Nutraceutika v terapii gonartrózy: pohled ortopeda

Jiří Gallo

Ortopedická klinika LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Osteoartróza kolena je jednou z nejčastějších diagnóz u váhonosných kloubů v ambulanci ortopeda. V závislosti na klinickém stadiu začínáme terapii konzervativními prostředky. U mladších pacientů bez rozsáhlého a těžkého postižení jsou indikovány korekční osteotomie. U pokročilých stadií indikujeme obvykle implantaci totální endoprotézy (TEP). Jedním z pilířů konzervativní terapie jsou analgetika a nesteroidní antirevmatika. Specifickou skupinu tvoří perorálně podávané látky určené k potlačení příznaků, či dokonce k zpomalení osteoartrózy kolena. Tyto přípravky jsou oblíbené hlavně pro dobrou snášenlivost a minimální vedlejší účinky. Klinický efekt se pohybuje v závislosti na stupni osteoartrózy, typu látky a studie od minimálního až ke středně velkému. Stejně jako revmatologové mají i ortopedi problémy s určením kandidáta vhodného ke konkrétní terapii, s výjimkou indikace k TEP kolena. V každém případě s nutraceutiky v klinické praxi stále počítáme.

Klíčová slova: farmakologické ovlivnění – glukosaminsulfát – chondroitin sulfát – metylsulfonylmetan – nutraceutika – osteoartróza kolena

Nutraceuticals in therapy of knee osteoarthritis: orthopaedic view

Summary

Knee osteoarthritis is one of the most frequent diagnoses of load-carrying joints encountered in orthopaedic surgeons' offices. Depending on the clinical stage, the therapy starts with conservative treatment. Corrective osteotomy is indicated in younger patients without an extensive and serious impairment. Implantation of TKR (total knee replacement) is usually indicated in more advanced stages. One of the pillars of conservative therapy is analgesics and non-steroidal antirheumatic drugs. A specific group consists of perorally administered drugs for suppression of symptoms or even deceleration of knee osteoarthrosis. These products are popular mainly thanks to their good tolerance and minimal side effects. The clinical effect ranges between minimal and medium depending on the degree of osteoarthrosis, type of drug and study. Similar to rheumatologists, orthopaedic surgeons also find it difficult to identify candidates suitable for a particular type of therapy, except indication for TKR. By all means, nutraceuticals are still considered part of clinical practice.

Key words: chondroitin sulphate – glucosamine sulphate – knee osteoarthrosis – methylsulfonylmethane – nutraceuticals – pharmaceutical intervention

Úvod

V současnosti stále poutá určitou pozornost odborné veřejnosti otázka, zdali je možné zabránit nebo alespoň zpomalit rozvoj osteoartrózy (OA) kolenního kloubu pomocí tzv. výživových prostředků. Přes rozsáhlý klinický výzkum o nich stále nemůžeme říci, že mají prokázaný spolehlivý, déle trvající a silný úlevný protektivní efekt. Přesto však mnoho lidí prostředky z této skupiny látek pravidelně užívá, a dokonce si veřejně pochvalují výsledek svého počinání, čímž se šíří povědomí o těchto přípravcích.

Pro účely našeho článku definujeme nutraceutika (z latinského „nutritio“ – výživa + „pharmaceuticus“ – lékárnický) čili potravinové doplňky jako volně prodejně přípravky určené k prevenci nebo terapii osteoartrózy, které se užívají perorálně a mají většinou velmi pomalý

nástup účinku, proto se obvykle musí užívat dlouhou dobu. Z pohledu chemického se jedná o heterogenní skupinu látek, které se navíc často kombinují. Typickými zástupci jsou glukosamin (GA), chondroitin sulfát (CS) a metylsulfonylmetan (MSM). Některé tyto prostředky se v České republice považují za léčivé přípravky a jsou vázané na předpis (např. DONA nebo Condrosulf 800), ve většině ostatních případů se jedná o léčivé přípravky volně prodejně (např. Condrosulf 400 nebo GS Condro 1 500) anebo jsou v doplňcích stravy (např. Geladrink Forte, Proenzi 3+).

