

Znaczenie siarczanu chondroityny w objawowym leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów

Chondroitin sulfate in symptomatic treatment of osteoarthritis

AUTOR

prof. dr hab. n. med. Małgorzata Wiśłowska

Klinika i Poliklinika Reumatologii

Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji

ul. Spartańska 1, Warszawa

AUTOR DO KORESPONDENCJI

klinika.reumatologii@spartanska.pl

STRESZCZENIE

Choroba zwyrodnieniowa stawów (OA) jest przewlekłą artropatią zwyrodnieniową, która wiąże się z bólem, niepełnosprawnością i pogorszeniem jakości życia związanej ze zdrowiem. OA najczęściej dotyczy stawów kolanowych, biodrowych, rąk i kręgosłupa. Siarczan chondroityny (CS) redukuje ból i poprawia funkcję u chorych z OA. CS jest bezpiecznym i skutecznym leczeniem OA i prawie nie wykazuje efektów ubocznych. Wśród leków zmniejszających ból zajmuje wysoką pozycję, ponieważ w przeciwieństwie do szeroko stosowanych niesterydowych leków przeciwzapalnych (NSLPZ) nie wykazuje działań niepożądanych, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego, co powoduje zmniejszenie przyjmowania NSLPZ i ich efekty uboczne. U osób starszych, ze względu na ryzyko występowania oprócz OA również innych chorób współistniejących, bardzo istotne są przy wyborze leczenia bezpieczeństwo terapii oraz brak ryzyka ewentualnych interakcji lekowych. Należy również podkreślić, że znaczenie ma jakość wysoko oczyszczonego siarczanu chondroityny (hpCS) jako warunek bezpiecznych i skutecznych preparatów. EULAR i ESCO rekomendują hpCS do leczenia objawowego choroby zwyrodnieniowej.

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative arthropathy, which is associated with pain, functional disability and impairment of health related quality of life. OA most commonly affects the joints in the knee, hip, hands and spine. Chondroitin sulfate (CS) reduces pain and improve function in patients with OA. CS is an effective and safe treatment of OA and has almost no side effects. CS show better gastrointestinal tolerance if compared with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), so treatment with CS reduces the use of NSAIDs and their side effects. In the elderly patients due to comorbidities, CS is important therapeutic choice because of the safety of therapy and the lack of risk of possible drug interactions. It is also important to point out that the quality of highly purified chondroitin sulfate (hpCS) is the prerequisite for safe and effective preparations. EULAR and ESCO recommend the hpCS for the symptomatic treatment of OA.

SŁOWA KLUCZOWE

- choroba zwyrodnieniowa stawów
- siarczan chondroityny
- ból
- niepełnosprawność
- jakość życia

KEYWORDS

- osteoarthritis
- chondroitin sulfate
- pain
- disability
- quality of life

Choroba zwyrodnieniowa stawów (osteoarthritis – OA) jest przewlekłą artropatią zwyrodnieniową, która wiąże się z bólem, niepełnosprawnością i pogorszeniem jakości życia związanej ze zdrowiem. OA najczęściej dotyczy stawów kolanowych, biodrowych, rąk i kręgosłupa. Dotychczasowe metody leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów opisane w licznych rekomendacjach [1–6] polegają głównie na stosowaniu zabiegów rehabilitacyjnych, zaopatrzenia ortopedycznego, leków przeciwbólowych, niesterydowych leków przeciwzapalnych oraz w zejściowym etapie tej choroby leczeniu operacyjnemu, polegającym na zastąpieniu uszkodzonego stawu przez sztuczny, tzw. alloplastykę.

Choroba zwyrodnieniowa stawów dotykająca ponad 250 milionów ludzi na świecie, powodując ból oraz niepełnosprawność, znacznie pogarsza jakość życia chorych, zwłaszcza osób starszych, których lawinowo przybywa w krajach rozwiniętych. Z powodu dużej częstości występowania, wysokich kosztów społecznych oraz ekonomicznych obecnie jest czwartą przyczyną niepełnosprawności.

