

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické botaniky a ekologie

RIGORÓZNÍ PRÁCE

PŘÍRODNÍ LÁTKY V LÉČBĚ OSTEOARTRÓZY

Poděkování

Děkuji doc. RNDr. Jiřině Duškové, CSc., za laskavou pomoc a odborné vedení při psaní této práce.

Obsah

PŘÍRODNÍ LÁTKY V LÉČBĚ OSTEOARTRÓZY	1
1. Úvod	7
2. Biochemie a stavba kloubní chrupavky	8
2.1. Proteoglykany	9
2.2. Glykosaminoglykany	11
2.3. Řízení metabolických dějů v chrupavce	13
3. Osteoartróza	14
3.1. Příčiny osteoartrózy	16
3.2. Klinické projevy a průběh osteoartrózy	17
3.3. Možnosti léčby	20
3.4. Možnosti farmakoterapie osteoartrózy	20
3.5. Tlumení bolesti a zánětu	21
3.6. Symptomaticky pomalu působící léky při osteoartróze (SYSADOA)	22
3.7. Kombinace SYSADOA	25
4. Jednotlivé látky	27
4.1. Látky živočišného původu	27
4.1.1. Glukosamin sulfát	27
4.1.2. Chondroitin sulfát	35
4.1.3. Hyaluronová kyselina	39
4.1.4. Želatina, kolagen	41
4.2. Látky rostlinného původu	42
4.2.1. Diacerein	42
4.2.2. Výtazek z avokáda a soji (ASU)	44
4.2.3. Boswellia serrata	45

4.2.4. <i>Uncaria tomentosa</i>	46
4.2.5. <i>Harpagophytum procumbens</i>	47
4.2.6. Methylsulfonylmethan (MSM).....	49
4.3. Látky jiného původu.....	55
4.1.1. S-adenosylmethionin (SAMe)	55
4.4. Ostatní látky používané v přípravcích na klouby	56
5. Přípravky na českém trhu	58
5.1. Léčivé přípravky.....	58
5.2. Doplnky stravy	60
6. Závěrečné shrnutí	65
7. Přílohy	69
Příloha č. 1	69
Příloha č. 2.....	71
Příloha č. 3.....	73
8. Použité literární zdroje.....	76

Použité zkratky

ASU	avocado-soybean unsaponifiables, nezmýdelnitelný podíl olejů avokáda a soji
ATP	adenosintrifosfát
COX	cyklooxygenáza
ČR	Česká republika
DMS	dimethylsulfid
DMSO	dimethylsulfoxid
DMSO ₂	dimethylsulfon
ECM	extracelulární matrix
EULAR	European League against Rheumatism, Evropská liga proti revmatismu
GAG	glykosaminoglykany
GIT	gastrointestinální trakt
GS	glukosamin sulfát
CHS	chondroitin sulfát
IL-1, IL-6	interleukin 1, interleukin 6
LOX	5-lipoxygenáza
MSM	methylsulfonylmethan
NSAID	non-steroid antiinflammatory drugs, nesteroidní protizánětlivé léky
OA	osteoartróza
PAPS	3'-fosfoadenosin-5'-fosfosulfát
PPi	difosfát
SAMe	S-adenosylmethionin
SYSADOA	symptomatic slow acting drugs of osteoarthritis, symptomaticky pomalu působící léky osteoartrózy

TGF β	transforming growth factor β
TNF α	tumor necrosis factor α
UV	ultrafialové záření
VAS	vizuální analogová škála
WOMAC	Western Ontario and the Master Universities osteoarthritis index

1. Úvod

Osteoartróza je velmi časté onemocnění kloubů, které ve vyspělých zemích postihuje cca 12 % populace. Patří mezi nejčastější příčiny nemocnosti a invalidity a významným způsobem snižuje kvalitu života nemocných zejména ve vyšším věku. Právě z těchto důvodů je trh s přípravky na klouby v současnosti v České republice největším v segmentu volně prodejných přípravků v lékárnách (dle údajů společnosti IMS Health v roce 2005 téměř 605 milionů Kč). Problematice účinných látek, vesměs přírodního původu, používaných v přípravcích tohoto typu nebyla donedávna v moderní medicíně a farmakologii (zejména americké) věnována dostatečná pozornost. V odborné literatuře k ní nenajdeme dostatek seriózních informací.

Lékaři, a zejména pak farmaceuti v lékárnách, nemají většinou možnost získat tyto informace. Vzhledem k velkému zájmu o přípravky na klouby oprávněně často pocítují nedostatek seriózních informací k tomu, aby byli schopni zaujmout odborné stanovisko a poradit svým klientům. Obvykle jsou odkázáni na informace poskytované farmaceutickými firmami, které však často nejsou úplné, mnohdy jsou mylné, zavádějící či vytržené z kontextu. Z neznalosti pak také pramení obecně rozšířené mýty a polopravdy o této problematice.

V této práci jsem se pokusil najít a setřídit maximum informací o účinných látkách, zejména pak informace o fungování jednotlivých látek, které nejsou běžně dostupné a známé. Hlavní pozornost jsem věnoval tzv. symptomaticky pomalu působícím látkám při osteoartróze (SYSADOA), běžně označovaných jako chondroprotektiva nebo „kloubní výživa“. Tyto látky v posledních letech zaznamenávají oprávněný zájem ze strany veřejnosti a představují velký komerční úspěch na farmaceutickém trhu.

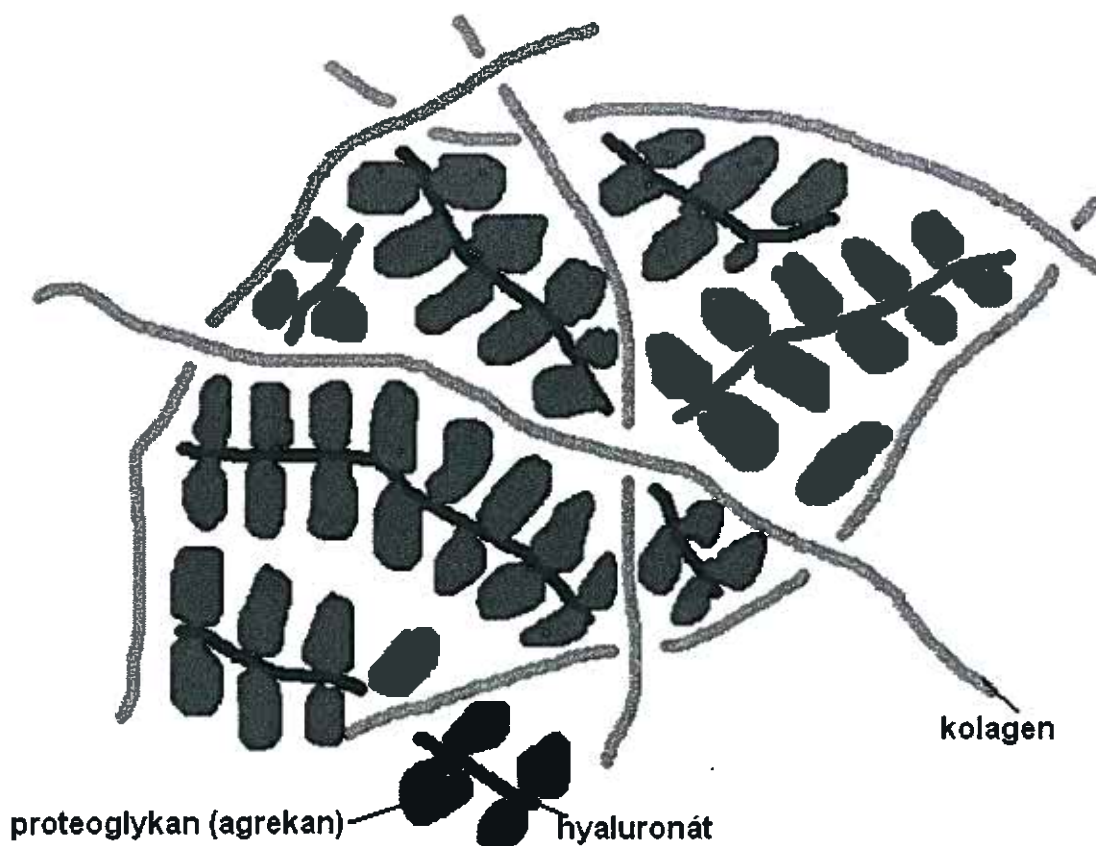
2. Biochemie a stavba kloubní chrupavky^{1, 2}

Hyalinní kloubní chrupavka je pružná a pevná tkáň, která kryje styčné plochy kostí v kloubním spojení. Chrupavky zajišťují, že se při pohybu o sebe netřou samotné kosti. Chrupavky vytvářejí dokonale hladký povrch a zároveň chrání kosti před nárazy. Chrupavka není zásobena krví ani do ní nevedou žádná nervová zakončení. Výživu získává ze synoviální tekutiny, která vyplňuje kloubní štěrbinu uvnitř kloubního pouzdra a představuje viskózní „mazivo“ uvnitř kloubu. Viskozitu synoviální tekutiny zajišťuje zejména vysoký obsah hyaluronové kyseliny.

Kloubní chrupavka je tvořena specializovanými buňkami, chondrocyty, které jsou uchyceny v extracelulární matrix. Chondrocyty mají funkci zajišťování anabolických i katabolických dějů v chrupavce, tj. její novotvorbu i odbourávání.

Extracelulární matrix (ECM) představuje vlastní strukturu, která zajišťuje hladkost a pružnost kloubního povrchu. Základem ECM je pevná kolagenní síť. Kolagen je bílkovina tvořená třemi proteinovými vlákny (trojšroubovice). Kolagen je základní bílkovinou všech pojiv. Bylo popsáno 12 typů kolagenu. V kloubní chrupavce je nejvíce zastoupen typ II, v menší míře pak typ IX a XI. Nejvíce zastoupenými aminokyselinami jsou glycin a hydroxyprolin. Hydroxyprolin vzniká hydroxylací prolinu. K této reakci je zapotřebí kyselina askorbová (vitamin C) jako kofaktor. Při hypovitaminóze (skorbutu) nedochází k hydroxylaci prolinu a vzniká neplnohodnotný kolagen, což se projeví destrukcí pojivových tkání. Vitamin C bývá někdy součástí přípravků na klouby.

Prostor uvnitř kolagenní sítě je vyplněn převážně proteoglykany, jejichž funkcí je osmotické vázání velkého množství vody, čímž je zajištěna pružnost a zároveň ochrana kolagenní sítě.



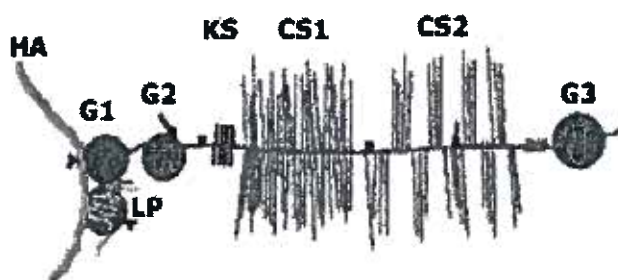
Obr. 1. Schematické znázornění základní struktury extracelulární matrix kloubní chrupavky

Základ struktury ECM tvoří pevná síť kolagenu. Prostor uvnitř této sítě vyplňují shluky proteoglykanů, převážně agrekanu, jejichž „monomery“ se nekovalentně váží na hyaluronát. Proteoglykany váží vodu, což způsobuje pružnost chrupavky a chrání kolagenní síť před mechanickým poškozením.

2.1. Proteoglykany^{1, 2}

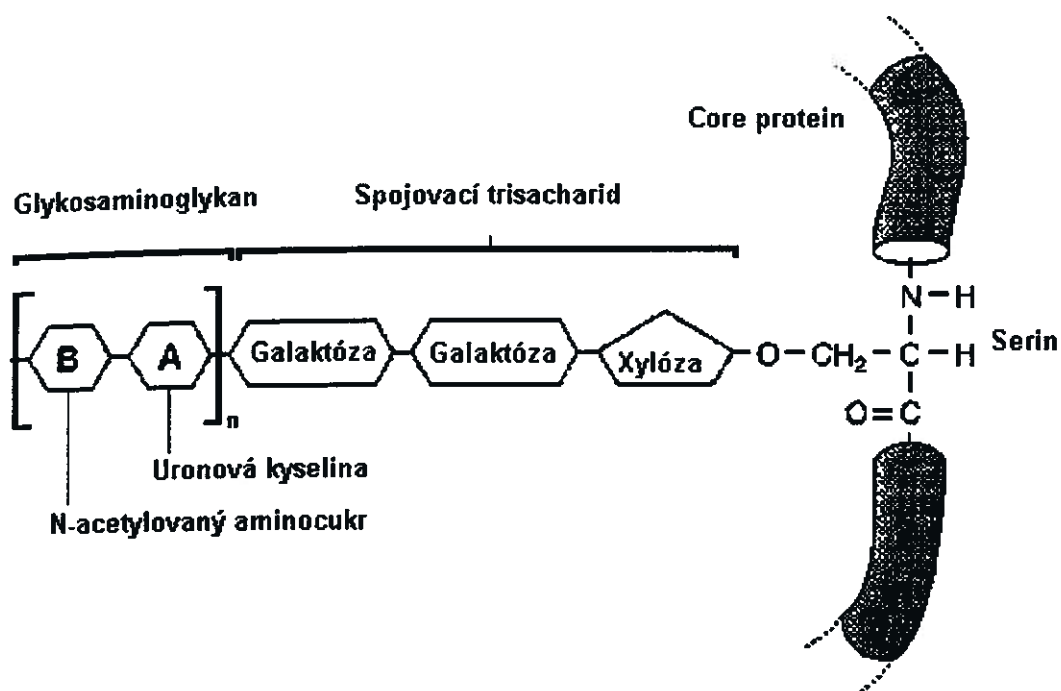
Nejvíce zastoupeným proteoglykanem v kloubní chrupavce je agrekan (obr. 2). Jádro molekuly proteoglykanů tvoří tzv. centrální protein (core protein). Ten obsahuje velký počet zbytků aminokyseliny serinu. Přes její hydroxylovou skupinu se připojují postranní řetězce glykosaminoglykanů. Spojovacím článkem mezi centrálním proteinem a glykosaminoglykanem je trisacharidová jednotka tvořená xylózou a dvěma galaktózami

(obr. 3). Glykosaminoglykany (GAG) jsou nositeli záporných nábojů, daných hojnými sulfátovými a karboxylovými skupinami. Silný záporný náboj GAG dovolu je makromolekule vázat značné množství vody. Makromolekuly agrekanu a dalších proteoglykanů (např. perlekan, verzikan) vytvářejí shluky, které jsou nekovalentní interakcí propojeny řetězci hyaluronové kyseliny.



Obr. 2. Struktura molekuly agrekanu³

Monomery agrekanu obsahují dvě velké oblasti, které nesou „náklad“ glykosaminoglykanů – chondroitin sulfátu (CS) a keratan sulfátu (KS) – a tři globulární domény – G1 a G2 na N-konci a G3 na C-konci centrálního proteínu. Glykosaminoglykanové postranní řetězce díky zápornému náboji váž í velké množství vody, a tím zajišťují pružnost chrupavky a ochranu kolagenní sítě. Na N-konci se centrální protein nekovalentními silami váže na hyaluronovou kyselinu (HA).



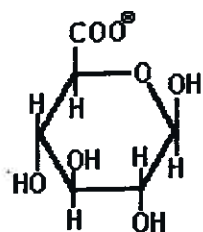
Obr. 3. Napojení glykosaminoglykanů na centrální proteiny v proteoglykanech²

Postranní řetězec GAG, složený ze střídajících se monomerů uronové kyseliny a N-acetylovaného (a obvykle i sulfatovaného) aminocukru, se k centrálnímu (core) proteinu připojuje přes trisacharidovou jednotku složenou ze dvou galaktóz a jedné xylózy. Xylóza se váže na hydroxylovou skupinu (OH) aminokyseliny serinu. Biosyntéza postranních řetězců GAG probíhá v chondrocytech přímo na centrálním proteinu z monomerů aminocukrů, které jsou aktivovány vazbou na UDP.

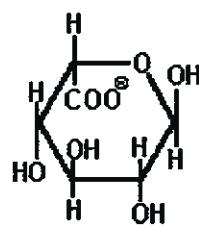
2.2. Glykosaminoglykany^{1,2}

Jiný název této skupiny je též mukopolysacharidy. S výjimkou hyaluronátu jsou jejich makromolekuly silně sulfatované a jsou vázány v proteoglykanech. Molekulové řetězce jsou tvořeny pravidelně se opakujícími jednotkami uronové kyseliny a N-acetylovaného aminocukru:

Uronová kyselina obsahuje v poloze 6 karboxylovou skupinu. Dle typu GAG to může být buď kyselina glukuronová, nebo iduronová.

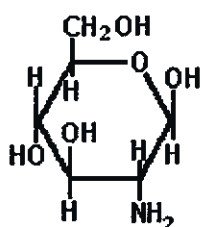


glukuronát

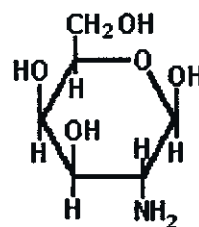


iduronát

Aminocukr je buď glukosamin, nebo galaktosamin. Jako monomer může pomocí epimeráz přecházet glukosamin na galaktosamin a naopak. S výjimkou hyaluronátu bývají tyto aminocukry sulfatovány na hydroxylové skupině v poloze 4 nebo 6.



glukosamin



galaktosamin

Monomery GAG si organismus snadno vytvoří jednoduchou modifikací běžných monosacharidů (glukóza, galaktóza ap.).

Syntéza GAG, s výjimkou volného hyaluronátu, probíhá přímo na centrálním proteinu proteoglykanu. Nejhojněji zastoupeným GAG v proteoglykanech kloubní chrupavky je chondroitin sulfát. Je tvořen monomerními jednotkami glukuronátu a sulfatovaného N-acetylgalaktosaminu.

Hyaluronát je nesulfatovaný GAG, který se neváže na centrální proteiny proteoglykanů. Jak již bylo zmíněno, tvoří viskózní složku synoviální tekutiny a zároveň na sebe asociuje makromolekuly proteoglykanů v ECM. Je tvořen monomery glukuronátu a N-acetylglukosaminu.

Přehled jednotlivých typů glykosaminoglykanů uvádí příloha č. 3.

2.3. Řízení metabolických dějů v chrupavce^{5, 6, 7}

Chondrocyty mají důležitou funkci neustálé obnovy kloubní chrupavky. Zajišťují jak její novotvorbu (anabolismus), tak i odbourávání pomocí enzymů (katabolismus). Anabolické i katabolické děje jsou důležité pro neustálou obnovu chrupavky a zachování jejích mechanických vlastností. Za fyziologických okolností jsou tyto děje v rovnováze. Řízení je dosti složitým způsobem dáno množstvím cytokinů, tedy peptidových hormonů s lokálním působením (TGF β , IL-1, IL-6, TNF α aj.).

Metabolismus chondrocytů je zřejmě ovlivněn i koncentrací produktů degradace makromolekul ECM. Zvýšená koncentrace nízkomolekulárních štěpů pravděpodobně negativní zpětnou vazbou blokuje katabolické dráhy (syntéza enzymů atp.). Tím lze vysvětlit účinek některých látek skupiny SYSADOA.

