



ORSZÁGOS REUMATOLÓGIAI ÉS FIZIOTERÁPIÁS INTÉZET

## A KONDROITIN-SZULFÁT HELYE AZ ARTHROSIS TERÁPIÁJÁBAN

DR. SZEBENYI BÉLA

Az arthrosis a leggyakoribb ízületi betegség (1). A WHO adatai szerint az összes humán megbetegedés közül – az életminőség-romlás súlyossága szerint összeállított rangsorban – nők esetében a 4., férfiaknál pedig a 8. helyen áll, így gazdasági és szociális szempontból is óriási terhet jelent mind az egyén, mind a társadalom számára (2, 3).

Mivel a nemzetközi és a hazai adatok egyaránt arra utalnak, hogy a háziiorvoshoz fordulók 15–20%-a mozgásszervi panasz miatt keresi fel a rendelőt (4, 5) az e betegségcsoport többségét kitevő arthrosis kórképét alapvető fontosságúnak tekinthetjük háziiorvos kollégáink számára.

Az arthrosis különböző ízületi lokalizációkban, változó „sebességgel”, mondhatjuk „fázisokban” zajló kórfolyamat, amelyben a súlyos tüneteket mutató szakaszok enyhe vagy éppen tünetmentes időszakokkal váltakoznak (6, 7). A betegség orvosi megítélésének, így terápiájának is döntő eszköze a klinikai tünetek értékelése, amely hosszú távon mindenképpen a beteget folyamatosan észlelő és kezelő háziiorvos feladata.

Kollégáinkat ezért az utóbbi években minden lehetséges fórumon igyekeztünk tájékoztatni a kórkép jellegzetességeiről, mindazon diagnosztikus és terápiás buktatókról melyek a betegek longitudinális követése során felmerülhetnek (7–11.).

Jelen közlemény a kondroitin-szulfát klinikai alkalmazásáról ad rövid áttekintést.

### Az arthrosis terápiája

Az arthrosis terápiája a mindennapi gyakorlatban a beteg aktuális klinikai állapotához illesztett nem-gyógyszeres és gyógyszeres kezeléssel áll, amelyet szükség szerint ortopéd-sebészeti műtét indikációja egészíthet ki (8, 9, 12, 13). A legkorszerűbbnek tartható irányelveket – térdarthrosis vonatkozásában – az 1. táblázatban foglaltuk össze. A sokszínű terápiás palettáról történő választást segíti, hogy ma már a legtöbb gyógyszer és

eljárás csak a bizonyítékokon alapuló orvoslás (Evidence Based Medicine, EBM) elvei szerinti kipróbálás után kerülhet forgalomba. E vizsgálati és értékelő módszer – minden nehézsége ellenére – a reumatológiai gyakorlatban is egyre terjed (14). A XXI. század korszerű gyógyszereinek ugyanakkor egy másik fő szempontnak, a költség/haszon (cost/benefit) és a költség/hatásosság (cost/effectiveness) követelményeinek is meg kell felelniük, ahol a „költség” nemcsak a pénzben kifejezett ellenértéket jelképezi, hanem például a várt hatás elmaradását, vagy az esetleges nemkívánatos mellékhatások előfordulásának gyakoriságát, súlyosságát és azok kezelésének árát is jelenti (15).

Az arthrosis korszerű terápiája egyik alappillérenek ma a *nem-gyógyszeres kezelést* tartjuk. Ide tartozik a betegek felvilágosításán és pszichés vezetésén túl a fizioterápiás kezelés, köztük legfontosabbnak a gyógytorna, de hangsúlyoznunk kell a testsúlyredukció fontosságát és a segédeszközök helyes alkalmazását is (7–9, 11, 12–13, 16).

A legnagyobb gond Magyarországon jelenleg az, hogy ezen alapvető és olcsó terápiás lehetőségek a mindennapi gyakorlatban sajnos nem mindenütt, nem mindenkor és korántsem egyforma módon érhetőek el a háziiorvos kollégáink által kezelt betegek számára.9

A másik alappillér a *gyógyszeres terápia*, melynek két legfontosabb eleme a fájdalomcsillapító és a gyulladáscsökkentő hatású gyógyszerek használata (12–13, 17–18). Mivel hosszantartó, hullámzó lefolyású kórfolyamatról van szó, fájdalomcsillapító hatású gyógyszerre a betegek többségének hosszabb-rövidebb időszakokra általában szüksége van (17). A gyógyszeres kezelésnek azonban jelentős korlátjai vannak: ilyenek az egyszerű analgetikumok (így a paracetamol) hepatotoxikus, vagy a nem-szteroid gyulladáscsökkentő antireumatikumok gasztrointesztinális és renális mellékhatásai, amelyet már csak az arthrosisos betegek életkora és társult belszervi betegségei miatt is jelentős fokú veszélyeztető tényezőként kell figyelembe vennünk (19, 20). A gyógyszeres terápiában a várt