Wśród leków zmniejszających ból wysoką pozycję zajmuje siarczan chondroityny, ponieważ w przeciwieństwie do szeroko stosowanych niesterydowych leków przeciwzapalnych (NSLPZ) nie wykazuje działań niepożądanych, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego, nerek czy układu sercowo-naczyniowego. U osób starszych, ze względu na ryzyko występowania oprócz choroby zwyrodnieniowej stawów innych chorób współistniejących, bardzo istotne jest przy wyborze leczenia bezpieczeństwo terapii oraz brak ryzyka ewentualnych interakcji lekowych.

Naturalny siarczan chondroityny (CS) ma masę cząsteczkową 50–100 kDa. Siarczan chondroityny, jako naturalny składnik macierzy zewnątrzkomórkowej, jest siarczanowanym glikozaminoglikanem (GAG), złożonym z długiego nierozgałęzionego łańcucha polisacharydowego z powtarzającą się strukturą disacharydową N-acetylogalaktozaminy i kwasu glukuronowego. Chemicznie monomer siarczanu chondroityny jest cząsteczką disacharydową złożoną z N-acetylogalaktozaminy i kwasu glukuronowego. Grupa siarczanowa w CS może być połączona z galaktozaminą

w dwóch pozycjach: -4 lub 6, co wyjaśnia istnienie dwóch izomerów.

Siarczan chondroityny jest to heteropolisacharyd, w którym reszty siarczanowe połączone są kowalencyjnie z kwasem glukuronowym i N-acetylogalaktozaminą. Znajduje się w tkance łącznej, zwłaszcza w chrząstkach, skórze, naczyniach krwionośnych, ścięgnach i więzadłach, oraz w macierzy pozakomórkowej [7]. CS odpowiada za wiele ważnych właściwości biomechanicznych chrząstki, takich jak odporność i elastyczność. Za sprawą wysokiej zawartości w agregacie w głównej mierze umożliwia chrząstce wytrzymanie naprężeń ciśnieniowych w różnych warunkach obciążenia. Działanie przeciwzapalne siarczanu chondroityny polega prawdopodobnie na hamowaniu aktywności NF- κ B oraz pobudzeniu syntezy kwasu hialuronowego o wysokiej masie cząsteczkowej oraz kolagenu II [7].

Podczas reakcji zapalnych aktywacja receptorów błonowych powoduje fosforylację kinaz białkowych aktywowanych mitogenami oraz czynnika jądrowego κ B (NF- κ B). Wiązanie NF- κ B z promotorem docelowych genów wzmacnia ekspresję cytokin prozapalnych, indukowanej syntazy tlenku azotu-2 (NOS-2), cyklooksygenazy 2 (COX-2), fosfolipazy A2 (PLA2) i metaloproteaz macierzy, białek, które przyczyniają się do uszkodzenia tkanek i reakcji zapalnej. Aktywacja NF- κ B odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi zapalnej, a zatem w patogenezie wielu chorób.

Bassel i wsp. [8] odkryli, że w chondrocytach wysoko oczyszczony siarczan chondroityny (hpCS) antagonizuje indukowaną przez interleukinę-1 (IL-1) fosforylację kinazy białkowej p38, aktywowanej mitogenem (p38MAPK) i regulowanej sygnałem kinazy $\frac{1}{2}$ (Erk $\frac{1}{2}$), i zmniejsza translokację do jądra komórkowego NF- κ B, co w konsekwencji ogranicza powstawanie cytokin prozapalnych, IL-1 i TNF oraz enzymów prozapalnych, takich jak PLA2, COX-2 i NOS-2. Wykazano również, że CS może oddziaływać na receptor Toll-podobny (TLR)-4, hamując cytokiny zapalne, czynnik martwicy nowotworu (TNF), czynnik związany z receptorem (TRAF)-6, poprzez hamowanie aktywacji NF- κ B [9]. Istnieją mocne dowody na to, że translokacja do jądra komórkowego NF- κ B ma kluczowy wpływ na powstawanie zapalenia błony maziowej [10].