Jak hodnotíme výsledek léčebné intervence?

Výsledek intervence hodnotíme podle toho, jak moc prospěla pacientovi a jak dlouho vydržel dosažený účinek.

Očekává se především signifikantní ústup potíží. Chce-li řádně zhodnotit efekt léčby, potřebujeme nejen kvalitní design studie a správně zařazené neselektované pacienty, ale i vhodnou definici minimálního klinicky užitečného zlepšení [7,27]. Výsledek léčby se nejčastěji prezentuje v kategoriích velikost účinku, proporční nárůst příznivých výsledků, případně NNT (Number Needed to Treat/počet osob nutných k léčbě na 1 dobrý výsledek) [21,28]. Dobrý „responder“ by měl uvádět úlevu od bolesti a zlepšení funkce o 50 % nebo změnu hodnotícího skóre o 20 bodů (podle kritérií OARSI-OMERACT – Osteoarthritis Research Society International – Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trial) [2]. Úskalím však zůstává, jak do klinické studie zakomponovat přirozenou historii nemoci, komorbiditu, placebo efekt anebo rozdíly ve složení přípravků.

Efekt léčby se měří nej přesněji v tzv. randomizovaných kontrolovaných studiích (Randomized Controlled Trial – RCT), které následně slouží jako podklad pro „metaanalýzu“ výsledků. Závěry metaanalýz nebo systematických review se poté považují za nejvyšší možný stupeň doložení efektivity léčebné intervence.

Cíle preventivní intervence

Zajímavý preventivní cíl představuje nepochybně kloubní chrupavka. V současnosti se vyhodnocují výsledky intra-artikulárních intervencí zaměřených na zpomalení či zastavení její regrese [16]. Výsledky zatím nejsou jednoznačné.

Na chrupavku by měly potenciálně cílit i perorální látky označované jako kloubní nutraceutika. Přestože existují jednotlivé studie prokazující snížení rychlosti úbytku chrupavky [20], souhrnně se nepodařilo prokázat, že by zpomalovaly samotnou nemoc [14].

Z pohledu ortopeda je možné operačně zabránit rozvoji kloubních deformit. Zastavit či zpomalit úbytek funkce je možné pouze pravidelnou a dostatečně intenzivní pohybovou terapií.

Cíle léčebné intervence

Léčba OA by měla být zaměřená zejména na **snížení bolesti, eliminaci kloubní ztuhlosti a uchování funkce**. Současně bychom měli bránit rozvoji kloubní deformity, řešení pohybových poruch, snižovat funkční handicap a celkově příznivě ovlivnit kvalitu života. Navíc léčíme vždy konkrétního člověka s odlišnými možnostmi, potřebami a očekáváními. V neposlední řadě by měla být jakákoliv intervence dobře snášena, s minimem nežádoucích účinků a finančně přijatelná. Podívejme se tedy optikou výše zmíněných kritérií na 3 vybrané zástupce nutraceutik (GA, CS a MSM).

Důkazy pro podávání glukosaminu, chondroitin sulfátu a metylsulfonylmetanu u osteoartrózy kolena

V případě GA a CS se realizovalo poměrně velké množství studií, avšak pokusy o syntézu jejich zjištění dospívají ke konfliktním výsledkům. V některých metaanalý-

zách výzkumníci dokonce pozorovali vliv doby, v níž byla studie provedena, na účinnost látky [30]. „Starší práce“ prezentovaly silnější a užitečnější výsledek ve srovnání se studiemi novějšími. Naopak u MSM máme k dispozici jen několik randomizovaných klinických studií [3,6,17].

Glukosamin

Glukosamin (GA) je jednoduchý aminomonosacharid, který se mimo jiné využívá k syntéze glykosaminoglykanů kloubní chrupavky. Vzniká endogenně, syndrom z nedostatku endogenní syntézy GA však nebyl dosud popsán. Průmyslově se získává z chitinu, tedy polymeru nacházejícího se ve skeletu bezobratlých mořských živočichů.

