenej o doštičky, modulátory kostného metabolizmu, aplikácia autológneho kondicionovaného séra, biologická anticytokínová liečba, génová terapia, micro-RNA a inovatívne chirurgické techniky.

2.2.1 Štruktúru/ochorenie modifikujúce lieky u OA (SMOAD/DMOAD)

Tento názov bol vyhradená pre lieky, s preukázateľným účinkom u humánnej OA zabrániť jej vzniku alebo zastaviť či spomaliť progresiu degenerácie chrupavky už rozvinutej OA. Napriek rozsiahlym výskumom stále chýbajú dôkazy, že farmakoterapia dokáže zastaviť alebo dokonca zvrátiť degeneráciu chrupaviek. Aj keď DMOAD ovplyvňujú anabolické a katabolické deje v chrupavke, nie je zatiaľ jednoznačne potvrdený a všeobecne odporúčaný žiadny liek ako DMOAD pri OA. Niektoré štúdie sú ešte vo fáze prebiehajúceho výskumu a na výsledky sa čaká (Orth P., 2016).

OA je heterogénne ochorenie s rôznymi patofyziologickými procesmi, vedúcimi k viacerým fenotypom, z ktorých mnohé sa môžu u pacientov prekrývať. Každý fenotyp môže vyžadovať odlišne ciele postupy liečby. Niektoré fenotypy sa zdajú byť prístupné farmakologickej intervencii, ale iné budú zrejme menej ovplyvniteľné. Kľúčovým cieľom OARSI a výskumu OA je definovať a charakterizovať fenotypy OA, vyvíjať nové, špecificky ciele postupy liečby, zlepšiť metodiku klinických štúdií, identifikovať pacientov reagujúcich na liečbu, a tým podporiť rozvoj OA modifikujúcich liekov (Lane NE, 2015).

2.2.2 Rastové faktory

Z rastových faktorov ovplyvňujúcich reparáciu chrupavky sa klinicky testuje kostný morfogénny proteín BMP-7 a rastový faktor fibroblastov FGF-18. BMP-7 bol účinný na zvieracích modeloch s OA a aj na humánnych chondrocytoch in vitro (Gavenis K, 2012).

2.2.3 Oxid dusný

Oxid dusný (NO) prispieva k degenerácii chrupavky. Jeho selektívna inhibícia viedla k spomaleniu experimentálnej OA. Napriek tomu nedávna dvojročná štúdia s orálnym inhibítorom bola negatívna, nebol zistený lepší symptomatický efekt ako u placebo, ani spomalenie RGT progresie OA (Clemmer RS, 2013).

2.2.4 Liečba kmeňovými bunkami

Dospelá kĺbna chrupavka má ako avaskulárna štruktúra veľmi obmedzenú schopnosť regenerácie. Jedným z perspektívnych smerov liečby je aplikácia kmeňových buniek s chondrogénnym potenciálom. Progenitorové bunky, ako sú napr. mezenchymálne kmeňové bunky (mesenchymal stem cells – MSC), sa javia perspektívne vďaka potenciálu diferencovať sa v rôzne línie, ich imunosupresívnej aktivite a obmedzenej imunogenicite. MSC bunky je ľahšie izolovať z tukového tkaniva než z kostnej drene (Estes BT, 2010). Nebol zatiaľ nájdený žiadny špecifický marker, ktorý by určoval, či sa budú diferencovať v chondrocyty, osteoblasty alebo adipocyty. MSC sú definované ich plastickými, adherentnými schopnosťami a ich fenotypom (pozitívny pre CD 73, CD 90, CD 105 a negatívny pre hematopoetické markery ako CD 11b, CD 19, CD 34, CD 45 a HLA DR) (Johnson K, 2012). Sú hypoimmunogénne, lebo exprimujú nízke hladiny HLA-I antigénu a žiadne HLA-II antigénu. MSC môžu prispievať k regenerácii chrupavky dvoma mechanizmami. Prvým je, že sa pod vplyvom okolitých faktorov ako sú rastové faktory (TGF β , FGF, BMP), transkripčné faktory (SOX 9, RUNX-2) a fyzikálne parametre diferencujú na chondrocyty. MSC umiestnené do trojdimenzionálnej siete môžu produkovať chrupavku.

Druhým mechanizmom je protizápalový, antiapoptotický, antifibrotický, proangiogénny a imunosupresívny účinok týchto buniek. Účinnosť MSC buniek bola overená na viacerých modeloch experimentálnej, zvieracej OA. V humánnej medicíne sa najskôr MSC bunky podávali formou transplantácie, neskôr intraartikulárne.

Podľa výsledku metaanalýzy 7 štúdií o intraartikulárnej aplikácii MSC (314 pacientov) možno povedať, že nemá významný vplyv na bolesť. Napriek tomu výsledky z dvoch kvalitných štúdií (94 pacientov) ukazujú naopak pozitívny vplyv. Heterogenita pozorovaná medzi štúdiami ohľadom účinku na bolesť a funkciu bola vysvetlená rozdielnou dobou sledovania, meraním výsledkov, rôznej kontrolnej skupine a dávkach MSC. Kvalita dôkazov bola však vyhodnotená ako nízka (Xia P, 2015).

2.2.5 Doštičkami obohatená plazma (PRP)

Autológna PRP (platelet rich plasma) je plazma z pacientovej vlastnej krvi, v ktorej je koncentrácia doštičiek nad bazálnymi hodnotami s prídavkom antikoagulantu, ktorý zabraňuje aktivácii krvných doštičiek pred jeho použitím. Dôvodom pre používanie PRP je vysoký obsah rastových faktorov, vrátane TGF β , doštičkového rastového faktoru (PDGF), vaskulárneho endoteliálneho rastového faktoru (VEGF), cytokínov, chemokínov a ďalších mediátorov. Tieto faktory môžu urýchľovať prirodzený reparačný proces chrupavky. TGF β a PDGF môžu stimulovať proliferáciu MSC, inhibovať syntézu IL-1, znižovať intenzitu synoviálneho zápalu a regulovať endogénnu syntézu KH. Napriek všetkému presný mechanizmus účinku PRP zatiaľ nie je známy. Prvé výskumy s aplikáciou PRP boli aplikované pri športových úrazoch a úrazoch z preťaženia (Taylor DW, 2011).

V klinických štúdiách je často v kontrolnej skupine používaná IA-KH či iné intraartikulárne placebo. Protokoly doteraz neprebíhali štandardizovane, niektoré štúdie používali čerstvú PRP, iné naopak zmrazenú. Taktiež počet a frekvencia injekcií aj fenotyp pacientov sa líšili. Z počiatočných štúdií vyplývalo, že účinnosť PRP je rovnako účinná ako KH s nízkou molekulárnou hmotnosťou, oproti KH s vysokou molekulárnou hmotnosťou a to obzvlášť pri mladších pacientoch s časnou OA. V ďalších štúdiách sa nepotvrdil významný rozdiel medzi PRP a KH, ale zlepšenie oproti placebo bolo aj tak významné. Všetky štúdie mali za cieľ ovplyvniť symptómy OA, nie štruktúru chrupavky.

Neskoršie systematické spracovanie metaanalýz prinieslo záver, že IA-PRP je vhodným spôsobom liečby u OA kolena a má potenciál umožniť symptomatickú úľavu po dobu až 12 mesiacov. (Campbell K.A., 2015). V štúdiách sa tiež ukázalo, že po 6-mesačnej liečbe IA-PRP došlo k viac ako 50% zníženiu bolesti oproti kontrolnej skupine liečenej IA-KH.