Mechanizm działania CS wyjaśnia jej korzystny wpływ na chrząstkę, błonę maziową i kość podchrzęstną. *In vivo*, hpCS podana p.o. zapobiega translokacji NF-κB w wątrobie, co sugeruje, że może ona wywoływać działanie przeciwzapalne w wielu tkankach poza stawami. Na tej podstawie Ronca i wsp. [11] oraz Cohen i wsp. [12] podali, że hpCS może być korzystna również w innych chorobach zapalnych, takich jak łuszczyca i miażdżyca. Jomphe i wsp. [13] zaobserwowali, że korzystne efekty hpCS u pacjentów z OA wynikają częściowo z jej działania przeciwzapalnego i immunomodulującego, jak zmniejszenie translokacji NF-κB, a także zmniejszenia syntezy prozapalnych cytokin IL-1 i TNF oraz aktywności NOS-2 i COX-2. Inne pozytywne działania hpCS to zwiększenie syntezy proteoglikanów (PG) chrząstki stawowej, zmniejszenie apoptozy chondrocytów oraz zmniejszenie syntezy i/lub aktywności MMPs [14–19]. CS zmniejsza objawy zapalenia błony maziowej zarówno w modelach zwierzęcych, jak i u ludzi. U myszy DBA/1J z zapaleniem stawów wywołanym kolagenem typu II, leczonych przez 9 tygodni różnymi dawkami CS, częściowo zapobiegano naciekom komórek zapalnych, tworzeniu ziarniny i proliferacji komórek błony maziowej, jak również obrzękowi, podając 1000 mg/kg/dzień CS doustnie przez 63 dni [20]. U pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego CS zmniejszył liczbę pacjentów z objawami zapalenia błony maziowej pod koniec 24. tygodnia leczenia [21]. Siarczan chondroityny zmniejsza bóle stawów w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów oraz może wpływać pozytywnie na strukturę stawów u chorych z łagodnej do umiarkowanej OA [1, 2, 5, 22–26].

Spośród licznych towarzystw lekarskich zajmujących się rekomendacjami leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów European League Against Rheumatism (EULAR) oraz European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) rekomendują siarczan chondroityny do objawowego leczenia tej choroby. ESCEO przedstawiła algorytm leczenia w chorobie zwyrodnieniowej stawów kolanowych [1, 2]. Siarczan chondroityny w postaci leków na receptę jest zalecany, obok glukozaminy, jako terapia pierwszego rzutu do prze-

Najwięcej wiarygodnych, randomizowanych badań klinicznych zostało przeprowadzonych dla wołowego siarczanu chondroityny w formie leku na receptę i dawce dobowej 800–1200 mg.

wlekłego stosowania w pierwszym etapie leczenia OA, natomiast paracetamol tylko do doraźnego stosowania, natomiast niesterydowe leki przeciwzapalne w kolejnym etapie leczenia [1, 2, 22]. Leczenie siarczanem chondroityny jest bezpieczne, nie powoduje ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego i innych działań niepożądanych [22]. Natomiast należy podkreślić, że suplementy diety z siarczanem chondroityny dostępne bez recepty, niepodlegające tak ścisłej kontroli jak leki, mogą być zanieczyszczone, nie mają udowodnionej skuteczności w badaniach klinicznych i nie powinny być polecane pacjentom. EULAR w zaleceniach z 2018 roku, dotyczących leczenia choroby zwyrodnieniowej rąk, podaje możliwość zastosowania siarczanu chondroityny w leczeniu objawowym: aby zmniejszyć ból i zwiększyć sprawność stawów rąk. Nie wykazano natomiast wpływu na hamowanie postępu choroby [27, 28]. Podobnie EULAR w zaleceniach z 2003 roku poleca siarczan chondroityny w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych [22, 29]. Siarczan chondroityny jest polecany w pierwszej linii leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych w algorytmie ESCEO do długotrwałej kontroli objawów bólowych [1, 2]. Polecany jest również w zaleceniach EULAR do leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów rąk i stawów kolanowych [27, 29]. Natomiast w zaleceniach OARSI [3] oraz American College of Rheumatology (ACR) siarczan chondroityny nie jest podawany.

Rozbieżności w wynikach badań z zastosowaniem siarczanu chondroityny mogą wynikać z zastosowania siarczanów chondroityny pochodzących z różnych

źródła, posiadających odmienny status rejestracyjnym (lek Rx lub suplement diety) czy wreszcie dawki [1, 2, 30, 31]. Najwięcej wiarygodnych, randomizowanych badań klinicznych zostało przeprowadzonych dla wołowego siarcznanu chondroityny w formie leku na receptę i dawce dobowej 800–1200 mg. Dla tego siarcznanu chondroityny badania kliniczne potwierdzają zmniejszenie bólów stawów oraz wykazują spowolnienie powstawania zmian strukturalnych [1, 2, 22, 23]. Podkreśla się dobrą tolerancję leku i bardzo dobry profil bezpieczeństwa [22, 26, 30].