**EULAR-ajánlások a térdízületi arthrosis kezelésére – 2003 (13)**

1. A térdarthrosis optimális terápiája a nem-gyógyszeres és gyógyszeres kezelési módok kombinációja.
2. A térdarthrosis kezelése csakis individuálisan, az adott betegre szabottan történhet. Figyelembe kell vennünk a térdízületet érintő, lokálisan ható rizikófaktorokat (obezitás, biomechanikai tényezők, térdízületi gyulladás, fizikai aktivitás); valamint a beteg általános rizikófaktorait (életkor, kísérőbetegségek, más betegségek gyógyszeres terápiája; a fájdalom és a funkcionális károsodás mértéke).
3. A térdarthrosis terápiájának magába kell foglalnia a betegek felvilágosítását és oktatását, a tornagyakorlatok betanítását és ellenőrzését, a szükséges segédeszközök használatát (bot, talpbetét, térd-tok) valamint a testsúlyredukciót.
4. Az elsőként választandó fájdalomcsillapító gyógyszer az acetaminophen (paracetamol), s ha beválik, ez a javasolt analgetikum hosszú távra is.
5. A helyileg alkalmazható gyógyszerek (nem-szteroid gyulladáscsökkentők és a capsaicin) klinikailag igazoltan hatásosak és biztonságosan alkalmazhatók.
6. A nem-szteroid gyulladáscsökkentők (Non-Steroidal Antirheumatic Drugs, NSAIDs) adása az acetaminophen hatástalansága esetén merül fel. A gastrointestinalis mellékhatások tekintetében fokozottan veszélyeztetett betegek esetében hatásos gasztroprotektív gyógyszerek vagy szelektív COX-2 gátló gyógyszerek használata javasolt. A legfontosabb rizikófaktorok a kórelőzményben szereplő ulcusbetegség, a 60 év feletti életkor, a hosszan tartó NSAIDs kezelés, a szteroid terápia és az antikoaguláns kezelés.
7. Az opioid analgetikumok, önállóan adva vagy acetaminophen-nel kombinálva, hasznos alternatívát kínálnak azon betegek számára, akik esetében a nem-szteroid gyulladáscsökkentők, beleértve a COX-2 gátlókat is, kontraindikáltak, hatástalanok vagy azokat a beteg rosszul tolerálja.
8. Az arthrosis lassan ható tüneti gyógyszerei (Symptomatic Slow-Acting Drugs for OA (SYSADOA) közé a kondroitin-szulfátot, a glukózamin- szulfátot valamint a hyaluronsavat soroljuk. E gyógyszerek tüneti hatása egyrészt klinikailag bizonyított, másrészt egyes adatok szerint az arthrosisban szerepet játszó struktúrára is jótékony hatással lehetnek.
9. Intra-articularis szteroid adása javasolt, ha a térdfájdalom fellángolását térdízületi duzzanat is kíséri.
10. A térdízületi arthroplasztika és más ortopéd sebészi beavatkozás megfontolása akkor indokolt, ha a beteg radiológiailag is igazolt térdarthrosisra a fenti terápiára nem reagáló, jelentős fokú fájdalommal és progrediáló funkcionális károsodással jár.

forradalmi áttörést a szelektív ciklo-oxigenáz-2 (COX-2) gátlók nem-szteroid gyulladáscsökkentők elterjedése sem hozta meg (21). Ennek számos oka van. Hatáserejük hasonló – tehát nem jobb – mint a hagyományos, nem-szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentők és a dózis emelésével nem növelhető (21–23). A súlyos iatrogén gasztrointesztinális mellékhatások (perforáció, ulceráció, vérzés) előfordulási gyakorisága valóban nagymértékben csökken e gyógyszerek használatakor (22–23), ugyanakkor figyelembe kell vegyük, hogy ezek sem „mellékhatás-mentes” gyógyszerek. A betegeknek jelentős panaszt okozó *dyspepsia* gyakorisága rofecoxib esetében például megegyezett a standard nem-szteroid gyulladáscsökkentővel kezelt betegek hasonló mellékhatás-arányaival (23,5%, ill. 25,5%) (24). A legújabb, reprezentatív tanulmányok (a 'VIGOR' [22] és a 'CLASS' [23] vizsgálatok) kapcsán ráadásul egymásnak ellentmondó adatokat olvashatunk aszerint, hogy gyógyszergyár-szponzorálta (22, 23) vagy pedig azoktól független elemzésekről van szó (25–27).

*Adott tehát egy krónikus, esetenként jelentős mértékű fájdalmat és mozgáskorlátozottságot okozó betegség, amelynek kielégítő terápiája jelenleg sem tekinthető megoldott kérdésnek.*

**Az arthrosis terápiájának új megközelítése**

A problémakör megoldására az elmúlt évtizedekben került a klinikai gyakorlatba az úgynevezett „chondroprotektív” fogalma, illetve a „chondroprotektív” gyógyszerek csoportja (28–30).

