

Gyógyszeres porcvédelem 2009

Szerb Imre dr.

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki u.-i Kórháza, Ortopéd-Traumatológiai Osztály, Budapest

Összefoglalás: A mindennapi gyakorlatban gyakran előforduló ízületi porckárosodások kezelése komplex feladat. Az ún. gyógyszeres chondroprotekciónak a korai szakban önmagában, előrehaladott porcszöveti degeneráció esetében a sebészi kezelés kiegészítéseként hatékony. Az ízületi hyalinporc extracelluláris matrix összetevőinek pótlása fontos szerepet játszik a népbetegségnek számító arthrosis megelőzésében. Ez a tanulmány az aktuális porcvédő szerekről ad áttekintést, a glukózamin-szulfát és a chondroitin-szulfát kerül részletesebb tárgyalásra. A különböző klinikai vizsgálatok bebizonyították, hogy a glukózamin-szulfát és a chondroitin-szulfát hatékony és biztonságos alternatívát kínálnak a porckopás tüneteinek kezelésében. Szintén bizonyított ezeknek a gyógyszereknek a betegség lefolyását befolyásoló tulajdonságuk. Kísérletesen bizonyított evidenciák támasztják alá, hogy ezek a komponensek és kisebb molekulású derivátumaik részt vesznek a porc újraképződésében, mivel szubsztrátként szerepelnek az extracelluláris matrix képzésében.

A cikk tárgyalja a hyaluronsav három fő funkcióját az egészséges ízületekben. Előrehaladott porckopás kezelésében az orális porcvédő szereket az ízületbe adott hyaluronsav pótlással kell kombinálni. Fontos emlékeztetni az intraartikuláris injekciók beadásának nagyon steril körülményeire.

A szerző ismerteti minden tárgyalt kondroprotektív szer dózisát, a kezelés időtartamát és a lehetséges mellékhatásokat is.

PHARMACOLOGICAL CHONDROPROTECTION 2009

Treatment of the articular cartilage damages, occurring frequently in everyday practice, is a complex issue. In the early stage of degeneration, pharmacological chondroprotection itself can be effective, in the advanced cases it must be combined with surgical methods. Substitution of the components of the extracellular matrix of the articular hyalin cartilage plays an important role of the prevention of osteoarthritis, which is considered nowadays an endemic disease. This paper gives an outline of actual pharmacological chondroprotective options.

Glucosamine sulphate and chondroitin sulphate are discussed among the oral chondroprotective drugs. Glucosamine sulfate and chondroitin sulfate are effective and safe alternatives to alleviate symptoms of osteoarthritis. Disease modifying behaviour of these drugs is also proved. These compounds and their low molecular weight derivatives have a particular tropism for cartilage where they serve as substrates in the biosynthesis of the extracellular matrix.

Three main functions of the hyaluronan in the healthy joint is also revealed in the article. In the treatment of advanced osteoarthritis the oral chondroprotective agents must be combined with intraarticular hyaluronic acid supplementation. It is important to remember of the very sterile environment during the application of intraarticular injections.

The author covers the dosage, the length of treatment, the possible adverse effects of all discussed chondroprotective agents.

Az ízületeket borító üvegporc betegségeinek jelentőségét két tényező határozza meg. Az egyik, gyakori előfordulásuk, a másik a hyalinporc igen csekély regenerációs készsége. Ezen károsodások előfordulási gyakorisága különböző feltárásos vagy arthroscopos mű-

tétek során elérheti a 40%-t (8). A károsodások nagyobb hányada a terhelő felszínt érinti. A betegek panaszai az esetek döntő többségében jól korrelálnak a porckárosodás nagyságával, súlyosságával, illetve elhelyezkedésével. Több szerző beszámolt panaszokat nem okozó, tel-

jes vastagságú terhelőfelszíni porcárosodásról is. Nem vitatva ezek létezését, megállapítható, hogy a terhelőfelszínt érintő, csontig hatoló vagy még azt is destruáló defectusok a betegnek rendszerint komoly panaszokat okoznak, és mechanikai okok, gyulladásos tényezők miatt arthrosishoz vezetnek. Eredményes kezelésük a rostos porc gyenge kvalitásai miatt csak üvegporc jellegű ízületi felszín kialakításával lehetséges, s ez utóbbi jelenthet esélyt az arthrosis folyamat késleltetésére vagy jobb esetben megelőzésére.