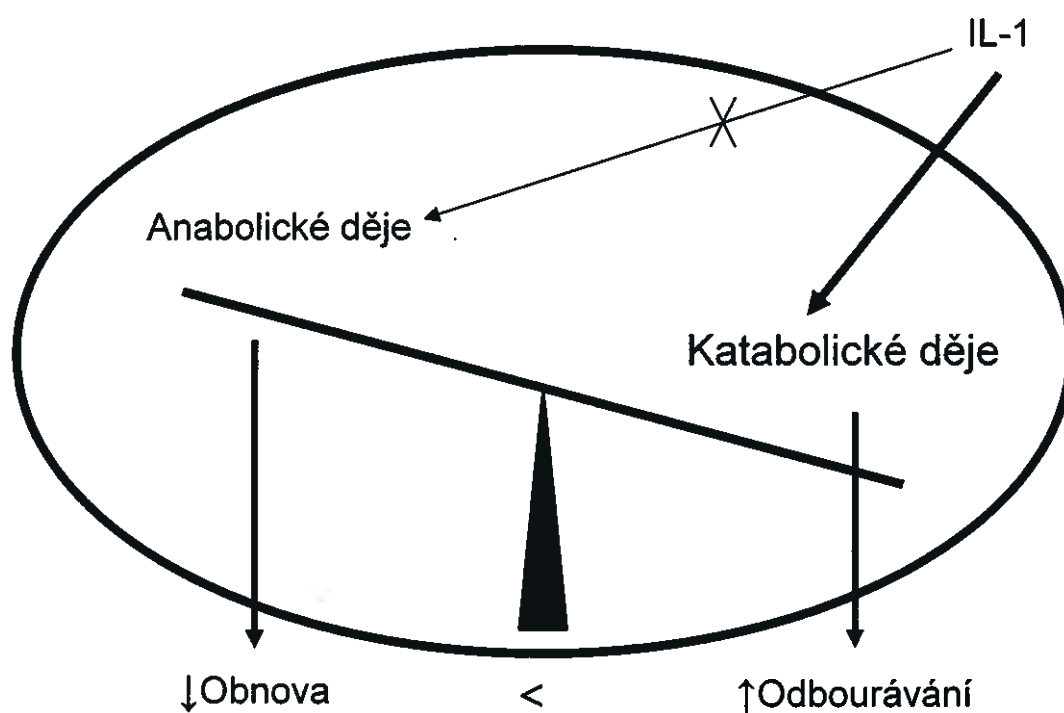
3. Osteoartróza^{7, 8}

Osteoartróza (OA) je nejčastějším onemocněním kloubů. Postihuje asi 12 % populace⁹. Prevalence stoupá s věkem, rentgenové změny typické pro OA nacházíme u téměř 70 % osob starších 65 let¹⁰. (Údaje o výskytu onemocnění pocházejí z USA. V ČR žádné oficiální statistiky neexistují, nicméně lze předpokládat, že situace zde je obdobná.) Nejvíce postihuje váhonosné kyčelní a kolenní klouby, nacházíme ji však běžně i v jiných lokalizacích (páteř, rameno, loket, prsty aj.).

OA je heterogenní skupina onemocnění kloubů v různých lokalizacích s podobným klinickým průběhem. Primárně jde o degenerativní onemocnění. V anglosaské literatuře se přesto setkáme s označením osteoarthritis, ačkoliv zánět kloubů (artritida) nebývá vždy přítomen a vzniká druhotně. Veřejnost běžně hovoří o artróze, označení osteoartróza je však přesnější, neboť onemocnění nepostihuje jen strukturu samotného kloubu, ale i přilehlé kosti. Pojmy artróza, osteoartróza a osteoartritida označují stejné onemocnění, a je tedy možné je považovat za synonyma.

Etiopatogeneze choroby není zcela objasněna, předpokládá se souhra více faktorů (viz dále). Při OA dochází postupně k destrukci kloubní chrupavky a změně jejích mechanických vlastností. V extrémním případě těžkého stupně OA může být chrupavka zničena zcela. Destrukce je dána poruchou homeostázy metabolismu chrupavky, jinými slovy dochází k porušení rovnováhy v jeho regulaci. Vlivem zvýšeného působení prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6, TNF α aj.) jsou inhibovány anabolické děje, chrupavka není dostatečně obnovována, a naopak dochází ke zvýšení exprese genů pro destruktivní enzymy ze skupiny metaloproteináz (stromelysin, kolagenáza, plasmin aj.), které odbourávají makromolekulární síť ECM. V počátečních stádiích je tento děj kompenzován zvýšenou tvorbou agrekanu s vyšším obsahem chondroitin sulfátu. Po

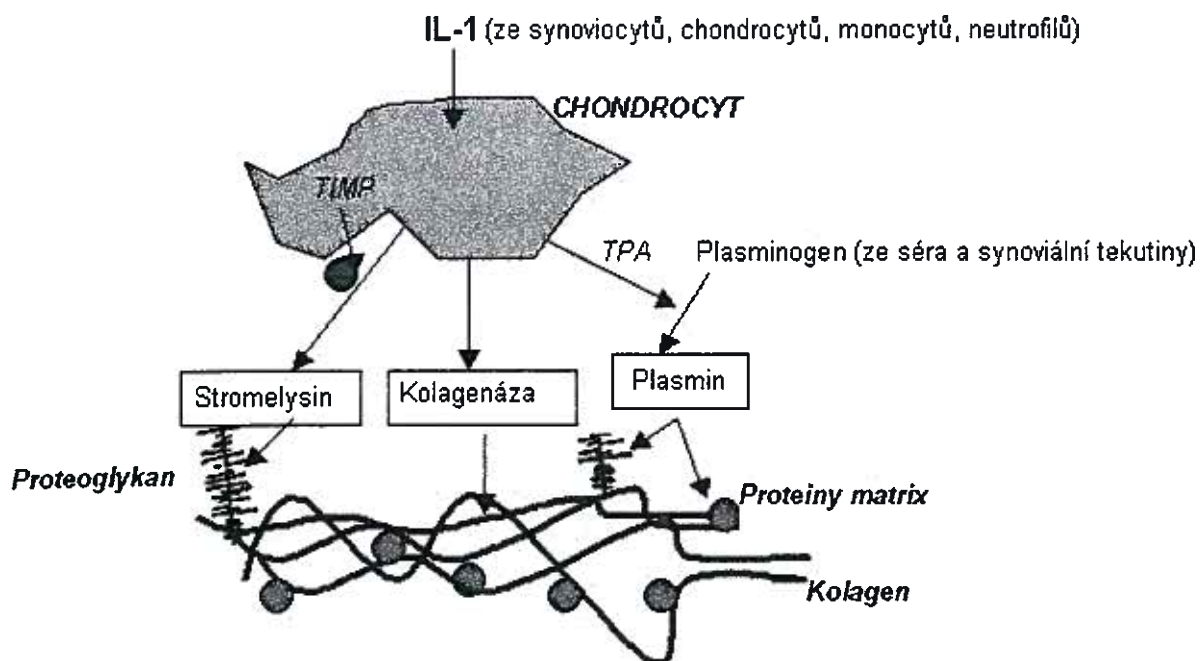
vyčerpání kompenzačního mechanismu se destrukce chrupavky klinicky projeví bolestivostí a zánětem, který postihuje okolní tkáň jako kloubní pouzdro a subchondrální kost (přílehlou k chrupavce). Postižená kost reaguje na vzniklou situaci svojí přestavbou, časem se na ní objevují výrůstky zvané osteofyty, které daný stav komplikují. Bolest při OA je dána postižením okolních tkání, poškození samotné chrupavky nebolí, neboť není inervována, jak bylo uvedeno výše. Proto jsou první stadia OA klinicky němá.



Obr. 4. Schematické znázornění nerovnováhy dějů v kloubní chrupavce^{11, 12}

Nerovnováha mezi anabolickými a katabolickými ději v chondrocytech vede k destrukci kloubní chrupavky. Na vyvolání této nerovnováhy se podílí řada faktorů.

Klíčovou roli zde zřejmě sehrává interleukin 1 (IL-1).



Obr. 5. Důležité enzymy podílející se na destrukci struktur extracelulární matrix¹²

Obrázek znázorňuje úlohu IL-1 v etiopatogenezi OA. Zvýšené množství tohoto cytokinu (a synergicky působících IL-6 a TNF α) zvyšuje expresi genů pro syntézu enzymů odbourávajících strukturu ECM. Buňka není schopna dostatečné syntézy kolagenu a proteoglykanů, čímž je omezena novotvorba struktur ECM. TIMP je tkáňový inhibitor metaloproteáz, který inhibuje enzymy odbourávající proteoglykany (např. stromelysin). Tvorba TIMP je rovněž potlačena účinkem IL-1.

3.1. Příčiny osteoartrózy⁸

Děje vedoucí k rozvoji osteoartrózy nejsou ani dnes plně objasněny. Známe však rizikové faktory, které zvyšují pravděpodobnost vzniku onemocnění. Podle příčin dělíme OA na primární a sekundární.

Primární OA, též idiopatická, je taková, kde není příčina jasná. Rizikové faktory vzniku primární OA jsou genetické dispozice, nadváha, nadměrné a jednostranné zatížení kloubů

při určitých činnostech. Primární OA zahrnuje většinu případů OA. Podle lokalizace se označuje jako:

1. lokalizovaná
 - ruce: Heberdenovy a Bouchardovy uzly, rhizartróza,
 - nohy: halux valgus, rigidus,
 - koleno: gonartróza,
 - kyčle: koxartróza,
 - páteř: spondylartróza, spondylóza, diskopatie,
2. generalizovaná – postihuje tři a více kloubů nebo kloubních skupin.

Sekundární OA vzniká následkem úrazu, vrozené nebo vývojové vady (např. vrozené vymknutí kyčlí) nebo v důsledku jiného onemocnění (např. zánětlivá onemocnění kloubů, metabolická onemocnění, akromegalie, hyperparatyreóza, krystalické artropatie, osteonekróza, neuropatický kloub a další). U sekundární OA je třeba na prvním místě léčit primární onemocnění.

3.2. Klinické projevy a průběh osteoartrózy⁸

Rozvoj onemocnění bývá velmi pozvolný, obvykle mnoho let až desítky let. Na začátku dochází k výše popsaným změnám na úrovni metabolismu chrupavky, v jejich důsledku k narušení její matrix, která ztrácí pevnost a pružnost. Na chrupavce se objevují drobné trhliny, dochází k jejímu ztenčování, pro které je typická častá nerovnoměrnost. Dokud je chrupavka schopna tyto děje kompenzovat, nemusí pacient pociťovat žádné změny. Teprve v okamžiku, kdy již chrupavka není schopna dostatečně plnit svou funkci, dochází k nepřirozené zátěži okolních tkání (kost, kloubní pouzdro, vazy, svalstvo), což se projeví prvními obtížemi.

Subchondrální kost na zátěž reaguje přestavbou své struktury (sklerotizace), dochází k tvorbě výrůstků, osteofytů. Jde o kompenzační mechanismus, který však ve svém důsledku omezuje pohyblivost kloubů.

Diagnostickými kritérii progresu OA jsou změny viditelné na rentgenovém snímku. Hodnotí se jednak velikost a počet osteofytů, jednak šířka kloubní štěrbiny. V důsledku ztenčování chrupavky se styčné plochy kostí přibližují, což se na snímku jeví jako zúžení štěrbiny.

Klinickými projevy jsou bolest a ztuhlost kloubů. Bolest bývá při zátěži. Typická je též tzv. startovací bolest a ztuhlost po delším klidu (např. ráno po probuzení), která po rozcvičení během 15-20 minut obvykle mizí. Při větším postižení bývá i bolest klidová. Ta je typická zejména při koxartróze. Bolestivost nemusí vždy odpovídat stupni rentgenové progresu onemocnění. Díky kompenzačním mechanismům mohou být ve vyšších stadiích subjektivní potíže menší než na začátku.

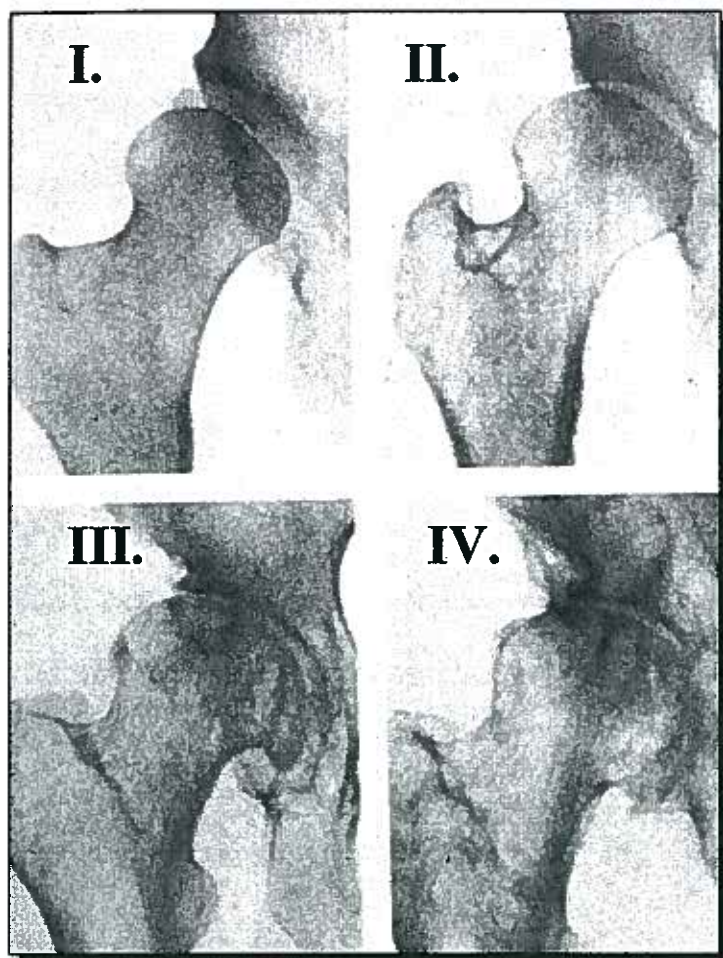
Typickým znakem OA je lokalizovanost na určité klouby a častá nesouměrnost jejich postižení (na rozdíl např. od revmatoidní artritidy). V průběhu onemocnění někdy dochází k záchvatovitému zhoršení stavu, často bez zjevné příčiny, posléze pak ke spontánní remisi.

Stadia osteoartrózy dle Kellgrena a Lawrence¹³

Ačkoliv je toto rozdělení dnes již považováno za překonané, při běžné diagnostice OA se stále využívá k rychlému zhodnocení progresu onemocnění podle rentgenového obrazu postižených kloubů.

- **Stadium I:** zúžení kloubní štěrbiny (v důsledku ztenčování chrupavky).
- **Stadium II:** progresu zúžení kloubní štěrbiny, lehké nerovnosti kloubních ploch, subchondrální sklerotizace.

- **Stadium III:** progresse zúžení kloubní štěrbiny, tvorba marginálních osteofytů, osteoporóza, pseudocysty, osteoskleróza.
- **Stadium IV:** vymizení kloubní štěrbiny, deformace kloubních konců kostí, splývání pseudocyst, osteonekrotické změny, patologické postavení kloubní.



Obr. 6. Ukázka jednotlivých stadií rentgenové progresse koxartrózy dle Kellgrena a Lawrence. Snímky byly poskytnuty MUDr. V. Fričem, CSc., primářem Ortopedicko-traumatologické kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze.

Hodnocení subjektivních obtíží pacientů při osteoartróze

Jak již bylo zmíněno, subjektivní obtíže pacientů se nemusí vždy shodovat se stupněm rentgenové progresse onemocnění. Proto se zejména při hodnocení úspěšnosti léčby a klinickém zkoušení léčiv používají standardizované dotazníky, kde pacienti odpovídají na otázky týkající se subjektivních obtíží, případně vyznačují jejich stupeň na vizuální analogové škále (VAS). Mezi obvykle používané patří tzv. algofunkční index WOMAC (Western Ontario and the Master Universities osteoarthritis index¹⁴, který zahrnuje 24 otázek) nebo Lequesnův index.

3.3. Možnosti léčby

Počáteční stadia OA lze zvládnout kombinací farmakologických a nefarmakologických metod (redukce hmotnosti, snížení zátěže, přiměřená pohybová aktivita, rehabilitace, používání opěrných pomůcek). Pokud ještě není chrupavka příliš poškozena, je možné dosáhnout její alespoň částečné reparace. V těžších stádiích je kromě tlumení bolesti jediným účinným řešením operativní řešení, často to bývá náhrada kloubu endoprotézou (aloplastika).

3.4. Možnosti farmakoterapie osteoartrózy^{7, 8, 15}

Farmakoterapie OA zahrnuje dvě skupiny léčiv:

- látky tlumící bolest (a zánět),
- látky brzdící destrukci kloubní chrupavky a navozující rovnováhu jejího metabolismu.

Oba přístupy se vzájemně nevylučují, obě skupiny léčiv lze dle potřeby kombinovat.

3.5. Tlumení bolesti a zánětu

Analgetika a antiflogistika podáváme nemocnému při bolesti podle potřeby. Jejich výhodou je rychlý nástup účinku, který je však krátkodobý, nejvýše několik hodin. Nadměrné a dlouhodobé užívání analgetik a antiflogistik je spojeno s nezanedbatelným rizikem nežádoucích účinků. Cílem mírnění bolesti je zvýšení kvality života nemocného a umožnění přiměřené pohybové aktivity. Při léčbě OA nikdy pacienta nezbavujeme bolesti zcela. Vždy musí být zachována bolest jako varovný signál při fyzické námaze, která by vedla k poškození pacienta.

Lékem volby je paracetamol, který nemá protizánětlivý účinek, a je lépe tolerován než nesteroidní antiflogistika (NSAID). Dle potřeby je možné ho kombinovat s opioidy – tramadol, kodein. Nejčastějším nežádoucím účinkem opioidů je zácpa. Při dlouhodobém užívání je riziko vzniku lékové závislosti.

Teprve pokud se do popředí dostává zánět, podáváme NSAID, u nichž je však při dlouhodobém podávání zvýšené riziko poškození sliznice žaludku, ledvin a krvácení. Právě z důvodu protizánětlivého účinku jsou NSAID často pacienty subjektivně vnímána jako účinnější. Mnohdy jsou z tohoto důvodu lékaři nadměrně předepisována namísto analgetik.

U povrchově uložených kloubů (např. kolena, drobné klouby rukou) je účinné doplnění léčby lokálními antiflogistiky, která dobře pronikají kůží a dosahují účinných koncentrací v synoviální tekutině. U hluboko uložených kloubů (např. kyčle) je použití lokálních antiflogistik neúčinné.

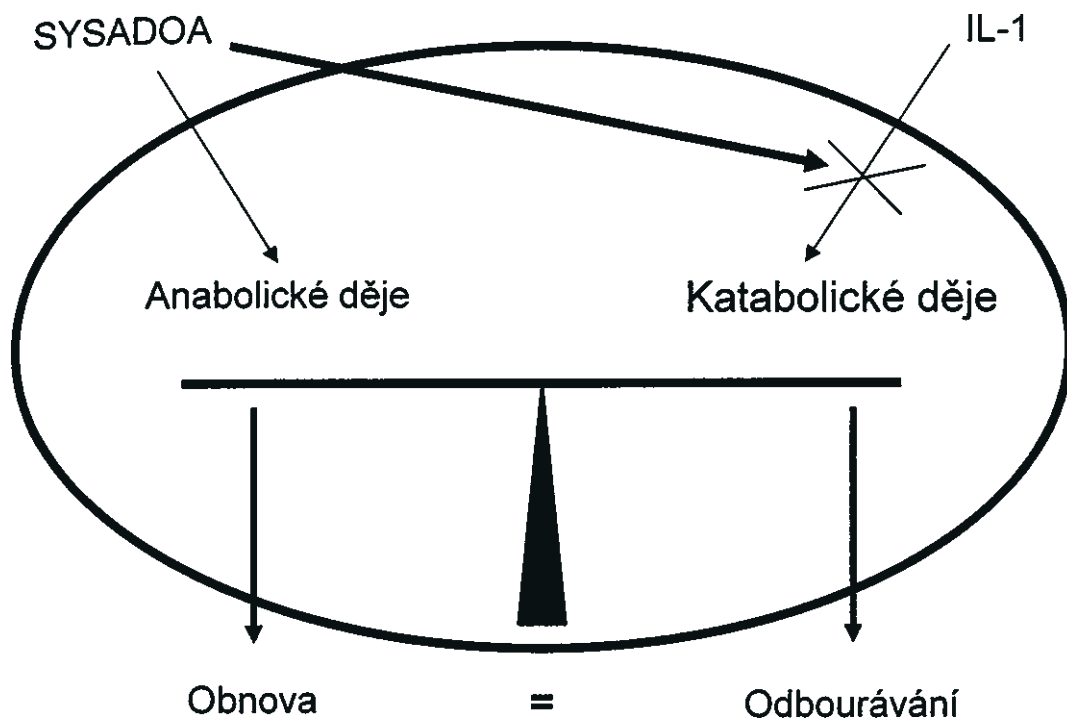
V případě akutního zánětu lze ve výjimečných případech jednorázově použít kortikosteroidy ve formě nitrokloubní injekce. Protizánětlivě působící látky, steroidní i nesteroidní, podporují katabolické děje v kloubní chrupavce.

3.6. Symptomaticky pomalu působící léky při osteoartróze

(SYSADOA)

Současné používaný název (z angl. SYmptomatic Slow Acting Drugs of OsteoArthritis) vychází ze skutečnosti, že tyto látky mají účinky proti příznakům OA, bolesti a zánětu, které nastupují pozvolna a plně se projeví až po několika týdnech soustavného užívání. Označení SYSADOA nahradilo dřívější označení chondroprotektiva, neboť ještě v nedávné době existovaly pouze klinické studie prokazující symptomatické účinky.¹⁶ Několik nedávných studií s glukosamin sulfátem a později i chondroitin sulfátem a diacereinem však demonstrovalo i možný ochranný vliv na strukturu kloubní chrupavky (strukturální efekt). Tyto studie ukázaly, že tyto látky mohou při dlouhodobém užívání též zpomalit, případně i zastavit progresi OA. Proto se zatím alespoň v případě uvedených látek zkráceně hovoří o pomalu působících léčích při OA (SADOA).