Az új terápiás elv célja az volt, hogy a tüneti kezelés mellett az oki terápiát felé nyisson utat oly módon, hogy a destrukció útján haladó porc-szövetet mintegy „megvédje” a további pusztulástól (innen a „chondroprotektív” elnevezés). A kérdéskör a fenti sémás elképzelésnél mindenestre lényegesen bonyolultabb, leginkább azért, mert az ízületi porc elváltozása önmagában az arthrosis patológiai folyamatának csak egy részét képezi, így a porc „védelmével” önmagában

## A Condrosulf® hatóanyaga



1. ábra

– még ha ez lehetséges volna is – az arthrosis kórfolyamata egészének lassítását teoretikusan sem érhetnénk el. Talán helyesebb volna inkább „arthroprotektióról” beszélnünk (30).

A kérdéskör legvitatottabb pontja továbbra is e gyógyszerek közvetlen vagy közvetett hatása az arthrosis patogenetikai folyamatában szerepet játszó ízületi struktúrákra. A kérdés az, hogy valóban rendelkeznek-e a kórfolyamatot befolyásoló hatással, vagy „csupán” a klinikai tünetekre ható gyógyszerek volnának (31–32). Az előbbire tudományos értékű publikált klinikai adat egyelőre nem áll rendelkezésünkre (13).

Az elmúlt mintegy harminc év klinikai eredményeinek összegezése alapján a gyógyszerterápiás csoport bizonyos megkülönböztetést igényel, hiszen az ide sorolt gyógyszerek tulajdonságai három fő pontban lényegesen eltérnek az arthrosis kezelésében alkalmazott más gyógyszerekétől.

Ezek:

1. Hatásuk lassan, fokozatosan alakul ki, átlagosan 1–3 hónap alatt éri el a maximális effektust, amely azonban a kezelés abbahagyását követően átlagosan 2–3 hónapon át fennmarad, emiatt e gyógyszerek kúraszerűen alkalmazhatóak.
2. Hatásereőség tekintetében egyenrangúak egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel.
3. Nemkívánatos mellékhatások igen alacsony

százalékban fordulnak elő, ezért a mindennapi orvosi gyakorlatban csaknem egyedülálló módon, szinte „mellékhatás-mentes” gyógyszereknek tekinthetőek (28–30).

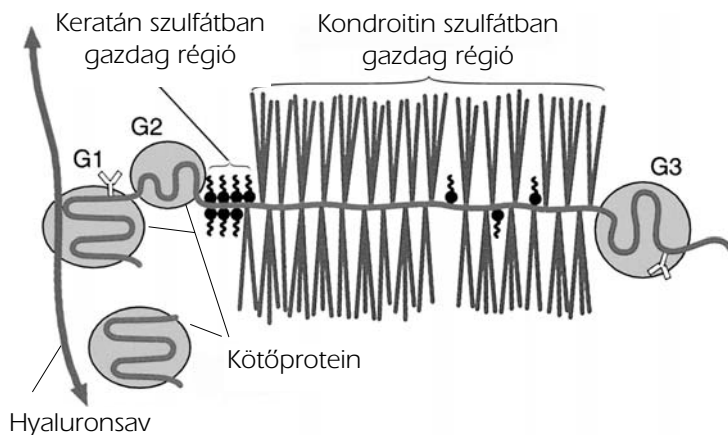
A fenti tulajdonságok miatt e gyógyszereket – Michele Lequesne, francia reumatológus javaslatára – az úgynevezett lassú hatású, tüneti arthrosis ellenes gyógyszerek csoportjába (Symptomatic Slow-Acting Drugs of OsteoArthritis, 'SYSADOA') soroljuk (33), melybe jelenleg a kondroitin-szulfát, a glucosamin szulfát valamint a különböző molekulahúlyú hyaluronsavkészítmények tartoznak.

Az utóbbi években a 'SYSADOA' készítmények az arthrosis kezelése vonatkozásában a szakmai- és közérdekű előterébe kerültek: használatukról számos meta-analitikus tanulmány illetve összefoglaló értékelés látott napvilágot (31, 32, 34–38), s ezek alapján alkalmazásukat a már említett amerikai és európai terápiás útmutató egyaránt javasolja (12, 13) (1. táblázat).