Annak ellenére, hogy a figyelem az utóbbi időben döntően a porc felszínképzés technikájára összpontosult, nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy a fennálló súlyos porcárosodások az esetek zömében valamilyen aktuálisan is ható kiváltó ok következményei. Az esetek kisebb részében már lezajlott vagy egyszeri károsító tényező felelős a porc defectusért (egyszeri traumás erőbehatás, átmeneti vérellátási zavar, gyulladásos vagy rendszerbetegség). Még fennálló kiváltó ok mellett nem számíthatunk tartós sikerre, mert akármilyen jó minőségben is pótoltuk meg a porc defectust, az újra ki fog alakulni.

Ugyancsak nagy figyelmet kaptak a hyalinporc regenerálásában az ún. porcvédő gyógyszerek, önmagukban alkalmazva vagy porc felszínképző műtéti eljárásokkal kombinálva, a sebészi kezelés kiegészítéseként.

AZ ÜVEGPORC SZERKEZETE

A hyalinporc szerkezetének megismerésében a biokémikusok és morfológusok analitikai munkáinak köszönhetően jelentős előrelépések történtek az elmúlt években. A különböző zónákba (felület, intermedier, mély, mineralizált) tagozódott chondrocyták alakja, extracelluláris matrix (ECM) termelő képessége különböző. A teherbírásért és több más biomechanikai sajátosságért az ECM felelős. Az ízületi porc extracelluláris mátrixa heterogén szerkezetű. A helikális konformációjú glukozaminoglikán (GAG) molekulák közül a hyaluronsav fontos szerepet játszik, mert számos, nagy méretű, erősen hidratált proteoglikán (PG) molekulát, az aggregáns kapcsolja össze szupramolekuláris egységgé. Az aggregáns oldalláncait kondroitin- és keratánszulfát molekulák képezik. Ezeknek a GAG molekuláknak az aránya az életkor során változik, idős korban fokozódik a keratánszulfát mennyisége. A PG aggregátumok töltik ki a kollagén fibrillumok közötti teret, és tartják fent a kollagén struktúra rendezett szerkezetét (17). Ily módon az ízületi porc „lengéscsillapítóinak” tekinthetjük. Ha ezek lokális koncentrációja csökken, akkor kevésbé tudják kitölteni a kollagén fibrillumok közötti teret, a kollagén váz „alátámasztása” meggyengül, a szerkezet összeroppan, a porc degenerálódik, majd elpusztul. Az aggregáns molekulák életciklusa kb. 25 év felett emberekben.

A felnőtt ember csípő- és térdízületi porcának átlagosan 12-18 MPa nyomóerőt kell elviselni. *Helminen* és mtsai állatkísérletekben igazolták, hogy moderált terhe-

lés hatására fokozódik az aggregáns molekulák lokális koncentrációja, és ezáltal javulnak az ízületi porc biomechanikai paraméterei, túlzott terhelés viszont ellentétes hatású (7). A kollagén fibrillumok főleg II. típusú kollagén molekulákból állnak. A fibrillumok rostokat képeznek. A rostok térbeli orientációja igen jellegzetes: a felszínes zónában az ízületi felszínnel párhuzamosan, a mély zónában arra merőlegesen, a chondrocyták körül körkörös helyezkednek el. A felszínes és mély zónák közötti rostok egymással kereszteződő árkádokat képeznek. A kollagén váz 20-25 éves korig kialakul, ezután egészséges ízületi porcban nem változik. A porcsejtek körül VI. típusú kollagén képez vékony filamentumokat. A glükoproteinek közül a PG aggregátumokat stabilizáló kötő fehérje a *von Willebrand* faktor. A szupercsaládba tartozó matrilin-1 és -3, a „cartilage oligomeric matrix protein” (COMP) található a porcban. Közülük a COMP szérumszintjének emelkedését diagnosztikus értékűnek tartják osteoarthrosisban. Az ECM komponensei egymással kölcsönhatásban vannak. A kölcsönhatások közül kiemelendő a kollagén és a PG molekulák közötti (nem kovalens, nem ionos) fehérje-fehérje kölcsönhatás, valamint a kollagén fibrillumok és a PG molekulák GAG oldalláncai közötti ionos kölcsönhatás. Az utóbbi kölcsönhatás magyarázza azt a megfigyelést, hogy a porc ECM-ban a GAG molekulák és a kollagén rostok egymáshoz viszonyítva párhuzamosan rendeződnek (13).