Zatiaľ nie je jasné, či viacnásobná aplikácia PRP injekcií, single či double-spinning technika prípravy, alebo použitie aktivačných činidiel vedie k lepším výsledkom. Použitie viacerých PRP injekcií môže zvýšiť riziko lokálnych nežiaducich účinkov. Otázne ostáva určenie ideálneho typu PRP v zmysle objemu, počtu injekcií (1-4 aplikácie za týždeň), techniky prípravy a nutnosti použitia aktivačných činidiel. Heterogenita a variabilita v závažnosti OA u pacientov zahrnutých v štúdiách znemožňuje zaujať jasné stanovisko ku vplyvu PRP na konkrétny stupeň podľa KL u OA. Pacienti s miernejším RTG nálezom OA kolena však vykazujú lepšie výsledky z PRP liečby ako tí, u ktorých bola OA v horšom štádiu podľa KL skóre. (Chang KV, 2014) (Laudy AB, 2015). Ukázalo sa tiež, že jednorazová IA aplikácia PRP u starších pacientov s pokročilejším štádiom OA kolena je rovnako účinná v úľave od bolesti

a subjektívneho vnímania stavu pri denných aktivitách ako jednorazová aplikácia kortikosteroíдов (Joshi JN, 2017). Aktuálne závery sa zhodujú v tvrdení, že IA aplikácia PRP u pacientov so symptomatickou OA kolena poskytuje významné zlepšenie ťažkostí po dobu až 12 mesiacov po aplikácii a to aj v porovnaní s KH (Meheux CJ, 2016). Prekážkou v praxi môžu byť pomerne vysoké náklady na použitie IA-PRP.

2.2.6 Terapia so zameraním na subchondrálnu kosť

Pomerne málo doterajších výskumov bolo venovaných problematike subchondrálnej kosti. Niekoľko zvieracích modelov ukázalo, že subchondrálna kosť doštička mohutnie ešte pred rozvojom deštrukcie chrupavky. Modely ukázali zaujímavý bifázický priebeh poruchy subchondrálnej osifikácie. Po iniciálnej strate sa kosť hustota v neskorších štádiách zvyšuje, čo je viditeľné na RTG snímku ako skleróza. Dôvodom môže byť zvýšená angiogenézia a subchondrálny zápal so zvýšenou pórozitou a katabolický efekt na kosť, nasledovaný anabolickou fázou a neskoršou tvorbou sklerózy (Mapp PI, 2012). Tieto poznatky sa stali racionálnym dôvodom pre terapeutické štúdie s preparátmi ovplyvňujúcimi kosťový metabolizmus u OA. Prvé boli skúšané bisfosfonáty. Predklinické štúdie na zvieracích modeloch s OA boli síce úspešné (Pelletier JP, 2011), ale výsledky klinických štúdií s bisfosfonátmi neprinesli jasné výsledky.

Iný mechanizmus účinku má stroncium ranelát (SrRan). Je v súčasnosti liekom registrovaným na liečbu postmenopauzálny osteoporózy s dvojitým účinkom na kosťový metabolizmus, ktorý nielen že inhibuje kosťovú resorbciu, ale aj zvyšuje kosťovú remodeláciu. SrRan ovplyvňuje subchondrálne osteoblasty, ale aj priamo chondrocyty a in vitro stimuloval formovanie chrupavky. Veľká trojročná randomizovaná

kontrolovaná štúdia SEKOIA (Reginster JY B. J., 2013) mala za cieľ preukázať spomaľujúci vplyv SrRan na šírku kĺbnej štrbiny. Pacienti dostávali buď SrRan 1 g denne, 2 g denne alebo placebo. V oboch skupinách liečených SrRan došlo oproti placebo ku spomaleniu zužovania šírky kĺbnej štrbiny, pričom skupina liečená 2g SrRan mala aj významný pokles WOMAC skóre. Pri MRI hodnotení sa ukázal aj priaznivý vplyv na objem chrupavky a redukciu lézie kostnej drene (BML – bone marrow lesions). Na stimuláciu syntézy medzibunkovej hmoty by SrRan mohol pôsobiť prostredníctvom receptorov citlivých na vápnik, ktoré sú exprimované chondrocytmi. Napriek tomu, že bol popísaný symptomatický aj štruktúru modifikujúci efekt, indikácia SrRan pri OA je vyhodnocovaná EMA a otázkou stále ostáva aj bezpečnostný profil SrRan.

Ďalšími potencionálnymi preparátmi na liečbu OA je zoledronat, inhibítor RANKL denosumab či inhibítory katepsinu. Nazálna forma kalcitonínu je už momentálne kvôli problematickej toxicite u OA veľmi nepravdepodobnou liečbou (Esenyel M, 2013).

Substitúcia vitamínom D nepreukázala ani redukciu bolesti, ani vplyv na objem chrupavky na MRI pri dvojročnej štúdii (McAlindon T, 2013).

2.2.7 Protizápalová anticytokínová liečba

Opakovane je dokázané, že zápal hrá dôležitú rolu v progresii OA. Najdôležitejšie sú cytokíny IL-1 a TNF α . IL-1 β má pravdepodobne najväčšiu rolu, pretože stimuluje tkanivá k produkcii MMP (matrix proteinázy), ktoré degradujú chrupavku. IL-1 je preto logickým cieľom biologickej liečby. Jednou z prvých možností bola aplikácia IL-1 Ra (receptorový antagonista), ktorá síce neznamenal príliš efektívne potlačenie IL-1 β , ale pod názvom Anakinra bola registrovaná pre použitie u reumatoídnej artritídy. Aj keď prvotné otvorené štúdie s IA aplikáciou Anakinry pri

gonartróze boli pozitívne, v randomizovanej kontrolovanej štúdii nebol žiadny rozdiel medzi IL-1 Ra a placebom (Chevalier X, 2009). Neskôr testovaná monoklonálna protilátka proti funkčnému IL-1 receptoru AMG-108 pri gonartróze taktiež nebola účinnejšia ako placebo (Cohen SB, 2011).

Aj keď väčšina doterajších štúdií s inhibíciou IL-1 nebola úspešná, prebieha výskum ďalších substancií. Súčasne je možné zhrnúť, že anti-TNF liečba nie je pravdepodobne u OA účinná.

2.2.8 Intraartikulárna aplikácia autológneho kondiciovaného séra

Metóda aplikácie autológneho kondiciovaného séra (ACS) spočíva v odbere krvi pacienta a jej inkubácii v špeciálnych skúmavkách. Dochádza k indukcii syntézy rôznych protizápalových cytokínov a regeneračných rastových faktorov na podporu prirodzených hojivých procesov v kolene. Má potenciál poskytnúť cennú alternatívu k chirurgickému zákroku (Wehling P, 2016). Metodika ACS bola účinná vo viacerých otvorených štúdiách, ale po dvoch rigorózných randomizovaných, placebom a aktívnym komparátorom kontrolovaných štúdiách sú výsledky kontroverzné. Prvá nepreukázala žiadne rozdiely v ovplyvnení symptómov medzi ACS a placebom. (Yang KG, 2008). Druhá, ktorá porovnávala ACS Orthokin, KH a fyziologický roztok ako placebo preukázala účinnosť Orthokinu, pričom rozdiel pretrvával ešte 2 roky po skončení liečby (Baltzer AW, 2009). Štúdia skúmajúca autológne kondiciované sérum Arthrokinex™ priniesla veľmi pozitívne výsledky s dlhodobou pozorovateľným znížením bolesti, zlepšením funkcie kĺbu a kvality života probandov. Môže mať teda potenciál ponúknuť alternatívu v liečbe bolesti a funkčného obmedzenia u pacientov s miernou, strednou

alebo ťažkou gonartrózou (Barreto A, 2016). Je potrebné priniesť ďalšie dôkazy v štúdiách a tiež vyhodnotiť vplyv ACS na štrukturálnu progresiu OA.

2.2.9 Génová terapia

Anatómia a fyziológia kĺbu spôsobuje zložité cielenie transferu liekov bielkovinovej povahy, ako sú napríklad biologiká. Génová terapia môže tento problém ako jedna z mála vyriešiť. Princípom je dlhodobá expresia protizápalových cytokínov a rastových faktorov priamo v kĺbe po prenose genetickej informácie. OA sa zdá byť vhodnou indikáciou pri tomto postupe. Je nutné identifikovať správny cieľ a vybrať adekvátny vektor, ktorý efektívne sprostredkuje prenos genetickej informácie. Ide však o nesmierne komplikovaný proces, ktorý potvrdil aj zakladateľ tejto liečby Ch. Evans. Možná účinnosť génovej terapie na experimentálnych modeloch OA bola dokázaná vo viacerých výskumoch, ale len minimum štúdií bolo v klinickej medicíne dokončených. Evans a spol. v súčasnej dobe vyvíjajú in vivo génovú terapiu, ktorá používa rekombinantný vírus sc AAV k transferu IL-1 Ra cDNA do OA kĺbov.