Některé tyto látky jsou registrovány resp. schváleny jako léčiva i jako potravní doplňky z důvodu, že jde většinou o látky tělu vlastní, podílející se na výstavbě ECM nebo obsažené v synoviální tekutině. Proto jsou často označovány jako „kloubní výživa“. Nutriční význam těchto látek pro kloubní chrupavku je však diskutabilní. Organismus má schopnost si tyto látky syntetizovat z vlastních zdrojů. Jejich nedostatek v kloubu je relativní a je dán poruchou metabolismu. Podstatnější se jeví schopnost SYSADOA zasáhnout do regulace metabolismu chondrocytu. Byl u nich prokázán inhibiční vliv na tvorbu a účinek prozánětlivých cytokinů, zejména interleukinů IL-1 a IL-6^{17, 18}. Patrně inhibují i vliv synergicky působícího tumor necrosis faktoru alfa (TNF α). Všechny tyto působky ovlivňují rovnováhu metabolismu ve prospěch katabolických dějů, zároveň stimulují tvorbu volných radikálů (NO) a prostaglandinu PGE₂. Jinými slovy: Uvedené látky potlačují biosyntézu proteoglykanů, kolagenu a dalších složek důležitých k výstavbě chrupavky. Na druhé straně iniciují biosyntézu enzymů sloužících k degradaci ECM.



Obr. 7. Schematické znázornění mechanismu účinku SYSADOA

Tyto látky blokují katabolický a prozánětlivý účinek cytokinů na chondrocyty, zejména IL-1.^{17, 18} Tím dojde k postupnému obnovení metabolické rovnováhy mezi odbouráváním a obnovou chrupavky.

Podání SYSADOA zabrání tomuto působení interleukinů (a zřejmě i $\text{TNF}\alpha$), čímž u chrupavky poškozené osteoartrózou umožní postupné navození rovnovážného stavu a obnovu struktur ECM. Samozřejmě za předpokladu, že chrupavka není dosud ve vysokém stupni destrukce, tam není její reparace již možná. Můžeme konstatovat, že léčba pomocí SYSADOA je tím účinnější, čím dříve s ní započneme. V lehčích stádiích OA lze dosáhnout i úplného vymizení obtíží, v pokročilejších stádiích aspoň jejich zmírnění. Vzhledem k tomu, že se jedná o dlouhodobou záležitost, účinek se projeví nejdříve za 6-8 týdnů podávání, přetrvává však další 2-3 měsíce po vysazení léčby. Z toho pak vychází strategie léčby SYSADOA¹⁵:

- podávat dostatečné dávky minimálně 2 měsíce,
- je možné po této době na 2-3 měsíce vysadit, po této době pak kúru znovu opakovat, lze podávat i trvale, strukturální efekt byl prokázán pouze při kontinuálním užívání.

Z výše popsaných mechanismů vyplývají následující účinky SYSADOA:

- protizánětlivý a analgetický efekt, který umožní omezit, případně zcela eliminovat spotřebu analgetik a NSAID; protizánětlivý efekt není dán inhibicí cyklooxygenázy, SYSADOA jsou proto prosta nežádoucích účinků typických pro NSAID,
- potlačení tvorby volných radikálů^{19, 20},
- snížení aktivity enzymů degradujících extracelulární matrix chrupavky²¹⁻²⁴,
- stimulace chondrocytů k tvorbě proteoglykanů²⁵, kolagenu, hyaluronátu a dalších složek ECM,
- zabrzdění další destrukce a úbytku kloubní chrupavky. Tento tzv. strukturální (strukturu modifikující) efekt byl zatím demonstrován v dlouhodobých studiích s glukosamin sulfátem^{26, 27} a chondroitin sulfátem^{28, 29}. Slibné jsou i výsledky studie provedené s diacereinem³⁰.

V současné době jsou k léčbě OA doporučovány tyto látky¹⁵:

- glukosamin sulfát,
- chondroitin sulfát,
- diacerein,
- ASU,
- kyselina hyaluronová *intraartikulárně*.

3.7. Kombinace SYSADOA

Klinicky závažné interakce těchto látek nebyly popsány. Je možné je kombinovat s jinými skupinami léčiv i potravních doplňků, včetně analgetik a protizánětlivých látek. Vzájemné kombinace jednotlivých SYSADOA jsou sice možné, otázkou však zůstává, zda jsou významným způsobem účinnější než samostatně podávané látky. Srovnávací studie (s jedinou výjimkou – viz dále) dosud nebyly zveřejněny. Zdá se však málo pravděpodobné, že by jejich vzájemné kombinování bylo signifikantním způsobem efektivnější než monoterapie. Klinický efekt při dostatečné dávce byl u jednotlivých látek prokázán, zvyšováním dávek dojde k vysycení mechanismů, na něž působí. Mechanismus účinku je prakticky shodný nebo velmi podobný. Jako racionální se může jevit pouze kombinace perorálního SYSADOA a intraartikulární viskosuplementace kyselinou hyaluronovou, která svým mechanickým působením může urychlit ústup obtíží. Ani tato kombinace však není dosud klinicky dostatečně prověřena.

Většina volně prodejných doplňků stravy na trhu však přesto obsahuje kombinaci glukosaminu s chondroitin sulfátem v různých dávkách, případně i dalších látek, patrně proto, že více účinných složek přináší jistou marketingovou výhodu.

Jasno do této otázky zatím nevnesla ani nedávno zveřejněná studie GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial)³¹, která porovnávala účinnost glukosaminu (ve formě hydrochloridu) a chondroitin sulfátu a jejich vzájemné kombinace s placebem a standardní analgetickou terapií (celecoxib). Šlo o rozsáhlou studii (téměř 1600 pacientů), první tohoto druhu. Byl sledován algofunkční index WOMAC. Účinnost glukosaminu, chondroitin sulfátu i kombinace však v tomto případě vyšla přibližně stejná jako ve skupině placeba. Došlo ke zmírnění subjektivních obtíží o cca 60-65 % ve všech skupinách, pouze u celecoxibu o cca 70 %. Pacienti pak byli rozděleni do podskupin podle toho, zda na začátku dávali mírné (většina) nebo střední až silné bolesti. Ve skupině střední

až silné bolesti pacienti (22,3 % z celkového počtu pacientů) udávali zlepšení o 79,2 %, pokud užívali kombinaci, 54,3 % ve skupině placebo, 65,7 % u glukosaminu a 61,4 % u chondroitin sulfátu. Ve skupině pacientů se střední až silnou bolestí byla tedy kombinace glukosaminu a chondroitin sulfátu vyšší než u placebo. Výsledek je však interpretován jako na hranici statistické významnosti, a nelze ho tedy brát jako jednoznačné potvrzení vyšší účinnosti kombinace. Výsledek může naznačovat potřebu vyšších dávek u pacientů se silnou bolestí, zvláště u pacientů s velkou tělesnou hmotností (ve studii byli zahrnuti převážně obézní pacienti, BMI>30).

Na modelu osteoartrózy u králíků byl sledován vliv kombinovaného přípravku s obsahem glukosamin hydrochloridu, chondroitin sulfátu, manganu a kyseliny askorbové na poškození a reparaci kloubní chrupavky. Účinek kombinace byl srovnáván s účinkem jednotlivých látek. U králíků, kterým byly podávány samotné látky, bylo poškození chrupavky větší než u králíků, jimž byla podávána kombinace. Kombinace tedy prokázala vyšší ochranný vliv na chrupavku.³² Otázkou však je, zda je možné výsledek zjištěný u králíků automaticky přenést na člověka. Otázkou též je, jak by výsledek ovlivnily jiné dávky zkoumaných látek. Výsledek může naznačovat synergický vliv antioxidantů v použité kombinaci.

4. Jednotlivé látky

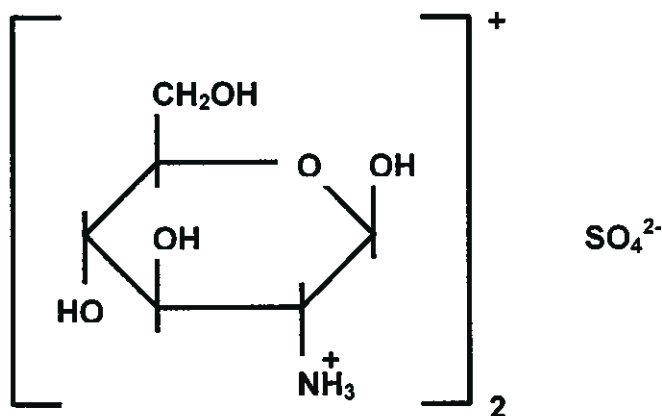
4.1. Látky živočišného původu

4.1.1. Glukosamin sulfát

Jde o látku SYSADOA s dosud nejlépe klinicky prokázanou účinností a bezpečností. Kromě symptomatického účinku proti bolesti a zánětu, který je při správném dávkování srovnatelný s účinkem NSAID, má zatím nejlépe prokázaný vliv na strukturu chrupavky, tj. pravděpodobně zpomaluje rozvoj osteoartrózy.³³

Chemická struktura

Chemicky se jedná o jednoduchý aminocukr odvozený od glukózy náhradou hydroxylové skupiny v poloze 2 za aminoskupinu, která pochází z aminokyseliny glutaminu. Terapeuticky se obvykle používá jeho sůl s kyselinou sírovou (sulfát; relativní molekulová hmotnost 456,42), o jejímž používání existuje nejvíce relevantních informací. Biochemicky je glukosamin základním stavebním kamenem GAG, do nichž se buď zabudovává přímo, nebo po epimeraci na galaktosamin (viz příloha č. 1).^{1, 2, 34}



Chemický vzorec glukosamin sulfátu

Glukosamin sulfát se průmyslově získává hydrolýzou polysacharidu chitinu. Chitin je základní stavební složkou vnější kostry členovců (*Arthropoda*). Zde se využívá odpad z mořských korýšů, jejichž maso je součástí jídelníčku přímořských národů. Většina světové produkce glukosaminu pochází z Indie a Číny. (Informace od dodavatelů účinné látky).

Krystalická mřížka glukosamin sulfátu je při výrobě stabilizována přidavkem chloridu sodného (originální přípravek Dona) nebo draselného (většinou v doplňcích stravy). Zastoupení iontů (glukosaminium : SO_4^{2-} : K^+/Na^+ : Cl^-) ve směsných krystalech je ve stechiometrickém poměru 2:1:2:2. U některých doplňků stravy se setkáváme s tím, že množství deklarované jako glukosamin sulfát (glukosamin sulfát.2KCl) v sobě zahrnuje i stabilizující chlorid draselný. Skutečné množství glukosamin sulfátu je pak zhruba o 20 % nižší než deklarované.

Farmakokinetika

Po perorálním podání se vstřebává více než 90 % podané dávky. Větší část je energeticky využita v játrech (first-pass effect). Absolutní biologická dostupnost v lidské plazmě činí 26 %.³⁵ Aminová skupina glukosaminu je po vstřebání acetylována, vzniklý N-acetylglukosamin je patrně vlastní účinnou látkou.

Radioaktivně značený glukosamin (^{14}C) byl detekován v plazmě a dalších tkáních potkanů³⁶ a psů³⁷. Značený glukosamin byl po podání rychle detekován i v chrupavkách femorálních hlavic i jiných kloubů. Proniká snadno i do jiných tkání. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosahovány za 8-10 hodin od podání. V plazmě se váže na proteiny, což způsobuje, že plazmatické hladiny mají poločas asi 3 dny.

Z organismu se vylučuje močí a stolicí (po cca 10 %), větší část je využita v tkáních. Radioaktivní uhlík ze značeného glukosaminu byl detekován i ve formě vydechaného

CO₂. Vzhledem k dlouhému biologickému poločasu stačí užívat 1x denně celou dávku naráz.

Mechanismus účinku

Ve studiích in vitro byly prokázány následující účinky na chondrocyty, které byly pod vlivem zvýšeného množství IL-1:

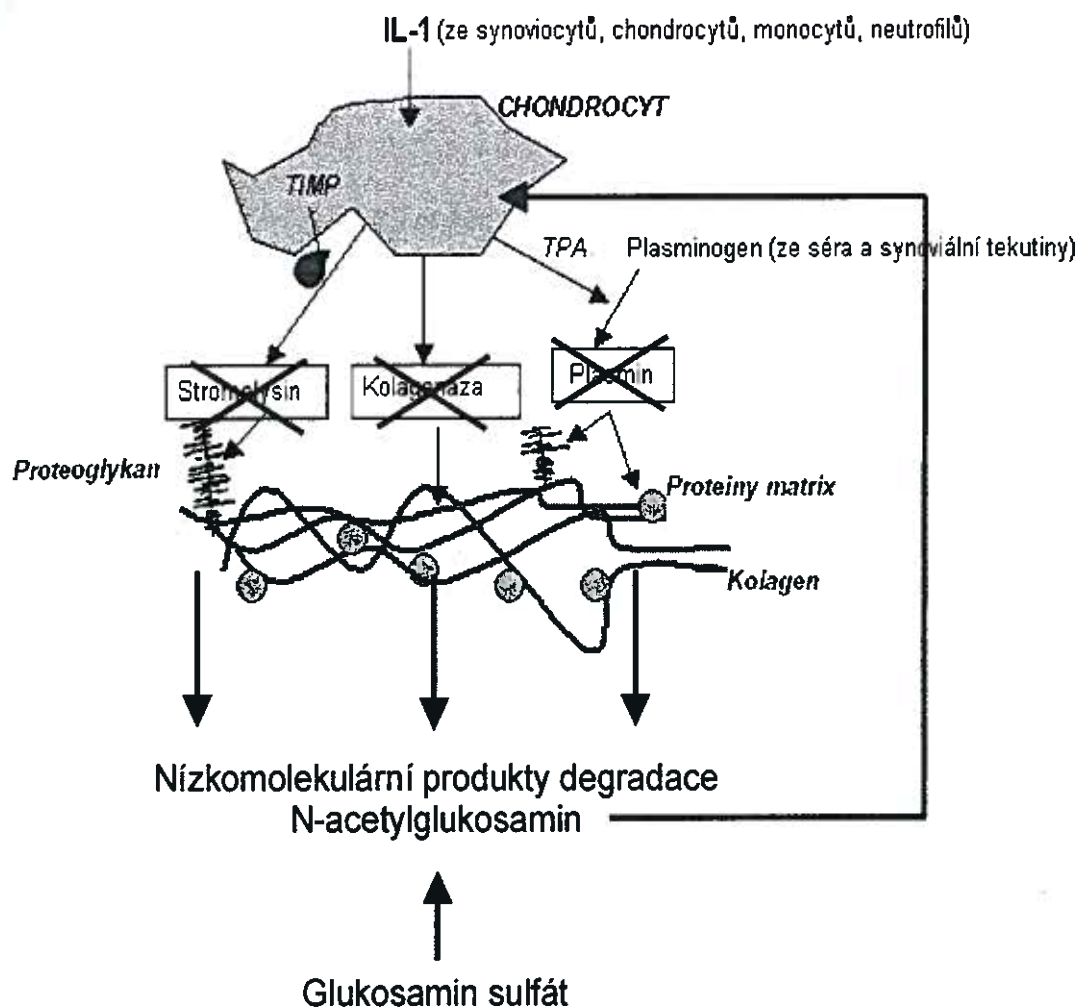
- zvýšená exprese genů pro tvorbu agrekanu a perlekanu, stimulace chondrocytů k tvorbě proteoglykanů²⁵;
- inhibice tvorby katabolických enzymů (stromelysin, kolagenáza, fosfolipáza A₂, agrekanáza)²¹⁻²⁴;
- potlačení tvorby superoxidových volných radikálů a prostaglandinu E₂, nezávislé na inhibici cyklooxygenázy^{19, 20}.

U chondrocytů kultivovaných za fyziologických podmínek nebylo zvýšení tvorby proteoglykanů zaznamenáno.³⁸ Z toho vyplývá, že glukosamin ovlivňuje patrně pouze patologicky změněnou chrupavku, na zdravou chrupavku pravděpodobně nepůsobí.

Z výše popsaného lze zjednodušeně konstatovat, že glukosamin obnovuje porušenou rovnováhu mezi anabolickými a katabolickými ději v chrupavce při osteoartróze. Fyziologicky se glukosamin vyskytuje v matrix chrupavky v omezeném množství jako produkt odbourávání glykosaminoglykanů. Zvýšení jeho extracelulární koncentrace slouží jako zpětnovazebný signál chondrocytům. Konkrétní receptory nejsou známy, nicméně z popsaných efektů lze usuzovat, že dochází k modulaci aktivity klíčových enzymů některých metabolických drah chondrocytů. Při osteoartróze je tento mechanismus narušen zvýšeným působením prozánětlivých cytokinů, zejména IL-1.^{17, 18} K vyrovnání těchto

vlivů je zapotřebí zvýšeného množství glukosaminu, dodaného externě. (Viz obr.

8.)



Obr. 8. Schéma předpokládaného mechanismu účinku glukosamin sulfátu

Prokázané účinky

Velkou roli při osteoartróze hraje i psychický stav pacienta, velký vliv má placebové působení. Z tohoto důvodu není snadné prokázat symptomatickou účinnost pomalu působících látek. Existuje velké množství studií, jejichž výsledky se značně liší. Rozdílnost výsledků a kvalita studie je dána především výběrem pacientů a zvolenou metodikou vyhodnocování. V poslední době byly prováděny následující kontrolované studie. Ve

všech byla pacientům podávána dávka 1500 mg denně. Všechny studie se týkaly gonartrózy. Účinky u jiných typů OA jsou známy pouze na základě zkušeností pacientů.

V krátkodobé studii³⁹, trvající 4 týdny, byl podáván 252 pacientům (průměrný věk 55 let, 60 % ženy) glukosamin sulfát nebo placebo. Bylo pozorováno statisticky významné zlepšení symptomů měřené poklesem Lequesneova indexu – 52 % GS vs. 37 % placebo ($p=0,016$). Příznivý efekt glukosamin sulfátu byl zřetelný nejdříve po 2 týdnech léčby. Výskyt nežádoucích účinků byl v obou skupinách stejný.

Ve čtyřtýdenní studii⁴⁰ byl porovnáván vliv glukosamin sulfátu a ibuprofenu (1200 mg denně). Studie se zúčastnilo 199 pacientů (průměrný věk 54 let, 48 % ženy). Pokles Lequesneova indexu na konci studie byl v obou skupinách srovnatelný – 40 %. Nástup účinku ibuprofenu byl rychlejší u ibuprofenu, symptomatický efekt u GS byl zřejmý nejdříve po 2 týdnech. Výskyt nežádoucích účinků byl 6 % u GS a 35 % u ibuprofenu.

Podobný výsledek měla i stejně nastavená studie⁴¹ prováděná na 178 čínských pacientech. Po čtyřech týdnech následovalo vysazení. Efekt glukosamin sulfátu byl zřejmý i po dvou týdnech od vysazení. I v této studii byl GS lépe tolerován než ibuprofen.

Střednědobá studie⁴² sledovala účinnost a bezpečnost glukosamin sulfátu, piroxikamu (20 mg denně), jejich kombinace a placebo. Podávání trvalo 3 měsíce, studie se zúčastnilo 319 pacientů. Lequesneův index poklesl u GS o 47 % a u piroxikamu o 27 % ($p<0,05$). V obou skupinách bylo statisticky významné zlepšení oproti placebo. Efekt kombinace GS a piroxikamu nebyl významně vyšší než u samotného GS. Dva měsíce po vysazení byl u skupin užívajících GS (samotný nebo kombinaci) pozorovatelný přetrvávající symptomatický efekt.

V tříleté studii⁴³ na 172 pacientech byl porovnáván kontinuální a cyklický režim podávání a placebo. Při cyklickém podávání vždy po 3 měsících podávání následovala tříměsíční

pauza. Oba režimy byly symptomaticky účinnější než placebo, vzájemně mezi sebou se statisticky nelišily.