Több ECM-makromolekula transzmembrán-receptorokhoz kötődik. Az ECM komponensek ezeknek a transzmembrán receptoroknak és azok citoplazmatikus doménjéhez kapcsolódó citoszkeleton révén a kromatinhoz tudnak jelet továbbítani. Ez az „outside-inside signalling” magyarázza, hogy az ECM megváltozása módosítja a sejtek génexpresszióját (3).

Az előzőekben ismertetett csodálatos erőelnyelő struktúra gyenge pontja a károsodás után tapasztalt igen szerény regenerációs képesség. Régi felismerése a mozgásszervi problémák ellátásával foglalkozó szakembereknek, hogy az ízületi felszíneket borító porcréteg károsodása nehezen befolyásolható, folyamatosan romló állapotot eredményez, melynek későbbi stádiumára az ízület szinte összes képletét érintő kiterjedt károsodás – az osteoarthrit, vagy más néven arthrosis – képe jellemző (6.). Erről a korai felismerésről tanúskodik *Sir William Henry Hunter* 1743-ban tett megállapítása is: „From Hippocrates to the present age, it is universally allowed that ulcerated cartilage is a troublesome thing and that once destroyed it is not repaired”. Azaz, ha az ízületi porc egyszer károsodott, akkor regenerálódni nem tud.

AZ ARTHROSIS PATHOMECHANIZMUSA

A porc degeneráció lassú folyamat. Végeredménye egy olyan állapot, amely már csak – a nagyízületeket tekintve – endoprotézis beültetésével kezelhető. Napjainkban az arthrosis a nagyízületi protézisek beültetésének leggyako-

ribb indikációja. Kialakulásának minden részlete napjainkban sem teljesen tisztázott. Alapvető a chondrocyták regenerációs képességének hiánya. Azokban az esetekben, amikor ismerjük a chondrocyták károsodásának okát, szekunder arthrosisról beszélünk. Ilyen állapotok pl.: ízületi sérülés, baleset, kezeletlen meniscus sérülés, chondralis vagy osteochondralis törés. A porc illetve az alatta lévő csont elhalása (osteochondritis dissecans) együttesen is kopáshoz vezethet. Szalagsérülések az ízület instabilitása miatt vezetnek korai kopási folyamathoz. Az ízületben kialakuló gyulladás, autoimmun folyamat részeként is, illetve fertőzés ugyancsak a porcképző sejtek és az intercellularis matrix pusztulását okozhatja. Veleszületett vagy szerzett ízületi deformitások, például csípő dysplasia, genu varus, valgus a megváltozott biomechanika miatt okoznak porckopást. Különböző neurológiai kórképek a megváltozott izomegyensúly miatt vezetnek porcdegenerációhoz.

Akromegáliában a növekedési hormon túlermelődés a porcképző sejteket is stimulálja. Az ízületi porc megvastagszik, ez azonban korai degenerációra hajlamos, és rendkívül súlyos hyperostotikus arthrosis alakul ki.

Az esetek többségében nincs bizonyítható oka a kopási folyamatnak, ilyenkor primer arthrosisról beszélünk. A pathogenesisben fontos szerepet játszik a citokinek egyensúlyi állapota. Az üvegporc mátrixának szintézisében a TGF β , a degradációban az IL α és IL1 β játssza a legfontosabb szerepet. Ez utóbbiak aktiválják a nitrogén oxidáz, illetve a COX-2 szintézisét, s vezetnek ezáltal gyulladáskeltő mediátorok felszabadulásához, a porcsejtek szaporodásának gátlásához, chondrocyták apoptózisához. Az IL1 β tehát egy gyulladáskeltő citokin, mely a synovialis sejtekből, a porcsejtekből, valamint a gyulladt ízületbe bejutó makrofágokból szabadul fel. A nitrogén oxid aktiválja az intercellularis matrix metalloproteinázokat, a PGE2 szintézist, szabadgyökök képződését és fokozza az IL1 káros hatását (15.).

