

# Az ízületi funkció javításának oki terápiás lehetőségei a kopásos ízületi betegségeekben

Sándor Edith dr.

Pharma Nord Kft. Budapest

**Összefoglalás:** Az arthrosis terápiájában az utóbbi években nagy előrelépés történt. Különösen a SYSADOA (symptomatic slow acting drug for osteoarthritis) szerek, mint amilyen a glukozamin-szulfát és a kondroitin-szulfát viszonylag kevés mellékhatás mellett, biztonságosan alkalmazhatók az arthrosis főleg enyhe és középsúlyos formáiban. Ezt tudományos közlemények, és a mindennapi gyakorlat egyaránt igazolják. Az arthrosis komplex terápiájában immár az EULAR ajánlások alapján is a chondroprotektív szerek létjogosultságot nyertek.

## THE OPTIONS FOR CAUSAL THERAPY TO IMPROVE ARTICULAR FUNCTION IN DEGENERATIVE JOINT DISEASE

*In recent years, substantial progress has been made in the therapy of osteoarthritis. SYSADOA (symptomatic slow acting drug for osteoarthritis) in particular, including glucosamine sulfate and chondroitin sulfate, can be administered safely and at the cost of relatively few adverse effects in mild-to-moderate disease forms, primarily. This is confirmed both by scientific papers and by experience from everyday practice. Moreover, the recommendations of the EULAR have provided further justification for the use of chondroprotective agents in the complex therapy of osteoarthritis.*

Az arthrosis különböző etiológiájú, ízületeket érintő megbetegedés, amelynek patológiája és klinikai kimenetele azonban igencsak hasonló (*Bálint*). Krónikus betegség, amely az ízület minden alkotó elemét érinti, nem csak a porcot, hanem az ízületi folyadékot, ízületi belhártyát, subchondrális csontot és az ízületet körülvevő lágyrészeket is.

## AZ ARTHROSIS PATOGENEZISE

A primer, vagy idiopatiás arthrosis okát nem ismerjük. Szekunder arthrosishoz vezethetnek pl. sérülések, az ízület tartós túlterhelése, gyulladások, fejlődési rendellenesség, diszpláziák, valamint anyagcsere és hormonális betegségek (pl. hypothyreosis, hemochromatosis stb.) is (*Bálint*). A betegséget kiváltó endogén tényezőkről kevesebbet tudunk, de legalább olyan jelentős és inkább ismert az exogén tényezők szerepe, úgymint az ízületek fokozott megterhelésével járó foglalkozás, a túlzott igénybevétel, leginkább és legtöbbször a jelentős súlyfelesleg, az elhízás, a dohányzás és a szervezet C-vitamin

hiánya, valamint az ízület instabilitását kiváltó állapotok, mint genu varum valgum.

Fentiekből adódóan az arthrosist ma multifaktoriális eredetű, szerteágazó tünetcsoport által jellemzett betegségnek definiáljuk, melynek gyakorisága az életkor előrehaladtával egyre növekszik, előfordulását 55 éves kor felett 10-15%-ra becsülik (*Ortutay*). Inkább a nőkre jellemző, előfordulásában 3:1 az arány a nők javára.

## JELLEMZŐ PANASZOK ÉS TÜNETEK

Az arthrosis lassan, alattomosan kialakuló betegség, melynek első tüneteire nem mindig figyel fel a páciens. Jellemző tünet a terhelésre, főleg hosszabb üldögélés után, vagy reggel, felkeléskor jelentkező ún. „indítási” fájdalom, melyet követően az ízület fokozatosan bejáródik és megszűnik a kellemetlen tünet. Amennyiben a fájdalom állandósul, ez az arthrosist gyakran kísérő gyulladásos folyamatra hívja fel a figyelmet („osteoarthritis”). Ebben az esetben az ízület környékének duzzanata, oedema-ja is megfigyelhető. Az ízületi duzzanat synovitis következménye. Amennyiben az érintett ízület csontvégeinek deformitása is megjelenik, az ízület instabillá

válik, mozgáskorlátozott lesz, főleg a flexio végpontja csökken. Jellegzetes tünet lehet még a crepitáció az érintett ízületben.