W badaniach klinicznych oceniono skuteczność siarcznanu chondroityny. Conrozier and Vignon [32] w swoich badaniach nad hpCS w OA stawów biodrowych wykorzystali m.in. VAS, indeks Lequesne'a (LI), zużycie leków przeciwbólowych, sztywność poranną, wybudzenie w nocy. Grupa hpCS wykazała statystycznie istotną poprawę w porównaniu z placebo we wszystkich podstawowych parametrach.

Uebelhart i wsp. [33, 34] u chorych z OA stawów kolanowych przeprowadzili badanie pilotażowe i randomizowane badanie kontrolowane (RCT). W badaniu pilotażowym hpCS powodowała stabilizację przysiódkowego przedziału stawu udowo-piszczelowego (SUP). W badaniu oceniano także osteokalcynę i agrekan w surowicy oraz pirydynolinę w moczu. Parametry ustabilizowały się u pacjentów leczonych hpCS, podczas gdy w grupie placebo pozostały nieprawidłowe. W RCT LI zmniejszył się znacząco o 36% w grupie hpCS po 1. roku, w porównaniu do 23% w grupie placebo ($p = 0,001$). Progresja radiologiczna w 12. miesiącu wykazała istotne zmniejszenie SUP w grupie placebo, podczas gdy w grupie hpCS ($p < 0,05$) nie było zmian [34]. Autorzy podali, że oprócz działania objawowego wpływ hpCS na zmniejszenie zwężenia SUP dostarczył dowodów na właściwości modyfikujące strukturę hpCS w OA stawów kolanowych. Michel i wsp. [35] stwierdzili, że 150 pacjentów otrzymujących placebo wykazywało postępujące zwężenie SUP, ze średnią utratą SUP $0,14 \pm 0,61$ mm po 2 latach ($p = 0,001$). Natomiast 150 pacjentów leczonych hpCS nie wykazało żadnej zmiany w średniej SUP ($0,00 \pm 0,53$ mm; $p = \text{NS}$). Podobną tendencję wykazywało minimalne zwężenie SUP. Różnice między grupami

były istotne dla średniej ($0,14 \pm 0,57$ mm; $p = 0,04$) i minimalnej SUP ($0,12 \pm 0,52$ mm; $p = 0,05$). Badanie wykazało, że hpCS może spowolnić progresję strukturalną OA stawów kolanowych. W prospektywnym badaniu Radrigan i wsp. [36] zaobserwowali w 90. dobie poprawę o 44,4% w zakresie LI ($p < 0,0001$) oraz o 56,8% (po prawej) i 61,7% (po lewej) w zmniejszeniu bólu stawu kolanowego, mierzonym za pomocą VAS. W dniu 180. (90 dni po ostatnim podaniu hpCS) parametry były nadal znacznie lepsze niż na początku badania, a wynik był korzystniejszy u pacjentów < 65 lat i u tych z mniejszymi zmianami radiologicznymi. Z kolei Kohan i wsp. [37] badali wpływ hpCS na progresję choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Grupa hpCS miała zmniejszoną utratę minimalnej SUP w porównaniu z grupą placebo ($-0,07 \pm 0,03$ mm vs. $0,31 \pm 0,04$ mm $p < 0,0001$). Odsetek pacjentów z progresją radiograficzną $> 0,25$ mm był niższy w grupie hpCS niż w grupie placebo [28% vs. 41% ($p < 0,0005$), ze względną redukcją ryzyka o 33% (95% CI 16–46%)]. Ból zmniejszał się szybciej w grupie hpCS niż w grupie placebo ($p < 0,01$).