A sejtmagi kappa B faktor (NF κ B) a citoplazmában inaktív formában előforduló fehérje, mely extracelluláris inger hatására aktiválódik, bejut a sejtmagba és ott a DNS-hez szelektíven kötődve aktiválja a transzkripciót. Ez alapján az NF κ B a szöveti gyulladás meghatározó jelentőségű szabályozója (10).

AZ ARTHROSIS GYÓGYSZERES KEZELÉSE

Az ún. új eljárások, mint a matrixmetalloproteináz, IL1 β gátlók még bevezetés alatt állnak. A fájdalomcsillapítók (esetleg opioidok), gyulladáscsökkentő (COX-2 szelektív NSAID, klasszikus NSAID), nem acetilált szalicilát, lokális szteroid gyógyszerek mellett a porcvédő szereknek jut a legfontosabb szerep az arthrosis esetleges megelőzésében, illetve kezelésében. 2003-ban jelent meg az EULAR térdarthrosis kezelésére vonatkozó szakmai irányelve, amelyben mind a kondroitin-szulfát, mind a glukózámin-szulfát klinikai vizsgálatait a legmagasabb (1A) evidencia szintű értékelést kapták (10).

Az orális porcvédő szerek két legfontosabb hatóanyaga a glukózámin-szulfát és a kondroitin-szulfát. Külön csoportot képeznek az ízületbe adható szerek, a különböző hyaluronsav származékok.

KONDROITIN-SZULFÁT

A kondroitin a legnagyobb mennyiségben jelenlévő glukózámino-glikán, így a porc vízmegkötő-képességéért rugalmasságáért felelős. A kondroitin legjellemzőbb tulajdonsága, hogy még a glukózáminoknál is nagyobb mennyiségben képes megkötni vizet.

A kondroitin szulfát (CS) a szervezetben fiziológiásan előfordul. Nemcsak az ízületi porc alapállományának egyik legfontosabb alkotó eleme, hanem a vérplazmában található teljes GAG készlet 80%-át is ez a molekula adja. A szájon át adott CS gyorsan felszívódik a gastrointestinalis traktusból és célzottan az ízületekben halmozódik fel. A per os adott CS kezelés hatására a synovialis folyadékban mennyiségi és minőségi változások történnek. A nagy tömegű, intakt, CS a gyomor és a vékonybélben keresztül felszívódva a lymphaticus rendszeren, illetve a ductus thoracicus-on keresztül a lipoproteinekkal és más makromolekulákkal együtt kerül a vérkeringésbe, kikerülve így a májat, és a firstpass effektust. A CS változatlan formában szívódik fel a gyomorból és a vékonybélből, lebontási folyamatok csak a vastagbélben, főleg a coecumban mennek végbe, ahonnan többnyire a CS derivátumok formájában absorbeálódik. Az itt található Bacteroides baktérium fajok képesek a szulfatált GAG molekulák lebontására, ugyanis rendelkeznek különböző polysacharid lyase enzimekkel (heparin lyaze, kondroitin lyaze, stb). Ez a magyarázata annak, hogy a per os adagolt óriás szulfatált GAG molekulák nemcsak változatlan formájában is kimutathatóak a vérben és a vizeletben.

A porcszövet leépülésekor kimutathatóan csökken a porcban a kondroitin mennyisége és a porc víztartalma. A kondroitin-szulfát fokozza a porcsejtek proteoglikán és kollagén szintézisét, segíti a porc rugalmasságának helyreállítását. A porcot bontó enzimek inaktiválásában is részt vesz, ezáltal gátolja a porcpusztulást és gyulladásgátló hatású. Az ízületekben növeli a hyaluronsav-szintet, emeli az ízületi folyadék viszkozitását.