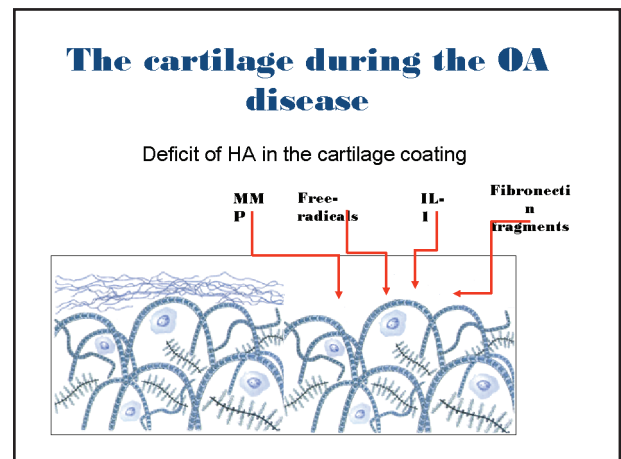
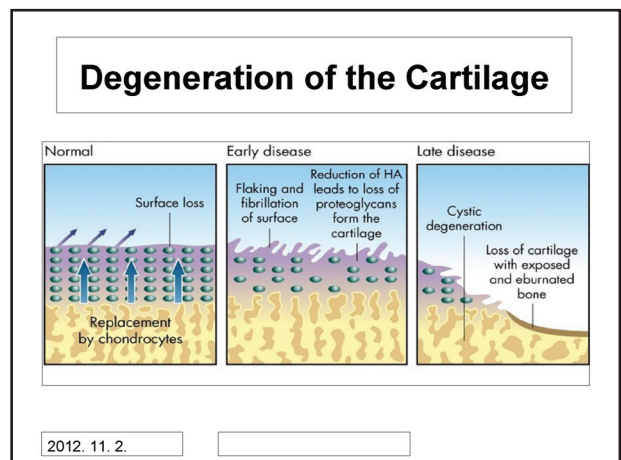
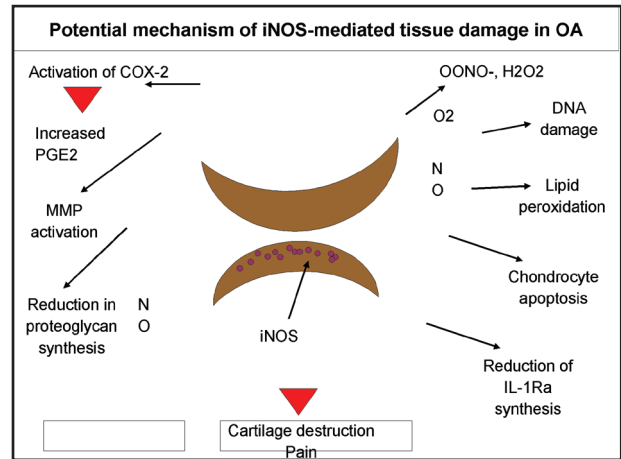
## AZ ARTHROSIS DIAGNOSZTIKÁJA

A klinikai tünetekkel ellentétben a laboratóriumi diagnosztikus lehetőségek arthrosisban nagyon szegényesek, illetve nem tartoznak a napi gyakorlatban kivitelezhető rutinvizsgálatok közé. Kifejezett gyulladásos esetekben azonban nem specifikus módon emelkedtek a szérumban az akut fázis fehérjék u.mint: CRP, haptoglobin, ferritin, alfa-2-globulin. (Géher)

Az arthrosis diagnosztikájában a képalkotó eljárások sokkal inkább segítségünkre vannak. A diagnosis alapja a hagyományos röntgen vizsgálat (kétirányú felvétel) amit az esetek nagy részében felesleges más képalkotó módszerekkel kiegészíteni. (Forgács). A tipikus arthrosisos elváltozások: az ízületi rés beszűkülése, a subchondrális sclerosis és cysták, valamint az ízület alkotó csontvégeken peremszéli felrakódások (osteophyták) kialakulása figyelhető meg. Ma már elterjedt az ultrahangvizsgálat is amely, különösen a korai stádiumban lehet segítségünkre. Költségeesebb az MRI vizsgálat, amely több és pontosabb információt szolgáltat az ízület lágyrész struktúráiról is. Arthroszkópia során direkt módon vizsgálhatjuk a porc felszín állapotát, azonban invazív volta miatt ez nem rutin diagnosztikus eljárás.