Autológne kondicionované sérum
Doštičkami obohatená plazma
Mezenchymálne kmeňové bunky
Fibriblastový rastový hormón 18 (FGF-18)
Inhibítory metaloproteináz (MMP)
Inhibítory agrekanáz
Inhibítory oxidu dusného
Anticytokínová liečba (IL-1)
Lieky ovplyvňujúce kostný metabolizmus

Tabuľka 4 : Nové terapeutické alternatívy v liečbe OA – v procese klinického výskumu

2.2.10 Biomarkery

V roku 2001 the Biomarkers Definitions Working Group definovala biomarker ako charakteristiku, ktorá je objektívne merateľná a vyhodnotiteľná ako indikátor normálnych biologických alebo patogénnych procesov, aj ako farmakologickú odpoveď na terapeutický zásah (Group, 2001). Biomarkery majú schopnosť včasne detekovať rozvoj kĺbnych degeneratívnych ochorení, ako je aj OA. Môžu poskytnúť užitočné diagnostické a prognostické informácie tým, že reflektujú príslušnú biologickú aktivitu v kĺbe, a tak predpovedať priebeh a progresiu ochorenia. Okrem toho môžu slúžiť ako dočasný výstup pri skúmaní a vyvíjaní DMOAD.

Vo výskume OA biomarkerov dochádza k neustálemu aktuálnemu pokroku. Len od roku 2015 do roku 2016 bolo v rešeršiach zverejnených viac než 200 OA biomarkerov. Išlo aj o nové biomarkery alebo nové technológie pre meranie už známych biomarkerov. OARSI zverejnila viacero odporúčaní pre použitie rozpustných biomarkerov v klinických štúdiách, čo je významným krokom vpred v ich klinickom využití u OA. To vytvára dobré podmienky pre budúci rozvoj problematiky (Mobasher A B. J., 2017). Veľkou výzvou výskumu je včasné zachytenie degeneratívneho procesu a správne zacielenie liečby na hlavný patofyziologický proces.

OA chrupavka je štandardne detekovaná pomocou rádiografie, kde meriame zúženie kĺbneho priestoru (JSW). V klinickej praxi je OA diagnostikovaná až keď sa objavia klinické príznaky, bolesť či strata mobility. Avšak v tejto fáze už kĺb aktívne reaguje na poškodenie. Štúdie ukázali, že RTG zmeny v čase sú malé, a vyskytujú sa iba u časti pacientov, ale kvantitatívne meranie JSW koreluje so 4-ročnými klinickými výsledkami (Oak SR, 2013). Väčšina OA pacientov zaradených do 2-3 ročných klinických štúdií na RTG neprogreduje a dokonca aj zmeny v priebehu 5 rokov môžu

byť ťažko kvantifikovateľné. Preto je potrebné vyvinúť citlivé a prediktívne testy biochemických markerov a overovacie metódy na optimalizáciu týchto skúšok. Navyše takéto biomarkery by mohli byť nakoniec alternatívou k súčasným RTG postupom a ponúknuť skoršiu, lepšie cieleňú a individualizovanejšiu liečbu (Mobasheri A H. Y., 2015).

Výskum biomarkerov aktívne napreduje. Ich schopnosť predikcie môže uľahčiť proces hľadania vhodných liečiv na OA a umožniť farmaceutickému priemyslu ekonomické smerovanie predklinických a klinických štúdií. V II.fáze klinických štúdií môžu byť použité pre stanovenie bezpečnej dávky s ohľadom na účinnosť. Môžu tiež pomôcť farmaceutickým spoločnostiam zvýhodniť pomer nákladov a prínosov v liečbe. Biomarkery majú schopnosť identifikovať vhodných a nevhodných pacientov, ktorí budú reagovať optimálne, s najväčšou účinnosťou a najnižším rizikom a týmto podporiť vývoj nových liekov a stratégií pre vybranú subpopuláciu pacientov.

Zatiaľ však nie je dostupný žiaden jednoznačný biochemický marker, ktorý by bol schopný dostatočne diagnostikovať a prognostikovať OA, alebo ktorý by mohol fungovať ako dostatočný výstup pre klinický výskum (Lafeber FP, 2013). Existujú rozdiely v biomarkeroch jednotlivých kĺbov a je žiaduce hlbšie preskúmať tieto špecifické rozdiely u OA.

Preto je potreba vyvinúť nové citlivejšie prediktívne biomarkerové testy, ktoré môžu poskytnúť včasné varovanie pri počiatkových kĺbných zmenách a tým cielene a individuálne navrhnúť liečbu. Ďalšou dôležitou úlohou je štandardizácia a kalibrácia biomarkerov, čo umožní vznik porovnávacích štúdií. Konečnou výzvou pre výskum biomarkerov u OA je spojenie biochemických a zobrazovacích markerov a z nich odvodiť prediktívne algoritmy a nové prognostické testovania (Mobasheri A B. J., 2017).

1.2 Nefarmakologická liečba

2.3.1 Chirurgická liečba

Cieľom operatívnych zákrokov je zníženie bolesti a snaha o zachovanie mobility pacienta, a to hlavne až ako posledné riešenie po zlyhaní účinnosti konzervatívnej liečby.

K chirurgickým postupom patrí artroskopická laváž kolenného kĺbu a odstránenie kĺbnych detritov a väčších teliesok (kĺbne myšky) alebo obrúsenie povrchových nerovností chrupavky (debridement). V prípade recidivujúcich kĺbnych výpotkov v kolene je možné pristúpiť k synovektómii. Pri zmenách osového postavenia kostí tvoriacich kĺb alebo pri skrátaní končatiny zlepší situáciu včasná korekčná osteotómia. V pokročilých štádiách s deštrukciou kĺbu, veľkými bolesťami (nočnými, kľudovými) a po vyčerpaní možností konzervatívnej liečby sa pristupuje k parciálnej alebo totálnej endoprotéze. Súčasne je nutné dôsledne vyhodnotiť zdravotný stav, komorbidity, vek a sociálnu situáciu pacienta vzhľadom na náročnosť zákroku.

Niektoré chirurgické metodiky sa snažia zachovať chrupavku. Patria sem postupy ako transfer osteochondrálneho autograftu (mozaiková plastika), transplantácia solídneho aloštepú, implantácia autológnych chondrocytov či autológna matrix-indukovaná chondrocytogenéza. Existuje viacero pozitívnych štúdií, no ich výsledky na dlhodobý priebeh OA je ešte nutné potvrdiť (Pavelka, 2015). Keďže ide často o posledné riešenie, výsledky sú väčšinou pacientmi vnímané ako uspokojivé.

2.3.2 Režimové opatrenia

Je preukázané, že vzdelávanie pacientov v oblasti životného štýlu a self-managementu je značne prínosné aj pri OA (Nelson AE, 2004). Metaanalýzy v roku 2011 zhodnotili z dlhodobého hľadiska efektivitu programov self-managementu pri muskuloskeletálnej bolesti veľmi priaznivo (Du S, 2011). Štúdie vyzdvihujú najmä prínos vzdelávania pacientov v otázkach ich ochorenia a liečby, cvičenia, znižovania telesnej váhy v prípade nadváhy či obezity, nutričné poradenstvo a pomoc pri výbere vhodných fyzických aktivít (Hurley MV, 2012). Za nevhodné riešenie sa považuje prehnaná obava z pohybu a fyzickej aktivity, ktorá vedie k znižovaniu zdatnosti jedinca ale taktiež neprimerané preťažovanie postihnutého kĺbu. Pacient by mal byť informovaný o rozdieloch v režimových opatreniach v období stabilizácie a dekompenzácie ochorenia. Je nutné mať na pamäti, že pri nadváhe či obezite je zásadné začať liečbu znížením svojej telesnej hmotnosti a tak znížiť tlak, ktorému je kĺb neustále vystavený. Osvedčuje sa aj psychologická intervencia a motivácia zo strany odborníkov, ktorá znižuje subjektívne vnímanie bolesti a únavy a zlepšuje adhérenciu k terapii (Zhang L, 2017).