Számos klinikai vizsgálat bizonyítja a CS hatékonyságát. A CS kondroprotektív hatásosságára vonatkozó hosszú távú vizsgálatok, amelyek DMOAD (Disease Modifying OA Drug) hatásosságát bizonyítják manapság kerülnek a kiértékelés stádiumába. A legutóbbiban 622 térd arthrosisos beteg vett részt a multicentrikus (Franciaország, Belgium, Svájc, Ausztria, valamint Észak-Amerika), randomizált, placebo-kontrollos, kettősvak vizsgálatban. A betegek 2 évig folyamatosan szedtek 800 mg CS-ot vagy placebo-t. Akut fájdalom esetén megengedett volt NSAID szedése. Vizsgálták a minimális ízületi rés változását és az átlagos ízületi rés változását. Az izü-

leti rés szűkülés progressziója szignifikánsan 2,4-szer lassúbb volt a CS csoportban a placebo csoporthoz képest. A kumulatív NSAID fogyasztás 17%-kal volt alacsonyabb a CS csoportban. A CS csoportban szignifikánsan több beteg számolt be 40%-nál nagyobb mértékű fájdalomcsökkenésről. Mind a két csoportban nagyon jól tolerálták a betegek a kezelést (11). Ezek alapján tehát a CS arthrosis esetén lassítja az ízületi rés progresszív beszűkülését, ami a gyógyszer struktúra- módosító hatását bizonyítja.

Hatása nem azonnal érzékelhető, rendszeres szedéssel 2-3 hét múlva várhatunk hatást. Az elért eredmény azonban a szedés után is hosszú ideig megmarad. A kondroitin rendszerint marha, sertés, netán cáporcából készül.

Szedésekor gyomor-bélpanaszok – hányinger, székrekedés vagy hasmenés –, enyhe szédülés, ritkán túlérzékenység, allergiás reakciók jelentkezhetnek mellékhatásként. Nagyobb mennyiségben fogyasztva csökkentheti a véralvadási képességet. Évente 1-2 alkalommal 2-3 hónapos ciklusokban ajánlott szedni. Terhes és szoptató kismamák elővigyázatosságból ne szedjék, mert várandós szervezetben nem vizsgálták hatását.

GLUKÓZAMIN-SZULFÁT

A glukózamin-szulfát és gyógyszerformái Európában vényköteles gyógyszerként, az Amerikai Egyesült Államokban táplálék kiegészítőként kaphatóak.

A glukózamin-szulfát spanyol szerzők vizsgálatai alapján (12), 100-1000 mg/l koncentrációban számottevően és dóziszfüggően gátolja az IL1 β hatására létrejövő NF κ B aktivitást a chondrocytáknak. A glukózamin-szulfát gátolja továbbá a COX-2 gén IL1 β által indukált expresszióját arthrosisos betegek porcsejtjeiben. A COX-1 szintézisre nem hat. A glukózamin-szulfát gátolja arthrosisos betegek porcsejtjeiben a PGE2 felszabadulását az IL1 β -vel stimulált tenyészetekben. Korábban arról számoltak be, hogy a GS gátolja a kollagenáz, foszfolipáz A enzim működését, illetve serkenti a proteoglikán termelést. Fentiek alapján érthető, hogy miért tekintjük a glukózamin-szulfátot (GS) ún. disease modifying agent-nek, azaz a betegség lefolyását befolyásoló szernek és nem csak tünetei kezelésnek.

A glukózamin endogén anyag, normál alkotó eleme az ízületi porc alapanyagát képező poliszacharid láncoknak, valamint a synovialis folyadékban jelenlévő glukózaminoglikánoknak. A GS farmakokinetikai hatásait C14 izotóppal jelzett D-glukózamin orális és intravénás beadása után vizsgálták állatkísérletekben. Iv. adagolást követően a radioaktív glukózamin gyorsan eltűnik a plazmából és a szövetekbe diffundál. Orális adagolást követően a radioaktivitás gyorsan és majdnem teljes mértékben felszívódik a gyomor-bél csatornából. Az embereken végzett farmakokinetikai vizsgálatok megerősítették az állatkísérletekben kapott eredményeket.

A GS klinikai hatékonyságát többen vizsgálták. A klasszikus randomizált, kettős vak, placebo kontrollált vizsgálat *Reginster* nevéhez fűződik (10), a *Lancetben*

2001-ben publikálták. 212 térd arthrosisos beteget vontak be a vizsgálatba. Napi 1500 mg glukózamin-szulfátot, illetve placebot adagoltak 3 évig. Terheléses térd rgt felvétel készült a 0., 1., 3. év után, a tibio-femoralis ízület mediális részének átlagos tágasságát vizsgálták, digitális számítógépes analízissel. 3 év után a GS-t szedő betegcsoportban szignifikánsan kisebb mértékben szűkült az ízületi rés, azaz kevésbé pusztult a hyalinporc a térdizületben. A GS a gyógyszerekben általában állati eredetű, leggyakrabban porcos vázúakból kivont anyag: rákpáncél, cáporc.