## GENETIKAI TÉNYEZŐK SZEREPE AZ ARTHROSIS KIALAKULÁSÁBAN

A genetikai okok vizsgálata az utóbbi évek kutatásaiban kapott nagyobb szerepet. Egyiptéjú ikreken végzett, valamint a populációs vizsgálatok is bizonyítani látszanak az öröklődés szerepét az arthrosis kialakulásában 50-65%-ra tehető és ebben az egyes géneknek, de a poligenetikus öröklődésnek még inkább szerepe lehet. A 2. típusú kollagént kódoló gén a COL2A1 mutációi alakulhatnak ki. A kollagén 9-et és kollagén 11-et kódoló COL9A1, A2, COL11A1, A12 gének mutáció valószínűsíthetők. Emellett a porc felépítésében és funkcióiban fontos szerepet játszó aggrecan (AGC1), a porckötő protein (CTRL-1) a növekedési faktor (TGF 1) génjeinek mutációja is lehetséges tényező. Az ún. „small leucin rich proteinek” (SLRP) a kollagénrostokat befolyásolják, amelyek megkötik a növekedési faktorokat ezáltal jelentősen befolyásolják a porc fejlődését és növekedését. A matrilin fehérjecsald viszont a porc alapállományának a proteoglikánnak a szerkezetét modulálja. (Bateman). Újabb kutatásokban a szignál transzdukcióban szereplő anyagokat kódoló gének kerültek az érdeklődés homlokterébe, melyek a chondrocyták érése és az aggrecan képzésre vannak hatással.



K. Pavelka: „Ethiopathogenesis of osteoarthritis and potential therapeutic targets” c. Budapesten elhangzott előadása alapján

## A PORCSEJTEK VÁLTOZÁSA

Az arthrosishoz vezető folyamatok az ízületi porcszövetben kezdődnek. Megváltozik a porcsejtek által termelt extracelluláris matrix összetétele, a kezdeti túlprodukción

követően csökken a 2. típusú kollagén mennyisége, melynek következtében a porcsejtek kevesebb vizet kötnek meg, csökken elaszticitásuk és ellenállásuk a dinamikus terheléssel szemben. Az életkor előrehaladtával a porcsejtek száma is csökkenő tendenciát mutat, azt lehet mondani, hogy a porcsejtek korán öregednek. Ennek hátterében az áll, hogy a chondrocyták anabolikus képessége (mátrix-képzés) csökken és helyette felerősödnek a katabolikus folyamatok, a mátrix-metallo proteáz enzimek fokozott termelődése miatt.

## MECHANIKUS SÉRÜLÉS, VAGY GYULLADÁS?

Az arthrosis folyamatában fellelhetők a nem gyulladós, degeneratív betegségekre utaló jelek. Azonban különösen a korai kórfarmában szignifikánsan kifejezettebb a gyulladás, nagyobb az ízületi belhártya T-sejtes és makrofág infiltrációja, kifejezett az ér-újdonképzés, a vaszkuláris-endotheliális növekedési faktor, és számos a gyulladós folyamatban szerepet játszó egyéb citokin-termelő sejtek száma, valamint a COX-2 enzim expressziója.

A gyulladós folyamatot a CPPD illetve a hidroxipapatit kristályok indítják el. Az arthrosisos chondrocyták is termelnek IL-1 és TNF- $\alpha$  és TNF konvertáló enzimet, valamint más gyulladós mediátorokat, így pl. nitrogén-monoxidot és prosztaglandinokat. A, C- és D-vitaminok hiánya is az arthrosis progresszióját növelő tényező, melyre csak az utóbbi években terelődött a figyelem.