2.3.3 Fyzikálna terapia a protetické vybavenie

Hydrokinezioterapia formou individuálnych alebo skupinových cvičení umožňuje pohyb v odľahčení. Na edém môže byť účinná vírivá kúpeľ či vakuumpresná terapia. Uplatňuje sa tiež analgetická myorelaxačná elektroliečba. V iritovanej fáze ochorenia sú vhodné analgetické elektroterapie, ktoré nevyvolávajú hyperémiu. V chronickom štádiu je indikovaná pozitívna termoterapia formou krátkovlnnej či mikrovlnnej diatermie.

Protetické pomôcky taktiež zaisťujú odľahčenie kĺbu. Indikované sú ortopedické vložky do topánok či úprava obuvi. V pokročilejších štádiách OA pacient používa oporné pomôcky. Ortézy sú určené pacientom s instabilitou kĺbu a osovou defotmitou.

2.3.4 Fyzioterapia a LTV

Výber vhodných fyzioterapeutických postupov závisí na štádiu ochorenia. Odporúčané je uvoľňovanie mäkkých tkanív, trigger pointov a reflexne kontrahovaných svalov, hlavne ischiokrurálnych a posilňovanie utlmených svalov s dôrazom na m.vastus medialis. Dysbalancia mäkkých tkanív mení stabilitu a stereotyp zaťažovania kĺbu, čo môže ďalej prehľbovať patológiu. V iritovanom štádiu kĺbny výpotok limituje kontrakciu m. quadriceps femoris a má podiel na jeho atrofii. Keďže ide o stabilizátor kolena môže dochádzať ku kĺbnej instabilite, ktorú sa v terapii snažíme ovplyvniť. Pre správnu funkciu m. quadriceps je zásadný pohyb pately, preto zaraďujeme do terapie jej mobilizáciu. Vhodné sú izometrické cvičenia, posilňovanie quadricepsu, odporové cviky, nácvik pohybov s využitím labilných pomôcok, senzomotorické cvičenia, nácvik čo najfyziologickejších pohybových stereotypov. Úľavu často navodzuje šetrná manuálna trakcia, pasívne cvičenie v odľahčení v závese alebo vo vode. Je dobré vyhnúť sa krajným polohám, ktoré spôsobujú bolesť a pôsobia iritačne v oblasti kĺbu, tvrdým dopadom, švihových pohybov a náročným cvikom v decentrovaných polohách.

Pozitívne vie OA ovplyvniť skupinová LTV pod dohľadom rehabilitačného pracovníka, trénera alebo fyzioterapeuta, zameraná na udržanie hybnosti v postihnutom kĺbe, posilňovanie príslušných svalových skupín a zvyšovanie celkovej fyzickej zdatnosti. Indikované je cvičenie v odľahčení v bazéne, na bicykli či rotopede. V období iritovanej dekompenzovanej OA je naopak nutný krátkodobý kludový režim.

Preventívne sa využíva polohovanie končatiny so snahou zabrániť rozvoju flekčných kontraktúr (Kolář, 2009).

2.4 Komplementárna a alternatívna medicína (KAM)

Používanie alternatívnej a komplementárnej liečby u pacientov s OA je údajne pomerne rozšírené, čo nie je prekvapujúce vzhľadom na nedostatočné liečebné výsledky dosahované konvenčnými liečebnými postupmi. Nie všetky používané prostriedky KAM však boli relevantne testované v klinických štúdiách. Ukazuje sa, že KAM je používaná častejšie pacientmi s vyšším sociálno-ekonomickým stavom, vyšším dosiahnutým vzdelaním, mladšími pacientmi a ženami. Komplementárna medicína je používaná spolu s konvenčnými liečebnými postupmi s cieľom jej lepšej tolerancie prípadne účinnosti. Alternatívna medicína na druhej strane, je používaná ako náhrada konvenčnej liečby v snahe o jej oddialenie. Prebehlo viacero klinických štúdií pre použitie alternatívnych liečebných postupov a niektoré z nich sa po overení v relevantných štúdiách stali komplementárnymi liečebnými postupmi (Basch EM, 2008). The National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) klasifikuje KAM do 5 hlavných podskupín :

- 1) alternatívne liečebné systémy a celostné systémy liečby ako napríklad ayurvéda, akupunktúra, homeopatia;
- 2) intervencia tela a mysle, vrátane cvičení jógy, taichi, qigong, meditácií, relaxácií;
- 3) biologický prístup cestou diétnych opatrení, bylín a doplnkov stravy;
- 4) manipulačné a na telo zamerané metódy ako je chiropraxia a masáže;
- 5) energetické terapie (Yang S, 2013).

Z týchto bude podrobnejšie v možnostiach liečby OA priblížená tradičná čínska medicína ako celostný liečebný systém a zjednodušene ayurvéda.

2.4.1 Tradičná čínska medicína (Tčm)

2.4.1.1 Diagnostika

Diferenciálna diagnostika v tradičnej čínske medicíne nerozlišuje ochorenia kĺbov podľa mikroskopických detailov patologického procesu, ale podľa kategórií tradičnej čínskej medicíny. K fyziológii aj patofyziológii človeka pristupuje holistickým princípom a zohľadňuje celkový fenotyp pacienta. Bolesti kĺbov zahŕňa Tčm pod skupinu Bi-Zheng syndrómov (Bi – blokáda, obštrukcia; Zheng - obraz choroby, syndróm). Takmer vždy ide o poruchu cirkulácie krvi a qi, čo vedie k stagnácii. Podľa tčm zákonitosti -„kde je stagnácia, tam je bolesť“- toto ďalej vedie k rôznym typom bolesti, zmenenej citlivosť, edému, strate rozsahu pohybu a stuhnutosť. Do skupinou Bi-Zheng patria aj ďalšie ochorenia rôznych tkanív pohybového aparátu napr. reumatoídna artritída, dna, osteoartróza, Bechterevova choroba a iné.

Z pohľadu štruktúry a funkcie ide o zmeny v dynamickom zapojení šlachosvalových reťazcov pohybového aparátu, ktoré sú v Tčm opisované ako náuka o šlachosvalových Jinjing dráhach. V prípade poruchy funkcie reťazcov v akéhokoľvek dôvodu dochádza k preťažovaniu a oslabovaniu určitých svalových skupín. Ak je tento stav dlhodobý, tok energie qi a krvi je v danej lokalite obmedzený a dochádza k blokáde výživy, čo vyvoláva z krátkodobého hľadiska bolesť, z dlhodobého hľadiska opotrebovanie a prehĺbenie patológie.

Cesty výživy sú v Tčm popisované teóriou siete dráh (meridiánov), ktoré sú anatomickými medzipriestormi medzi tkanivami a prúdi nimi výživná a hybná substancia

qixue (energia a krv, medzibunková tekutina). Príčin obmedzenia toku výživy v tejto sieti dráh je viac. Môže ísť o uzavretie toku z dôvodu vniknutia vonkajšej škodliviny (chlad, vietor, horko, vlhko) do spojnic a spojničiek cez povrchovú sieť tela a následné zablokovanie toku qixue v meridiánoch. Toto je tiež príčina rôznych patológií u osôb vystavených dlhodobo extrémnym podmienkam pracovného či životného prostredia. Časté je uzatvorenie cirkulácie z dôvodu náhlych alebo dlhodobých emočných stavov, z celkového nedostatku hybnej sily na podklade dlhodobého vyčerpania, prepracovania a nedostatočnej regenerácie. Patologické procesy spôsobuje aj nedostatočná kvalita prúdiacej substancie ovplyvnená nevhodnou stravou, malnutríciou, nadmernou stravou a celkovou schopnosťou tela vstrebávať a transformovať výživu z potravy (Ando, 2001). Tčm pristupuje k syndrómom Bi-Zheng z viacerých rovín a to dáva možnosť riešiť problematiku ochorenia komplexným prístupom.