Dvě paralelní tříleté pilotní studie^{26, 27} sledovaly bezpečnost a účinnost GS. Vyhodnocoval se algofunkční index WOMAC. Studií se zúčastnilo 212 a 202 pacientů, kteří užívali GS nebo placebo nepřetržitě po dobu 3 let. Ve skupině GS došlo ke zlepšení příznaků o 15 %, naopak ve skupině placebo došlo ke zhoršení o 5,5 % v belgické studii. V české studii došlo ke zlepšení 15-20 % u GS a 2 % u placebo. Výskyt nežádoucích účinků byl u GS i placebo srovnatelný. V obou studiích byl kromě symptomatické účinnosti sledován též vliv na rentgenovou progresi gonartrózy. Za přesně definovaných podmínek byla měřena šířka kloubní štěrbiny, jejíž zužování indikuje úbytek chrupavky. U většiny pacientů užívajících GS nebyl zaznamenán měřitelný úbytek chrupavky. U pacientů užívajících placebo došlo ke ztenčení chrupavky v průměru o 0,24 resp. 0,2 mm během 3 let.

V dlouhodobých i krátkodobých studiích byl pozorován symptomatický účinek glukosaminu sulfátu (1500 mg denně) při gonartróze. Nástup účinku je pozvolný, projevuje se nejdříve po 2 týdnech užívání, plně působí až po 4 týdnech. Po této době je efekt srovnatelný s účinkem NSAID. Symptomatický efekt přetrvává ještě nejméně 2 měsíce po vysazení. GS je lépe tolerován než NSAID a umožňuje snížení jejich spotřeby. Kombinace GS a NSAID je bezpečná.

Z hlediska symptomatické účinnosti není rozdíl mezi kontinuálním a cyklickým (s přestávkou) užíváním.

Při dlouhodobém kontinuálním podávání byl naznačen možný ochranný vliv na kloubní chrupavku a další rozvoj onemocnění. Bylo pozorováno zastavení rentgenové progresi gonartrózy (zužování kloubní štěrbiny).

Bezpečnost, toxicita, nežádoucí účinky

Glukosamin sulfát je všeobecně dobře snášen. Případné nežádoucí účinky nebývají závažné. Nejčastěji udávané potíže jsou spojeny s GIT: podráždění žaludku (na rozdíl od NSAID však nemá ulcerogenní efekt), zácpa nebo průjem, nadýmání. Tyto nežádoucí účinky obvykle nevedou k přerušení léčby. Dobrá snášenlivost je i při dlouhodobém užívání, jak bylo potvrzeno v tříletých klinických studiích.

Glukosamin sulfát teoreticky může ovlivňovat metabolismus glukózy, v experimentálních studiích vysoké intravenózní dávky zhoršovaly inzulinovou rezistenci.⁴⁴ Při používání doporučených dávek 1500 mg denně však nejsou tyto účinky popisovány, užívání u diabetiků se jeví jako bezpečné.

Glukosamin sulfát nemá žádné známé interakce s léčivými.

Byly popsány ojedinělé případy snížení krevní srážlivosti u pacientů léčených warfarinem při užívání vysokých dávek kombinovaného přípravku s obsahem glukosaminu a chondroitin sulfátu. Není však jasné, jakým mechanismem k interakci došlo, předpokládá se, že mohlo jít o efekt chondroitin sulfátu, který má podobnou chemickou strukturu jako heparin.⁴⁵

Ačkoliv to není v odborné literatuře popisováno, v praxi se občas setkáváme s případy, kdy si pacienti stěžují na zhoršení projevů OA během prvních dnů po zahájení užívání glukosamin sulfátu. Vysvětlení může být následující:

1. U některých pacientů je přechodné zhoršení příznaků první reakcí na změny v metabolismu chrupavky.
2. Jedná se o náhodu. OA se vyznačuje občasnými epizodami zhoršení bez zjevných příčin. Pokud k tomu došlo po zahájení užívání přípravku s glukosamin sulfátem, je toto zhoršení dáváno pacientem do souvislosti s přípravkem. Ve skutečnosti došlo

ke vzplanutí v období, které je příliš krátké na to, aby se mohl projevit příznivý symptomatický účinek látky.

Toto zhoršení bývá přechodné, lze ho překonat použitím analgetik nebo antiflogistik. Není důvod k vysazení kúry glukosamin sulfátu, jehož symptomatický efekt se projeví nejdříve za 4 týdny pravidelného užívání. V případě prudkého zhoršení nebo dlouhodobého přetrvávání potíží je třeba vyhledat lékaře a pátrat po dalších příčinách tohoto stavu. (na základě osobní konzultace v Revmatologickém ústavu)

Kontraindikací glukosamin sulfátu může být známá přecitlivělost, která je vzhledem k nízkomolekulárnímu charakteru tělu vlastní látky však spíše hypotetická. Ačkoliv se látka získává z mořských koryšů, není známo, že by vyvolávala alergické reakce u lidí s alergií na mořské živočichy. Nicméně se s touto kontraindikací u některých zahraničních léčivých přípravků setkáváme.

Glukosamin sulfát by vzhledem k nedostatku zkušeností neměl být užíván těhotnými a kojícími ženami.

Glukosamin hydrochlorid

Jde o jinou sůl glukosaminu, která je používána převážně v USA, kde chondroprotektiva nejsou v současnosti uznávána za léčiva. Většina klinických zkoušek byla dosud prováděna v Evropě se sulfátem, s hydrochloridem není k dispozici dostatek validních klinických údajů. Studie provedené s touto solí (včetně studie GAIT³¹) vyzněly nejednoznačně, účinnost v nich je srovnatelná s placebem, při hlubší analýze výsledků však jejich autoři určité benefity pro pacienty nacházejí. Glukosamin hydrochlorid proto není jednoznačně považován za rovnocenný sulfátu. Údaje o biologické dostupnosti jsou k dispozici pouze u

zvířat (pes⁴⁶ 12 %, potkan⁴⁷ 19 %). V publikacích se často používá označení „glukosamin“ pro glukosamin hydrochlorid.

Z důvodu nedostatku relevantních informací o glukosamin hydrochloridu, je v doporučeních EULAR¹⁵ z roku 2003 mezi látkami explicitně uváděn glukosamin sulfát a příbuzné sloučeniny (bez bližší specifikace, o jaké příbuzné látky se jedná).

Negativní výsledek měla dvoutměsíční studie⁴⁸ s 89 pacienty, kteří užívali 3x denně 500 mg glukosaminu nebo placebo. Studie nezaznamenala rozdíl v účinnosti glukosaminu a placeba.

V jedné studii⁴⁹ byla srovnávána účinnost obou solí glukosaminu (sulfátu a hydrochloridu). Podle ní jsou tyto soli rovnocenné. Tato studie však trvala pouze čtyři týdny a nebyla kontrolována placebem.

Ve dvoutměsíční studii⁵⁰ bylo zařazeno 118 pacientů, kteří užívali glukosamin hydrochlorid nebo placebo. Nebyl zjištěn rozdíl v symptomatické účinnosti, nicméně hlubší analýzou výsledků autoři zjistili, že pacienti mohou z léčby profitovat.

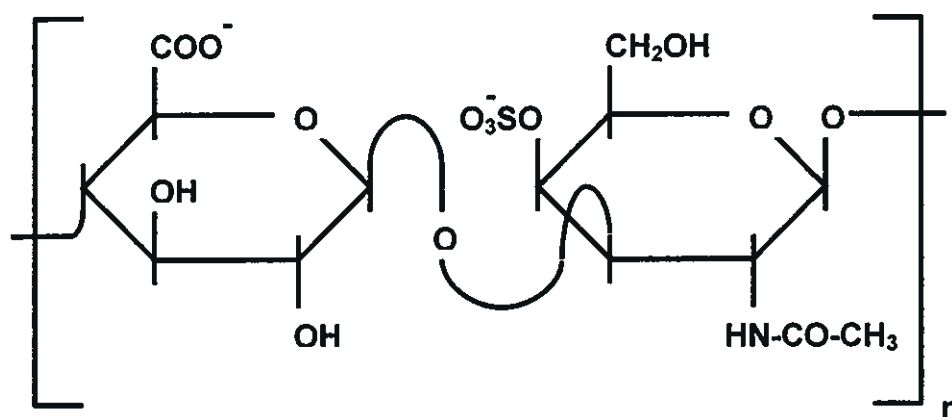
V odborných doporučeních je tedy dávana přednost glukosamin sulfátu. Přesto je ve Švédsku zaregistrován léčivý přípravek Artrox, obsahující glukosamin hydrochlorid. Monografie⁵¹ přípravku se odkazuje na klinické studie prováděné s glukosamin sulfátem (originální přípravek Dona) s odůvodněním, že jde pouze o jinou sůl téže látky.

4.1.2. Chondroitin sulfát

Jedná se o glykosaminoglykan nejvíce zastoupený ve strukturách ECM chrupavky. Jde o polysacharid složený z pravidelně se opakujících monomerů glukuronátu a N-acetylgalaktosaminu (vzniká buď z galaktózy, nebo z glukosaminu). Galaktosamin je v jeho řetězci sulfatován na hydroxylovou skupinu v poloze 4 nebo 6 (na obrázku sulfatován v poloze 4). Silný záporný náboj osmoticky zadržuje vodu, čímž dává chrupavce

pružnost. Přírodně je navázán na proteoglykany (zejména agrekan), na jejichž proteinovém jádře probíhá jeho biosyntéza.^{1, 2, 34}

Průmyslově se získává extrakcí chrupavek, nejčastěji hovězích nebo vepřových.



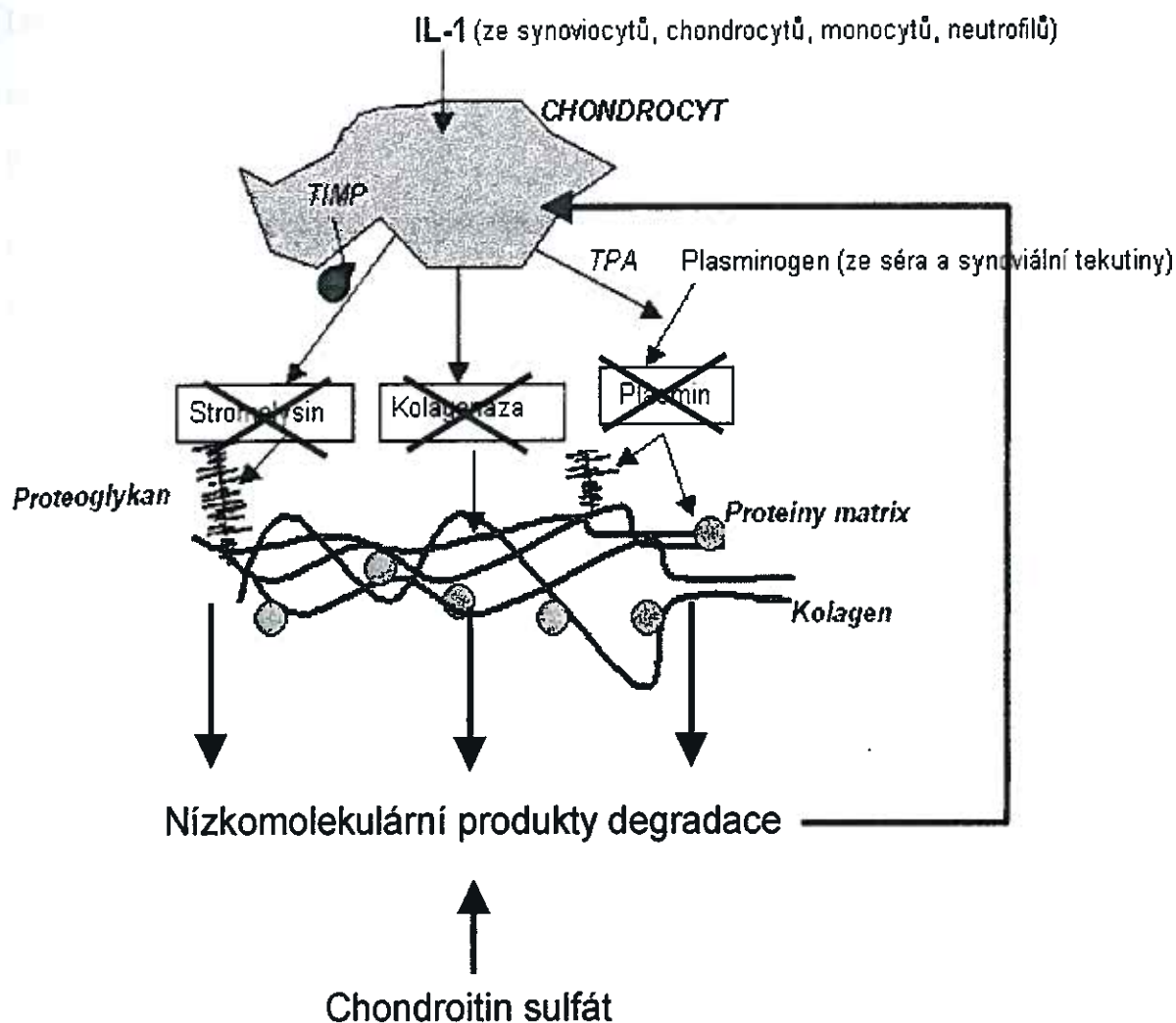
Chemická struktura chondroitin sulfátu

Farmakokinetika

Perorální dostupnost se udává v rozmezí 0-13 %, závisí na molekulové hmotnosti, technologickém zpracování přípravku a také na způsobu, jakým se tento údaj zjišťuje. Makromolekulární řetězec je totiž enzymaticky štěpen na fragmenty o malé molekulové hmotnosti, z části již střevní mikroflórou před absorpcí. Podobně jako u glukosaminu je scintigrafickými metodami prokazatelný vysoký tropismus pro kloubní chrupavku.⁵²

Mechanismus účinku

Působí patrně N-acetylgalaktosamin vzniklý odbouráním polysacharidového řetězce, mechanismus účinku je pravděpodobně shodný s glukosaminem. K výstavbě chrupavky není využíván polysacharidový řetězec či jeho štěpy, ale jednotlivé monomery (vzhledem k výše uvedené biosyntéze proteoglykanů^{1, 2}). Nutriční význam je zřejmě zanedbatelný.



Obr. 9. Schéma předpokládaného mechanismu účinku chondroitin sulfátu

Účinky

Chondroitin sulfát *in vitro* redukuje kolagenolytickou aktivitu a potencuje syntézu proteoglykanů v chondrocytech.⁵³ Taktéž byl prokázán efekt na zpomalení apoptózy králičích chondrocytů.⁵⁴ Na modelech zánětu byl demonstrován protizánětlivý efekt, CS ovlivňuje chemotaxi, fagocytózu, migraci buněk a uvolňování lysozymálních enzymů. U králíků s uměle vyvolanou osteoartrózou zpomaloval oproti neléčené kontrolní skupině rozvoj destruktivních změn chrupavky.⁸

V randomizované studii⁵⁵ bylo 120 pacientů sledováno po dobu 12 měsíců. Cyklicky užívali buď CS, nebo placebo – 3 měsíce léčba, 3 měsíce přestávka. Hodnocen byl

Lequesnův index a bolest na VAS. Bolest poklesla po 3 měsících více než u placeba, nicméně tento rozdíl byl signifikantní až od 9. měsíce. Totéž platí o Lequesnově indexu. Pokles bolesti po 12 měsících činil 41,8 % u CS a 25,1 % u placeba. Pokles spotřeby paracetamolu byl u CS signifikantní již od prvního měsíce.

85 pacientů užívalo CS nebo placebo po dobu 6 měsíců. Bolest kloubů poklesla po 1 měsíci u CS o 23 % a u placeba o 12 %, po 3 měsících o 36 % resp. 7 % a po 6 měsících o 43 % resp. 3 %.⁵⁶

Pavelka a kol. v randomizované kontrolované studii⁵⁷ potvrdili, že dávka 800 mg CS denně je stejně účinná jako 1200 mg denně a účinnější než 200 mg denně a placebo.

127 pacientů užívalo 1200 mg CS denně nebo placebo po dobu 90 dnů. Lequesnův index v obou studiích soustavně klesal a na konci studie pokles činil 45 % u CS a 10 % u placeba. Signifikantní rozdíly mezi skupinami byly již od 14. dne podávání.

Další studie⁵⁸ (146 pacientů) srovnávala účinek CS (3x denně 400 mg) a diklofenaku (3x denně 50 mg) po dobu 3 měsíců. Další 3 měsíce pacienti užívali dle potřeby pouze paracetamol. Nástup účinku u diklofenaku byl rychlejší a po 1 měsíci byl rozdíl oproti CS signifikantní. Od 45. dne se skupiny vyrovnaly a od 60. dne byl ústup bolesti zřetelnější u CS (59,2 % vs. 43,8 %). Po 3 měsících od vysazení se bolest zhoršila u CS o 36,2 % a u diklofenaku o 53,1 %.

Byly rovněž prováděny humánní studie s cílem prokázat strukturu modifikující účinek.

Ve studii⁵⁹ trvající 1 rok brali 42 pacienti s gonartrózou 800 mg CS denně nebo placebo. U placeba se kloubní štěrbina zúžila průměrně o 0,5 mm. U CS k zúžení nedošlo. Vzhledem k malému počtu pacientů bylo třeba provést navazující studii⁶⁰ na tento účinek. Po dobu 12 měsíců 120 pacientů užívalo intermitentně 800 mg CS nebo placebo – 3 měsíce užívání následované tříměsíční přestávkou. Studie naznačila, že CS může mít strukturu modifikující vliv na chrupavku i při intermitentním podávání.

V tříleté studii⁶¹ byl zkoumán vliv CS na rozvoj OA drobných kloubů rukou. U pacientů léčených CS byl méně častý přechod do vyššího stadia choroby než u placeba.

Doporučené dávkování chondroitin sulfátu je 800 až 1200 mg denně po dobu aspoň dvou měsíců, přičemž zřejmě není rozdíl v účinnosti těchto dvou dávek. CS je možné podávat intermitentně i kontinuálně. Kromě symptomatické účinnosti byl naznačen i strukturu modifikující vliv CS při gonartróze a OA drobných kloubů rukou.

Bezpečnost, toxicita, nežádoucí účinky

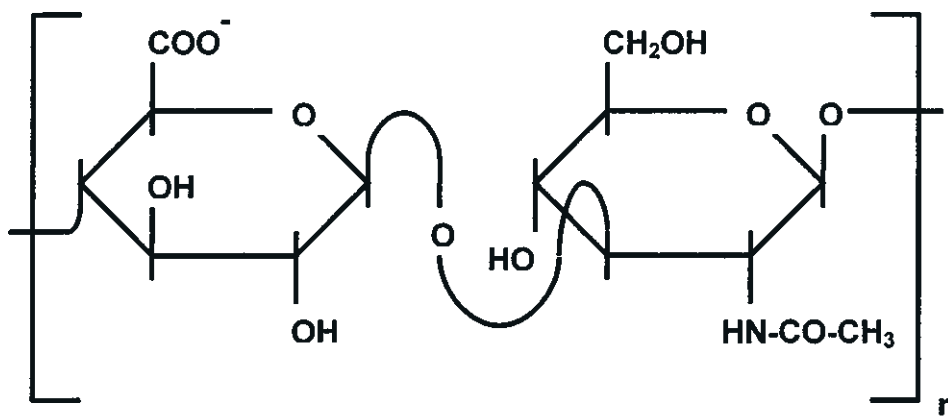
Podobně jako u glukosamin sulfátu je u chondroitin sulfátu výskyt nežádoucích účinků stejně častý jako u placeba. Nežádoucí účinky v doporučených dávkách jsou vesměs nezávažné.

Byl zaznamenán ojedinělý případ prodlouženého času krvácení u pacienta léčeného warfarinem, který zároveň užíval vysoké dávky kombinace GS (3000 mg) a CS (2400 mg). Není jasné, která složka je za tento účinek zodpovědná. Chondroitin sulfát má strukturu podobnou heparinu, což může teoreticky způsobovat tuto interakci.⁴⁵

U chondroitin sulfátu rovněž není dostatek zkušeností s užíváním v těhotenství a při kojení.

4.1.3. Hyaluronová kyselina

Hyaluronová kyselina na rozdíl od ostatních glykosaminoglykanů není vázána v proteoglykanech ani její molekula neobsahuje sulfátové zbytky. Jde o polysacharid složený z pravidelně se opakujících monomerů glukuronátu a N-acetylglukosaminu. Je hlavní složkou synoviální tekutiny, jejíž viskozitu zvyšuje („mazací“ funkce). V ECM na sebe asociuje jednotlivé „monomery“ agrekanu, čímž vytváří základ komplexu, který svou pružností chrání kolagenní síť.^{1,2}



Chemická struktura hyaluronátu

Byla prokázána účinnost při podání injekcí přímo do kloubu (intraartikulárně). Perorální účinnost je nejistá. Po podání do kloubu plní hlavně mechanickou funkci.⁶² Váže se na receptory řady buněk (chondrocyty, synoviocyty, leukocyty). Snižuje aktivitu zánětlivých buněk⁶³, snižuje množství mediátorů zánětu⁶⁴ a aktivitu volných radikálů⁶⁵. Za tyto účinky může být zodpovědný N-acetylglukosamin vzniklý postupnou degradací polysacharidového řetězce.