## A Kondroitin-szulfát

A kondroitin-szulfát a proteoglikánok családjába tartozó, 4. és 6. helyzetben szulfatált diszacharidokból álló molekulák rendszere (39) (1. ábra), amely alapvető szerepet játszik az összes ízületi struktúra (ízületi porc,

## Az aggrecan szerkezeti felépítése



2. ábra

## RANDOMIZÁLT, KONTROLLÁLT KLINIKAI TANULMÁNYOK (51–56)

Szerzők	Időtartam	Betegszám	Adagolás	Ízület	Eredmény
Burgeois (51)	90 nap	83 beteg, 44 placebo	Per os	Térd	p<0,05
Uebelhart (52)	360 nap	54 beteg, 56 placebo	Per os	Térd	p<0,05
Monreale (53)	90 nap	74 beteg, 172 Diclofenac	Per os	Térd	p<0,05
Bucsi-Poór (54, 55)	180 nap	39 beteg, 46 placebo	Per os	Térd	p<0,05
Mazieres (56)	90 nap	63 beteg, 67 placebo	Per os	Térd	p<0,02

ízületi tok, ízületi szalagok, inak és az ízületi folyadék) felépítésében, valamint biokémiai, ill. biomechanikai tulajdonságainak fenntartásában is.40

Legmagasabb koncentrációban (40–80 mg/ml) az aggrecan molekulában található (2. ábra), bár kisebb mértékben más proteoglikánokban is kimutatható. Szerkezetileg egyszerű diszacharid, N-acetilgalaktózin és glucuronate ismétlődő egységeiből áll; a galaktózin 4. vagy 6. pozícióban szulfát csoportot hordoz (39, 40).

### A Kondroitin-szulfát hatásmechanizmusa

Az arthrosis patogenezisében az első változások a porc-szövet 98%-át kitevő extracelluláris mátrixban játszódnak le, ahol a felgyorsult, „hipermetabolikus” biokémiai folyamatok az aggrecan, ezen belül a kondroitin-szulfát struktúrákban lebontó, katabolikus jellegű változásokat hoznak létre. Az ízületi porc progresszív károsodása kapcsán a chondrocyták mind kevesebb és kevesebb normál szerkezetű kondroitin-szulfát termelésére képesek, amely fokozatosan csökkenti az intercelluláris mátrix teherbíró-képességét, és indirekt úton maga is a porc további katabolikus elváltozásához vezet (41, 42).

In vitro chondrocyta-tenyészetű valamint in vivo állatkísérletes adatok alapján egyértelműen bizonyítható, hogy kondroitin-szulfát adagolás hatására nő a chondrocyták aggrecan termelése, így feltételezhető, hogy a gyógyszer segíti a szervezet saját porc- és más ízületi struktúrákat „kijavító” (repair) mechanizmusát és anabolikus aktivitását (43–44).

A kondroitin-szulfát – polianionos szerkezetének köszönhetően – egyedülálló vízmegkötő képességgel rendelkezik és ezen ozmotikus tulajdonsága nagyban hozzájárul a porcszövet rugalmasságának és ellenálló képességének fenntartásához (45–46). A legújabb kísérletes adatok is egyértelműen a *szulfát-csoport* alapvető biokémiai és biomechanikai szerepére utalnak (46, 47).

### A Kondroitin-szulfát farmakokinetikája

Állatkísérletes (patkány, nyúl, kutya) valamint humán önkénteseken végzett vizsgálatok alapján megállapít-

ható, hogy az orálisan adagolt kondroitin-szulfát jól felszívódik a szervezetben, plazmakoncentrációjának maximuma átlagosan 14–16 óra. Radioaktív izotóp-jelzési technikával követve a gyógyszer útját, a magas koncentrációban mutatható ki az ízületi folyadékban, a hyalin porcban és az ízület más alkotórészeiben is (48–50).

### Klinikai tanulmányok a Kondroitin-szulfát klinikai alkalmazásáról

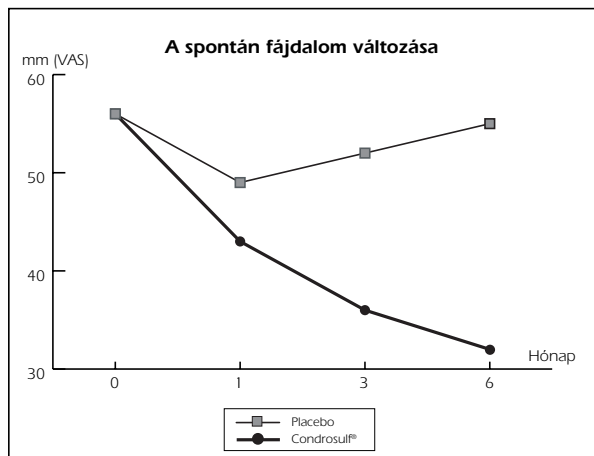
Az 1988–2001 közötti időszakban összesen 19 olyan klinikai tanulmány született, ahol a kondroitin-szulfátot klinikai hatás és hatásosság szempontjából elemezték, döntően a mediális tibiofemorális kompartmentet érintő térdízületi arthrosisban. Egy tanulmány a patellofemorális arthrosis, három csípőarthrosis és ugyancsak három a kézízületi arthrosist vizsgálta. A legrövidebb tanulmány vizsgálati ideje 3, a leghosszabb 36 hónap volt. A 19-ből 15 randomizált, kettős-vak, placebóval kontrollált vizsgálat volt, ami megfelel az említett Evidence Based Medicine elveinek. A kondroitin-szulfátot összesen 1658 betegen próbálták ki; a kontrollbetegek száma 649 volt. A gyógyszer adagolási sémája a legtöbb tanulmányban 2–3400 mg volt, kapszula vagy por formájában, 2–3 hónapon át (34).