2.4.1.2 Klinický obraz OA podľa typu škodliviny

Pri napadnutí chladom, ktorý uzatvára póry a blokuje cirkuláciu do periférie je bolesť zvieravého charakteru so stuhnutosťou kolenného kĺbu, zmierňujúca sa aplikáciou tepla. Pri veternom napadnutí sa objavuje chaos v dráhach, prejavujúci sa sťahovavými bolesťami, svrbením, zmenami citlivosti, zhoršenými meteosenzitivitou. Horko núti telo dodávať tekutiny do postihnutých miest, čo z dlhodobého hľadiska vysúša dráhy výživy. Objavuje sa začervenanie, hypertermia a hyperémia kĺbu. Vlhkosť obmedzuje cirkuláciu a objavujú sa opuchy, pocity ťažoby, ochablosti, únavy končatín a svalovej bolesti. Patologická vlhkosť je považovaná za najzložitejšie riešiteľný patogén, kedy je dôležité zamerať pozornosť na celkový metabolizmus človeka. Pri stagnácii qixue pohyb a cvičenie problémy zmierňuje, pri prázdnote qixue sa stav pohybom zhoršuje

(Macioccia, 2015). Zhodnotením stavu diferenciálnou diagnostikou je definovaný priebeh patologického procesu a indikované vhodné terapeutické ovplyvnenia. Nesprávna diagnostika a neprimerane zvolená terapia môže stav naopak zhoršiť.

2.4.1.3 Liečba

Liečba OA podľa Tčm zahŕňa 2 základné prístupy. Ide o lokálne pôsobenie na miesto postihnutia a systémové pôsobenie na celkovú dynamiku a podporu návratu k fyziologickým procesom v tele. Väčšinou je využívaná podporná fytotherapeutická liečba na ovplyvnenie daných patológií. Lokálna liečba je zameraná na zlepšenie cirkulácie qixue v danom mieste predovšetkým zahrievacími metódami ako je moxibuscia, akupunktúra, masáže, baňkovanie či guasha. Terapia pracuje na uvoľnení blokad, spazmov šlachosvalových reťazcov, trigger pointov a na vypudení škodliviny, kde na každú škodlivinu je indikovaná špecifická technika či metóda ovplyvnenia. Zatiaľ nie sú všetky techniky Tčm klinicky preverené v súlade s evidence based medicine. Baňkovanie sa osvedčilo v liečbe bolesti, stuhnutosti a opuchnutia kĺbu a efekt bol porovnateľný s účinkom acetaminophenu v dávke 650mg trikrát denne (Khan AA, 2013).

Akupunktúru je možné použiť ako podpornú metódu v liečbe myofasciálnej bolesti, na zlepšenie prekrvenia v mieste vpichu, aj v rámci terapie po endoprotéze kolenného kĺbu či iných, menších operačných zákrokoch, na ošetrenie trigger pointov vo svaloch a na celkové ovplyvnenie príľahlých štruktúr. Je možné postupovať topograficky podľa teórie meridiánov. V tomto prípade sú symptómy OA kolena spojené primárne s meridiánom žalúdka (ST), žlčníka (GB), sleziny (SP), pečene (LR) a ľadvín (KI), kde je

snaha o obnovenie priechodnosti týchto dráh (Witt C, 2005). Každá dráha má špecifické oblasti, ktoré majú pri palpačnom vyšetrení konkrétny diagnostický význam.

Akupunktúrna zostava môže pozostávať z lokálnych bodov v mieste, ktoré chceme ovplyvniť, prípadne je možné zásahom viacerých dráh použiť všetky lokálne body pre zlepšenie prekrvenia v kolene (ST 34, ST 35, GB 34, BL 40, SP 9, KI 10). Voľbou vzdialených bodov, podporujeme pohyb v dráhe. Pri výbere vzdialených bodov je možné vychádzať z Akabaneho testu alebo z diferenciálnej diagnostiky Tčm (typicky napr. GB 40, ST 41, SP 5). Výhodné je použiť tzv. Ashi body, ktoré sú palpačne prístupné, prirovnateľné k trigger pointom a v liečbe bolestivých obštrukčných syndrómov pomáhajú identifikovať zasiahnutú dráhu a vybrať ideálne lokálne aj vzdialené reaktívne body na dráhe (Macioccia, 2015). Do zostavy je možné zaradiť ďalšie body so špeciálnym účinkom podľa celkových symptómov pacienta, a tým cieľiť na širšie spektrum patologického procesu škodlivín v tele pacienta podľa Tčm (Bäcker M, 2010). Pri porovnávaní klasického akupunktúrneho napichovania a krvavého baňkovania rovnakých bodov indikovaných pri gonartróze (EX-LE 4, ST 35 a ash body) sa podľa VAS a WOMAC skóre ukázalo krvavé baňkovanie ako účinnejšie v liečbe bolesti a hodnotení funkcie kĺbu. Signifikantné zlepšenie bolo zaznamenané v oboch skupinách (Wang B, 2016). Taktiež sa ukázalo, že komplexná liečba ihlou s moxou v spojení s baňkovaním a Tuina masážou dráh, je na bolesť, opuchy a funkciu kĺbu u gonartrózy veľmi účinná (Gao YL, 2013). Miera efektivity samotnej moxibuscie sa z výsledkov metaanalýzy nepodarilo jednoznačne potvrdiť, z dôvodu heterogenity jednotlivých štúdií. Lepšie navrhnuté, randomizované kontrolované štúdie na danú tému by mohli potvrdiť platnosť výsledku tejto meta-analýzy (Li A, 2016). Štrukturálny efekt liečebných metód Tčm zatiaľ nebol dostatočne preskúmaný. Tradičné liečebné metódy

ako masáže tuina, moxibuscia, guasha, fytotherapia či cvičenie qigong, obsahom presahujú túto prácu.



Obrázok 1 : Navrhované akupunktúrne body pri liečbe gonartrózy

2.4.2 Ayurvéda

Ayurvéda je tradičný indický zdravotný systém, ktorého definícia je obsahom rozhodne nad rámec tejto bakalárskej práce. Ako u iných tradičných systémov, aj v ayurvéde sú hlavným zdrojom pôsobenia liečivé byliny, ktoré sú vhodné aj pri liečbe OA. V súčasnosti dochádza pri hodnotení účinnosti tradičnej medicíny ku stále širšiemu uplatneniu prísnych parametrov z oblasti chémie a biológie a toto sa prejavuje aj vo výskume ayurvédskych bylenných zmesí. Pri izolácii a identifikácii účinných zložiek jednotlivých rastlín je potrebné brať v úvahu, že ich biologická účinnosť je výsledkom vzájomne sa podporujúceho synergického účinku jednotlivých bylenných zložiek.

V problematike OA bola klinickými štúdiami a metaanalýzami potvrdená účinnosť niekoľkých zmesí, ktoré sú odporúčané na symptomatickú liečbu gonartrózy. Štandardizované kombinácie bylín majú vedecký ayurvédsky základ.

Viacerými štúdiami je dokázané, že u pacientov s miernou až stredne ťažkou OA, zmes Nartana výrazne znížila bolesť kĺbov, stuhnutosť a viedla k subjektívnemu zlepšeniu kvality života. Miera účinku bola porovnateľná s účinnosťou diklofenaku. Zmes môže byť v dlhodobých porovnávacích štúdiách skúmaná ako alternatíva k NSAID (Modak MD, 2017). Zmesi Rumalaya a Shunti-Guduchi sú podľa metaanalýzy taktiež symptomaticky účinné a bezpečné pri gonartróze (Kessler CHS, 2015).

<i>Nartana</i>	<i>Rumalaya</i>	<i>Shunti-Guduchi</i>
Boswellia serrata	Boswellia serrata	Boswellia serrata
Tinospora cordifolia	Tinospora cordifolia	Tinospora cordifolia
Tribulus terrestris	Tribulus terrestris	Phyllanthus emblica
Zingiber officinale	Commiphora wightii	Zingiber officinale
Ashwagandha		

Tabuľka 5 : Zloženie ayurvédskych bylenných zmesí používaných na OA

KAZUISTIKA PACIENTA

Vypracovala som kazuistiku pacienta so symptomatickou OA kolenného kĺbu, RTG zhodnotenou ako KL II. stupňa. Prvé vstupné vyšetrenie prebehlo v decembri 2016, druhé výstupné v apríli 2017. V anamnéze boli zaznamenané zásadné fakty o pacientovi a jeho zdravotnom stave so zameraním na problematiku OA kolenného kĺbu. Na hodnotenie intenzity bolesti bola použitá vizuálna analógová škála (VAS).