Mechanismus působení GA exogenního původu

Dnes se v souvislosti s podáváním exogenních GA (sulfátu nebo chloridu) píše nejčastěji o protizánětlivém účinku, ochraně chondrocytů před účinky interleukinu 1 β (IL1 β) a inhibici proteolytických enzymů.

Dávkování

Běžně se doporučuje jako denní dávka pro perorální podávání 1 500 mg [15]. U GA jde zřejmě o vstřebávání pasivní, neboť neznáme aktivní transportní mechanismus.

Nežádoucí účinky

Přestože zastánci podávání GA opakovaně uvádějí, že se jedná o naprosto bezpečnou látku (na úrovni placebo), nedoporučujeme ji podávat diabetikům a opatrní bychom měli být i u pacientů s poruchou glukózové tolerance. Naproti tomu minimálně jedna studie nezjistila nepříznivý vliv dlouhodobého podávání GA na hladinu HbA_{1c}, resp. incidenci cukrovky u rizikové populace [11].

GA u osteoartrózy kolena

Recentní systematické review doložilo slabé, avšak patrné zpomalení snižování výšky kloubní šterbiny [10]. Musíme však vědět, že řadě dalších studií (včetně metaanalýzy studií) se vliv na úbytek kloubní chrupavky prokázat nepodařilo [26,30], nezdá se tedy oprávněné tento efekt pacientům nabízet.

Recentní systematická review a metaanalýza klinických studií prezentují nekonzistentní, resp. sporná data týkající se ovlivnění příznaků GA [30]. Jestliže byl pacientům podáván GA od firmy Rotta, ukazují se výsledky o něco lepší, naopak studie s GA, který nevyrobila firma Rotta, dosahují výsledků významně horších [23]. Pokud se zjistí měřitelný účinek, jedná se o ústup potíží a mírné zlepšení funkce.

Zdá se tedy, že prokazatelně existuje skupina pacientů, kteří mohou z terapie GA profitovat. Budoucí výzkum se bude muset zaměřit na identifikaci kandidátů vhodných k této terapii a na studium komplexních léčebných programů, v nichž budou tvořit nutraceutika jednu z několika synergicky působících intervencí, společně s redukcí váhy, cvičením, případně analgetiky [5].

Chondroitin sulfát

Chondroitin sulfát (CS) se skládá ze střídajících se sekvencí D-glukuronátu a N-acetyl-D-galaktosamin-4/6-sulfátu, které jsou spojeny β -glykozidickými vazbami. CS patří do heterogenní rodiny glykosaminoglykanů s relativně vysokou molekulovou hmotností a hustotou náboje [8]. Je součástí extracelulární matrice všech pojivových tkání včetně hyalinní chrupavky. Obvykle se vyrábí z hovězích, vepřových nebo žraločích chrupavek. Kvalitu přípravků obsahujících CS ovlivňuje struktura a původ výchozích surovin.

Mechanismus působení CS

Především si musíme uvědomit, že endogenní glykosaminoglykany se nesyntetizují z exogenního a intaktního CS. Předpokládá se opět širší a komplexní působení, podobně jako u GA. CS by měl stimulovat syntézu kolagenu, tlumit tvorbu prozánětlivých cytokinů a chemokinů, bránit apoptóze chondrocytů, inhibovat metaloproteinázy a snižovat koeficient tření povrchových vrstev chrupavky.

Dávkování

Doporučená dávka CS je při dlouhodobém užívání 800–1 600 mg denně, prvních 14 dnů by se však měla zdvojnásobit. CS tělo absorbuje v intaktní formě v tenkém střevě v množství pohybujícím se kolem 10 % z podané dávky, pravděpodobně mechanismem endocytózy [8]. Z tohoto množství se pak ke kloubu dostává opět pouze zlomek. Většina CS se v kaudálních částech gastrointestinálního traktu chová jako prebiotikum a enzymy střevní mikroflóry jej degradují na disacharidy a monosacharidy.

Nežádoucí účinky

Při podávání CS se mohou objevit bolesti břicha či nauzea. Četnost těchto komplikací je však velmi nízká, dokonce nižší nežli u skupiny pacientů s placebem [20,24].

