
PRIJEDLOG ZA DOPUNU POSTOJEĆIH SMJERNICA LIJEČENJA UTEMELJEN NA NOVIM SPOZNAJAMA O UČINKOVITIJIM MOGUĆNOSTIMA LIJEČENJA OSTEOARTRITISA

A PROPOSAL FOR ADDING THE EXISTING TREATMENT
GUIDELINES BASED ON NEW KNOWLEDGE ABOUT MORE
EFFECTIVE TREATMENT OPTIONS FOR OSTEOARTHRITIS

**Tonko Vlák¹, Dubravka Bobek²,
Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić³, Jasminka Ahić⁴**

¹ Prof. dr. sc. Tonko Vlák, dr. med. KBC Split, Split

² Doc. dr. sc. Dubravka Bobek, dr. med. KB Dubrava, Zagreb

³ Prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, dr. med., KBC Rijeka, Rijeka

⁴ Prof. dr. sc. Jasminka Ahić, dr. med. KBC Osijek, Osijek

SAŽETAK

Medicina utemeljena na dokazima (EBM) jedan je od najčešće korištenih načina putem kojeg se mijenjaju postojeće smjernice za liječenje pojedinih bolesti ili stanja. Nove spoznaje, nova kritička razmatranja brojnih publikacija, govore u prilog novim promišljanjima i dokazima o korištenju pojedinih lijekova za liječenje dobro definiranih bolesti. Tako su nove spoznaje o učinkovitosti i terapijskim mogućnostima kristaliničnog glukozamin sulfata u liječenju osteoartritisa (OA) postale razlog za moguću nadopunu postojećih smjernica liječenja OA, onih Hrvatskog reumatološkog društva iz 2011. g. i Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu Hrvatskog liječničkog zbora iz 2016. g.

SUMMARY

Evidence-based medicine (EBM) is one of the most commonly used ways to change existing guidelines for the treatment of certain diseases or conditions. New insights, new critical considerations of numerous publications, supporting new reflections and evidence on the use of certain drugs for the treatment of well-defined diseases. Thus, new knowledge about the effectiveness and therapeutic possibilities of crystalline glucosamine sulphate in the treatment

of osteoarthritis (OA) became the reason for a possible supplement to the existing guidelines for the treatment of OA, those of the Croatian Society of Rheumatology from 2011. and the Croatian Society for Physical and Rehabilitation Medicine of the Croatian Medical Association from 2016.

Osteoarthritis (OA) najčešći je tip bolesti zglobova, koja je po svojem trajanju kronična, a po svom tijeku progresivnog i destruktivnog karaktera. Može zahvatiti gotovo svaki zglob, ali najčešće zahvaća „male zglobove“ šake te „velike“ nosive zglobove: kukove i koljena. Iako se tradicionalno smatrao prvenstveno bolešću hrskavice, uzrokovanom preopterećenjem ili prekomjernom uporabom, početkom osamdesetih godina histopatološkom analizom dokazana je prisutnost upalnog procesa sinovijalne ovojnice OA promijenjenog zgloba (sinovitis)(1). To su potvrdile i slikovne dijagnostičke metode, prije svih magnetska rezonancija. Gubitak integriteta hijaline zglobne hrskavice i sinovitis glavne su patološke promjene u OA, koje uzrokuju simptome i glavna obilježja bolesti, kao što je bol i disfunkcija zgloba, ometajući svakodnevne aktivnosti i radnu sposobnost bolesnika (1). Dugoročne posljedice mogu uključivati trajno i značajno smanjenje tjelesne aktivnosti, san ometan bolovima, umor, depresiju i opću onesposobljenost, što u konačnici značajno narušava kvalitetu života.

Procjenjuje se da 240 milijuna ljudi širom svijeta boluje od OA, koji se razvija postepeno tijekom 10-15 godina, a vodeći simptomi bolesti se javljaju u dobi od 55 godina, što znači da bolesnici sa simptomima OA žive više od 20 godina.

A smanjuje mobilnost, narušava kvalitetu života i produktivnost te povećava korištenje zdravstvenih i socijalnih usluga. Sveukupno, OA predstavlja veliko i vrlo značajno individualno i društveno opterećenje s brojnim zdravstvenim i socijalnim implikacijama. Štoviše, zbog starenja stanovništva, zajedno sa sjedilačkim načinom života mladih dobnih skupina i smanjenom razinom tjelesne aktivnosti, koje potiču trenutnu pandemiju pretilosti, očekuje se da će broj oboljelih od OA i dalje rasti (1).

Usprkos činjenici da je socio-ekonomski utjecaj OA jasan, postojeće terapijske mogućnosti vrlo su ograničene, a modaliteti liječenja, koji su nam na raspolaganju, za većinu bolesnika su tek umjereno učinkoviti. Zbog svega navedenog kontinuirano se ulažu ogromni naponi u razvoj učinkovitijih tretmana i lijekova, koji bi potencijalno usporili progresiju bolesti.