Používá se ve formě sodné soli (natrii hyaluronas; relativní molekulová hmotnost 5,0-7,3.10⁵). Získává se extrakcí z kohoutích hřebínků.

Doporučené dávkování je 1x týdně 20 mg podaných přímo do kloubu. Kúra zahrnuje 5 injekcí a je možné ji opakovat po 6 měsících (častější podávání nebylo testováno). Navržené dávkování vychází z provedených klinických studií⁶⁶⁻⁶⁹, v nichž byl demonstrován pozitivní efekt kúry 5 injekcí při srovnání oproti placebo, případně i proti NSAID. Ze studií vyplynulo, že pacienti po absolvování kúry měli nižší výskyt symptomů OA a nižší spotřebu analgetik. Pozitivní efekt přetrvával ještě nejméně jeden měsíc po poslední injekci.

Byla též porovnáována účinnost intraartikulárních injekcí hyaluronové kyseliny a intraartikulárních kortikosteroidů.⁷⁰ Účinek kortikosteoidů byl rychlejší, nicméně při

artroskopickém hodnocení byla prokázána nižší progrese OA u hyaluronové kyseliny než u kortikosteroidů. To souvisí jistě s faktem, že kortikosteroidy podporují svým účinkem katabolické děje.

Používá se též tzv. hylan G-F 20, což je modifikovaná hyaluronová kyselina o vysoké molekulové hmotnosti, sesíťovaná příčnými vazbami mezi řetězci. Jde o směs 80 % tekutého hylanu A a 20 % gelotvorného hylanu B. Efekt je převážně mechanický, struktura je dobře chráněna před enzymovou degradací. Injekce hylanu G-F 20 (Synvisc) jsou registrovány jako ortopedická pomůcka, nikoliv jako léčivo.

Nežádoucí účinky jsou hlavně dány injekční formou aplikace – může se objevit bolest, otok, pálení nebo zarudnutí v místě vpichu. Při nesprávné aplikaci hrozí zavlečení infekce. Vzácně se může objevit alergická reakce.

4.1.4. Želatina, kolagen

Želatina je protein získávaný nejčastěji z vepřových nebo hovězích kůží a kostí hydrolyzou kolagenu. Je tradičním představitelem tzv. „kloubní výživy“. Kolagen je základní bílkovinou všech pojivových tkání, tedy i kloubních chrupavek. Při osteoartróze dochází k jeho destrukci. Používání želatiny vychází z předpokladu, že dodá organismu důležité aminokyseliny pro regeneraci chrupavek. Želatina je mezi uživateli přípravků na klouby stabilně velmi oblíbená (dle údajů společnosti IMS Health cca 25 % prodeje kloubních přípravků v ČR), nicméně neexistují dostatečné údaje o tom, že dokáže skutečně ovlivnit průběh onemocnění. Není známo, zda při rozvoji osteoartrózy hraje roli výživa. Nedostatečná tvorba kolagenu při OA není zapříčiněna nedostatečnou „kloubní výživou“, ale porušenou regulací metabolické rovnováhy chondrocytů. Při nedostatku určitých složek potravy lze předpokládat celkovou podvýživu organismu, nejen degeneraci kloubní chrupavky.

Nicméně existují určité experimentální práce, které naznačují možný vliv želatiny na onemocnění kloubů a případný mechanismus účinku. Bylo například zjištěno, že želatina zvýšila produkci kolagenu v chondrocytech in vitro.⁷¹ Je též možné, že želatina může inhibovat odbourávání kolagenu v kostech při osteoporóze. Připustíme-li, že želatina nějakým způsobem ovlivňuje průběh OA, bude její mechanismus účinku spočívat patrně ve zpětnovazebné inhibici katabolických dějů v chrupavce (rozkladné produkty kolagenu) – podobně jako tomu je u předchozích látek.

Místo želatiny se někdy také používá čistý krystalický kolagen. Kolagen je však značně odolný vůči účinkům trávicích enzymů v GIT, a je tedy pro organismus těžko využitelný.

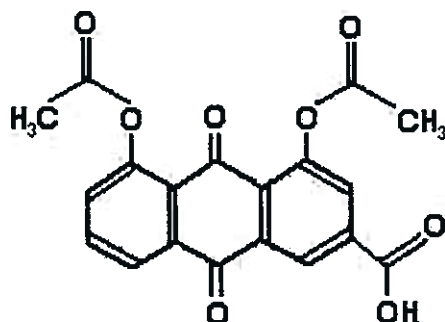
Existují však práce⁷², které naznačují potenciální využití kolagenu typu II při revmatoidní artritidě. Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění, u něhož se předpokládá autoimunitní původ. Typ II je převládající kolagen v kloubní chrupavce, může být antigenem, proti němuž organismus vytváří protilátky. Bylo zkoušeno podávání nízkých perorálních dávek za účelem hyposenzibilizace (stejný princip jako při léčbě alergií).

4.2. Látky rostlinného původu

4.2.1. Diacerein

Pochází z reveně (rod *Rheum*, čeleď *Polygonaceae*). Chemicky je to diacetylrhein, 4,5-bis(acetocy)-9,10-dioxo-2-antracenová kyselina. Jedná se o novější účinnou látku, která je strukturou odlišná od předchozích látek (derivát antrachinonu). Není ani přirozenou součástí lidského organismu. Nelze o něm tedy hovořit jako o „kloubní výživě“. Přesto má shodný efekt jako ostatní látky této skupiny. Inhibuje tvorbu IL-1 v monocytech, což se projeví nepřímým analgetickým a protizánětlivým účinkem, nezávislým na inhibici cyklooxygenázy. Má rovněž mírný laxativní účinek. Účinným metabolitem je rhein.

Bližší údaje o původu látky nejsou dostupné. Na dotaz o způsobu získávání výrobce informace neposkytl.



Chemický vzorec diacereinu

Mechanismus účinku diacereinu byl zkoumán in vitro i in vivo. Byl demonstrován efekt na snížení produkce IL-1 a dalších zánětlivých cytokinů a na snížení aktivity kolagenázy⁷³, čímž se vysvětluje protiaortické působení.

Symptomatické působení diacereinu bylo sledováno ve studii⁷⁴, kde 183 pacienti s gonartrózou nebo koxartrózou užívali po dobu 6 měsíců 100 mg diacereinu nebo placebo. Ve čtvrtém a pak v šestém měsíci bylo pozorováno signifikantní zlepšení oproti placebo. Přetrvávající působení bylo pozorováno ještě po dvou měsících od ukončení léčby.

Diacerein byl též porovnáván s nesteroidními antirevmatiky^{75, 76} (diklofenak, ibuprofen, naproxen, tenoxicam). Podobně jako u jiných SYSADOA byl nástup účinku oproti NSAID opožděn, po 4 až 8 týdnech byl však účinek srovnatelný a přetrvával ještě dva měsíce po ukončení léčby.

V tříleté studii⁷⁷ byl sledován strukturu modifikující efekt diacereinu. Do studie bylo zařazeno 507 pacientů s koxartrózou, dokončilo ji však jen 53 % z nich. Sledován byl vliv na šířku kloubní štěrbin. Ve skupině placebo došlo k významné progresi onemocnění u 62 % pacientů, u diacereinu u 47 %. To ukazuje na možný chorobu modifikující efekt, ke

kterému má diacerein teoretické předpoklady, a který je však nutné ověřit dalšími studiemi a v jiných lokalizacích (např. kolenních kloubů).

Diacerein je bezpečný lék bez závažných nežádoucích účinků. Častým nežádoucím účinkem je laxativní působení (souvisí s chemickou strukturou) mírné až střední intenzity, které se vyskytuje hlavně v prvních dvou týdnech podávání. Z tohoto důvodu je vhodné postupné zvyšování dávky. Dávkování je 1x denně 50 mg po dobu 4 týdnů, pak se dávka zvýší na 2x denně 50 mg. V ČR je diacerein dostupný v léčivém přípravku Artrodar cps. (Viz tabulku na str. 59.)

Diacerein je uveden v doporučeních EULAR¹⁵ a zahrnut mezi SYSADOA.

4.2.2. Výtažek z avokáda a soji (ASU)

Jde o nezmýdelnitelný podíl olejů ze semen avokáda (*persea americká*, *Persea americana*, čel. *Lauraceae*) a soji luštinaté (*Glycine max*, čel. *Fabaceae*) v poměru 1:2. Zkratka ASU je z anglického Avocado and Soybean Unsaponifiables. Získává se lisováním oleje z plodů uvedených rostlin. Po hydrolyze a odstranění zmydelnitelného podílu (triacylglyceroly) zůstává směs látek složená hlavně ze sterolů, skvalenu, terpenů a vitaminů rozpustných v tucích. Mechanismus účinku není znám.

Podle dosud provedených studií ASU zlepšuje bolestivost a pohyblivost kloubů, při koxartróze se jeví účinnější než při gonartróze.⁷⁸ Předběžný výzkum naznačuje, že tato kombinace inhibuje degradaci chrupavky a normalizuje funkci chondrocytů.⁷⁹

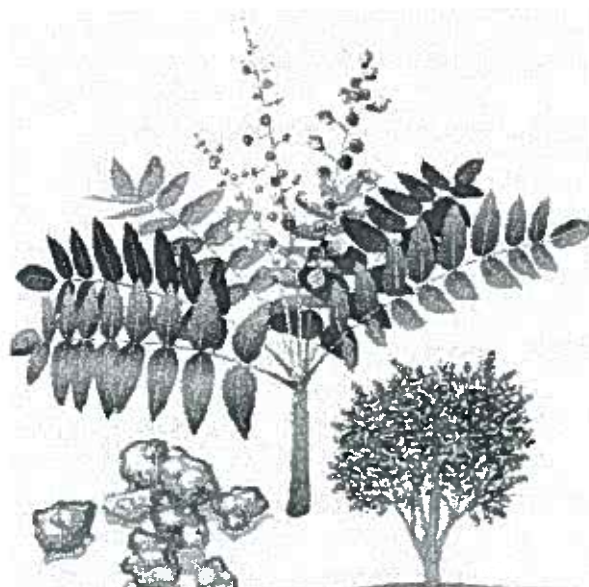
Používaná dávka je 300 mg denně.

ASU je dobře tolerován, opatrnosti je třeba při alergii na avokádo nebo soju, nicméně tato alergie je na proteiny, které by výtažek neměl obsahovat.

Látka je uvedena v doporučeních EULAR¹⁵ a zahrnuta mezi SYSADOA.

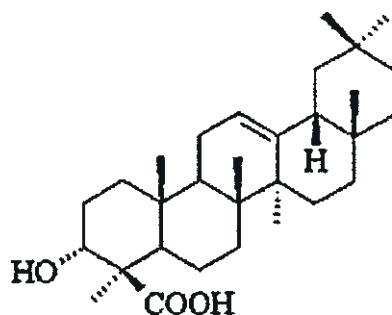
4.2.3. *Boswellia serrata*

Kadidlovník pilovitý, strom z čeledi *Burseraceae*. Anglicky se nazývá Indian frankincense. Jedná se o rostlinu tradiční ajurvédské medicíny. Nařezáváním kůry stromů se získává pryskyřice (oleoresina), která se v léčení používá vnitřně i zevně pro své protizánětlivé účinky. Přidává se též do mýdel, kosmetiky, jídel a nápojů. U nás je známější její použití jako kadidlo (olibanum). Extrakt z pryskyřice se označuje jako boswelin.



Obr. 10. *Boswellia serrata*

Za účinnou složku jsou považovány boswelové kyseliny (alfa, beta), pentacyklické triterpenické látky. Jejich protizánětlivý efekt spočívá v inhibici enzymu 5-lipoxygenázy (LOX), který je klíčový v přeměně arachidonové kyseliny na leukotrieny.⁸⁰ To je rozdíl od běžně používaným nesteroidních antiflogistik, která blokují cyklooxygenázu, jež je zodpovědná za paralelní přeměnu arachidonové kyseliny na druhou skupinu prozánětlivých látek – prostaglandinů a tromboxanů.



Chemický vzorec α -boswelové kyseliny

Extrakt z boswelie není v současné době moderní medicínou využíván, nicméně předběžný výzkum naznačuje slibné výsledky při revmatoidní artritidě^{81, 82}, osteoartróze⁸³, astmatu⁸⁴ a ulcerativní kolitidě^{85, 86}. Je tedy možné, že v budoucnu obohatí paletu používaných protizánětlivých léčiv.

Navržené dávkování je 3x denně 1200 mg extraktu při revmatoidní artritidě a 3x denně 300-350 mg při ostatních chorobách. Rozdělení do více denních dávek vyplývá z poměrně krátkého eliminačního poločasu (6 hodin).

Z nežádoucích účinků se mohou vyskytnout bolest v epigastriu, pálení žáhy, nevolnost a průjem. Při topickém použití může vyvolat kontaktní dermatitidu.

Boswelin je v poslední době používán v doplňcích stravy v kombinaci s glukosaminem a chondroitin sulfátem, kde výrobce slibuje rychlejší nástup účinku (dvoufázový účinek). Otázkou je vhodnost takové fixní kombinace, neboť není známa bezpečnost při dlouhodobém užívání. Na druhou stranu jsou schváleny přípravky (např. Arthrostop Rapid), které obsahují dávky do 150 mg extraktu denně, u nichž nejsou známy žádné údaje týkající se účinnosti.

4.2.4. *Uncaria tomentosa*

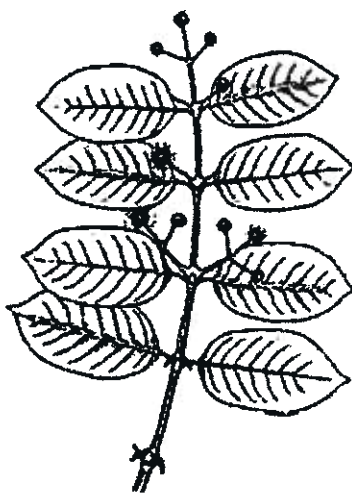
Gambirovník plstnatý, dřevnatá liána z čeledi *Rubiaceae*, známá též pod označením vilcacora nebo cat's claw (kocouří dráp). Tradiční léčivá rostlina využívaná Indiány v Peru

již před 2000 lety. Používanou drogou je kůra. Používá se proti různým zánětům a infekčním chorobám. Využívá se jako imunostimulans a proti vysokému krevnímu tlaku.

Obsahuje komplex účinných látek, zejména proanthocyanidiny, deriváty kyseliny quinovikové, karbolinové a oxidoleové alkaloidy, polyfenoly a fytoosteroly.⁸⁷

V jedné studii byl sledován vliv extraktu na bolestivé příznaky OA. 100 mg extraktu denně po 1 týdnu užívání snížil bolest spojenou s fyzickou aktivitou, nikoliv však bolest klidovou. Pravděpodobně inhibuje produkci prostaglandinu E₂ a TNF α .⁸⁸ Pravděpodobně též může omezovat projevy revmatoidní artritidy, zejména ve spojení s dalšími protizánětlivými látkami.⁸⁹

Z nežádoucích účinků se občas mohou objevit bolest hlavy, nauzea, zvracení.



Obr. 11. *Uncaria tomentosa*

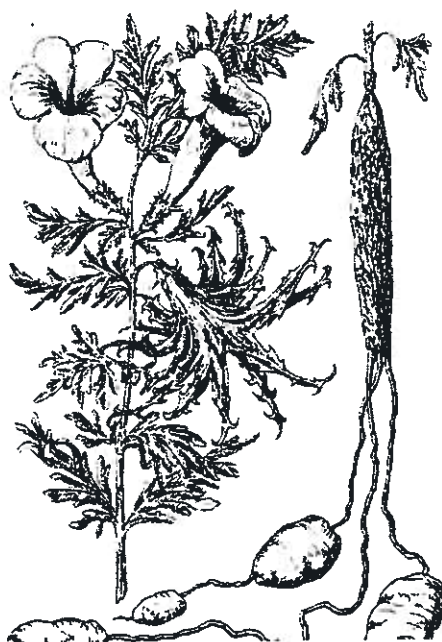
4.2.5. *Harpagophytum procumbens*

Harpagofyt poléhavý, vytrvalá bylina z čeledi *Pedaliaceae*, která se přirozeně vyskytuje v jižní Africe. Anglicky označována jako devil's claw (d'áblův dráp). Používanou částí je hlíza. Za hlavní účinné látky se považují iridoidní glykosidy harpagosidy. Droga má protizánětlivý účinek, pravděpodobně inhibuje obě cesty vzniku prozánětlivých látek, tj.

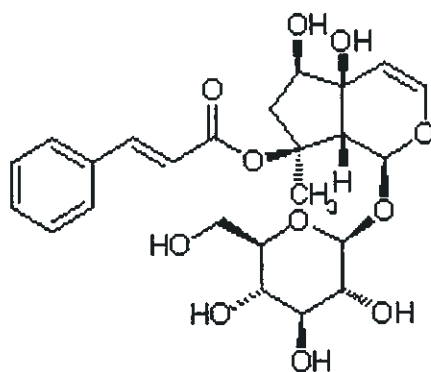
cyklooxygenázovou (COX) i lipoxygenázovou (LOX)⁹⁰, s tím, že pravděpodobně inhibuje izoenzym COX-2, nikoliv však COX-1⁹¹. Existují studie, které naznačují, že harpagosidy mají srovnatelný účinek na bolest při osteoartróze jako NSAID, účinek je pravděpodobně srovnatelný s diacereinem.⁹²⁻⁹⁴ Užívání pravděpodobně umožňuje snížit spotřebu NSAID.⁹² Droga je velmi dobře tolerována.

Dávky 50-100 mg harpagosidů denně též mírnily nespecifickou bolest dolních zad srovnatelně s 12,5 mg rofekoxibu (Vioxx).^{93, 94}

Obvykle se používá sušená droga standardizovaná na obsah 2 % harpagosidů, případně celkový obsah 3 % iridoidních glykosidů. Ve studii⁹² bylo podáváno 2,6 g sušené drogy denně.



Obr. 12. *Harpagophytum procumbens*



Chemický vzorec harpagosidu

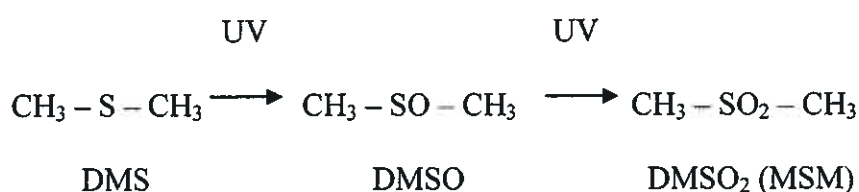
4.2.6. Methylsulfonylmethan (MSM)

V doplňcích stravy určených na potíže s klouby se v posledních letech používá látka známá pod označením MSM – methylsulfonylmethan. Tento název, který na první pohled vypadá jako systematický, je poněkud zavádějící, protože svádí k nakreslení chemického vzorce odlišné sloučeniny ($\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-O-CH}_3$). Název byl vymyšlen, aby se původní a přesnější název dimethylsulfon (DMSO_2) nepletl s označením jeho prekurzoru dimethylsulfoxidu (DMSO). Průmyslově se MSM získává frakční destilací lýka borovic. (údaj poskytnutý výrobcí přípravků)

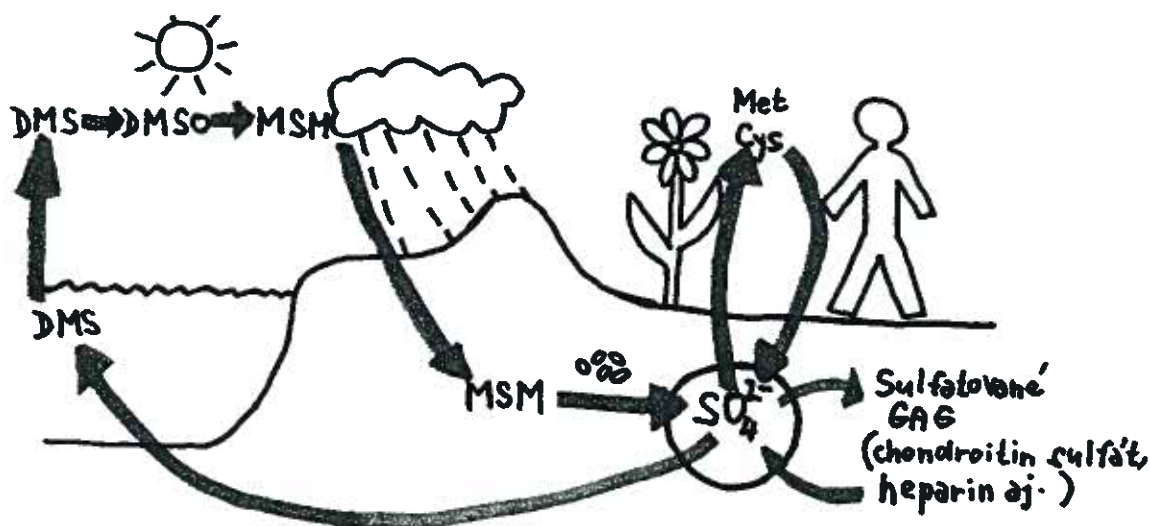
Ve veterinární medicíně byl původně používán DMSO, který se však vyznačuje nepříjemným česnekovým zápachem a dráždivostí. Proto byl ke komerčnímu využití zaveden jeho chemicky stabilní metabolit DMSO_2 , který je prostý zápachu a nedráždí. Jeho proklamované účinky vytvářejí velmi široké spektrum. Skutečné účinky však zůstávají dosud vědecky nepotvrzeny a látku provází stále mnoho nezodpovězených otázek.