Öt randomizált, kettős vak, placebóval kontrollált tanulmány főbb adatait táblázatban foglaltuk össze (2. táblázat) (51–56).

Burgeois és munkatársai 90 napig tartó randomizált, placebóval kontrollált vizsgálatban bizonyították napi 1200 mg kondroitin-szulfát hatásosságát placebóval szemben tibiofemorális arthrosisban. A tanulmány érdekessége, hogy nem talált szignifikáns különbséget a napi egyszer 1200 mg, ill. a napi 3400 mg-os adagolási forma között, így a gyógyszer – a betegek compliance-át növelendő – napi egyszeri adagolással is adható (51).

Uebelhart és munkatársai 12 hónapig 2400 mg kondroitin-szulfát hatását vizsgálták randomizáltan, placebóval kontrollálva, 46 tibiofemorális arthrosisban szenvedő beteg esetében. A klinikai javulás esetükben is szignifikáns volt, sőt egyes biokémiai markerek (szérum osteocalcin, keratán-szulfát, vizelet pyridinolin) szintjei is szignifikánsan különböztek a placebóval kezelt betegekétől (52).

### A betegek spontán ízületi fájdalma szignifikáns mértékben javult a kezelés hatására



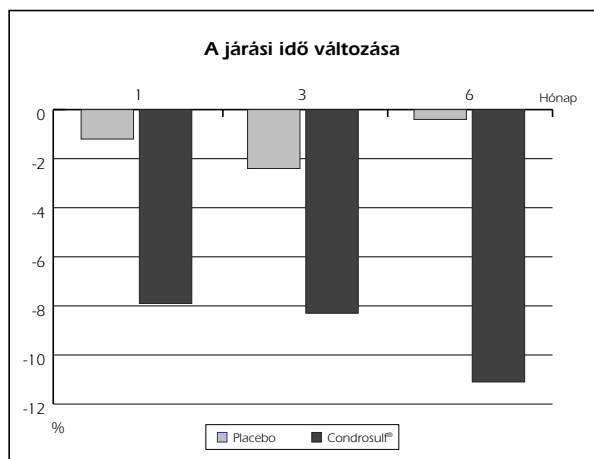
3. ábra

Morreale és munkatársai 90 napig tartó vizsgálatuk első 30 napjának vonatkozásában összevetették kondroitin-szulfát és a diclofenac hatását, és azt találták, hogy annak mértéke megegyezett a nem-szteroid gyulladáscsökkentőével. A különbség csupán annyi volt, hogy a kondroitin-szulfát hatása lassabban, fokozatosan alakult ki (53).

Bucsi és Poór hazai, randomizált, placebóval kontrollált vizsgálatukban elemezték a kondroitin-szulfát hatását és hatásosságát 85 tibiofemorális arthrosisban szenvedő beteg esetében. A 3. és 6. hónapos kontrol során a kondroitin-szulfátot szedők szignifikánsan kevesebb fájdalomról panaszkodtak, mint a placebo csoport betegei (3. ábra), járási idejük pedig, már egy hónap alatt szignifikánsan csökkent (4. ábra) (54, 55).

Maziéres és munkatársai 3 hónapos randomizált,

### A járási idő több mint 10%-kal javult a CondroSulf®-ot szedő betegeknél, ugyanakkor nem változott a placebo csoportban



4. ábra

kettős vak, placebóval kontrollált vizsgálatukban 130, tibiofemorális lokalizációjú térdízületi arthrosisban szenvedő beteg esetén szignifikáns javulás észleltek a placebóval kezelt csoporthoz képest (56).

A fenti tanulmányok mindegyikében enyhe és közepes súlyos tibiofemorális térdarthrosisban szenvedő betegek vettek részt. A gyógyszer fő hatása a lassan, fokozatosan, kb. az első kezelési hónap végére kialakuló analgetikus effektus volt, amelyet a térdízületi funkciók fokozatos és egyértelmű javulása kísért. A mellékhatások előfordulása valamennyi tanulmányban igen alacsony, 5% alatti érték volt.