Tretmani OA, lijekovima koji modificiraju bolest, prema definiciji, pozitivno utječu na strukturni i simptomatski tijek bolesti. Za niz potencijalnih lijekova, koji modificiraju bolest (engl. DMARDs – Disease Modifying Antirheumatic Drugs) kod upalnih reumatskih bolesti sugeriralo se da su učinkoviti u pretkliničkim i ranim kliničkim ispitivanjima i za liječenje OA, ali u kliničkim ispitivanjima faze

3 nisu uspjeli postići očekivane strukturne i kliničke ishode. Pretpostavljeno je da su u osnovi ovog razočaravajućeg ishoda brojni čimbenici. Jedan od njih moguća je heterogenost bolesti, koja se sastoji od različitih podtipova ili fenotipova (2).

Tijekom 2016. godine Međunarodno društvo za istraživanje osteoartritis (engl. Osteoarthritis Research Society International, OARSI) priložilo je „white paper“ Agenciji za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA), kako bi se usmjerila pažnja na značaj OA te naglasila potreba za novim istraživanjima u svrhu ranog dijagnostičiranja i liječenja ove bolesti (3). Europsko društvo za kliničke i ekonomske aspekte osteoporoze i osteoartritis (engl. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) 2016. godine prikazalo je europske preporuke i smjernice za liječenje OA u formi jednostavno primjenjivog algoritma (3). Prikazani su farmakološki i nefarmakološki modaliteti liječenja u 3 stupnja, uz naglasak na važnost primjene „sržnih mjera“, koje uključuju edukaciju bolesnika, smanjenje prekomjerne tjelesne mase i redovito vježbanje. Prema navedenom algoritmu prvi stupanj liječenja OA uključuje i kontinuiranu primjenu simptomatskih sporodjelujućih lijekova (engl. Symptomatic Slow-Acting Drugs, SYSADOA), primjerice glukozaminsulfata, te povremenu primjenu paracetamola kao „rescue“ lijeka. Iako na hrvatskom tržištu postoje brojni pripravci, koji sadrže glukozaminsulfat, jedino je patentirana kristalna formulacija, tzv. kristalinični glukozaminsulfat (pCGS) registriran kao lijek s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem. Mehanizam djelovanja zasniva se na smanjenju proizvodnje prostaglandina, time što pCGS inhibira proinflamatorne i degenerativne učinke IL 1, koji dalje djeluje kao okidač (triggerira) otpuštanje COX 2, iNOS, IL 6 i TNF. To se postiže inhibiranjem puteva aktivacije nuklearnog faktora kapa β (NF- $\kappa\beta$), čime se inhibira intracelularna signalizacija citokina u hondrocitima i stanicama sinovije, blokirajući induciranu gensku ekspresiju upalnih i degradirajućih markera i utječe na puteve aktivacije proupalnih citokina. Naime, NF- $\kappa\beta$ (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) je proteinski kompleks, koji kontrolira transkripciju DNA, produkciju citokina i opstanak stanice (1). Navedeni učinci su mogući samo u slučaju ovog lijeka, jer pCGS doseže dovoljnu koncentraciju u plazmi od oko 10 μM (1 μM =180 ng/ml). Naime, samo kristalizirani glukozaminsulfat (pCGS) u dozi od 1500 mg jednom na dan postiže koncentracije u plazmi, koje su u korelaciji s klinički učinkovitim koncentracijama od oko 10 μM , za razliku od ostalih oblika glukozaminsulfata (npr. hidroklorida) (4). Pri tome su kvalitetne kliničke studije pokazale da samo kristalinični glukozaminsulfat ima veličinu učinka (engl. effect size) na bol veću od paracetamola i jednaku nesteroidnim antireumaticima (NSAR) te se zbog toga smatra jedinim glukozaminom, koji treba propisati u prvoj liniji liječenja

OA (4,5,6). Time se posredno postiže još jedan dobar učinak, usmjeren na manji broj gastrointestinalnih nuspojava NSAR te nepostojanje potrebe za istovremenim korištenjem inhibitora protonske pumpe (IPP) ili sličnih lijekova, a i sveukupno liječenje manje košta (7).

Rezultati pojedinih istraživanja naglašavaju da, uz učinak na bol, kristalični glukozaminsulfat odgađa progresiju bolesti u praćenom periodu od 3 godine liječenja (4,5,6). Kod rečenih istraživanja stoji i preporuka primjene tek topičkih NSAR lijekova, radi dodatne analgezije, posebice zbog njihovog dobrog sigurnosnog profila (7). To je potvrdio i pregled iz Cochraneove knjižnice, gdje je pregledavana stručna literatura, koja govori o korištenju raznih oblika glukozamina u terapiji OA, analizirajući 25 studija, u kojima je korišten glukozamin u liječenju OA te je njome bilo obuhvaćeno 4963 bolesnika s OA. Zbirni rezultati svih studija u kojima je korišten glukozamin (non-Rotta preparat) nisu uspjeli dokazati nikakvu učinkovitost u liječenju boli ili poboljšanju funkcije zgloba. Studije u kojima je korišten samo pCGS (Rotta-preparat - Arthryl®) pokazale su superiornost u odnosu na placebo u smislu smanjenja boli i poboljšanja funkcije OA zahvaćenog zgloba (8).