Zapojení MSM do koloběhu síry v přírodě

MSM vzniká spontánně v zemské atmosféře. Některé mořské řasy a bakterie produkují jako degradační produkt thiosloučenin dimethylsulfid (DMS). Tato prchavá látka uniká do atmosféry, kde tvoří 50-60 % celkového koloběhu síry na Zemi. Účinkem ultrafialového záření se samovolně oxiduje na DMSO, a ten dále až na chemicky stabilní DMSO₂ (MSM). Zmíněné látky obsahující síru mají velký význam pro udržování tepelné bilance zemské atmosféry.⁹⁵⁻⁹⁷



MSM je snadno rozpustný ve vodě. V podobě dešťových přeháněk se dostává do půdy i do vody, tím pádem i do potravního řetězce, což může vysvětlovat všudypřítomnost malého množství této látky ve všech živých organismech včetně lidského.



Obr. 13. Zapojení MSM do koloběhu síry v přírodě

MSM jako zdroj organicky vázané síry?⁹⁸⁻¹⁰⁰

O MSM se často hovoří o jako o zdroji biologicky vázané síry. Dosud však bylo dokázáno, že DMS, DMSO a DMSO₂ umějí nutričně využívat pouze některé půdní a střevní bakterie (např. rod *Pseudomonas*). Ostatní organismy pravděpodobně přijímají i vylučují MSM v nezměněné chemické podobě.

Zmíněné bakterie umějí enzymaticky demetylovat MSM na kyselinu methylsulfonovou (MSA, CH₃SO₃H), a tu pak dále na anorganický hydrogensířičitan (HSO₃⁻) a síran (SO₄²⁻). Právě tato anorganická forma je jakousi ústřední křižovatkou v metabolismu síry.

Ze sulfátu autotrofní organismy (rostliny, mikroorganismy) syntetizují methionin, aminokyselinu obsahující síru, která je pro živočichy esenciální, tj. musejí ji přijímat v potravě, neboť ji nedokáží syntetizovat sami. Methionin pak organismy využívají pro syntézu dalších sloučenin obsahujících síru v podobě -SH (thioly), -S- (sulfidy) a -S-S- (disulfidy). Konečným produktem degradace těchto sírných sloučenin je pak opět sulfát.

V jedné experimentální studii¹⁰¹ byl MSM značený radioaktivním izotopem ³⁵S podáván morčatům. Méně než 1 % podané radioaktivní síry bylo nalezeno v plazmatických bílkovinách v aminokyselinách methioninu a cysteinu, kam pravděpodobně byla inkorporována výše popsanou činností střevních mikroorganismů. Z organismu se MSM vylučuje v nezměněné podobě močí.

Sulfát je rovněž výchozím substrátem při syntéze sulfatovaných sloučenin^{100, 102} (jako je např. heparin, chondroitin sulfát atd.). Nejprve je s využitím ATP vytvořen 3'-fosfoadenosin-5'-fosfosulfát (PAPS). Toto je tzv. „aktivovaný sulfát“, který za pomoci specifických enzymů vnáší sulfátovou skupinu do organických sloučenin, které obsahují hydroxylovou skupinu -OH.



Zdrojem síry pro lidský organismus je tedy především anorganický sulfát a aminokyseliny obsahující síru (nejčastěji ve formě bílkovin). Nedostatečný příjem síry v izolované podobě u lidí není v literatuře popsán. Vyskytuje se vždy jako součást celkové malnutrice (podvýživy). U osob normálně živených není suplementace sírou nutná.

MSM jako antioxidant?

DMSO byl v minulosti používán jako antioxidant.¹⁰³ Tento účinek lze od něj očekávat, neboť se poměrně snadno dále oxiduje na MSM. Tento účinek je často z nepochopitelných důvodů připisován i MSM, ačkoliv je tato látka velmi stabilní a za běžných podmínek málo reaktivní. Existují experimentální práce^{104, 105} na buňkách a tkáních in vitro, ze kterých vyplývá, že MSM tlumí produkci volných radikálů (není tedy jejich přímým zhášedčem) a proliferaci buněk. Není však jasné, jakým mechanismem to dělá. MSM neovlivňuje cyklooxygenázu (COX) ani syntézu prostaglandinů. Pokud budou prokázány případné protizánětlivé účinky, je toto možná cesta k vysvětlení těchto proklamovaných účinků.

Přisuzované účinky

Komerční prezentace výrobců přípravků obsahujících MSM přisuzují této látce celou řadu příznivých účinků na lidský organismus, o nichž neexistuje dostatečné množství klinických údajů, které by tyto účinky spolehlivě potvrdily, nebo vyvrátily.

V první řadě jsou to účinky protizánětlivé, kvůli nimž je MSM doporučován při onemocněních kloubů (osteoartróza, revmatoidní artritida), alergiích, bolestech svalů a jiných. Dosti často je MSM zahrnován mezi SYSADOA (symptomaticky pomalu působící

léky při osteoartróze), ačkoliv tato účinnost nebyla dosud dostatečně prokázána klinickými studii a revmatologickými organizacemi není tato látka uznávána.

Výrobci MSM se často odkazují na dvě malé nepublikované americké studie^{106, 107}, které prováděl Lawrence, kde byl podáván MSM pacientům s osteoartrózou a poraněním kloubů. Výsledky studií vypadají na první pohled slibně. Design studií však nesplňuje požadavky medicíny založené na důkazech, zejména nízkým počtem sledovaných pacientů (16 resp. 24). Sám autor tyto studie považuje za předběžné a doporučuje další sledování. Žádné další výsledky navazujících studií však dosud nebyly nikde publikovány.

Jestliže byly prováděny studie¹⁰⁸ s kombinovanými přípravky obsahujícími MSM s glukosamin sulfátem, nelze jejich výsledky brát jako potvrzení účinnosti MSM. Symptomatický účinek lze připsat glukosamin sulfátu. Není žádné srovnání se samostatným podáním těchto látek. Nelze tedy případně ani dovodit, zda MSM zesiluje účinky glukosamin sulfátu.

Studie¹⁰⁹ z roku 2004 zkoumala účinek MSM, glukosamin hydrochloridu, jejich kombinace a placebo. Dle publikovaných výsledků bylo pozorováno zlepšení subjektivních ukazatelů OA u MSM, výraznější než u placebo. Kromě toho při užívání kombinace byl pozorován rychlejší nástup účinku u kombinace glukosaminu s MSM. Výsledek této studie naznačuje možný protizánětlivý účinek MSM, nicméně vzhledem k relativně malému souboru 118 pacientů by měl být považován za předběžný a potvrzen dalším výzkumem.

U sezónní alergické rýmy existuje studie na 55 dobrovolnících, kteří dostávali po dobu 30 dnů 2600 mg MSM denně. Bylo u nich pozorováno zmírnění akutních příznaků, hladiny histaminu a IgE zůstaly neovlivněny. Studie nebyla kontrolována placebem.¹¹⁰

V jedné publikaci¹¹¹ se objevuje zmínka o tom, že MSM proniká hematoencefalickou bariérou do mozku (demonstrováno pomocí nukleární magnetické rezonance). Žádné účinky na mozek však nebyly pozorovány.

Bezpečnost, toxicita, nežádoucí účinky

MSM je výrobcí prezentován jako velmi bezpečná, netoxická látka bez nežádoucích účinků. S určitými výhradami s tím lze souhlasit. Tolerance látky je velmi dobrá.

Akutní toxicita byla testována na potkanech, kteří po dobu 90 dnů dostávali vysoké dávky MSM (1,5 g/kg). Nebyly u nich pozorovány žádné nežádoucí účinky ani orgánové změny.¹¹²

Chronická toxicita testována nebyla, MSM se však v Americe a dalších zemích hojně užívá a nejsou hlášeny nepříznivé zdravotní důsledky.

Na webových stránkách amerických výrobců se často objevuje varování, že MSM může zvýšit účinek látek snižujících krevní srážlivost (warfarin, kyselina acetylsalicylová, NSAID, heparin aj.), z čehož tedy plyne nebezpečí zvýšené krvácivosti. Tento možný nežádoucí účinek nebyl publikován v odborné literatuře.

Autoři knihy „MSM – The Definitive Guide“¹¹³ uvádějí, že se jedná o jednotlivé kazuistiky, kdy se objevila krev ve stolici u pacientů, kteří užívali vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové nebo NSAID společně s MSM. Z toho nelze jednoznačně dovodit, že MSM potencuje protisrážlivý účinek těchto léků, neboť krev ve stolici je častým nežádoucím účinkem těchto látek i v případě, že se MSM neužívá. Pro vyvození závěrů by bylo nutné provést klinické srovnání. Autoři dále uvádějí 6 případů silné menstruace u žen, které užívaly MSM. Ani z toho nelze jednoznačně vyvozovat souvislost.

Je též otázkou, v jakých dávkách se případný protisrážlivý účinek MSM projevuje. Z knihy jednoznačně nevyplývá, jak vysoké dávky v jednotlivých případech pacienti užívali.

V kazuistikách, kterými autoři dokazují účinnost MSM, používají dávky v řádu desítek gramů, kdežto přípravky na našem trhu obsahují okolo 1 g MSM na den.

4.3. Látky jiného původu

4.1.1. S-adenosylmethionin (S-AMe)

Též ademetionin. Průmyslově se získává biotechnologicky. Jde o přirozeně se vyskytující aminokyselinu vázanou na nukleotid. V buňkách funguje jako donor methylové skupiny a je mezistupněm pro syntézu organických sloučenin obsahujících síru (cystein, taurin, glutathion, koenzym A aj.) z methioninu. Slouží jako substrát pro syntézu sloučenin, které se účastní detoxikačních reakcí v játrech.

V ČR je registrován léčivý přípravek Transmetil, který je indikován pro léčbu intrahepatální cholestázy různé etiologie (300-800 mg denně). (Dle databáze AISLP)

V zahraničí se S-AMe používá též při léčbě deprese¹¹⁴⁻¹²⁰ v dávkách až 1600 mg denně. Látka zvyšuje hladiny serotoninu v mozku.

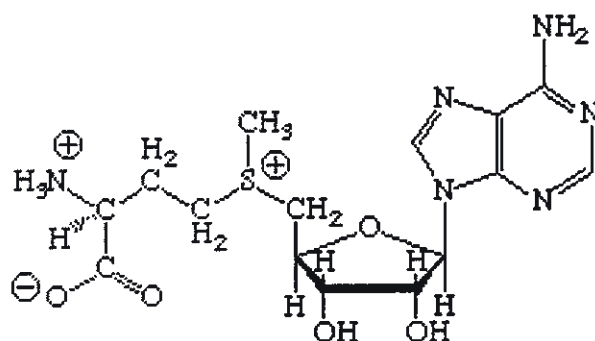
Při zkoumání antidepresivních účinků bylo též zjištěno, že látka může snižovat bolest a zánět při osteoartróze. V několika menších studiích byl srovnáván symptomatický účinek S-AMe s nesteroidními antiflogistiky.¹²¹⁻¹³⁰ Byla zjištěna srovnatelná účinnost s tím, že účinek nastupuje během zhruba 30 dnů podávání. Některé studie však nebyly kontrolovány placebem. Podle studie¹²¹ při pětidenním intravenózním podávání následovaném perorálním užíváním urychluje nástup účinku o 2 týdny.

Běžně doporučené dávkování při OA je 3x denně 200 mg.

S-AMe pravděpodobně chrání chondrocyty před účinkem TNF α .¹³¹

Nežádoucí účinky jsou pozorovány při užívání vysokých dávek. Mohou se objevit trávicí obtíže a u citlivých osob poruchy cirkadiálního rytmu.

SAMe vykazuje podobné vlastnosti jako SYSADOA. Toho času však není na českém trhu dostupný žádný přípravek s touto látkou určený pro nemocné s OA (v zahraničí doplněk stravy Flexium). Komerčnímu využití brání hlavně poměrně vysoká cena této látky a problémy s její stabilitou během zpracování.



4.4. Ostatní látky používané v přípravcích na klouby

Kromě výše uvedených látek nacházíme v doplňcích stravy další složky, u nichž je deklarován zejména protizánětlivý účinek. Obvykle jde o výtažky z různých rostlin, které jsou využívány v tradiční lidové medicíně. Obvykle známe jejich chemické složení, nicméně v současné době chybí dostatečné klinické zhodnocení jejich účinnosti a bezpečnosti (proto jsou v doplňcích stravy povolovány v malých dávkách). Není tedy jasné stanovena účinná dávka.

Jedná se např. o tyto rostliny:

- *Phellodendron amurense* (korkovník amurský), čel. *Rutaceae* – výtažek z kůry s obchodním názvem Nexrutine; obsahuje alkaloidy berberin, palmitin a felodendrin, in vitro má popsané účinky antimikrobiální a protizánětlivé, blokuje tvorbu cyklooxygenázy II.

- *Zingiber officinale* (zázvor lékařský), čel. *Zingiberaceae* – výtažek z kořene, experimentální studie naznačují protizánětlivý účinek, blokuje tvorbu prozánětlivých látek
- *Salix alba* (vrba bílá), čel. *Salicaceae* – výtažek z kůry, obsahuje kyselinu salicylovou, která se stala předlohou pro syntézu jiných nesteroidních protizánětlivých látek

5. Přípravky na českém trhu

Přípravky na problémy s osteoartrózou obsahující látky přírodního původu lze rozdělit do dvou skupin: registrované léčivé přípravky a doplňky stravy. Přípravky z obou skupin obsahují některé stejné látky, mají totiž charakter tzv. hraničních přípravků, které je možné uvádět na trh obojím způsobem. Způsob registrace resp. schválení záleží na marketingovém rozhodnutí výrobce. Oba způsoby mají své výhody i nevýhody.

5.1. Léčivé přípravky

Tyto přípravky musí splňovat kritéria definice dané zákonem o léčivech (č. 79/1997 Sb.), tj. musí být účinné při léčení nebo prevenci chorob. Účinnost se prokazuje výsledky klinických studií, které jsou součástí registrační dokumentace. Kromě toho výrobce musí doložit jakost výrobku a způsob kontroly její kvality. Při registraci se dále posuzuje i bezpečnost, což zahrnuje dokumentaci vedlejších účinků, kontraindikací a interakcí. S tím souvisí i schválení způsobu použití včetně indikací a dávkování. Tato procedura, která probíhá na Státním ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL), je finančně i časově náročná, schválení a uvedení přípravku na trh trvá mnoho měsíců, obvykle déle než rok.

U přípravků, které plně splňují definici léčiva, je registrace SÚKL nezbytnou podmínkou uvedení na trh. Přírodní látky však často patří k tzv. hraničním, kde registrace jako léčivo není nutná a při splnění určitých podmínek je možné uvedení na trh jiným způsobem, což je častý případ doplňků stravy užívaných při onemocněních kloubů.

Rozhodne-li se výrobce uvést hraniční přípravek na trh jako léčivo, sleduje tím zejména vyšší důvěryhodnost v očích odborné veřejnosti – účinnost, bezpečnost a kvalita garantovaná SÚKL. Kromě toho může být přípravku přiznána úhrada z prostředků zdravotního pojištění.

Výdej všech léčivých přípravků s obsahem SYSADOA je v současné době vázán na lékařský předpis. Všechny přípravky mají částečnou úhradu zdravotními pojišťovnami, tj. pacient se částečně podílí na jejich úhradě. Na účet zdravotní pojišťovny může přípravek předepisovat pouze odborný lékař (revmatolog, ortoped), z důvodů preskripčních limitů (finančních) předepisují lékaři tyto přípravky pouze v omezeném množství, obvykle 1x ročně na dobu 2 měsíců. Pro ostatní období roku buď mohou předepsat přípravek s plnou úhradou pacienta, nebo doporučit volně prodejný doplněk stravy.

V současné době jsou v ČR na trhu tyto léčivé přípravky:

Látka	Přípravek	Forma	Dávkování
Glukosamin sulfát	Dona	20 rozpustných sáčků po 1500 mg	1 sáček denně
		6 injekcí po 400 mg	3x týdně 1-2 injekce intramuskulárně
Chondroitin sulfát	Condrosulf 400	60 kapslí po 400 mg	2x denně 1-2 kapsle
	Condrosulf 800	30 tablet nebo sáčků po 800 mg	1-2 tablety/sáčky denně
Kyselina hyaluronová (sodná sůl)	Hyalgan	1 injekce	1 injekce týdně intraartikulárně
Diacerein	Artrodar	30 kapslí po 50 mg	2x denně 1 kapsle
ASU	Piascledine 300*	kapsle po 300 mg	1 kapsle denně

* Přípravek Piascledine 300 není t. č. v ČR dostupný, připravuje se jeho registrace.

Modifikovaná hyaluronová kyselina (hylan G-F 20) je dostupná též v přípravku Synvisc inj., který je však registrován jako zdravotní pomůcka.

5.2. Doplnky stravy

Doplnky stravy jsou zvláštní kategorií potravin, jejich účelem je doplnění nedostatků ve výživě. Látky, o kterých tato práce pojednává jsou přírodního původu a mají (s výjimkou injekční kyseliny hyaluronové) dostatečný bezpečnostní profil, aby mohly být uvedeny na trh v doplňcích stravy. Mnohé z uváděných látek ani nemají v současné době dostatek klinických studií podle požadavků medicíny založené na důkazech, což je základní podmínka pro zaregistrování léčivého přípravku.

Schvalovací proces doplňků stravy je mnohem jednodušší a kratší než u léčiv. Posuzována je zdravotní nezávadnost. Tu posuzuje Státní zdravotní ústav. Na základě jeho kladného posudku pak Hlavní hygienik Ministerstva zdravotnictví ČR vydá rozhodnutí o povolení uvedení přípravku na trh. Rozhodnutí obsahuje podmínky jeho uvedení, zejména doporučené dávkování a případná omezení (věk, těhotenství, laktace atp.), která je třeba uvádět na obalu.

Doplnky stravy nesmějí na obalu ani v reklamě uvádět léčebné indikace, což se zvláště u hraničních přípravků může jevit jako nevýhoda, nicméně vhodnými formulacemi lze toto omezení obejít.

Účinnost přípravku a způsob zabezpečení kvality nejsou při schvalování doplňků stravy posuzovány, nicméně výrobce nesmí uvádět klamná tvrzení a deklarované účinky musí být schopen v případě potřeby doložit. Kvalita přípravků musí odpovídat normám platným pro potraviny. Jejich dodržování kontroluje Česká zemědělská a potravinářská inspekce.

Uvede-li výrobce přípravek na trh jako doplněk stravy, má to pro něj oproti léčivým přípravkům tyto výhody:

- jednodušší, rychlejší a levnější uvedení na trh;
- méně omezení v reklamě a dalších marketingových aktivitách;
- možnost prodávat volně mimo lékárny;

- doplňky stravy nepodléhají cenové regulaci.

Příklady doplňků stravy s účinkem na klouby

Následující seznam přípravků není úplný, uvádí přípravky nejvíce zastoupené na českém trhu, hlavně v lékárnách. Některé přípravky jsou jednosložkové a svým složením kopírují léčivé přípravky. Většina přípravků na trhu je kombinovaných. Jak bylo uvedeno na jiném místě, kombinace účinných složek jsou hlavně marketingovou výhodou, spíše než zvláštním benefitem pro uživatele.

Uvedené informace pocházejí z údajů na obalech výrobků a propagačních materiálů výrobců

Přípravky s obsahem glukosamin sulfátu:

GS Condro Forte – 800 mg glukosamin sulfátu v 1 tbl., doporučené dávkování 2 tbl. denně; výrobce Green Swan Pharmaceuticals; složením i způsobem marketingu kopíruje léčivé přípravky.