Möller i wsp. [38] stwierdzili, że po 3 miesiącach hpCS okazała się skuteczniejsza niż placebo w zmniejszaniu bólu ocenianego w VAS (hpCS $-26,9 \pm 24,8$; placebo $14,23 \pm 20,8$ mm, $p < 0,01$); zmniejszaniu LI (hpCS $4,8 \pm 3,4$; placebo $3,3 \pm 3,5$, $p < 0,05$) i ograniczeniu stosowania paracetamolu jako leku doraźnego (hpCS 43%; placebo 64%, $p < 0,05$). W badaniu RCT przeprowadzonym przez Wildi'ego i wsp. [39] grupa hpCS wykazała znacznie mniejsze zmiany podchrzęstne w przedziale bocznym ($p = 0,035$) i kłykcii bocznym kości udowej ($p = 0,044$) po 12 miesiącach leczenia. Monfort [40] skupił się w swoich badaniach na ocenie zapalenia błony maziowej. HpCS, a nie paracetamol, zmniejszał zapalenie błony maziowej i objawy bólowe u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów. Badanie wykazało również zmniejszenie poziomu chemo-kin zapalnych w maziówce i osoczu w grupie hpCS. W RCT Reginster i wsp. [41] zaobserwowali, że hpCS i celekoksyb wykazały istotne zmniejszenie bólu i LI w porównaniu z placebo. Zmniejszenie bólu oceniane przez VAS w 182. dniu leczenia było znacznie większe w grupie hpCS (42,6 mm) i w grupie celekoksybu

HpCS jest skutecznym i bezpiecznym sposobem leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów, którego efekt jest widoczny już po 30 dniach.

(-39,5 mm) niż w grupie placebo (33,3 mm, $p = 0,001$ hpCS, $p = 0,009$ celekoksylu), bez istotnej różnicy między hpCS i celekoksylem. Poprawa LI była większa w hpCS (4,7) i celekoksyle (4,6) niż w grupie placebo (3,7) ($p = 0,023$ dla hpCS; $p = 0,015$ dla celekoksylu). Nie zaobserwowano różnicy między hpCS a celekoksylem. Również drugorzędowe punkty końcowe, jak minimalna klinicznie istotna poprawa (MCII) i ocena objawów akceptowanych przez pacjenta (PASS), wykazały znaczącą poprawę w grupie hpCS i celekoksylu w porównaniu z placebo.

Wang i wsp. [42] stwierdzili u 34 pacjentów leczonych hpCS zmniejszenie bólu i poprawę funkcji ręki, ale bez wpływu na zmiany radiologiczne. Natomiast w RCT Verbruggen i wsp. [43] w grupie chorych z nadżerkową OA rąk leczonych hpCS odnotowali istotny spadek liczby pacjentów z nowymi zmianami nadżerkowymi w stawach rąk. Podobnie w dwóch RCT Rovetta i wsp. [44, 45] zaobserwowali istotną różnicę na korzyść grupy leczonych hpCS + naproksenem w porównaniu z grupą leczoną tylko naproksenem w liczbie stawów rąk z nadżerkami ($p < 0,05$) oraz w ocenie pacjenta ($p < 0,001$) i lekarza ($p < 0,001$). Gabay i wsp. [46] stwierdzili, że w porównaniu z placebo pacjenci leczeni hpCS wykazywali istotny spadek w ogólnej ocenie bólu (różnica punktacji VAS -8,7 mm; $p = 0,016$). Grupa leczonych hpCS wykazała również znaczącą poprawę w sztywności porannej. Pelletiera i wsp. [25] wykazali, że hpCS była lepsza od celekoksylu w redukcji utraty objętości chrząstki mierzonej rezonansem magnetycznym.

Lagnaoui i wsp. [47] we francuskim obserwacyjnym badaniu z udziałem 844 pacjentów, trwającym średnio 227 dni, stwierdzili, że CS może ograniczyć koniecz-

ność stosowania NLPZ i ryzyko z tym związane. Długotrwale stosujący CS mieli istotnie niższe obecne (44,4 vs. 52,5%, $p < 0,05$) i długotrwale zużycie NSLPZ (11,8% vs. 18,5%, $p < 0,05$) oraz leków przeciwbólowych (70,3 vs. 79,3%, $p < 0,01$).