Pacient : LK

Rok narodení: 1970

NO: OA kolena bilaterálne, KL stupeň II.

OA: -2000 operácia pravého kolenného kĺbu z dôvodu ruptúry mediálneho menisku pri športe (squashový výpad s rotáciou v kolennom kĺbe)

-2008 fixačné operačné riešenie stenózy spinálneho kanála v segmentoch L2-L4, predtým s pozitívnym senzitivným neurologickým nálezom a klaudikáciami

FA: Lieky na bolesť, najčastejšie Ibalgin, Ibuprofen apod., väčšinou so žiaducim účinkom na bolesť kolien priemerne 2-3 tablety za týždeň.

RA: Matka - operačné riešenie stenózy spinálneho kanála. Ďalšia RA v spojitosti s OA nevýznamná

Šport: Pred operáciou menisku (2001) veľmi aktívne squash, rekreačne bicykel, lyže, korčule.

Subjektívne: Pacient trpí bolesťami oboch kolenných kĺbov bez iradiácie, trvajúcu asi pol roka. Pociťuje striedavé zhoršovanie a zlepšovanie príznakov OA. Udáva rannú stuhnutosť trvajúcu cca 20min, ktorú v priebehu rána rozhybe. Bolesť obmedzuje rozsah pohybu do maximálnej flexie. Vo fáze zhoršenia príznakov vadí chôdza do

vyšších schodov, udáva krepitus. Väčšia celková únava a nachladnutie stav zhoršujú. Meteosenzitivita. Absolvoval fyzikálnu terapiu (bublinková vírivka, magnetoterapia) bez efektu. Doteraz nepodstúpil žiadnu IA liečbu, s výnimkou pooperačnej aplikácie KH v roku 2000 do pravého kolena.

Vyšetrenie:

Citlivosť: nezmenená

Šlacho-okosticové reflexy: symetrické na oboch DKK, bez rozšírenej zóny výbavnosti

Vyšetrenie taxie DK: fyziologická bilaterálne

Svalová sila a rozsahy pohybov: svalová sila plná na oboch dolných končatinách.

V kolennom kĺbe PDK v konečnom postavení 5°flexia, nie je možná plná extenzia.

Flexia možná do 110° bilaterálne.

Vyšetrenie meniskov a väzov: bez nálezu, kĺby stabilné

Jazva: pohyblivá, nebolestivá

Stoj a chôdza: stabilná, fyziologická, Romberg I.-III. bez nálezu

Bolesť podľa VAS: súčasná bolesť stupeň 3, priemerná intenzita bolesti stupeň 4, maximálna bolesť stupeň 7

Terapia :

Pacient užíval prípravok Piascledine 300 v klasickej dávke 1-krát denne. Piascledine je liek rastlinného pôvodu s výživovým účinkom na spojivové tkanivá. Radí sa do skupiny SYSADOA a je určený na liečbu degeneratívnych ochorení kĺbov ako je OA. Pacient dostal za úlohu zapisovať si frekvenciu potreby použitia analgetík a mieru bolesti a rannej stuhnutosti za každý deň počas terapie Piascledinom 300. V priebehu sledovania neprebíhala žiadna ďalšia terapia v zmysle fyzioterapie alebo fyzikálnej terapie.

Zhodnotenie účinku terapie:

Bolesť podľa VAS po terapii: súčasná bolesť stupeň 3, priemerná intenzita bolesti stupeň 3, maximálna bolesť stupeň 5

Po 3,5 mesiaci užívania SYSADOA prípravku Piascledin 300 pacient udával mierne subjektívne zmiernenie bolestí kolien bilaterálne. Efekt terapie mal prvý mesiac stúpajúcu tendenciu ale po prekonanom chrípkovom ochorení sa stav vrátil do pôvodného štádia pred terapiou. Následne na to bol opäť pozorovaný pozitívny efekt na mieru bolesti. Aktuálna bolesť v čase vyšetrenia ostala rovnaká ako pri prvom vyšetrení, no priemerná intenzita bolesti klesla o 1 stupeň a maximálna bolesť o 2 stupne. Efekt na rozsah pohybov v kolennom kĺbe ani na krepitus nebol pozorovateľný. Frekvencia potreby užitia analgetík klesla priemerne o 15%, výraznejšie v posledný mesiac sledovania. Ranná stuhnutosť sa pacientovi subjektívne zdá postupne menej limitujúca. Pacient neudáva žiadne vedľajšie účinky terapie.

DISKUSIA

OARSI v roku 2015 schválila novú definíciu OA a začala iniciatívu kriticky hodnotiť a štandardizovať pre-existujúce definície OA (Kraus VB, 2015).

V decembri 2016 OARSI požiadala US Food and Drug Administration (FDA) aby zvažila zaradenie OA medzi závažné ochorenia, kvôli znepokojujúco rastúcim počtom pacientov s OA. U mnohých pacientov dochádza k progresii ochorenia, invalidite a zhoršenej kvalite života, čo predstavuje socioekonomický problém. FDA má vplyvnú a významnú úlohu v podporovaní rozvoja opatrení, ktoré by mohli pozmeniť prirodzený vývoj OA v populácii (Mobasher A B. J., 2017).

Je zjavné, že pôvodné zameranie farmakoterapie na tlmenie symptómov OA už je z dlhodobého hľadiska nedostatočné a neuspokojivé, aj keď možno finančne prijateľné riešenie. Štandardná farmakologická liečba ako je Paracetamol, NSA, či opoidy sú výhodné vďaka rýchlosti symptomatického účinku, na akútnu exacerbáciu ochorenia, ale tento účinok nie je dlhotrvajúci. Taktiež dlhodobé užívanie nebýva bez nežiaducich účinkov.

Začiatkom tohto tisícročia sa výskumy zaoberali látkami zo skupiny SYSADOA a inými nutraceutikami, no momentálny výskum už je viac smerovaný na zachytenie špecifických a včasných biochemických zmien v tkanivách a celom organizme a ide o snahu dokázať predísť rozvoju OA. Na základe štúdií je táto jednoduchá forma liečby s minimom vedľajších účinkov pozitívne hodnotená, ale štrukturálne nie veľmi výrazne účinná. Podľa viacerých výsledkov z chemických rozborov je nutné konštatovať, že kvalita a hlavne obsah látok použitých v niektorých voľnopredajných nutraceutikách nie sú ideálne. Užívanie cenovo dostupnejších nutraceutík je v populácii rozšírené ale zákazník nemá možnosť overiť si obsah a pôvod látok. Preto sa odporúča používať

farmaceutické prípravky schválené národným ústavom zdravia v príslušnej krajine, ktoré vyhovujú prísnyh regulačným požiadavkám.

Injekčná aplikácia látok je pomerne nový prístup v liečbe OA. Zaujať jednoznačné stanovisko ku bezpečnostnému profilu a účinnosti jednotlivých rozvíjajúcich sa IA aplikácii zatiaľ nie je možné. Chýbajú kvalitné dlhodobé štúdie a ich vzájomné komparačné normy. Mnohé z nich sú stále v skúšobnej fáze.

Najnovšie metódy skúmajúce vývoj OA s využitím rastových faktorov, kmeňových buniek, PRP, anticytokínov či biomarkerov vyzerajú sľubne, no momentálne ešte nie je možné zhodnotiť ich dlhodobý efekt. Zdá sa, že s pomocou pokroku v zobrazovacích metódach by konečne mohla byť objavená účinná, štruktúru modifikujúca liečba alebo liečba ktorá včas zabráni OA rozvinúť sa v chorobný proces.