Ez utóbbinak különleges jelentőséget ad a tény, hogy házi orvos kollégáink arthrosisban szenvedő betegek jórészt az idősebb korosztályba tartoznak, számos társbetegségben szenvednek, s emiatt *nem mindegy, hogy egy hosszú lefolyású betegség esetében milyen gyakran és milyen súlyosságú mellékhatásokkal kell számolnunk!*

A klinikai tanulmányokkal kapcsolatosan említést érdemel még, hogy 1998-ban Franciaországban – házi orvosok és reumatológusok adatbázisaira támaszkodva – 11 000, arthrosisban szenvedő beteg terápiáját elemezték, és megállapították, hogy a kondroitin-szulfátot kapó betegek esetében a nem-szteroid gyulladáscsökkentők felírása átlagosan mintegy 70%-kal csökkent, és szignifikánsan mérséklődött a betegek ambuláns ellátásának költsége. Összességében közel 50%-kal lehetett csökkenteni az arthrosisos betegek ellátására fordított költségeket (57).

### A Kondroitin-szulfát terápia jövője

A legújabb in vitro kísérleti humán vizsgálati adatok alapján elmondhatjuk, hogy a kondroitin-szulfát terápia jövője egyértelműen pozitívnak tűnik (58–65).

Verges és munkatársai (58) meta-analitikus elemzésükben azt vizsgálták, hogy a korábbi, térdarthrosisos kapcsolatos randomizált, kontrollált tanulmányok (51–54, 56) eredményei megfelelnek-e a legújabban felállított terápiás effektus-kritériumoknak (OMERACT-OARSI responder criteria [59]). Meta-analízisük eredményei szerint napi 800 mg orális kondroitin-szulfát, 90 napig tartó adagolásakor a betegek fájdalma a 45%-os határértéket meghaladó módon csökkent (58).

Rovetta és munkatársai 24 eróziós kéz-ízületi arthrosisban szenvedő beteget vizsgáltak randomizált, kontrollált tanulmányukban. A két éven keresztül folyamatosan adagolt napi 800 mg kondroitin-szulfát hatására a betegek a kontrollcsoporthoz képest szignifikánsan jelentősebb fájdalomcsökkentésről számoltak be (60).

Möller és munkatársai 80, kéz-ízületi arthrosisban szenvedő beteg randomizált, placebóval kontrollált vizsgálatának eredményeiről számoltak be (61). A gyógyszerrel kezelt csoportban a hatás az első hónap

után jelentkezett és a 12. hónapra érte el maximumát. A vizuális analóg skála 77%-os, az alkalmazott funkcionális index értéke pedig 83%-os javulást mutattak.

Végül, a legújabb kutatások arra engednek következtetni, hogy egyes esetekben előnyös lehet két vagy több, lassú hatású arthrosis ellenes gyógyszer kombinált adagolása, mivel pozitív hatásuk a nemkívánatos mellékhatások kockázatának növekedése nélkül összegződhet (62, 63).

Levelezési cím: Dr. Szebenyi Béla  
Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet,  
1525 Budapest, 114 Pf.54  
Telefon: 438 8369 Fax: 438 8371  
E-mail: b.szebenyi@hu.inter.net

## ÖSSZEFOGLALÁS

A közlemény összefoglalást ad a kondroitin-szulfát alkalmazásáról az arthrosis terápiájában.

A randomizált, kontrollált vizsgálatok és a meta-analitikus tanulmányok egyaránt arra utalnak, hogy a kondroitin-szulfát hatásos és jól tolerálható gyógyszer az enyhe- és középsúlyos arthrosisban szenvedő betegek kezelésében. A kondroitin-szulfát terápia hatására egyértelműen csökken a betegek ízületi fájdalma, valamint mérséklődik funkcionális károsodásuk mértéke. A gyógyszer az arthrosis úgynevezett „lassú hatású, tüneti készítményei” közé tartozik, mivel terápiás effektusa fokozatosan alakul ki, átlagosan 6–8 hét alatt éri el a maximumot és a kezelés abbahagyását követően még további 2–3 hónapon át fennmarad. A kondroitin-szulfát gazdaságos gyógyszer: használatával az arthrosisban szenvedő betegek kezelésének összköltsége jelentős mértékben – egyes felmérések adatai szerint mintegy 50%-kal – csökkenthető.

A kondroitin-szulfát az arthrosis gyógyszeres terápiájának integráns részét képezi, elsősorban analgetikus hatása és kiemelkedően jó tolerálhatósága miatt.