CS u osteoartrózy kolena

Souhrnným zpracováním výsledků randomizovaných klinických studií se zjistil příznivý vliv CS na bolest, ranní ztuhlost a funkci kolena [4]. To potvrzuje i recentní studie prováděná podle přísných pravidel OARSI-OMERACT [24]. Podávání CS po dobu 6 měsíců vedlo k úlevě od bolesti a ke zlepšení funkce u symptomatických kolen přibližně na úrovni celekoxibu, avšak přineslo významně lepší výsledky nežli placebo v kontrolní skupině.

Strukturu modifikující efekt (neboli příznivý vliv dlouhodobého podávání na výšku kloubní chrupavky) některé metaanalýzy potvrzují [10,12], jiné zpochybňují [25]. Celkově však převažuje stejně jako v případě GA určitá skepse, co se týče zpomalení progresu OA, a tento efekt bychom tedy pacientům nabízet neměli.

Metylsulfonylmetan

Metylsulfonylmetan (MSM) je organická sloučenina síry $[(CH_3)_2SO_2]$, která si získala v posledních letech velkou pozornost jako doplněk stravy. V našem těle vzniká při

odbourávání dimetylsulfoxidu (v plazmě lze zjistit koncentrace 0–25 μ M), komerčně se vyrábí ze stejné sloučeniny [6]. Ve veterinární medicíně se používá běžně více než 40 let u zátěží indukovaných nemocí pohybového aparátu. Je dostupný v perorální a lokální formě.

Mechanismus účinku

Předpokládá se silné protizánětlivé a analgetické působení, příznivě ovlivňuje homeostázu glukózy a má anti-oxidační vlastnosti. Podle jedné studie inhibuje NLRP3 inflamazom [1].

Dávkování

Terapie by měla trvat minimálně 3 měsíce, optimální dávka by se měla pohybovat přibližně mezi 4 a 6 g/den [6], patrně i v závislosti na výšce a váze pacienta. Jedná se o sloučeninu s vynikajícím bezpečnostním profilem – nízká toxicita: LD50 (lethal dose/střední smrtná dávka) = 14,5 g/kg tělesné váhy. Někteří pacienti ji však nedokáží požit.

Nežádoucí účinky

Uvádí se mírné gastrointestinální problémy a podráždění kůže u lokálních aplikací, žádnou velkou komplikaci klinické studie zatím nereférovaly.

MSM u osteoartrózy kolena

MSM by samostatně a v dostatečných dávkách měl dosahovat lepších výsledků nežli placebo v terapii až středně pokročilé gonartrózy [3]. Celková úroveň důkazů je však stále poměrně slabá.

Kombinace posuzovaných látek

Naznačené terapeutické působení GA, CS i MSM se jeví – při pohledu na stále nedostatečně objasněnou, ale velmi složitou patofyziologii OA – jako určité zjednodušení. Přesto řada kontrolovaných klinických studií potvrdila individuální účinnost GA, CS i MSM ve smyslu zmírnění bolesti a zlepšení funkčního stavu ve srovnání s placebem nebo nesteroidními antiflogistiky.

Kombinace GA-CS

Několik studií prokázalo příznivý synergický efekt současného podávání GA a CS ve smyslu úlevy od bolesti, zlepšení funkce [13], resp. zpomalení rychlosti snižování šíře kloubní štěrbiny [9,22]. Četnost nežádoucích účinků byla velmi nízká.

Kombinace GA-CS-MSM

Recentně byla publikována randomizovaná klinická studie (147 pacientů s gonartrózou stupně I–II podle Kellgrena a Lawrence, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC, Visual Analogue Scale – VAS skóre), která dokládá klinický přínos trojkombinace GS-CS-MSM po 3měsíčním podávání oproti placebo, resp. kombinaci GS-CS [17]. Jedna studie s velmi nízkým počtem účastníků (pouze žen) porovnávala podávání GA, CS a MSM (1 500 mg/den GA; 1 200 mg/den CS; 900 mg/den MSM)

s intenzivním komplexním cvičením proti odporu. Autoři zjistili významný přínos cvičení a efekt nutraceutik označili pouze za doplňkový [18]. Důkazy ve prospěch hodnocené kombinace je třeba i nadále brát jako nedostatečné.