## A BIOMECHANIKAI TEÓRIA

Ismétlődő, fokozott terhelés és mikrotraumák következtében ugyanaz következik be, mint korai arthrosisban: a porc víztartalma, proteoglikán tartalma először megnövekszik, a porcsejtek fokozottan osztódnak (fokozott kompenzációs fázis) majd a kollagén rosthálózat rendezettsége megszűnik, és a rosthálózat szétzilálódik, majd ezt követően proteoglikán tartalma csökken. A sejtek nekrotizálódnak (dekompensált fázis, *Pavelka*). Az MMP-k melyet a chondrocyták választanak ki- ezek közül az MMP-8, de különösen az MMP-13, melyet kollagenázoknak is hívunk, hasítják a II. típusú kollagént, ezáltal pusztítják az egészséges alapszövetet. Az MMP-3 degradáló enzimek a porccellományt károsítják.

Az un. aggregázok, az ADAMTS-4-et és az aggregázokat hasítják. A porclebontást gátló TIMP-ek (tissue inhibitor of metalloproteinase) termelődése arthrosisban csökken, nem tudják ellensúlyozni a porcdegenerációs folyamatokat.

## PORCON KÍVÜL HATÓ TÉNYEZŐK

Arthrosis előfordulása kiemelkedően gyakori a térdízületben. A térdarthrosis fontos kiegészítő tényezője a négyfejű combizom funkciójának csökkenése, ezáltal az

izomerő romlása. Ez az izom stabilizálja a térdízületet, s idősebb korban annak gyengülése rontja a teljes ízület funkcióját, növeli a térdfájdalmat a gyulladós jelenséget, ugyanakkor ezen izom erősítése javítja a térdízület funkcióját és mérsékli az arthrosis progresszióját.

## AZ ARTHROSIS KEZELÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI

Az arthrosis kezelése összetett feladatot jelent, amit gyógyszeres, és nem gyógyszeres terápiára lehet felosztani. A konzervatív kezelési eljárások alkalmazása mindenképpen meg kell, hogy előzze a műtéti beavatkozást. Gyógytorna, fizio-, balneoterápia, manuál terápia, magnetoterápia, psychoterápia és nem utolsósorban életmód terápia ennek az elemei (*Irányelvek 2011*). Az életmód tanácsadásban központi szerepet kap a diéta, testsúlycsökkentés, fizikai aktivitásra való inspirálás. Törekedni kell a mozgássérült állapotának jellegétől és súlyosságától függő segédeszközzel való ellátásra.

A gyógyszeres kezelés elsődlegesen választandó szerei természetesen a fájdalomcsillapítók, mivel a betegnek a legnagyobb problémát a fájdalom jelenti és általában ennek súlyosbodása esetén keresi fel a kezelőorvosát. Megfelelő mennyiségben adott paracetamol elkerülhetővé teszi a non-steroidok (NSAID) alkalmazását, mivel azok ugyan mérséklék az ízületi exsudatum újratermelődését és a fájdalmat, de tartós alkalmazásuk mellett az arthrosis progrediálhat. Fő veszélyük a gyomornyálkahártya károsítása, vérzés provokálása a gyomor-béltraktusban. A COX-2 szelektív gyógyszerek esetén a gastrointestinális fekély kialakulásának kockázata kisebb, de veseelégtelenség, vérnyomásemelkedés, hyperkalémia előfordulhat, ezért alkalmazásuk visszaszorult. Steroid injekció javallata az exudatív synovitis, ha az ízületi folyadékgyülem NSAID-el nem szüntethető meg.

Az utóbbi években az arthrosis kezelésében, különösen annak korai stádiumában, egyre inkább létjogosultságot kapott és elterjedt a chondroprotektív szerek alkalmazása. Ezek közül a legtöbb evidenciával a glukozaminszulfát és a chondroitin szulfát adása rendelkezik. Újabbban a hyluronát készítmények is tért nyernek a terápiában.

A glukozamin egy amino-cukor vegyület, belőle képződik a hyaluronsav ezen felül a glukozamino-glikánok prekurzoraként szolgál. Állatkísérletekben fokozza proteoglykán szintézist in vitro vizsgálatokban fokozza a porc anyagcserét és részben a porc-regenerálásra is képes. (*Reginster, Pavelka*). Állatkísérletekben fokozza a proteoglykán szintézist, in vitro vizsgálatokban javítja a porc anyagcseréjét és elősegíti a szulfátion beépülését. A glukozamin ezen túlmenően fokozza a synoviocyták hyaluronsav szintézisét, gátolja a kollagenáz és foszfolipáz A2, valamint a lizoszomális enzimek aktivitását és csökkenti a nitrogén monoxid szintézisét.