## IRODALOM

1. Felson DT: Epidemiology of osteoarthritis. In: Osteoarthritis, Ed. by Brandt KD, Doherty M, Lohmander S. Oxford University Press, Oxford, 2003, Chapter 2, pp. 17-32. – 2. Murray C. J. L., Lopez A. D.: The global burden of disease, World Health Organisation, Genf, 1997. – 3. Szebenyi B., Bálint G.: Az arthrosis népegészségügyi és gazdasági jelentősége. Népegészségügy 1998;80 (suppl. 2):47-52. – 4. Kar A, van de Kottnerus R et al: Why do patients consult the general practitioner? Determinants of their decision. Br. J. Gen. Practice 1992;42:313-316. – 5. Hittner Gy., Koó É., Balogh Z. és mtsai.: Budapesti körzeti orvosi rendelőkben végzett reumatológiai prevalencia vizsgálatok. Magyar Reumatológia 1991;32:93-101. – 6. Bálint G., Szebenyi B.: Diagnosis of osteoarthritis. Guidelines and current pitfalls. Drugs 1996;52(suppl. 3):1-13. – 7. Szebenyi B., Bálint G.: Az arthrosis diagnosztikája és terápiája (módszertani levél). Magyar Reumatológia 1998;39:133-157. – 8. Bálint G, Szebenyi B: Arthrosis a mindennapi gyakorlatban. Arthrodent Kft. Budapest, 1999. 1-189.o. – 9. Szebenyi B: Az arthrosis diagnózisa és terápiája a háziorvosi gyakorlatban. Háziorvos Továbbképző Szemle 2000;5:120-124. – 10. Szebenyi B.:

Arthrosis (patológia, epidemiológia, népegészségügy). In: Gömör B. (szerk.): Reumatológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2001.191-194.o. – 11. Szebenyi B., Sziráki E.: A térdarthrosis kezelésének korszerű szemlélete. Családorvosi Fórum 2001;3: 29-36. – 12. American College of Rheumatology Subcommittee on osteoarthritis guidelines: Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. 2000 Update. Arthritis Rheum 2000;43:1905-1915. – 13. Jordan KM, Arden NK et al: EULAR Recommendations 2003: An evidence based medicine 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. – 14. Dieppe P., Szebenyi B.: Evidence Based Rheumatology. J Rheumatol 2000;27:4-7. – 15. Maetzel A., Bosi-Ferraz M., Bombardier C.: A review of cost-effectiveness analyses in rheumatology and related disciplines. Current Opinion in Rheumatology 1998;10:136-140. – 16. Bálint G., Szebenyi B.: Nonpharmacological therapies in osteoarthritis. Baillière's Clinical Rheumatology 1997;11:795-815. – 17. Brandt K. D.: The role of analgesics in the management of osteoarthritis pain. Am J Ther 2000;7:75-90. – 18. Berger R. G.: Intelligent use of NSAIDs - where do we stand. Exp Opin Pharmacother 2001;2:19-30. – 19. Bessems J. G., Vermeulen N. P.: Paracetamol (acetaminophen) - induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. Crit. Rev. Toxicol. 2001;31: 55-138. – 20. Singh G, Triadafilopoulos G: Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. J Rheumatol 1999;26(suppl. 56):18-24. – 21. FitzGerald GA, Patrono C: the coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Eng J Med 2001;345:433-42. – 22. Bombardier C., Laine L et al, for the VIGOR study Group: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;343:1520-28. – 23. Silverstein FE, Faich G et al: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-rheumatic drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized, controlled trial. JAMA 2000;284:1247-55. – 24. Langman MJ, Jensen DM et al: Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. JAMA 1999;282:1929-1933. – 25. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA: Are selective COX-2 inhibitors superior to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs? Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case. BMJ 2002;324:1287-88. – 26. Wright JM: The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. CMAJ 2002;167:1131-37. – 27. Oviedo JA, Wolfe MM: Gastroprotection by coxibs: what do the Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study and the Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Trial tell us? Rheum Dis Clin N Am 2003;29:769-788. – 28. Altman RD, Howell DS, Gottlieb NL: New directions of therapy of osteoarthritis. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1987;17 (Suppl 1) 1-2. – 29. Ghosh P., Brooks P.: Chondroprotection - exploring the concept. J Rheumatol 1991;18:161-166. – 30. Szebenyi B., Bálint G.: A „chondroprotectív” gyógyszerek helye az arthrosis terápiájában. Gyógyszerpiac 1997;5:8-19. – 31. Towheed TE, Anastasiades TP: Glucosamine and Chondroitin for treating symptoms of osteoarthritis. Evidence is widely touted but incomplete. Editorial. JAMA 2000; 283:1483-84. – 32. McAlindon TE, LaValley MP et al:

- Glucosamine and kondroitin for treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469-1475. – 33. Lequesne M: Symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis: a novel therapeutic concept? *Rev Rhum* 1994;61:69-73. – 34. Leeb BF, Schweitzer H, et al: A meta-analysis of kondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:205-211. – 35. Deal ChL, Moskowitz R W: Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. The role of glucosamine, kondroitin sulfate and collagen hydrolysate. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1999; 25:379-395. – 36. Felson DT, McAlindon TE: Glucosamine and kondroitin for osteoarthritis: to recommend or not to recommend? *Arthr Care Res* 2000;13:179-182. – 37. Reginster JY, Bruyere O et al: Naturocetic (glucosamine and kondroitin sulfate) compounds as structure-modifying drugs in the treatment of osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:651-5. – 38. Richy F, Bruyere O et al: Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and kondroitin in knee osteoarthritis. *Arch Int Med* 2003;163:1514-1522. – 39. Hardingham T.: Kondroitin sulfate and joint disease. *Osteoarthritis and Cartilage* 1998;6 (suppl. A):3-5. – 40. Bayliss MT, Davidson C et al: Kondroitin sulphation in human joint tissues varies with age, zone and topography. *Acta Orthop Scand* 1995; (Suppl 266) 66:22-25. – 41. Poole AR, Howell DS: Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Moskowitz RV, Howell DS, Goldberg VM, Mankin HJ, editors. *Osteoarthritis: diagnosis and management*. 3rd edition. Baltimore WB Saunders;2001. pp. 29-47. – 42. Pritzker KPH: Pathology of osteoarthritis. In: *Osteoarthritis*, Ed. by Brandt KD, Doherty M, Lohmander S. Oxford University Press, Oxford, 2003, Chapter 5, pp.49-58. – 43. Adams M. E.: Changes in aggrecan populations in experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 1994;21:55-164. – 44. Hardingham T.: Changes in kondroitin sulphate structure induced by joint disease. *Acta Orthop Scand* 1995;66 (Suppl. 266):107-110. – 45. Ehrlich S., Wolff N., Schneidermann R. et al: The osmotic pressure of kondroitin sulphate solutions: experimental measurements and theoretical analysis. *Biorheology* 1998; 35:383-397. – 46. Sauerland K, Plaas AH et al: The sulfation pattern of kondroitin sulfate from articular cartilage explants in response to mechanical loading. *Biochim Biophys Acta* 2003;1638:241-248. – 47. Cordoba F, Nimni ME: Kondroitin sulfate and other sulphate containing chondroprotective agents may exhibit their effects by overcoming a deficiency of sulfur amino acids. *Osteoarthritis and Cartilage* 2003; 11:228-230. – 48. Palmieri L., Conte A., Giovannini L et al: Metabolic fate of exogenous kondroitin sulphate in the experimental animal. *Arzneimittel Forschung* 1990;40:319-323. – 49. Conte A., Bernardi M., Palmieri L. et al: Metabolic fate of exogenous kondroitin sulphate in man. *Arzneimittel Forschung* 1991;41:768-771. – 50. Volpi N: Oral bioavailability of kondroitin sulfate (Condrosulf®) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis and Cartilage* 2002;10:768-777. – 51. Burgeois P, Chales G et al: Efficacy and tolerability of kondroitin sulfate 1200 mg/day vs. kondroitin sulfate 3400 mg/day vs. placebo. *Osteoarthritis and Cartilage* 1998;6 (suppl. A):25-30. – 52. Uebelhart D, Thonar EJM et al: Effects of oral kondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis and Cartilage* 1998;6 (suppl. A):39-46. – 53. Morreale P, Manopulo R et al: Comparison of the antiinflammatory efficacy of kondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996;23:1385-1391. – 54. Bucsi L, Poor G: Efficacy and tolerability of 2\_400 mg oral kondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 1998;6 (suppl. A):31-36. – 55. Bucsi L, Poór Gy: Kondroitin sulfat a térdízületi arthrosis kezelésében. *Magyar Reumatológia* 1997;38:80-88. – 56. Mazieres B, Combe B et al: Kondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol* 2001;28:173-181. – 57. Conrozier T.: Kondroitin sulfates (CS 4&6): practical applications and economic impact. *Presse Med.* 1998;27:1866-68. – 58. Verges J, Martinez G et al: Kondroitin sulfate (CS) complies with the therapeutic response criteria recently proposed by the OARSI for knee osteoarthritis (KOA) treatment. *Osteoarthritis and Cartilage* 2003; 11(Suppl.A):P114. – 59. Pham T, van der Heijde D et al: Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: the OMACT-OARSI set of responder criteria. *J Rheumatol* 2003;30:1648-54. – 60. Rovetta G, Monteforte P et al: Two year follow up of oral kondroitin sulfate treatment of erosive osteoarthritis of the hands. *Osteoarthritis and Cartilage* 2003;11(Suppl.A):P128. – 61. Möller I, Marti N et al: Evaluation of kondroitin sulfate (CS) efficacy and safety in patients with symptomatic hand osteoarthritis (HOA) and osteopenia. *Osteoarthritis and Cartilage* 2003; 11(Suppl.A): P233. – 62. Das A Jr, Hammad TA: Efficacy of a combination of FCHG49 trade mark glucosamine hydrochloride, TRH122 trade mark low molecular weight sodium kondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2000;8:343-350. – 63. Cohen M, Wolfe R et al: A randomized, double blind, placebo controlled trial of a topical cream containing glucosamine sulfate, kondroitin sulfate and camphor for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2003;30:523-528.