Rubio-Terres i wsp. [48] ocenili, że lecząc OA stawów kolanowych CS zamiast przy pomocy NSLPZ/koksylu unikamy toksyczności NSLPZ/koksylu i wprowadzamy oszczędności z tego powodu. Zmniejsza się łagodna, umiarkowana lub ciężka działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz występowanie choroby niedokrwiennej serca i ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek. Szacuje się, że w Hiszpanii w latach 2020, 2021 i 2022 odpowiednio 519 130, 513 616 i 507 377 pacjentów z OA będzie leczonych NSLPZ/koksylami, a 112 775, 114 963 i 117 262 – CS. Dzięki lepszej tolerancji CS w ciągu 3 lat można by uniknąć 55 098 łagodnych i umiarkowanych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, 3060 ciężkich, 204 incydentów choroby niedokrwiennej serca, 1089 ostrej niewydolności nerek i 733 przewlekłej niewydolności nerek. Po odliczeniu kosztów leków, trzyletnie oszczędności dla służby zdrowia wyniosłyby średnio 21,8 (od 12,7 do 29,5) milionów euro.

Henrotin i in. [49] podaje, że opisano zmiany w strukturze CS oraz zmniejszony stosunek CS-6:CS-4 w płynie maziowym i chrząstce pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów. Zaproponowano podać CS jako interwencję terapeutyczną w uszkodzeniu chrząstki i budulec do syntezy nowego składnika macierzy, ponieważ zwiększenie stężenia CS może działać na korzyść regeneracji macierzy i wyjaśniać jej korzystne działania. Jednak skuteczność tej interwencji terapeutycznej jest przedmiotem dyskusji. CS jest najczęściej podawana doustnie w dawkach od 800 do 1200 mg/dzień i szybko wchłaniana przez przewód pokarmowy. Zaabsorbowana CS dociera do krwi jako 10% CS i 90% zdepolimeryzowanych pochodnych o niskiej masie cząsteczkowej. Biodostępność CS waha się od 10% do 20% po podaniu doustnym. Kolejną cechą jest jego zdolność do gromadzenia się w tkance stawowej. CS jest lekiem wolno działającym, co powoduje powolny początek działania z maksymal-

nym efektem osiąganym po kilku miesiącach. Lek ten nie jest metabolizowany przez cytochrom P450. Przemawia to na korzyść bardzo niskiego ryzyka interakcji z innymi lekami.

Dodatkowo, w ostatnim czasie zwraca się uwagę na korzyści pozastawowe ze stosowania CS. W badaniu z 2021 roku Mazzucchelli i wsp. [50] udowodnili, że CS wykazuje kardioprotektywny efekt. W badaniu oceniono liczbę przeżytych zawałów serca w okresie 2002–2015 w Hiszpanii. Badanie objęło 23 585 przypadki zawałów serca i 117 405 osób w grupie kontrolnej, w tym 89 pacjentów z zawałem serca (0,38%) i 757 pacjentów z grupy kontrolnej (0,64%) aktualnie zażywających CS. Skorygowany iloraz ryzyka [*adjusted odds ratios* (AOR)] wystąpienia zawału serca u osób stosujących CS wyniósł 0,57 (95% CI: 0,46–0,72). Zmniejszone ryzyko wśród leczonych CS zaobserwowano

zarówno u przyjmujących krótko CS (< 365 dni, AOR = 0,58; 95% CI: 0,45–0,75), jak i długotrwale (> 364 dni, AOR = 0,56; 95% CI: 0,36–0,87).

Reginster i Veronese [51] na podstawie przeglądu literatury potwierdzają, że hpCS jest skutecznym i bezpiecznym sposobem leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów, którego efekt jest widoczny już po 30 dniach; ponadto jego korzystne działanie jest przedłużone, utrzymując się przez co najmniej 3 miesiące po odstawieniu leku. Analizy raportów bezpieczeństwa potwierdzają, że CS jest bezpieczny w stosowaniu i prawie nie ma skutków ubocznych, a w szczególności wykazuje lepszą tolerancję żołądkowo-jelitową w porównaniu z NSLPZ. Co więcej, strategia terapeutyczna okazała się opłacalna: leczenie CS zmniejszyło stosowanie NSLPZ i ich skutki uboczne. ■

PIŚMIENNICTWO:

1. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P., et al., An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). „Semin Arthritis Rheum” 2014; 44: 253–263.
2. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P., et al., A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting. „Semin Arthritis Rheum” 2016; 45: S3–S11.
3. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., et al., OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. „Osteoarthritis Cartilage” 2014; 22: 363–388.
4. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W., et al., OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. „Osteoarthritis Cartilage” 2010; 18: 476–499.
5. Bruyere O., Burlet N., Delmas P.D., Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. „BMC Musculoskeletal Disord” 2008; 9: 165.
6. Kongtharvonskul J., Anothaisintawee T., McEvoy M., et al., Efficacy and safety of glucosamine, diacerlin, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis. „Eur J Med Res” 2015 Mar 13; 20: 24.
7. Bishnoi M., Jain A., Hurkat P., et al., Chondroitin sulfate: a focus on osteoarthritis. „Glycoconj J” 2016; 33: 693–705.
8. Bassleer C.T., Combal J.P.A., Bougaret S., et al., Effects of chondroitin sulfate and interleukin-1 β on human articular chondrocytes cultivated in clusters. „Osteoarthritis Cartilage” 1998; 6: 196–204.
9. Campo G.M., Avenoso A., Campo S. et al., Glycosaminoglycans reduces inflammatory response by modulating toll-like receptor-4 in LPS-stimulated chondrocytes. „Arch Biochem Biophys” 2009; 491: 7–15.
10. Vallieres M., du Souich P. Modulation of inflammation by chondroitin sulfate. „Osteoarthritis Cartilage” 2010; 18: S1–S6.
11. Ronca F., Palmieri L., Panicucci P. et al., Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. „Osteoarthritis Cartilage” 1998; 6: 14–21.
12. Cohen A.D., Bonneh D.Y., Reuveni H., et al., Drug exposure and psoriasis vulgaris: case-control and case-crossover studies. „Acta Derm Venereol” 2005; 85: 299–303.
13. Jomphe C., Gabriac M., Hale T.M., et al., Chondroitin sulfate inhibits the nuclear translocation of nuclear factor- κ B in interleukin-1 β -stimulated chondrocytes. „Basic Clin Pharmacol Toxicol” 2008; 102: 59–65.
14. Reveliere D., Mentz F., Nterle-Beral H., et al., Protective effect on chondroitin 4 and 6 sulfate on apoptosis of rabbit articular chondrocytes: preliminary results. „Litera Rheumatologica” 1998; 24: 15–20.
15. Uebelhard D., Thonar E.J., Zhang J., et al., Protective effect of exogenous chondroitin 4,6 in the acute degradation of articular cartilage in the rabbit. „Osteoarthritis Cartilage” 1998; 6: 6–13.
16. Monfort J., Nacher M., Montell E., et al., Chondroitin sulfate and hyaluronic acid (500–730 kDa) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. „Drugs Exp Clin Res” 2005; XXXI; 71–76.
17. Monfort J., Pelletier J.P., Garcia-Giralt N., et al., Biochemical basis of the effect of chondroitin sulphate on osteoarthritis articular tissues. „Ann Rheum Dis” 2008; 67: 735–740.
18. Nerrucci F., Fioravanti A., Cicero M.R., et al., Effects on chondroitin sulfate and interleukin-1 β on human chondrocyte cultures exposed to pressurization: a biochemical and morphological study. „J Osteoarthritis Res Soc Int” 2000; 8: 279–287.