Fontos figyelembe venni a gyógyszer adagolásánál, hogy terápiás vagy táplálék kiegészítő céllal alkalmazták. Terápiás célokra napi 1500 mg GS-szulfát bevétele szükséges. Tiszta glukózaminból elegendő 1200 mg is. Bizonyos készítmények dobozán látható dózis megtévesztő lehet, mert az tiszta glukózaminra vonatkozik, így a látszólag kisebb mennyiség is elegendő belőle.

A GS adagolása kúraszerű, 3 havi adagolást követően 2-3 havi szünet következik, majd ismételt szedhető a gyógyszer.

Megjegyzendő, hogy a glukózamin készítmények kedvezőtlenül befolyásolhatják a vércukorháztartást. Glukóz intolerancia esetén emelik a vércukorszintet (2). Ezért alkalmazásuk során gyakrabban kell ellenőrizni a serum glukóz szintjét.

HYALURONSÁV

A hyaluronsav, ami a glukóz-aminoglikánok (savas mukopoliszacharidok) családjába tartozó természetes polimer, az összes extracelluláris matrix fontos összetevője. Különösen magas koncentrációban található a porcokban, illetve a synovialis folyadékban. Az ízületekben három fontos feladata van. A hyaluronsav adja a synovialis folyadék jellemző viscoelasticus tulajdonságait, csúszásfokozó, shock elnyelő és filter funkciókkal ruházva fel az ízületi folyadékot. A hyaluronsav második fontos feladata, hogy a teljes ízületi felszínt beborítja, így mechanikai védelmet nyújt az alatta lévő struktúráknak. Harmadik fontos szerepe, hogy alkotóeleme az extracelluláris matrixnak, hozzá kapcsolódnak az aggregán oldalláncok.

Kakastaréjból vagy bakteriális fermentációval állítják elő. A hyaluronsav intraarticularis adása a synovialis folyadék viscoelasticitásának helyreállítását, valamint az ízületi porc „repair”-folyamatainak aktiválódását indukálja (16). Egyes kísérleti modellekben a hyaluronsavnak ezen felül gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatása is volt. A fenti tulajdonságok az ízületi funkciók és az arthrosisos állapottal kapcsolatos objektív és szubjektív tünetek javulásával járnak.

Miután az exogén hyaluronsav nagy mennyiségben van jelen a szervezetben, parenteralis adását követően fízológias módon metabolizálódik a közönséges hexóz anyagcsereúton. Kísérletes vizsgálatok kimutatták, hogy egyszerű vagy ismételt intraarticularis adást köve-

tően a hyaluronsav gyorsan eloszlik az ízületi szövetekben és hosszú időn keresztül ott marad. A radioaktív jelzett anyag valóban megjelenik a synovialis hártában 2 órán belül, és 7 napon keresztül kimutatható. A jelzett hyaluronsav maximális koncentrációja főként a synovialis folyadékban mérhető, illetve csökkenő mennyiségekben az ízületi tokban, az ínzalagokban és a környező izmokban.

A hyaluronok több készítménye kapható az arthrosis kezelésére, a fő különbség közöttük molekulásúlyukban van. Tudjuk, hogy az egészséges synovialis folyadék viszkozitása 7 Pa, elasticitása 23 Pa, s ez arthrosisban 5, illetve 8 Pa-ra csökken (1). Logikus a következtetés, hogy hyaluronsavat adva megpróbáljuk a fiziológiás viszonyokat helyreállítani a kezelt ízületben belül. Jelenleg a gyógyszerári forgalomban lévő hyaluronsav készítmények molekulásúlya 0,5 és 6 millió Dalton között változik. Ezek közül a Hyalgan injekció az egyetlen, OEP által (50%-os mértékben) támogatott szer, amely gyógyszerként lett Magyarországon törzskönyveztve. Törekedni kell a minél nagyobb molekulásúlyú termék alkalmazására. A legtöbb véletlen besorolásos, kontrollált vizsgálat eredménye a placebohoz képest jobb fájdalomcsillapító hatásra utal; ez a kortikoszteroid-injekciók hatásával megegyezik, de időtartama hosszabb (9). A betegek nem elhanyagolható részénél (akár 20%) a hyaluronsav injekció után az ízületben synovitis alakulhat ki, ami bár átmeneti, jelentős kellemetlenséget okozhat.