Chondrogal 800 mg Forte – stejné složení a dávkování jako GS Condro Forte; výrobce Galmed.

Přípravky obsahující kombinaci glukosaminu a chondroitin sulfátu, případně dalších látek:

Proenzi Premium Forte 2700 – obsahuje glukosamin sulfát.2KCl 500 mg a chondroitin sulfát 400 mg v 1 tbl., doporučené dávkování 3 tbl. denně; výrobce Walmark; údaj 2700 v názvu znamená součet 1500 mg GS a 1200 mg CHS v denní dávce.

Proenzi 3 – obsahuje glukosamin sulfát.2KCl 500 mg, MSM 300 mg a chondroitin sulfát 200 mg v 1 tbl., doporučené dávkování 3 tbl. denně; výrobce Walmark; díky obsahu MSM

má mít dle výrobce vyšší protizánětlivý účinek, „3 farmakologicky aktivní látky, které Vaše klouby nezbytně potřebují“.

Proenzi Opti – obsahuje glukosamin sulfát.2KCl 800 mg a chondroitin sulfát 150 mg v 1 tbl., doporučené dávkování 2 tbl. denně; výrobce Walmark; spojuje marketingovou výhodu užívání 2 tbl. denně a 2 účinných látek, určeno pro prevenci a lehčí bolesti kloubů.

Arthrostop Rapid - Glukosamin sulfát.2KCl 1600 mg, chondroitin sulfát 600 mg, Boswellin (*Boswellia serrata* – extrakt, 65 % boswelových kyselin) 150,0 mg, mangan 4,5 mg, vitamin C 30,0 mg v denní dávce 3 tbl.; výrobce Walmark; obsažený extrakt z boswelie má urychlovat nástup účinku přípravku.

Gelactiv s Nexrutinem – obsahuje glukosamin sulfát 800 mg, Chondroitin sulfát komplex 300 mg (uhličitan vápenatý 175 mg, kolagenní hydrolyzát 100 mg, chondroitin sulfát 25 mg, MSM 150 mg) a A-komplex 110 mg (bromelain, zázvor, Nexrutin - *Phellodendron amurense* – extrakt, *Boswellia serrata* – extrakt, quercetin, vrbová kůra – bez bližší specifikace množství jednotlivých složek), dávkování 2 tbl. denně; výrobce Delpharnea; určeno zejména pro aktivní sportovce a osoby silně namáhající své klouby.

Gelactiv Senior – obsahuje glukosamin sulfát 800 mg, Chondroitin sulfát komplex 300 mg (uhličitan vápenatý 175 mg, kolagenní hydrolyzát 100 mg, chondroitin sulfát 25 mg, MSM 150 mg) a SenioKomplex 112,5 mg (vápník 74 mg, fosfor 37 mg, mangan 1 mg, měď 0,5 mg, vitamin K 5 µg, vitamin D₃ 3 µg), dávkování 2 tbl. denně; výrobce Delpharnea; určeno zejména pro starší osoby, slouží i jako prevence osteoporózy.

Geladrink Forte 6300 SYSADOA - kolagenní peptidy 3300 mg, glukosamin sulfát 1500 mg, chondroitin sulfát 800 mg, MSM 600 mg, *Boswellia serrata* – extrakt 100 mg, vitamin C 100 mg, vitamin E 50 mg, selen 50 µg, mangan 2 mg v denní dávce 12 cps; výrobce Orling; propagován jako přípravek s nejvyšším obsahem SYSADOA, údaj 6300

mg v názvu však zahrnuje i složky, které mezi SYSADOA nepatří (kolagenní peptidy, MSM, *Boswellia serrata*).

Artrofit – obsahuje glukosamin hydrochlorid 300 mg, chondroitin sulfát 250 mg a čistý krystalický kolagen 3 mg v 1 cps., dávkování 2 cps. denně, užívání 3 měsíce, následuje 3měsíční užívání Colafitu; výrobce Dacom Pharma.

Přípravky obsahující želatinu nebo kolagen:

Geladrink – kolagenní peptidy v prášku pro přípravu nápoje, dávkování 10 g až 3x denně; výrobce Orling.

Colafit – obsahuje čistý krystalický kolagen (typ I) 8 mg v 1 tbl., dávkování 1 tbl. denně; výrobce Dacom Pharma.

Mnozí výrobci produkují celé řady přípravků s modifikovaným složením (např. značky Geladrink, Gelactiv či Proenzi). Toto rozšíření portfolia je zdůvodňováno jako přizpůsobení složení individuálním potřebám různých skupin uživatelů. Pro mnoho uživatelů je však takto široká nabídka často nepřehledná, dle našich zkušeností se v něm často neorientují ani kvalifikovaní pracovníci lékáren. Individualizované složení má různou míru racionality, ale obvykle se neopírá o vědecky potvrzené informace.

Většina uvedených preparátů má pevnou formu (tablety, kapsle). Existují i tekuté formy určené pro osoby s potížemi při polykání. Ty jsou však méně oblíbené, a to hlavně z důvodu výrazných chuťových vlastností účinných složek, které se jen obtížně maskují použitím korigencí chuti. Právě nepříjemná chuť je překážkou pro většinu uživatelů, zvláště pokud mají tyto přípravky užívat dlouhodobě. Pro dodržení doporučeného schématu užívání se z hlediska uživatele jako podstatný jeví co nejnížší počet tablet užívaných denně

a vzhledem k poměrně značné velikosti i tvar a úprava povrchu tablety kvůli usnadnění jejich spolknutí.

Topické přípravky

Kromě toho někteří výrobci doplňují své řady i topickými přípravky na klouby (např. Arthrostop, Gelactiv), které mají zvyšovat účinnost perorálních přípravků. Jako účinné složky jsou uváděny látky jako glukosamin sulfát či MSM. U těchto látek však není jasné, jak pronikají přes kůži do kloubů ani zda jsou při topickém podání účinné. Případný efekt těchto přípravků lze spíše přičíst dalším složkám, uváděným obvykle jako pomocné látky bez specifikace obsahu v přípravku, a to zejména mentolu a methylsalicylátu.

6. Závěrečné shrnutí

Osteoartróza je velmi rozšířené onemocnění kloubů, které významně snižuje kvalitu života nemocných. Přípravky zmírňující obtíže proto budí odpovídající zájem laické i odborné veřejnosti. Přípravků na trhu je celá řada, v oblasti volného prodeje v lékárnách je tento trh již několik let největší. Informace o používaných látkách však v současnosti nejsou běžně dostupné ani odborníkům, kteří jsou často odkázáni pouze na informace poskytované výrobcem. Této problematice jsem se poměrně intenzívně věnoval z titulu své funkce odborného poradce ve společnosti Green-Swan Pharmaceuticals, která je výrobcem volně prodejného doplňku stravy GS Condro Forte. V této práci jsem se pokusil shrnout dostupné informace o přírodních látkách používaných při léčbě osteoartrózy, případně doplnit o vlastní zkušenosti a poznatky. Záležitosti týkající se osteoartrózy a její léčby jsem měl možnost konzultovat s odborníky z Revmatologického ústavu v Praze, zejména s MUDr. Martou Olejárovou, CSc.

Používané látky mají obvykle hraniční povahu mezi léčivy a potravními doplňky. Použití mnohých z nich stále vychází pouze z empirických zkušeností tradiční lidové medicíny. V posledních desetiletích však u některých látek byla provedena celá řada klinických studií, které přinášejí relevantní doklad o jejich účinnosti. Jedná se zejména o tzv. symptomaticky pomalu působící léky u osteoartrózy (SYSADOA), které jsou součástí i léčivých přípravků a jsou zahrnuty i v oficiálních doporučeních odborných revmatologických společností (EULAR). Jde o 5 látek – glukosamin sulfát, chondroitin sulfát, hyaluronová kyselina (v intraartikulárních injekcích), diacerein a ASU. Uvedené látky mají analgetický a protizánětlivý efekt srovnatelný s nesteroidními antiflogistiky, který je však opožděný ve svém nástupu – plně se dostavuje až po několika týdnech pravidelného užívání. Výhodou je možnost snížení dávek analgetik a antiflogistik, tedy i

omezení nežádoucích účinků plynoucích z dlouhodobého užívání těchto léčiv. SYSADOA jsou bezpečné látky i při dlouhodobém užívání, neboť postrádají závažné nežádoucí účinky.

Symptomatický účinek těchto látek přetrvává ještě několik týdnů po vysazení. Tato skutečnost umožňuje po 2-3 měsících pravidelného užívání udělat přibližně stejně dlouhou pauzu. Tento fakt je často mylně interpretován tak, že přestávka v užívání je nutná. Dlouhodobé klinické studie však potvrdily bezpečnost i při kontinuálním podávání trvajícím několik let.

Mnohé z uvedených látek jsou tělu vlastní, jsou stavebními kameny i kloubních chrupavek, k jejichž degeneraci při OA dochází. Tento fakt vedl ke vzniku označení „kloubní výživa“, který je však dle mého názoru nesprávný. OA totiž není zapříčiněna nedostatky ve výživě, nýbrž poruchou metabolismu, kdy kloubní chrupavka není schopna dostatečně kompenzovat zvýšenou činnost degradačních enzymů. SYSADOA mají schopnost blokovat účinek prozánětlivých cytokinů (zejména IL-1) na chrupavku, a tím postupně obnovit rovnováhu mezi obnovou a odbouráváním. Tímto je možno vysvětlit i zjištění z nedávné doby, že tyto látky mají pravděpodobně schopnost zastavit úbytek kloubní chrupavky, a tím tedy zpomalit rentgenovou progresi onemocnění. Efekt byl poměrně dobře demonstrován v dlouhodobých klinických studiích (s kontinuálním podáváním) u pacientů s gonartrózou v případě glukosamin sulfátu a chondroitin sulfátu. ASU se jeví jako účinný na zpomalení progresu při koxartróze. Předběžná studie též naznačila možný efekt chondroitin sulfátu při artróze drobných kloubů rukou.

Otázka preventivního působení uvedených látek zůstává otevřená. Metabolismus zdravé chrupavky tyto látky pravděpodobně neovlivňují. Příznivé ovlivnění progresu u ohrožených skupin v latentním stadiu onemocnění však teoreticky možné je.

Oblíbenou součástí tzv. „kloubní výživy“ jsou látky jako želatina či MSM. Současné poznatky týkající se jejich schopnosti ovlivnit příznaky nebo průběh OA však hovoří spíše v jejich neprospěch. Látky MSM věnují této práci poměrně velkou pozornost právě z důvodu vysokých příslibů, které výrobci uživatelům dávají, které však bohužel nejsou dostatečně doloženy seriózními pracemi.

Zatímco v Evropě jsou SYSADOA uznávanou skupinou léčiv, v USA je tato skupina považována za potravní doplňky. Místo glukosamin sulfátu, jehož užívání je v Evropě podloženo celou řadou klinických studií, se v Americe používá častěji glukosamin hydrochlorid. Ačkoliv se jedná o jinou sůl téže látky, dosavadní zkušenosti hovoří spíše ve prospěch glukosamin sulfátu.

Většina volně prodejných doplňků stravy obsahuje kombinace jednotlivých látek SYSADOA, případně i další látky. Ačkoliv takové kombinace nejsou pro uživatele nebezpečné, neměly by být doporučovány přednostně, neboť dosud chybí spolehlivý důkaz vyšší účinnosti takových kombinací v porovnání s jednotlivými látkami užívanými v dostatečných dávkách. Významně vyšší benefit pro pacienta při užívání kombinací je nepravděpodobný i z důvodu podobného či shodného mechanismu účinku jednotlivých SYSADOA. Kombinace je tedy výhodou především marketingovou.

Zajímavou látkou, která se svými vlastnosti podobá SYSADOA, je S-adenosylmethionin (SAMe). Překážkou, která brání většímu využívání této látky, je její vysoká cena a technologické problémy při zpracování do lékových forem.

Kromě výše uvedených látek jsou oblíbeny i rostlinné drogy s protizánětlivým účinkem. Klinické zkušenosti s těmito látkami nejsou v současnosti rozsáhlé. Rovněž dostupné informace o látkách rostlinného původu jsou pouze omezené a v některých případech ne zcela dostačující. Nicméně mnohé rostliny se jeví jako potenciální zdroje účinných protizánětlivých látek s dobrým bezpečnostním profilem, případně jejich účinné látky se

mohou stát vzorem pro vývoj nových léčiv. Pozornost si zaslouží např. *Boswellia serrata*, *Harpagophytum procumbens* či *Uncaria tomentosa*.

Máme-li shrnout základní doporučení pro pacienty s OA, přípravky s obsahem SYSADOA by měli začít užívat co nejdříve po zjištění diagnózy OA, kdy je největší naděje na úspěch léčby. Důležitá je dostatečná dávka i dostatečně dlouhá doba užívání. Léčivé přípravky obsahující SYSADOA může předepisovat odborný lékař, nicméně jejich úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění je limitovaná, pacient se musí finančně podílet na léčbě. Vhodnou alternativou mohou být i doplňky stravy, z nichž mnohé jsou svým složením i kvalitou srovnatelné s registrovanými léčivými přípravky. Přípravky obsahující kombinace látek se nejeví jako významně účinnější než přípravky jednosložkové.

7. Přílohy

Příloha č. 1

Biochemický vztah mezi glukosaminem, hyaluronátem a chondroitin sulfátem^{1, 2, 34}

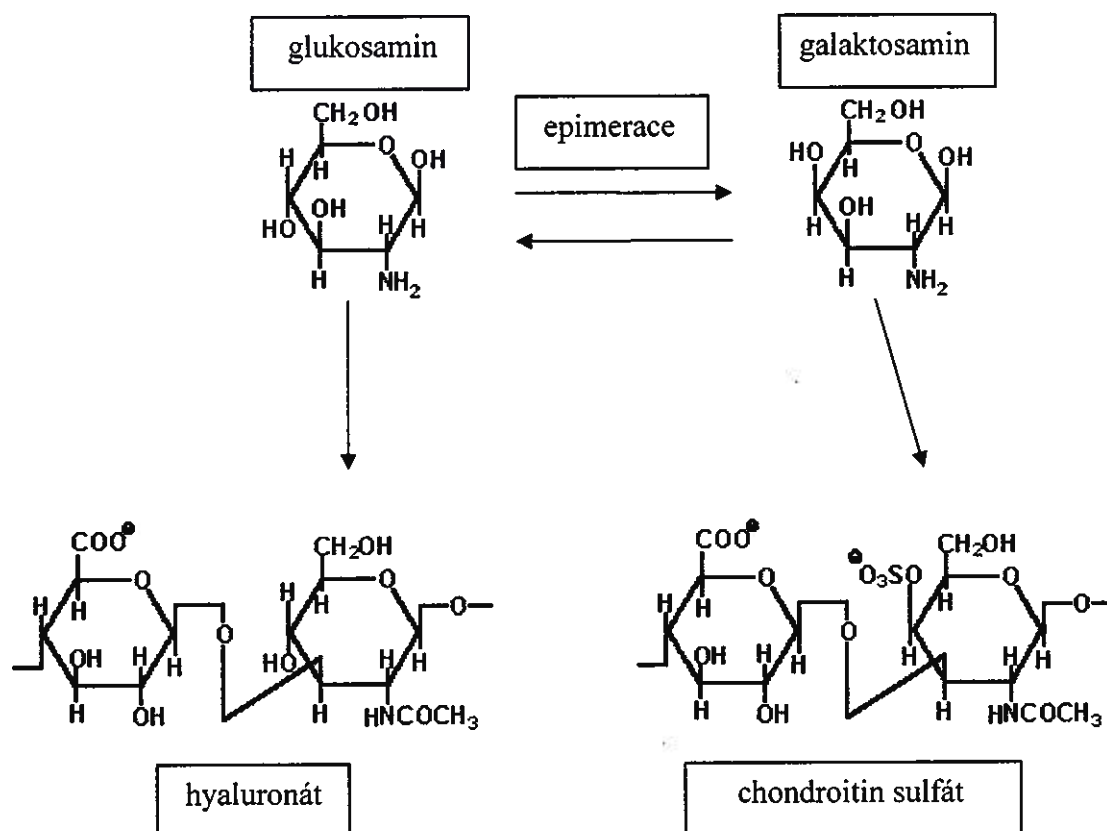


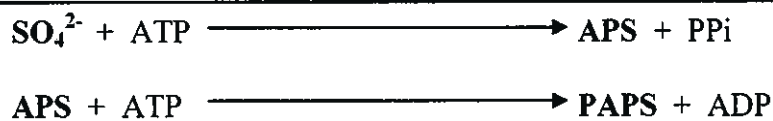
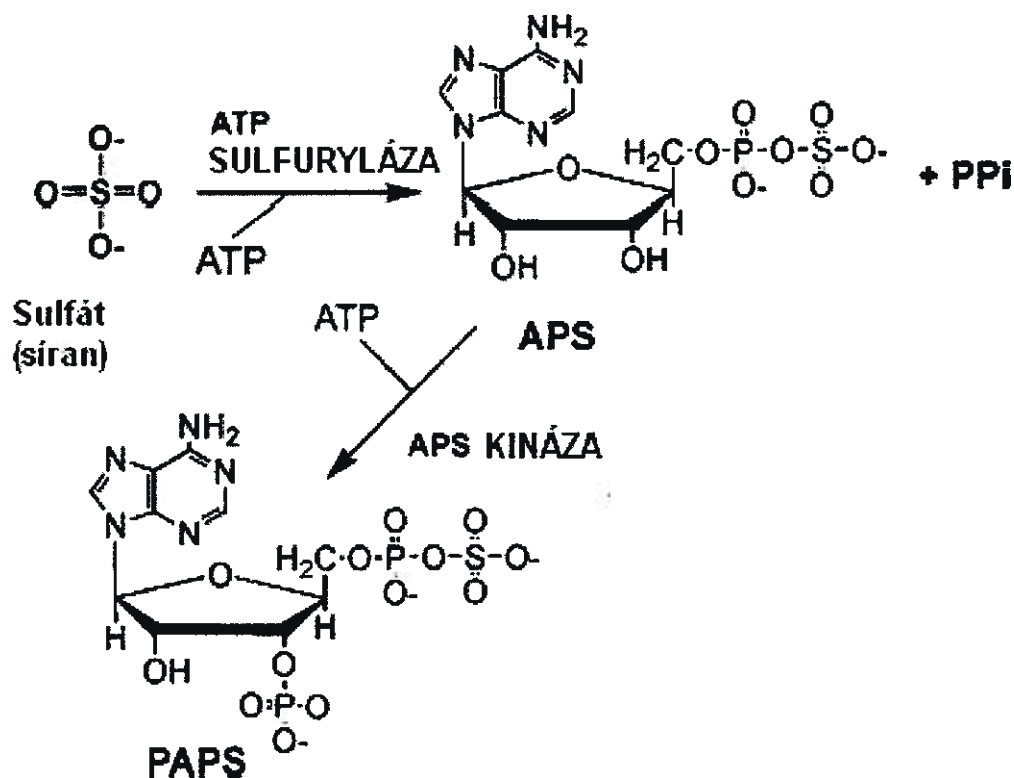
Schéma znázorňuje biosyntetické vztahy mezi glukosaminem, hyaluronátem a chondroitin sulfátem. Jednoduchý aminocukr glukosamin je základním stavebním kamenem glykosaminoglykanů, do nichž se zabudovává. Do hyaluronátu je zabudován přímo, zatímco do chondroitin sulfátu se zabuduje až po předchozí epimeraci na galaktosamin. Před syntézou polysacharidových řetězců jsou (obecně) monosacharidy energeticky aktivovány konjugací s UDP (uridin difosfát) – pro zjednodušení není ve schématu zakresleno.

Připomínám, že chondroitin sulfát je syntetizován chondrocytem navázaný na centrální protein proteoglykanu. Exogenně podaný chondroitin sulfát patrně tedy není využit jako celek. Mohou se však využít jeho monomery, tedy galaktosamin a glukuronát.

Acetylové zbytky vázané na aminoskupinu pocházejí z acetylkoenzymu A.

Příloha č. 2

Schéma zabudování anorganického sulfátu do molekul GAG^{100, 102}



Toto schéma ukazuje, jakým způsobem je sulfát zabudován do molekul GAG. Jedná se o obecné schéma konjugační reakce – sulfatace. Anorganický síran, získaný buď z exogenních zdrojů – např. z glukosamin sulfátu či potravy, nebo oxidativním odbouráním aminokyseliny cysteinu, je nejprve ve dvou stupních aktivován na 3'-fosfoadenosin-5'-

fosfosulfát (PAPS), tzv. „aktivovaný sulfát“. Ten pak předává sulfát na molekulu substrátu reakcí s jeho alkoholickou nebo fenolickou skupinou (OH). V tomto případě jde o galaktosamin nebo glukosamin vázaný v molekule glykosaminoglykanu, např. chondroitin sulfátu.