Léčebná strategie: k čemu potřebujeme GA, CS, MSM, případně další nutraceutika?

Recentní doporučení pro klinickou praxi vychází nejen z rozdílného stupně osteoartrózy (nejčastěji určeného podle RTG vyšetření), ale zdůrazňuje také individuální rozdíly mezi jednotlivými pacienty s gonartrózou [19]. V ambulantní praxi pracujeme s kvalifikovaným odhadem klinického případu: hodnotíme konkrétního pacienta (pohlaví, věk, BMI – body mass index, komorbidity, motivace, očekávání), stav kloubu (anamnéza, fyzikální vyšetření, RTG, případně nukleární magnetická rezonance). Vše zařazujeme do celkového kontextu pohybových funkcí.

Jestliže se jedná o **počáteční stádium OA**, které se nepojí s větší osovou úchylnou kolena, seznámíme pacienta s povahou nemoci a navrhneme mu léčebnou strategii pro tuto fázi nemoci (schéma). Pilíř doporučeného postupu **pro počáteční fázi rozvoje OA** tvoří redukce váhy, snížení excesivního přetížení (u sportovců a těžce manuálně pracujících) a dlouhodobá pohybová terapie. Ke kontrole bolesti je možné indikovat analgetika a nesteroidní antirevmatika. Vezmeme-li v úvahu jejich potenciální nežádoucí účinky, je nepochybně výhodnější vyzkoušet, zdali nelze navodit kontinuální „proanalgetický“ stav pomocí látek s bezpečnějším profilem.

Do této skupiny patří GA, CS, případně i MSM a jejich kombinace a další nutraceutika. Musíme však zjistit, zdali je pacient vhodným kandidátem k této terapii, což zatím neumíme jinak než testovacím 3měsíčním podáváním v plné dávce. Nemáme ani jasno v tom, jestli je užitečnější zvolit rovnou trojkombinaci, anebo nejdříve vyzkoušet efekt individuálního podávání.

Pro časná stadia jakékoliv nemoci se indikují postupy bránící dalšímu rozvoji (progresi). Měli bychom k nim tedy přistoupit i v případě OA.

Zatím však nemáme k dispozici léky, které by dokázaly spolehlivě zabránit vzniku, případně rozvoji už existující OA kolena [29]. Několik látek se této pozici blíží, je však nutné provést další kvalitní studie.

Konzervativní opatření mají usnadnit život také pacientům **se středně pokročilou OA**, pokud se tato nepojí s osovou deformitou kloubu. Stejně jako v počátečním období máme ke kontrole bolesti k dispozici různé typy analgetik, nesteroidní antirevmatika, ale také GA, CS, MSM, případně další nutraceutika.

V této fázi už pacient obvykle ví, co na jeho OA zabírá, a co ne. Cvičil, vyzkoušel některá analgetika, antirevmatika, ale i nutraceutika. Protože se dostavil znovu na ambulanci, obvykle to znamená, že dosavadní postupy nefungují anebo se nemoc zhoršila. Za těchto okolností může být obtížnější navodit dlouhotrvající léčebný efekt, protože spolupráci už narušuje „nedůvěra“ k některým postupům plynoucí z předchozí zkušenosti. Víme také, že s narůstající závažností OA klesá užitečnost jakékoli lékové intervence. Některé OA navíc doprovází recidivující tvorba výpotku a u některých pacientů dochází k „senzitivizaci“ centrální nervové soustavy na bolest.

U středně pokročilých OA nadále doporučujeme základní opatření, přistupujeme však ochotněji k některé formě intraartikulární terapie (ponejvíce k viskosuplementaci injekčním podáváním kyseliny hyaluronové). Nepochybně se můžeme pokusit vytvořit jakési „pozadí“ pro efektivnější útlum bolesti a zánětu pomocí kombinace GA a CS, případně s dostatečně vysokou dávkou MSM.