U slučajevima kada bolesnici s OA, koji imaju perzistirajuće bolove unatoč primjeni SYSADOA i/ili paracetamola, nužno je započeti liječenje sistemskom primjenom NSAR lijekova, birajući selektivne ili neselektivne oblike NSAR lijekova u skladu s komorbiditetima i preferencijama bolesnika (8).

Sljedeći, treći korak, je intraartikularna primjena glukokortikoida ili visko-suplemenata, kada prethodna terapija nije polučila zadovoljavajući učinak (9).

Za bolesnike koji nemaju zadovoljavajući učinak niti na prethodno preporučeno liječenje, sljedeća preporuka se odnosi na primjenu slabih ili jakih opioidnih analgetika te duloksetina, te, na koncu, kirurško liječenje (9).

Preporuke multimodalnog liječenja sastavni su dio svih smjernica za liječenje OA, kako nacionalnih (pa i naših, ranije spomenutih iz 2011. i 2016. godine) tako i međunarodne skupine ESCEO. One se zasnivaju na dokazima i prikazane su po principu prioritizacije. Međunarodna radna grupa ESCEO okupila je 2018. godine 18 stručnjaka iz raznih područja (reumatolozi, fizijatri, klinički epidemiolozi, endokrinolozi, farmakolozi, ortopedi, specijalisti gerijatrije, javnog zdravstva i zdravstvene ekonomije, znanstvenici i predstavnici bolesnika) te ažurirala algoritam liječenja prema novim saznanjima o učinkovitosti i sigurnosti, koristeći proces procjene GRADE (engl. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (9). Iz navedenog je proizašla snažna preporuka upotrebe pCGS u 1. koraku liječenja OA, kao temeljno liječenje OA, a kondroitinsulfata (CS) kao moguće alternative te slaba preporuka za korištenje ostalih SYSADOA (ASU, diacerin) (9). Također je dana snažna preporuka za korištenje topičkih NSAR te oralnih nesteroidnih

antireumatika (NSAR) u bolesnika s umjerenom do jakom boli naglašavajući primjenu najniže učinkovite doze, kako bi se izbjegle moguće nuspojave (kardiovaskularne, gastrointestinalne, renalne) (9). Dokazana učinkovitost i dobra podnošljivost ovog lijeka (pCGS) ga postavlja u bolju poziciju nego ranije i dodatno naglašava naprijed spomenute preporuke (10).

Zaključno, OA se tradicionalno opisuje kao jednostavna bolest starije životne dobi, pohabane hrskavice, koja se u uznapredovaloj fazi liječi artroplastikom. Mnogi bolesnici toleriraju bol, jer se smatra da su bol i onesposobljenost neizbježne posljedice starenja te često zajedno sa zdravstvenim djelatnicima pasivno čekaju konačnu ireverzibilnu fazu OA, koja zahtijeva zamjenu zglobova. Međutim, ozljede zglobova, pretilost i oslabljena funkcija mišića, čimbenici su rizika, koji podliježu primarnim i sekundarnim strategijama prevencije OA, koje su definirane nacionalnim i međunarodnim smjernicama utemeljenim na dokazima. One, pak, su podložne promjenama utemeljenim na EBM-u, tako da ih je potrebno s vremena na vrijeme dopunjavati i mijenjati, poštujući nove etabrirane dokaze.

Činjenica da je danas moguće primijeniti lijekove prikladne za ranu fazu OA, kao što je kristalični glukozaminsulfat (pCGS). Za njega imamo dokaze temeljem EBM-a, koji potvrđuju da ublažava simptome blagog do umjerenog OA koljena u odraslih, posebice akutnih bolova, dobro se podnosi i ima pozitivan učinak na metabolizam hrskavice, kroz duži period kontinuiranog korištenja.

To nam daje za pravo da i naše nacionalne smjernice obnovimo, jer OA treba pristupiti kao i drugim kroničnim bolestima, za koje su prihvaćeni modeli prevencije i ranog liječenja utemeljeni na dokazima.

Literatura

1. Altman RD. Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2009 Jul;2(4):359-71.
2. Knoop J, van der Leeden M, Thorstensson CA, Roorda LD, Lems WF, Knol DL, et al. Identification of phenotypes with different clinical outcomes in knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63(11):1535-42.
3. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Maheu E, Rannou F, Branco J, 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 Feb;45(4 Suppl): S3-11.
4. Kucharz EJ, Kovalenko V, Szántó S, Bruyère O, Cooper C, Reginster JY. A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2016 Jun;32(6):997-1004.
5. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacobelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001 Jan 27;357(9252):251-6.

6. Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med.* 2002 Oct 14;162(18):2113-23.
7. Rovati LC, Girolami F, D'Amato M, Giacobelli G. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: Results from the Pharmaco-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl): S34-41.
8. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;2005(2):CD002946. doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2. PMID: 15846645; PMCID: PMC8459392.
9. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec;49(3):337-350.
10. Bruyère O, Altman RD, Reginster JY. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl): S12-7.