Alkalmazásuk hosszú távon eredményes, két klinikai vizsgálatban sikerült bizonyítani a térdarthrosisban való

hatékonyságukat. Az egyik a *Reginster* vizsgálat, amelyben 3 évig adtak glukozamint a betegeknek, a fájdalom és funkció Womac skálán mért javulását tapasztalták. Kevés és enyhe mellékhatást észleltek.

*Pavelka* és mtsai szintén hosszú ideig adott glukozamin kezelés (1500 mg glukozamin-szulfát, mely megfelel 1200 mg glukozamin adásnak) hatását vizsgálták. Womac index 25%-os javulását a radiológiai is igazolt lassabb progressziót és szintén jelentéktelen mellékhatásokat írtak le.

*Herrero-Beaumont* (GUIDE) vizsgálatban 1500 mg glukozamin szulfát paracetamol és placebo kontrols tanulmányban a glukozaminnal kezeltéknél 20%-os javulást tapasztaltak. A glukozamin szulfát adagolását a fenti dózisokban 2. típusú cukorbetegéknél is biztonságosnak találták, mivel nem észlelték sem a vércukorszint jelentős emelkedését, sem pedig a HbA1 C szint emelkedését. (Scoggie et al.)

A chondroitin szulfát szintén tért nyert az arthrosis terápiájában mivel fokozza a proteoglikán és kollagén szintézist, valamint a synoviociták hyaluronsav termelését, egyúttal gátolja a chondrolytikus enzimaktivitást. 800 mg/nap dózisban szignifikáns fájdalomcsökkenést és funkciójavulást találtak magyar kutatók is. (*Bucsi és Poór*). Legismertebbek *Uebelhart, Michel, Kahan* és *Reginster* vizsgálatai. A STOPP (Study on Osteoarthritis Progression Prevention) vizsgálat volt eddig a legnagyobb, melyben a legpozitívabb eredmény az ízületi rész mértékének és radiológiai progresszióinak megítélésében mutatkozott. Csökkent a fájdalom és javult a funkció a chondroitinnal kezelt csoportban.

Ellentmondásos a GAIT vizsgálat eredménye, a chondroitin szulfátot illetően. 500 beteget vizsgáltak csak a glukozamin+chondroitin együttes adása volt pozitív

eredményű, egyedül chondroitint adva azt nem találták hatékonyabbnak a placebo-nál.

A metilszulfonmetán vagy dimetil-szulfon (MSM) hatásos adása térdarthrosisos betegeknek még nem teljesen bizonyított, annak ellenére, hogy főleg étrend-kiegészítőben egyre gyakrabban alkalmazzák aktív összetevőként. A gyógyszeres formájú kezelésre és főleg a megfelelő dózissra nem állnak rendelkezésre kellő eset-számú, meggyőző klinikai vizsgálatok.

Az intra-artikulárisan alkalmazott (3-5 injekció) hyluronsav a fájdalmat több hónapon keresztül csökkentette a placebo csoporthoz képest, ritkábbak voltak a gyulladásos fellobbanások, de arra nincs adat, hogy a porc pusztulását, az arthrosis progresszióját lassította volna (*Géher*). Az intra-artikulárisan adott kortikoszteroid készítmények csupán pár hetes időtartamra csökkentik a fájdalmat és gyulladást, javítják a funkciót, de a betegség lefolyására nincsenek hatással és szisztémás nemkívánatos hatásaik is vannak.

## EGYÉB LEHETŐSÉGEK A KEZELÉSBEN, AVAGY A JÖVŐ ÚTJA

TNF gátló szerek, mátrix-metallo proteázok, (MMP) gátlás, COX és LOX valamint ICE (Interleukin egy Convertáló Enzim) és MMP inhibitorok, mint az oki terápia részei kerülhetnek talán be a terápiás fegyvertárba, Az un. „disease-modifying drug” kutatások világszerte gőzerővel folynak, de még messze vannak a mindennapi terápiás beavatkozáshoz történő felhasználástól.

*Az irodalomjegyzéket a szerző készséggel bocsátja az érdeklődők rendelkezésére:*

*e-mail: esandor@pharmanord.com*