Ayurvéda a Tčm sú najstaršie tradičné systémy komplexnej liečby. Globálne rastie záujem o tieto spôsoby liečby a vyvíja sa úsilie k monitorovaniu a regulácii bylinných liekov a metód tradičnej medicíny. Čína je úspešná v propagovaní liečebných postupov, ktoré má podložené širším výskumom, zatiaľ čo ayurvéda napriek hlbkej tradícii potrebuje väčšiu mieru intenzívneho vedeckého výskumu a širšiu dôkazovú základňu aby sa dokázala presadiť na európskom trhu. Problematika OA podľa Tčm alebo ayurvédy môže z pohľadu západnej medicíny pôsobiť veľmi nevedecky, no je omnoho rozsiahlejšia a komplikovanejšia, než ako som dokázala naznačila v tejto práci. V dnešnej dobe s nárastom záujmu o alternatívne možnosti liečby rastie aj počet nedostatočne vzdelaných „terapeutov“, ktorí nerobia dobré meno jednotlivým metódam či prístupom. V prípade záujmu o ktorúkoľvek alternatívnu či komplementárnu formu liečby je zásadne vyhľadať kvalifikovaného odborníka s kvalitným vzdelaním a profesionálnym prístupom v danej problematike.

Počas svojej praxe na ortopedickej klinike som z rozhovorov s pacientmi po endoprotéze, ako poslednom riešení OA po zlyhaní konzervatívnej liečby, pozorovala zásadné nedostatky v informovanosti o ich ochorení aj o akýchkoľvek možnostiach podpornej či režimovej liečby. V súčasnej ére dostupnosti informácií sa pacienti a ich príbuzní často dostanú k neúplným, zavádzajúcim či chybným informáciám o alternatívach. Vtedy je nevyhnutné túto otázku s pacientmi prediskutovať tak, aby pochopili možnosti konvenčnej, komplementárnej a alternatívnej medicíny. Odborníci na konvenčnú medicínu by mali mať snahu informovať sa o ďalších možnostiach podpornej liečby a byť pripravení odpovedať pacientovi aj na takéto dotazy prípadne ponúknuť KAM ako možnosť liečby. Bohužiaľ sa medzi odborníkmi často stretávame s kritikou iných systémov liečby vychádzajúcou z nedostatkov informácií, pričom spojením viacerých prístupov by mohla byť liečba omnoho komplexnejšia.

Z môjho uhla pohľadu, vzdelávanie pacientov o ich ochorení, možnosť poradenstva o zdravom životnom štýle, výžive, primeranej fyzickej aktivite, vhodnom a nevhodnom cvičení, správne volenej farmakológii aj rizikách nadužívania farmakológie, ponúknuť pacientom účasť vo výskumoch či informovať ich o ďalších možnostiach medicínskych postupov či systémov je to, čo by sa malo posunúť aj do širokej verejnosti a podporiť tým a motivovať aktívny cieľavedomý prístup pacienta k terapii. V dnešnej dobe plnej možností je škoda ich nevyužiť správnym spôsobom.

ZÁVER

OA je ochorenie celého kĺbu a príslušných štruktúr (synovia, kosť, chrupavka, svaly a ich úpony) založené na mnohých faktoroch biomechanických a biochemických. Pochopenie týchto dejov na molekulárnej úrovni predovšetkým vo včasnej fázy OA môže definovať množstvo cieľov ako pre biologickú liečbu, tak pre biomechanickú korekciu (ortézy, rehabilitácia) a výskum.

Je zjavné, že nesprávny životný štýl, obezita, preťažovanie pohybového aparátu na jednej strane či inaktivita na strane druhej sa nepriaznivo odzrkadľujú na fyzickom stave populácie. Mnohé bolesti či ochorenia pohybovej sústavy vznikajú na podklade nevzdelanosti o prínosoch správnej pohybovej aktivity. OA svojimi dôsledkami nepriaznivo ovplyvňuje kvalitu života jedinca. Ochorenie je často brané na ľahkú váhu a nevenuje sa mu, hlavne v počiatočných štádiách, dostatočná pozornosť. Počet pacientov s OA sa neustále zvyšuje so stúpajúcou dĺžkou života a taktiež pribúda ťažkých foriem OA, zvyšujú sa náklady na liečbu aj na sociálne zaopatrenie. Aj keď ochorenie bezprostredne neohrozuje jedinca na živote, predstavuje závažný zdravotný aj sociálne - ekonomický problém. Pre chronický a progresívny priebeh ochorenia je nutné, aby starostlivosť o pacienta bola dlhodobá a cielená. V prípade diagnostických či terapeutických rozpakov, je namieste multidisciplinárna spolupráca. Správna diagnóza a komplexná liečba je zárukou zlepšenia kvality života pacienta. Vďaka medzinárodnému vedeckému záujmu sme po rokoch stagnácie možno na správnej ceste k objavu vyváženého životného štýlu, v prípade potreby podporeného kvalitnými, správne užívanými, cielenými liečivami.

REFERENČNÝ ZOZNAM

- Ando, V. (2001). *Klasická čínská medicína, základy teorie V. Svitání.*
- Baltzer AW, M. C. (2009). Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* , 152-160.
- Bannuru RR, S. C. (2015). Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* , 46-54.
- Barreto A, B. T. (2016). A new treatment for knee osteoarthritis: Clinical evidence for the efficacy of Arthrokinex™ autologous conditioned serum. *J orthop* , 4-9.
- Basch EM, U. C. (2008). Complementary, Alternative and Integrative therapies. *DeVita, Hellman and Rosenbergs cancer : principe & practice of oncology* , 2950-2963.
- Bäcker M, H. M. (2010). *Acupuncture in the treatment of pain.* Churchill livingstone elsevier.
- Biswal S, M. B. (2006). Long-term efficacy of nonsteroidal antiinflammatory drugs in knee OA: metaanalysis of randomized placebo controlled trials. *J Rheumatol* , 1841-1844.
- Bliddal H, L. A. (2014). Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons - a scoping review. *Obes Rev* , 578-586.
- Braun HJ, G. G. (2012). Diagnosis of osteoarthritis: imaging. *Bone* , 278-288.
- Campbell K.A., S. B. (2015). Does Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injection Provide Clinically Superior Outcomes Compared With Other Therapies in the Treatment of KneeOsteoarthritis? A Systematic Review of Overlapping meta-analyses. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery* , 2213-2221.

Campbell KA, E. B. (2015). Is local viscosupplementation injection clinically superior to other therapies in the treatment of osteoarthritis of the knee: a systematic review of overlapping metaanalyses. *Arthroscopy* , 2036-3045.

Clemmer RS, R. P. (2013). 2 year randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study of oral selective i NOS inhibitor, cindunistat (SD-6010) in patients with symptomatic OA of the knee. *Ann Rheum* , 187-195.

Cohen SB, P. S. (2011). A randomized, double- blind study of AMG 108 (a fully human monoclonal antibody to IL-1R1) in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther* , R125.

Courties A, G. O. (2015). Metabolic stress induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* , 1955-1965.

de Lange-Brokaar BJE, I.-F. A. (2012). Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage* , 1484-1499.

Du S, Y. C. (2011). Self-management programs for chronic musculoskeletal pain conditions: a systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns* , 299-310.

Emadedin M, A. N. (2012). Intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in six patients with knee osteoarthritis. *Arch Iran Med* , 422-428.

Esenyel M, I. A. (2013). Effects of calcitonin on knee osteoarthritis and quality of life. *Rheumatol Int* , 423-427.

Estes BT, D. B. (2010). Isolation of adipose - derived stem cells and their induction to a chondrogenic phenotype. *Nat Protoc* , 1294-1311.

Fidelix TSA, S. B. (2006). Diacerein for osteoarthritis (Corchane Review). *The Corchane database of systemic reviews 2006* , Issue 1.

Gao YL, Y. J. (2013). Clinical observation on fire needles at bones combined with cupping and Tuina for knee osteoarthritis. *Zhongguo Zhen Jiu* , 697-699.

Gavenis K, H. N.-R. (2012). Effects of low concentration BMP 7 on human osteoarthritic chondrocytes: comparison of different applications. *J Biomater Appl* , 845-859.

Group, B. D. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* , 89-95.

Hurley MV, W. N. (2012). Longterm outcomes and costs of an integrated rehabilitation program for chronic knee pain: a pragmatic, cluster randomized, controlled trial. *Arthritis Care Res* , 238-247.