Systematické zkušenosti s podáváním GA, CS, MSM či dalších nutraceutik u pokročilých typů OA zatím nemáme.

Schéma. Léčebná strategie u osteoartrózy: základní péče o osteoartrózu kolena je konzervativní; k implantaci TEP kolena jsou indikováni pacienti, kteří nereagují na konzervativní terapii, resp. předchozí chirurgickou terapii

OA – osteoartróza PT – pohybová terapie TEP – totální endoprotéza

Přesto se řada pacientů k této terapii uchyluje v naději, že uniknou implantaci TEP kolena. Vždy je lepší, nejde-li o izolovanou intervenci, nýbrž o součást komplexnějšího postupu.

Pyramidový způsob poskytování léčební péče

Dlouhá léta budujeme databáze klinických zkušeností, a zvláště v případě GA a CS proběhlo značné množství klinických studií, které často publikovaly výborné časopisy. Na základě těchto a dalších studií vytváříme doporučené léčebné postupy, které jsou opět publikovány v prestižních časopisech. Přesto si dovoluji odhadnout, že většina pacientů se zvláště v počátečních stadiích spoléhá spíše na to, co slyšeli od ostatních pacientů, přečetli si na internetu, resp. na rady od praktického lékaře.

Je evidentní, že z pohledu poskytovatelů zatím chybí dostatečně vyladěný a všeobecně přijímaný přístup k OA kolena, a to i přes chválnou iniciativu České revmatologické společnosti. V praxi to často vypadá, že každý dělá to, co umí, a ne to, co by měl. Při pohledu zvenčí můžeme hovořit o nesystémovém až nahodilém procesu.

K popsanému stavu může přispívat i fakt, že „dobré doporučené léčebné postupy“ nebyly do klinické praxe dostatečně implementovány, případně že se jich ortopedi nedrží a preferují intervenční přístup. Možná to tak skutečně je.

Variabilita uvnitř naší komunity nepochybně existuje. Avšak budme upřímní: přes veškerý klinický výzkum jsme v otázce podávání GA, CS, MSM (obecně nutraceutik) u OA – řečeno s určitou nadsázkou – příliš nepokročili. Stále nevíme, jak velký užitek mohou tyto látky přinést konkrétnímu pacientovi v naší ambulanci.

Závěr

Pohled ortopeda na konzervativní léčbu OA kolena se příliš neliší od pohledu revmatologa. Nutraceutika (zvláště GA a CS) tvoří vděčnou skupinu látek, kterou nasazujeme u časné až středně pokročilé gonartrózy. U řady pacientů lze tímto způsobem docela účinně a dlouho kontrolovat příznaky a jejich naléhavost kompromitující kvalitu života. GA, CS i MSM jsou látky s jasně definovaným původem, chemickou strukturou a očekávanou účinností. Vykazují nízké riziko nežádoucích účinků. Používání obou sacharidů a MSM by mohlo kromě uvedených klinických efektů vést i ke snížení denní spotřeby analgetik, případně nesteroidních antirevmatik. Tato nutraceutika by se však neměla podávat izolovaně, nýbrž jako součást komplexní léčebné a preventivní strategie.

Literatura

1. Ahn H, Kim J, Lee MJ et al. Methylsulfonylmethane inhibits NLRP3 inflammasome activation. *Cytokine* 2015; 71(2): 223–231. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cyt.2014.11.001>>.

2. Bond M, Davis A, Lohmander S et al. Responsiveness of the OARSI-OMERACT osteoarthritis pain and function measures. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20(6): 541–547. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2012.03.001>>.

3. Brien S, Prescott P, Bashir N et al. Systematic review of the nutritional supplements dimethyl sulfoxide (DMSO) and methylsulfonylmethane (MSM) in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16(11): 1277–1288. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2008.03.002>>.

4. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP 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(4 Suppl): S3–S11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.010>>.

5. de Vos BC, Landsmeer MLA, van Middelkoop M et al. Long-term effects of a lifestyle intervention and oral glucosamine sulphate in primary care on incident knee OA in overweight women. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(8): 1326–1334. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex145>>.