Příloha č. 3

Přehled jednotlivých typů glykosaminoglykanů a jejich charakteristika¹

GAG	Lokalizace	Poznámka	Monomery a jejich spojení
Hyaluronát	synoviální tekutina, sklivec, ECM volných pojivových tkání	velké polymery, absorbují nárazy	D-glukuronát + N-acetylglukosamin spojení $\beta(1, 3)$
Chondroitin sulfát	chrupavka, kost, srdeční chlopně	nejvíce zastoupený GAG	D-glukuronát + N-acetylgalaktosamin- 4- nebo 6-sulfát spojení $\beta(1, 3)$

GAG	Lokalizace	Poznámka	Monomery a jejich spojení
Heparan sulfát	bazální membrány, součást buněčných povrchů	obsahuje více acetylovaného glukosaminu než heparin	D-glukuronát-2-sulfát (nebo iduronát-2-sulfát) +
Heparin	součást intracelulárních granulí mastocytů výstelka arterií plic, jater a kůže	více sulfatován než heparan sulfáty	N-sulfo-D-glukosamin- 6-sulfát spojení $\alpha(1, 4)$ (heparany mají méně sulfátu než hepariny)
Dermatan sulfát	kůže, krevní cévy, srdeční chlopně		L-iduronát (většina je sulfatována) + N-acetylgalaktosamin- 4-sulfát spojení $\beta(1, 3)$

GAG	Lokalizace	Poznámka	Monomery a jejich spojení
Keratan sulfát	rohovka, kost, chrupavka (v agrekanu společně s chondroitin sulfátem)		galaktóza + N-acetylglukosamin- 6-sulfát spojení $\beta(1, 4)$

8. Použité literární zdroje

1. King MW. The Medical Biochemistry Page. Indiana State University, USA, 2001. <http://dwb.unl.edu>
2. Lammi M. Proteoglycans. University of Kuopio, Finland, 2001. <http://www.uku.fi>
3. Aggrecan. Cell and Molecular Biology. Lund University Medical Faculty, Sweden, 2003. <http://www.cmb.lu.se>
4. Pavelka K, Adam M. Osteoartróza. In: Rovenský J, Pavelka K, et al. Klinická reumatológia. Martin: Osveta, 2000: 447-473. Citováno dle 7.
5. Poole AR. Imbalances of anabolism and catabolism of cartilage matrix components in osteoarthritis. In: Kuetner KE, Goldberg VM ed. Osteoarthritis disorders. Rosemont (IL): American Academy of Orthopedic Surgeons, 1995: 247-50. Citováno dle 7.
6. Sandy JD, Lark MW. Proteolytic degradation of normal and osteoarthritic cartilage matrix. In: Brandt K, Doherty M, Lohmander S. Osteoarthritis. Oxford: Oxford University Press, 1998: 84-93. Citováno dle 7.
7. Pavelka K. Symptomaticky pomalu působící léky u osteoartrózy. Remedica 2001; 11(5): 337-345.
8. Pavelka K. Terapie osteoartrózy. In: Pavelka K, et al. Farmakoterapie revmatických onemocnění. Praha: Grada, Avicenum, 2005: 353-371.
9. Lawrence RC et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum 1998; 41: 778-799. Citováno dle 7, 8.

10. Lawrence RC, Brummer J, Bier F. Osteoarthritis prevalence in the population and relationship between symptoms and X-ray changes. *Ann Rheum Dis* 1966; 25: 1-24. Citováno dle 7.
11. Ling SM, Bathon JM. *Osteoarthritis Patophysiology*. The Johns Hopkins University, USA, 2003. <http://www.hopkins-arthritis.org>
12. Osteoarthritis. The Orthoteers Orthopaedic Education Resource, Velká Británie, 2001. <http://www.orthoteers.co.uk>
13. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiologic assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 494-502.
14. Bellamy N et al. Validation study of WOMAC, a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes following total hip or knee arthroplasty in OA. *J Orthoped Rheum* 1988; 1: 95-108.
15. Jordan KM et al.. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62(12): 1145-1455.
16. Lequesne M. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis (SADOA). In: *Proceedings of XVII. ILAR Congress of Rheumatology*. *Rev Esp Rheumatol* 1993; 20(Suppl 1): 220-221.
17. Pelletier JP et al. Relevance of animal models to clinical disease. Glucosamine sulfate reduces the structural changes in dog experimental osteoarthritis: beneficial effect through suppression of collagenase-1. *Proceedings of a Symposium held at the XIV European League against Rheumatism Congress, Glasgow, June 1999*.
18. Shikhman AR, Alaaeddine N, Lotz MK. N-acetylglucosamine prevents IL-1 mediated activation of chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 381.

19. Setnikar I et al. Antireactive properties of glucosamine sulphate. *Arzneimittelforschung* 1991; 41: 157-161.
20. Setnikar I, Pacini MA, Revel L. Antiarthritic effect of glukosamine sulfate on animal models. *Arzneimittelforschung* 1991; 41: 542-545.
21. Piperno M et al. Glucosamine sulfate modulates dysregulated activities of human osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8: 207-212.
22. Jimenez SA, Doge GR. The effect glucosamine sulfate on human chondrocyte gene expression. *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5: 72.
23. Dodge GR, Hawkins DF, Jimenez SA. Modulation of aggrecan, MMP-1, and MMP-3 production by glucosamine sulfate in cultured human osteoarthritic articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 253.
24. Sandy JD et al. Chondrocyte-mediated catabolism of aggrecan: aggrecanase dependent cleavage induced by interleukin-1 or retinoic acid can be inhibited by glucosamine. *Biochem J* 1998; 335: 59-66.
25. Basleer C, Rovati L, Franchimont P. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6: 427-434.
26. Reginster JY et al. Longterm progression of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 251-256.
27. Pavelka K et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002; 162(18): 2113-2123.

28. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 231-243.
29. Uebelhart D et al. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6: 39-46.
30. Dougados M et al. Evaluation of the structural (radiological) effect of diacerhein in osteoarthritis of the hip. A 3-year, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7(Suppl 1): A31.
31. Clegg DO et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 795-808.
32. Lippiello L et al. In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. *Clin Orthop Relat Res* 2000; (381): 229-240.
33. Richey F et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163(13): 1514-1522.
34. Šimánek V et al. The efficacy of glucosamine a chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: are these sacharides drugs or nutraceuticals? *Biomed Papers* 2005; 149(1): 51-56.
35. Setnikar I et al. Pharmacokinetics of glucosamine in man. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 1109-1113.
36. Setnikar I, Giachetti C, Zanolo G. Absorption, distribution and excretion of radioactivity after a single intravenous or oral administration [¹⁴C] glucosamine to the rat. *Pharmatherapeutica* 1984; 3: 538-550.
37. Setnikar I, Giachetti C, Zanolo G. Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and in man. *Arzneimittelforschung* 1986; 36: 729-735.

38. Mroz PJ, Silbert JE. Effects of [³H]glucosamine concentration on [³H]chondroitin sulphate formation by cultured chondrocytes. *Biochem J* 2003; 376(Pt 2): 511-515.
39. Noack W et al. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2: 51-59.
40. Muller-Fassbender H et al. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2: 61-69.
41. Qiu GX et al. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneimittelforschung* 1998; 48: 469-474.
42. Rovati LC. The clinical profile of glucosamine sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis: current data and perspectives. *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5(Suppl A): 72.
43. Magi D, Giacovelli G, Rovati LC. A pilot long-term study of glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Rotta Res* 1997. Citováno dle 8.
44. Stumpf JL, Lin SW. Effect of glucosamine on glucose control. *Ann Pharmacother* 2006; 40(4): 694-698.
45. Rozenfeld V, Crain JL, Callahan AK. Possible augmentation of warfarin effect by glucosamine-chondroitin. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 306-307.
46. Adebowale A et al. The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and low molecular weight chondroitin sulfate after single and multiple doses to beagle dogs. *Biopharm Drug Dispos* 2002; 23(6): 217-225.
47. Aghazadeh-Habashi A et al. Single dose pharmacokinetics and bioavailability of glucosamine in the rat. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2002; 5(2): 181-184.
48. Houpt JB et al. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 1999 Nov; 26(11): 2423-2430.

49. Qiu GX et al. A multi-central, randomized, controlled clinical trial of glucosamine hydrochloride/sulfate in the treatment of knee osteoarthritis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005; 85(43): 3067-3070.
50. Rindone JP et al. Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West J Med* 2000; 172: 91-94.
51. Läkemedelsmonografi: Artrox (Glukosamin). Läkemedelsverket. 2002.
<http://www.lakemedelsverket.se>
52. Ronca F, Palmiezi L, Panninci P. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6(Suppl 1): 114-121.
53. Bassler C et al. Effect of chondroitin sulfate and interleukin-1b on human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6: 196-204.
54. Reveliere D et al. Protective effect of chondroitin 4,6 sulfate on apoptosis of rabbit articular chondrocytes: preliminary results. *Litera Rheumatologica* 1999; EULAR, Zurich: 15-20. Citováno dle 8.
55. Malaise M et al. Efficacy and tolerability of 800 mg of chondroitin 4,6 sulfate in the treatment of knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, multicentre study vs placebo. *Litera Rheumatologica* 1999; EULAR, Zurich: 31-42. Citováno dle 8.
56. Bucsi L, Poor G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6(Suppl A): 31-36.
57. Pavelka K, Manopulo R, Bucsi L. Double-blind, dose-effect study of oral chondroitin 4,6 sulfate 1200 mg, 800 mg, 200 mg and placebo in the treatment of knee osteoarthritis. *Litera Rheumatologica* 1999; EULAR, Zurich: 21-30. Citováno dle 8.

58. Morreale P et al. Comparison of the anti-inflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1385-1391.
59. Uebelhart D et al. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6: 39-46.
60. Uebelhart D et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004; 12(4): 269-276.
61. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 231-243.
62. Balasz EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of OA. *J Rheumatol* 1993; 20(Suppl 39): 3-9.
63. Jalenti A, Di Rosa M. Hyaluronic acid modulates acute and chronic inflammation. *Agent Actions* 1994; 43: 44-47.
64. Punzi L et al. The influence of intra-articular hyaluronic acid on PGE₂ and cAMP of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 247-250.
65. Presti D, Scott JE. Hyaluronan mediated protective effect against cell damage caused by enzymatically produced free radicals vs dependent of hyaluronan molecular mass. *Cell Biodev Function* 1994; 12: 281-288.
66. Hochberg MC. Role of intraarticular hyaluronic acid preparations in medical management of osteoarthritis of the knee. *Sem Arthritis Rheum* 2000; 30: 2-10.
67. Huskisson EC, Donnelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 1999; 38: 602-607.

68. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan®) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1998; 25: 2203-2213.
69. Carabba M et al. The safety and efficacy of different dose schedules of hyaluronic acid in the treatment of painful osteoarthritis of the knee with joint effusion. *Eur J Rheum Inflamm* 1995; 15: 25-31.
70. Leardini V et al. Intraarticular treatment of knee osteoarthritis: a comparative study between hyaluronic acid and 6-methylprednisolone acetate. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 375-381.
71. Moskowitz RW. Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30: 87-99.
72. Barnett ML et al. Treatment of rheumatoid arthritis with oral type II collagen. Results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(2): 290-297.
73. Boittin M et al. Effect de la diacerheine (ART 50®) sur la synthese de la matrice et la secretion de collagenase par des chondrocytes articulaires de lapin en culture. *Rev Rhum* 1993; 60(6 bis): 68-76. Citováno dle 8.
74. Lequesne M. Effect of diacehein (ART 50®) in patients with hip and knee osteoarthritis. *Rev Rheum* 1998; 48/17: 31-35.
75. Nguyen M et al. Diacerhein in the osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 529-536.
76. Marcalongo R, Fioravanti A, Adam S. Efficacy and tolerability of diacerhein in the tretment of osteoarthritis. *Current Therap Res* 1988; 43: 878-887.

77. Dougados M et al. Evaluation of the structural (radiological) effect of diacerhein in the osteoarthritis of the hip. A 3-year, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 7(Suppl 1): A31.
78. Lequesne M et al. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 50-58.
79. Henrotin YE et al. Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes. *J Rheumatol* 2003; 30: 1825-1834.
80. Ammon HP et al. Mechanism of antiinflammatory actions of curcumine and boswellic acids. *J Ethnopharmacol* 1993; 38: 1139.
81. Sander O, Herborn G, Rau R. Is H15 (resin extract of *Boswellia serrata*, "incense") a useful supplement to established drug therapy of chronic polyarthritis? Results of a double-blind pilot study. *Z Rheumatol* 1998; 57: 11-16.
82. Etzel R. Special extract of *Boswellia serrata* (H 15) in the treatment of rheumatoid arthritis. *Phytomedicine* 1996; 3: 91-94.
83. Kimmatkar N et al. Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee: a randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine* 2003; 10: 3-7.
84. Gupta I et al. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with bronchial asthma: results of a double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical study. *Eur J Med Res* 1998; 3: 511-514.
85. Gupta I et al. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with ulcerative colitis. *Eur J Med Res* 1997; 2: 37-43.
86. Gupta I et al. Effects of gum resin of *Boswellia serrata* in patients with chronic colitis. *Planta Med* 2001; 67: 391-395.

87. Valíček P, Kokoška L, Holubová K. léčivé rostliny třetího tisíciletí. Benešov: Start 2001: 15-16.
88. Piscoya J et al. Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw in osteoarthritis of the knee: mechanisms of action of the species *Uncaria guianensis*. *Inflamm Res* 2001; 50: 442-448.
89. Mur E et al. Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 678-681.
90. Chrubasik S et al. Physicochemical properties of harpagoside and its in vitro release from *Harpagophytum procumbens* extract tablets. *Phytomedicine* 2000; 6: 469-473.
91. Jang MH et al. *Harpagophytum procumbens* suppresses lipopolysaccharide-stimulated expressions of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in fibroblast cell line L929. *J Pharmacol Sci* 2003; 93: 367-371.
92. Chantre P et al. Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine* 2000; 7: 177-184.
93. Chrubasik S et al. Comparison of outcome measures during treatment with the proprietary *Harpagophytum* extract doloteffin in patients with pain in the lower back, knee or hip. *Phytomedicine* 2002; 9: 181-194.
94. Gagnier JJ, Chrubasik S, Manheimer E. *Harpagophytum procumbens* for osteoarthritis and low back pain: a systematic review. *BMC Complement Altern Med* 2004; 4: 13.
95. Endoh T et al. A CysB-regulated and s54-dependent regulator, SfnR, is essential for dimethyl sulfone metabolism of *Pseudomonas putida* strain DS1. *Microbiology* 2003; 149(Pt 4): 991-1000.

96. Endoh T et al. Characterization and identification of genes essential for dimethyl sulfide utilization in *Pseudomonas putida* strain DS1. *Appl Microbiol Biotechnol* 2003; 62(1): 83-91.
97. Borodina E et al. Enzymes of dimethylsulfone metabolism and the phylogenetic characterization of the facultative methylotrophs *Arthrobacter sulfonivorans* sp. nov., *Arthrobacter methylotrophus* sp. nov., and *Hyphomicrobium sulfonivorans* sp. nov. *Arch Microbiol* 2002;177(2): 173-183.
98. Leustek T, Saito K. Sulfate transport and assimilation in plants. *Plant Physiol* 1999; 120(3): 637-644.
99. Leustek T. Sulfate metabolism. *The Arabidopsis Book*. American Society of Plant Biologists, 2002. <http://www.bioone.org>
100. Vodrážka Z. *Biochemie*. Praha: Academia, 1992(2): 103, 128.
101. Richmond VL. Incorporation of methylsulfonylmethane sulfur into guinea pig serum proteins. *Life Sci* 1986; 39(3): 263-268.
102. Leustek T. *Sulfate Metabolism*. Rutgers University New Jersey, USA, 2002. <http://aesop.rutgers.edu>
103. Beilke MA, Collins-Lech C, Sohnle PG. Effects of dimethyl sulfoxide on the oxidative function of human neutrophils. *J Lab Clin Med* 1987; 110: 91-96.
104. Layman DL. Growth inhibitory effects of dimethyl sulfoxide and dimethyl sulfone on vascular smooth muscle and endothelial cells in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol* 1987; 23(6): 422-428.
105. Ebisuzaki K. Aspirin and methylsulfonylmethane (MSM): a search for common mechanisms, with implications for cancer prevention. *Anticancer Res* 2003; 23: 453-458.

106. Lawrence RM. LIGNISUL MSM in the Treatment of acute athletic injuries. U.C.L.A. 2001. <http://www.proenzi.cz>
107. Lawrence RM. Methyl-sulfonyl-methane (M.S.M.): a double blind study of its use in degenerative arthritis. U.C.L.A. 2001. <http://www.proenzi.cz>
108. Nováková E, Šnejdarová I. Vliv podávání Proenzi MSM+Glukosamin sulfát na klinický průběh osteoartrózy. Rok neuveden. <http://www.proenzi.cz>
109. Usha PR, Naidu MUR. Randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study of oral glucosamine, methylsulfonylmethane and their combinations. Clin Drug Invest 2004; 24: 353-363.
110. Barrager E et al. A multicentered, open-label trial on the safety and efficacy of methylsulfonylmethane in the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Altern Complement Med 2002; 8(2): 167-173.
111. Cecil KM et al. Methylsulfonylmethane observed by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in a 5-year-old child with developmental disorder: effects of dietary supplementation. J Comput Assist Tomogr 2002; 26(5): 818-820.
112. Horvath K et al. Toxicity of methylsulfonylmethane in rats. Food Chem Toxicol 2002; 40(10): 1459-1462.
113. Jacob SW, Appleton J. MSM – The Definitive Guide. A Comprehensive Review of the Science and Therapeutics of Methylsulfonylmethane. Freedom Press, USA 2003.
114. Janicak PG et al. S-adenosylmethionine in depression. A literature review and preliminary report. Ala J Med Sci 1988; 25: 306-313.
115. Gaster B. S-adenosylmethionine (SAME) for treatment of depression. Altern Med Alert 1999; 12: 133-135.

116. Fava M et al. Rapidity of onset of the antidepressant effect of parenteral S-adenosyl-L-methionine. *Psychiatry Res* 1995; 56: 295-297.
117. Bressa GM. S-adenosyl-l-methionine (SAME) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994; 154: 7-14.
118. Bell KM et al. S-adenosylmethionine treatment of depression: a controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1110-1114.
119. Friedel HA, Goa KL, Benfield P. S-adenosyl-L-methionine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism. *Drugs* 1989; 38: 389-416.
120. Delle Chiaie R, Pancheri P, Scapicchio P. Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulfonate (SAME) in the treatment of major depression: comparison with imipramine in multicenter studies. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1172S-1176S.
121. Bradley JD et al. A randomized, double blind, placebo controlled trial of intravenous loading with S-adenosylmethionine (SAM) followed by oral SAM therapy in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 905-911.
122. Domljan Z et al. A double-blind trial of ademetionine vs naproxen in activated gonarthrosis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27: 329-333.
123. Konig B. A long-term (two years) clinical trial with S-adenosylmethionine for the treatment of osteoarthritis. *Am J Med* 1987; 83: 78-80.
124. Berger R, Nowak H. A new medical approach to the treatment of osteoarthritis. Report of an open phase IV study with ademetionine (Gumbaral). *Am J Med* 1987; 83: 84-88.

125. Muller-Fassbender H. Double-blind clinical trial of S-adenosylmethionine versus ibuprofen in the treatment of osteoarthritis. *Am J Med* 1987; 83: 81-83.
126. Vetter G. Double-blind comparative clinical trial with S-adenosylmethionine and indomethacin in the treatment of osteoarthritis. *Am J Med* 1987; 83: 78-80.
127. Maccagno A et al. Double-blind controlled clinical trial of oral S-adenosylmethionine versus piroxicam in knee osteoarthritis. *Am J Med* 1987; 83: 72-77.
128. Caruso I, Pietrogrande V. Italian double-blind, multicenter study comparing S-adenosylmethionine, naproxen, and placebo in the treatment of degenerative joint disease. *Am J Med* 1987; 83: 66-71.
129. Di Padova C. S-adenosylmethionine in the treatment of osteoarthritis. Review of the clinical studies. *Am J Med* 1987; 83: 60-65.
130. Glorioso S et al. Double-blind, multicentre study of the activity of S-adenosylmethionine in hip and knee osteoarthritis. *Int J Clin Pharmacol Res* 1985; 5: 39-49.
131. Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside-molecular basis of a pleiotrophic molecule. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1151S-1157S.