19. Du Souich P., Garcia A.G., Verges J., et al., Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. „J Cell Mol Med” 2009; 13: 1451–1463.
20. Omata T., Itokazu Y., Inoue N., Segawa Y., Effects of chondroitin sulfate-C on articular cartilage destruction in murine collagen-induced arthritis. „Arzneimittelforschung” 2000; 50: 148–153.
21. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al., Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. „N Engl J Med” 2006; 354: 795–808.
22. Uebelhard D., Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis. „Osteoarthritis Cartilage” 2008; 16: S19–S21.
23. Henrotin Y., Marty M., Mobasheri A., What is a current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? „Maturitas” 2014; 78: 184–187.
24. Hochberg M.C., Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. „Osteoarthritis Cartilage” 2010; 18: S28–S31.
25. Pelletier J.P., Raynaud J.P., Beaulieu A.D., et al., Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. „Arthritis Res Ther” 2016; 18: 256.
26. Monfort J., Mertel-Pelletier J., Pelletier J.P., Chondroitin sulfate for symptomatic osteoarthritis: critical appraisal of meta-analyses. „Curr Med Res Opin” 2008; 24: 1303–1308.
27. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J., et al., 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. „Ann Rheum Dis” 2019; 78: 16–24.
28. Gonczer G., Tuchocka-Kaczmarek A., Leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów rąk według zaleceń European League Against Rheumatism 2018. „Med Prakt” 2019; 2: 44–50.
29. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., et al., EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). „Ann Rheum Dis” 2003; 62: 1145–1155.
30. Kucharz E.J., Szanto S., Goycheva M.I., et al., Endorsement by Central European experts of the revised ESCO algorithm for the management of knee osteoarthritis. „Rheumatology Int” 2019; 39: 1117–1123.
31. Volpi N., Quality of different chondroitin sulfate preparations in relations to their therapeutic activity. „Pharm Pharmacol” 2009; 61: 1271–1280.
32. Conrozier T., Vignon E., Effet du sulfate de chondroïtine dans le traitement de l'arthrose de la hanche. Etude en double aveugle contre placebo. „Littera Rheum” 1992; 14: 69–75.
33. Uebelhard D., Thonnar E.J., Delmas P.D., et al., Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. „Osteoarthritis Cartil” 1998; 6: 39–46.
34. Uebelhard D., Malaise M., Marcolongo R., et al., Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. „Osteoarthritis Cartil” 2004; 12: 269–276.
35. Michel B.A., Stucki G., Frey D., et al., Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. „Arthritis Rheum” 2005; 52: 779–786.
36. Radrigan F., Gutierrez M., Neira O., et al., Estudio de la Eficacia del Condroitin 4 y 6 Sulfato en los Sintomas de la Artrosis de Rodilla. „Reumatologia” 2007; 23: 33–41.
37. Kohan A., Uebelhard D., De Vathaire F., et al., Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. „Arthritis Rheum” 2009; 60: 524–533.
38. Möller I., Perez M., Monfort J., et al., Effectiveness of chondroitin sulphate in patient with concomitant knee osteoarthritis and psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. „Osteoarthritis Cartil” 2010; 18: S32–S40.
39. Wildi L.M., Raynaud J.P., Martel-Pelletier J., et al., Chondroitin sulfate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. „Ann Rheum Dis” 2011; 70: 982–987.
40. Monfort J., Escudero P., Orellana C., et al., Chondroitin sulfate decreases chemokine levels and synovitis in knee osteoarthritis patients. „Arthritis Rheum” 2012; 64: 1101.
41. Reginster J.Y., Dudler J., Blicharski T., et al., Pharmaceutical-grade chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus Celecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). „Ann Rheum Dis” 2017; 76: 1537–1543.
42. Wang F.C., Collignon L., Reginster J.Y., et al., Effet de la prise orale de Chondroïtine sulfate dans l'arthrose d'Heberden et de Bouchard. „Littera Rheumatologica” 1992; 14: 875–890.
43. Verbruggen G., Goemaere S., Veys E.M., Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. „Osteoarthritis Cartil” 1998; 6: 37–38.
44. Rovetta G., Monteforte P., Molfetta G., et al., Chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hands. „Int J Tissue React” 2002; 24: 29–32.
45. Rovetta G., Monteforte P., Molfetta G., et al., A two-year study of chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hands: behavior of erosions, osteophytes, pain and hand dysfunction. „Drugs Exp Clin Res.” 2004; 30: 11–16.
46. Gabay C., Medinger-Sadowski C., Gascon D., et al., Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hands osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. „Arthritis Rheum” 2011; 63: 3383–3391.
47. Lagnaoui R., Baumevielle M., Begaut B., et al., Less use of NSAIDs in long-term than in recent chondroitin sulphate users in osteoarthritis: a pharmacy-based observational study in France. „Therapie” 2006; 61: 341–346.
48. Rubio-Terres C., Pineda M.B., Herrero M., et al., Analysis of the Health and Budgetary Impact of chondroitin sulfate prescription in the treatment of knee osteoarthritis compared to NSAIDs and COXIBs. „ClinicoEconomics and Outcomes Research” 2020; 12: 505–514.
49. Henrotin Y., Mathy M., Sanchez C., Lambert C., Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. „Ther Adv Musculoskel Dis” 2010; 21: 335–348.
50. Mazzucchelli R., Rodriguez-Martin S., Garcia-Vadillo A., et al., Risk of acute myocardial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study. „Plos One” July 12, 2021 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253932>.
51. Reginster J.Y., Veronese N., Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. „Aging Clinical and Experimental Research” 2021; 33: 37–47.