Az injekció ízületbe történő adásakor maximálisan kell törekedni az aseptis, antisepsis szabályainak betartására. Lehetőség szerint gumikesztyűben, az érintett terület háromszori lemosása után, akár izolálást is használva juttassuk be az anyagot az ízületi térbe. A sterilitás fokozott betartását segítette az előre kiszerezelt fecskendők bevezetése.

A különböző hyaluronsav készítmények nem alkalmazhatóak gyulladt vagy fertőzött ízület esetén, illetve olyan betegnél, akinek a beadás helyén vagy környékén bőrfertőzése van.

IRODALOM

- Balázs, EA., Denlinger, JL.: Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1993. 20 (Suppl. 39). 3-9.
- Biggee, BA., Blinn, CM., Nuite M., et al.: Effect of oral glucosamine sulphate on serum glucose and insulin during an oral glucose tolerance test of subjects with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007. 66. 260-262.
- Csermely, P., Söti, Cs., Schmaider, T. Steták, A.: Az extracelluláris jel továbbítása a sejtmagba. *Orvosképzés* 2000. 75. 32-40.
- Forgács S.: Acromegaly In: J.Klippel, P. Dieppe (Eds.): *Rheumatology -Third edition* Gower Med. Publ. Mosby 2003.
- Forgács S.: Bone and rheumatic disorders in diabetes mellitus In: J.Pickup, G.Williams (Eds): *Textbook of Diabetes* Blackwell Science Oxford 1997.
- Hangody, L. Módis, L.: Az ízületi csúszófelszínek defektusainak sebészeti kezelési lehetőségei. *Orvosi Hetilap* 2006. 46. 2203-2212.
- Helminen, H., J., Kiviranta, I., Tammi, M., Säämänen, A., M. – Paukkonen, K. Jurvelin, J. eds.: *Joint Loading. Biology and Health of Articular Structures.* 1987. Wright, Bristol
- Johnson, LL.: Arthroscopic abrasion arthroplasty historical and pathologic perspective; present status. *Arthroscopy* 1986. 2. 54-57.
- Jones, AC., Patrick, M., Doherty, S., Doherty, M.: Intra-articular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1995. 3. 269-273.
- Jordan, KM., Arden, NK., Doherty, M. et al.: An evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003. 62. 1145-1155.
- Kahan, A., Uebelhart, D., DeVathaire, F., Delmas, P., Reginster, JY.: Long-Term Effects of Chondroitins 4 and 6 Sulfate on Knee Osteoarthritis. The Study on Osteoarthritis Progression Prevention (STOPP): a Two-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis and Rheumatism* 2009. 60. 524-533.
- Largo, R., Alvarez-Soria, M., Diez-Ortego, I., et al.: Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003. 11 (4). 290-298.
- Módis, L.: *Organization of the Extracellular Matrix: A Polarization Microscopic Approach.* 1991. CRC Press, Boca Raton
- Reginster, JY., Deroisy, R., Rovati, LC., et al.: Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2001. 27. 357. 251-256.
- Ruzicková, S., Senolt, L., Gatterová, J., Pavelka, K.: The lack of correlation between the increased frequency of allele IL-1RN*2 of interleukin-1 receptor antagonist gene in Czech patients with knee osteoarthritis and the markers of cartilage degradation. *Folia Biol.* 2008. 54(4). 115-20.
- Schumacher, HR., Paul, C., Hitchon, CA., et al.: Hyaluronate effects on synovium and synovial fluid. A prospective blinded study in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006. 14(5). 501-503.
- Williams, J. M., Uebelhart, D., Thonar, E. J., M. A., Kocsis, K., Módis, L.: Alteration and recovery of the spatial orientation of the collagen network of articular cartilage in adolescent rabbits following intra-articular chymopapain injection. *Conn. Tissue Res.* 1996. 34. 105-117.