6. Debbi EM, Agar G, Fichman G et al. Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. *BMC Complement Altern Med* 2011; 11: 50. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1472-6882-11-50>>.

7. Devji T, Guyatt GH, Lytvyn L et al. Application of minimal important differences in degenerative knee disease outcomes: a systematic review and case study to inform BMJ Rapid Recommendations. *BMJ Open* 2017; 7(5): e015587. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015587>>.

8. du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther* 2014; 142(3): 362–374. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.01.002>>.

9. Fransen M, Agalotiis M, Nairn L et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(5): 851–858. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203954>>.

10. Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI et al. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. *Am J Sport Med* 2015; 43(3): 734–744. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0363546514533777>>.

11. Gommans YM, Runhaar J, Jacobs ML et al. The Effect of Prolonged Glucosamine Usage on HbA1c Levels and New-Onset Diabetes Mellitus in Overweight and Obese Middle-Aged Women. *Am J Med* 2017; 130(6): 731–737.e6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.11.038>>.

12. Hochberg MC. 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(Suppl 1): S28–S31. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2010.02.016>>.

13. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 37–44. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206792>>.

14. Karsdal MA, Michaelis M, Ladel C et al. Disease-modifying treatments for osteoarthritis (DMOADs) of the knee and hip: lessons learned from failures and opportunities for the future. *Osteoarthritis Cartilage* 2016; 24(12): 2013–2021. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2016.07.017>>.

15. Kucharz EJ, Kovalenko V, Szanto S et al. 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; 32(6): 997–1004. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2016.1154521>>.

16. Li MH, Xiao R, Li JB et al. Regenerative approaches for cartilage repair in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2017; 25(10): 1577–1587. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2017.07.004>>.

17. Lubis AMT, Siagian C, Wonggokusuma E et al. Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Acta Med Indones* 2017; 49(2): 105–111.
18. Magrans-Courtney T, Wilborn C, Rasmussen C et al. Effects of diet type and supplementation of glucosamine, chondroitin, and MSM on body composition, functional status, and markers of health in women with knee osteoarthritis initiating a resistance-based exercise and weight loss program. *J Int Soc Sport Nutr* 2011; 8(1): 8. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1550-2783-8-8>>.
19. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22(3): 363–388. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2014.01.003>>.
20. Michel BA, Stucki G, Frey D et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(3): 779–786. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.20867>>.
21. Nuovo J, Melnikow J, Chang D. Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials. *JAMA* 2002; 287(21): 2813–2814.
22. Raynauld JP, Pelletier JP, Abram F et al. Long-Term Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on the Progression of Structural Changes in Knee Osteoarthritis: Six-Year Followup Data From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68(10): 1560–1566. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/acr.22866>>.
23. Reginster JL, Bruyere O, Cooper C. Different glucosamine sulfate products generate different outcomes on osteoarthritis symptoms. *Ann Rheum Dis* 2017. pii: annrheumdis-2017-212251. <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212251>>.
24. Reginster JY, 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(9): 1537–1543. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210860>>.
25. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med* 2007; 146(8): 580–590.
26. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58(10): 3183–3191. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.23973>>.
27. Sayers A, Wylde V, Lenguerrand E et al. A unified multi-level model approach to assessing patient responsiveness including: return to normal, minimally important differences and minimal clinically important improvement for patient reported outcome measures. *BMJ Open* 2017; 7(7): e014041. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014041>>.
28. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R et al. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD005614. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005614.pub2>>.
29. Tonge DP, Pearson MJ, Jones SW. The hallmarks of osteoarthritis and the potential to develop personalised disease-modifying pharmacological therapeutics. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22(5): 609–621. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2014.03.004>>.
30. Wandel S, Juni P, Tendal B et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c4675. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c4675>>.

prof. MUDr. Jiří Gallo, Ph.D.

✉ Jiri.Gallo@fnol.cz

Ortopedická klinika LF UP a FN v Olomouci

www.fnol.cz

Doručeno do redakce 5. 10. 2017

Přijato po recenzi 19. 11. 2017