Chang KV, H. C. (2014). Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: A systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* , 562-575.

Chevalier X, G. P. (2009). Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* , 344-352.

Christensen P, B. E. (2008). Symptomatic efficacy of avocado-soybeans unsaponifiables (ASU) in OA patients : a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* , 399-408.

Iannone F, L. G. (2003). The pathophysiology of osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res* , 364-372.

Johnson K, Z. S. (2012). A stem cell –based approach to cartilage repair. *Science* , 717-721.

Joshi JN, R. L.-V. (2017). Platelet-Rich Plasma Injections for Advanced Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized, Double-Blinded Clinical Trial. *Orthop J Sports Med* .

Kessler CHS, P. L. (2015). Ayurvedic interventions for osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International* , 211–232.

Khan AA, J. U. (2013). Management of knee osteoarthritis with cupping therapy. *J Adv Pharm Technol Res* , 217-223.

Koh YG, J. S. (2013). Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis. *Arthroscopy* , 748-755.

Kraus VB, B. F. (2015). Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage* , 1233-1241.

Lafeber FP, v. S. (2013). Osteoarthritis year 2013 in review:biomarkers; reflecting before moving forward, one step at a time. *Osteoarthritis Cartilage* , 1452-1464.

Lane NE, H. M. (2015). OARSI clinical trials recommendations:design and conduct of clinical trials for hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* , 761-771.

Larry EM, R. D. (2016). Unraveling the confusion behind hyaluronic acid efficacy in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Journal of Pain Research* , 421-423.

Latimer N, L. J. (2009). Cost effectiveness of COX-2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton-pump inhibitor for people with osteoarthritis. *BMJ* .

Laudy AB, B. E. (2015). Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: A systematic review and meta-analysis. . *J Sports Med* , 657-672.

Li A, W. Z. (2016). Moxibustion Treatment for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* .

Liu-Bryan R, T. R. (2015). Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* , 35-44.

Louati K, V. C. (2015). *Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis*. Cit. 2017. Dostupné na Internetu: RMD Open: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000077>

Macioccia, G. (2015). *Diagnostika v čínské medicíně, obsáhlý průvodce*. ANAG.

Mannoni A, B. M. (2003). Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population based study. *Ann Rheum Dis* , 576–578.

Mapp PI, W. D. (2012). Mechanism and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* , 390 - 398.

McAlindon T, L. M. (2013). Effect of vitamin D supplementation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* , 155-162.

Meheux CJ, M. P. (2016). Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy* , 495-505.

Mobasheri A, B. J. (2017). Osteoarthritis Year in Review 2016: biomarkers (biochemical markers) - review. *Osteoarthritis and Cartilage* , 199-208.

Mobasheri A, H. Y. (2015). Biomarkers of (osteo)arthritis. *Biomarkers* , 513-518.

Modak MD, B. M. (2017). Efficacy of an Ayurvedic Formulation for Mild-to-moderate Osteoarthritis: A Phase 3, Randomized Controlled Study. *Altern Ther Health Med* , 26-33.

N Bellamy, W. B. (1988). Validation study of WOMAC. *General Rheum* .

Nelson AE, A. K. (2004). A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The Chronic Osteoarthritis Management Initiative of the U.S. Bone and Joint Initiative. *Arthritis Rheum* , 701-712.

Oak SR, G. A. (2013). Radiographic joint space width is correlated with 4-year clinical outcomes in patients with knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage* , 1185-1190.

Orlowsky EW, K. V. (2015). The role of innate immunity in osteoarthritis: when our first line of defense goes on the offensive. *J Rheumatol* , 363-371.

Orth P., K. D. (2016). Degenerative Kniegelenkerkrankungen – Gonarthrose. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date (2016; 11(02): 81 - 98)* , 81-98.

Pallida S, A. J. (2012). Clinical efficacy of plasma rich in growth factors intraarticular infiltration in the treatment of knee OA : a systematic review. *Osteoarthritis and Cartilage* .

Pavelka. (2015). Perspektivy léčby osteoartrózy. *Česká revmatologie* , 14-21.

Pelletier JP, T. E. (2011). Treatment with tiludronic acid helps reduce the development of experimental osteoarthritis lesions in dogs with anterior cruciate ligament transection followed by reconstructive surgery: a 1-year study with quantitative magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* , 118-128.

Pietrzak WS, A. Y. (2007). Platelet-rich and platelet- poor plasma: development of an animal model to evaluate hemostatic efficacy. *Craniofac Surg* , 559-567.

Rahme E, B. A. (2008). Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec. *Am J Gastroenteroll* , 872-82.

RD Altman, E. A. (1986). Development of criteria for the classification of osteoarthritis : classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* .

Reginster JY, B. J. (2013). Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* , 19-186.

Reginster JY, B. J. (2013). Reginster JY, Badurski J, Bellamy N, et al. Efficacy and safety. *Ann Rheum Dis* , 179-186.

Reichenbach S., B. R. (2007). Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee a systematic review and metaanalysis. *Arthritis Rheum* , 1410-1408.

Rintelen B, N. K. (2006). A metaanalysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med* , 1899-1906.

Solomon L. (1997). Clinical Features of Osteoarthritis. In H. E. Kelley WN, *Textbook of rheumatology* (s. 1383–1393).

Strand V, M. L. (2015). Safety and efficacy of US-approved viscosupplements for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *J Pain Res* , 217-228.

Suchý D, R. M. (2003). Moderní nesteroidní antirevmatika: klady a zápory. *Klin Farmakol Farm* , 166-169.

Surgeons, A. A. (2013). *Treatment of Osteoarthritis of the Knee: Evidence-Based Guideline*. Cit. marec 2017. Dostupné na Internetu: <http://www.aaos.org>

Taylor DW, P. M. (2011). A systematic review of the use of platelet-rich plasma in sports medicine as a new treatment for tendon and ligament injuries. *Sport Med* , 344-352.

Volpi, N., & Maccari, F. (2008). Hodnocení chondroitin sulfátu v potravinových doplňcích v České republice. *Farmakoterapie* , 420-421.

Vos T, F. A. (15. dec 2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* , s. 2163-96.

W Zhang, M. D. (2010). EULAR evidence based recommendations for the diagnoses of the OA . *Ann Rheum Dis* .

Wang B, L. X. (2016). YANG's pricking-cupping therapy for knee osteoarthritis: a multi-center randomized controlled trial. *Zhongguo Zhen Jiu* , 113-118.

Wehling P, M. C. (2016). How does surgery compare with advanced intra-articular therapies in knee osteoarthritis: current thoughts. *Ther Adv Musculoskelet Dis* , 72-85.

Witt C, B. B. (2005). Accupuncture in patients with osteoarthritis of the knee : a randomised trial. *Lancet* , 136 - 143.

Xia P, W. X. (2015). Efficacy of mesenchymal stem cells injection for the management of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *International Orthopaedics* , 2363–2372.

Yang KG, R. N. (2008). Autologous interleukin- 1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis cartilage* , 498-505.

Yang S, D. C. (2013). Longitudinal Use of Complementary and Alternative Medicine among Older Adults with Radiographic Knee Osteoarthritis. *Clin Ther* , 1690-1702.

Zhang L, F. T. (2017). Effects of psychological interventions for patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Psychology, Health & Medicine* , 1-17.

Zhang W, J. A. (2004). Does paracetamol reduce the pain of osteoarthritis ? A metaanalysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis* , 901-907.

Zhang W, M. R. (2008). OARSI reccomendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part bli. OASRI evidence based, expert consensus guidlines. *Osteoarthr Cartil* , 137-162.

ZOZNAM OBRÁZKOV A TABULIEK

Tabuľka 1 : Zmeny chrupavky pri OA	12
Tabuľka 2 : Štádiá osteoartrózy podľa Kellgren-Lawrence hodnotenia	16
Tabuľka 3 : Lieky zo skupiny SYSADOA	28
Tabuľka 4 : Nové terapeutické alternatívy v liečbe OA v procese klinického výskumu ..	36
Tabuľka 5 : Zloženie ayurvédskych bylenných zmesí používaných na OA.....	48
Obrázok 1 : Navrhované akupunktúrne body pri liečbe gonartrózy	47