

GLUKÓZAMIN-SZULFÁT HATÁSAI

Térdízületi osteoarthritis tüneti kezelése glukózamin-szulfáttal

Referenciaszerként acetaminofent alkalmazó, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálat

Herrero-Beaumont G., Ivorra J., Trabado, M. és mtsai. *Arthr. Rheum.* 2007. 56. 555-567.

A térdízületi osteoarthritis (OA) kezeléséről publikált, bizonyítékokon alapuló ajánlások a legmagasabb szinten alátámasztott tényként említik szájon át adott glukózamin-szulfát hatékonyságát, és a lehető leghatározottabban javasolják a gyógyszeres kezelést ezzel a szerrel.

A glukózamin-szulfát és gyógyszerformái az Európában vényköteles gyógyszerekként szerezhetők be. Az Egyesült Államokban azonban az eltérő szabályozás miatt a glukózamin számos sója (például a glukózamin-hidroklorid) és gyógyszerformája táplálék-kiegészítőként kapható.

Ebben a cikkben a GUIDE vizsgálat végleges eredményeit ismertetik. Az Európában elvégzett GUIDE vizsgálat az 1×1500 mg/nap dózisu, vényköteles glukózamin-szulfát kezelés hatékonyságát értékelte.

Betegek és módszerek

A GUIDE prospektív, randomizált, referencia-kontrollos, párhuzamos betegcsoportokon elvégzett, kettősvak, dupla placebo vizsgálat volt, melyet 13 spanyolországi és portugáliai reumatológiai szakrendelésen bonyolították le. A szűrést követő bevezető időszakban összegyűjtötték a rutin laboratóriumi vizsgálatok eredményeit, röntgenvizsgálatokat végeztek és leállítottuk a betegek által éppen szedett tüneti szerek alkalmazását. Referenciaszerként az OA tüneti kezelésére jelenleg előnyben részesített acetaminofent alkalmazták.

A vizsgálatban 318 beteg vett részt. A résztvevőket random válogatással sorolták a szájon át, naponta 1×1500 mg dózisban adott glukózamin-szulfáttal (n=106), 3 g/nap dózisban adagolt acetaminofennel (n=108), vagy placebo-készítménnyel kezelt csoportokba (n=104). A legfőbb hatékonysági mutató a Lequesne-index 6 hónapos kezelés után észlelhető változása volt. Ezen kívül, a WOMAC index és az OARSI (Osteoarthritis Research Society International) kritériumok alapján felmért terápiás hatást is figyelembe vették. A hatékonysági mutatókat intention-to-treat elemzéssel értékelték. Az első ellenőrző vizitre 15 napi kezelés után, majd a randomizálást követő 6 hónapos kezelés befejezéséig havonta került sor.

Eredmények

A glukózamin-szulfáttal, illetve acetaminofennel kezelt betegek 26%-a, míg a placebo-csoport tagjainak 33%-a

nem fejezte be a vizsgálatot a vizsgálati tervnek megfelelően. A lemorzsolódás okait tekintve nem volt szignifikáns különbség a csoportok között. A kezelés elkezdésekor hasonlóak voltak a random válogatással terápiás csoportokba besorolt résztvevők demográfiai és klinikai jellemzői. A résztvevők többsége nőbeteg volt (átlagéletkoruk 60-65 év). Összességében véve, a betegek túlsúlyosak voltak, illetve 5%-uk elhízott volt. A térdízületi OA fennállásának időtartama átlagosan kb. 7 év volt. A Lequesne-pontszám átlagértéke a kezelés elkezdése előtt kb. 11 volt, vagyis az OA tüneteinek közepes súlyosságúak voltak. Ezt a WOMAC pontszám is alátámasztotta. A betegek 12-15%-ában észleltek mérsékelt intenzitású gyulladást, például csekély ízületi folyadékgyülemet.

A glukózamin-szulfát a placebo-készítménnyel hatékonyabban csökkentette a Lequesne-pontszámot: 6 hónap alatt 3,1 vs. 1,9 ponttal (a különbség -1,2 pont [95%-os megbízhatósági intervallum -2,3...-0,8], p=0,032). Az acetaminofen adásával elért 2,7 pontos csökkenés nem különbözött szignifikánsan a placebo-kezelés hatásától (különbség: 0,8 pont [95%CI -1,9...0,3], p=0,18). A WOMAC index változásainak értékelése hasonló eredményre vezetett. A placebo-kezelés a betegek 21,2%-ában, míg a glukózamin-szulfát, illetve az acetaminofen kezelés a betegek nagyobb hányadában (39,6%-ában, illetve 33,3%-ában) bizonyult hatásosnak (p=0,004, illetve p=0,047 vs. placebo). A kezelés biztonságossága megfelelő, illetve az egyes betegcsoportokban hasonló mértékű volt. Mindegyik csoportban megfelelő volt a betegek együttműködése.

Megbeszélés

A GUIDE vizsgálat eredményei azt bizonyítják, hogy a naponta egyszer, 1500 mg glukózamin-szulfátnal a placebo-kezelésnél hatékonyabban enyhíti a térdízületi OA tüneteit. Ez a megállapítás összhangban áll a korábbi, hosszú távú klinikai vizsgálatok eredményeivel, és a klinikai vizsgálatok során szerzett általános tapasztalatokkal.

Az OA kezelésére jelenleg érvényes gyakorlati útmutatások szerint fájdalomcsillapítóként először a biztonságos és elterjedt acetaminofent kell adni szájon át – ha ez beválik, akkor hosszú távon is ezt a gyógyszert kell előnyben részesíteni a tünetek enyhítésére. Ezért alkalmazták acetaminofent aktív kontrollként a vizsgálat

során. Az elsődleges hatékonysági mutatót (a betegség súlyosságát tükröző, Lequesne-indexet) és néhány másodlagos (többek között fájdalomintenzitást mérő) mutatót tekintve, az acetaminofen hatása nem különbözött szignifikáns mértékben a placebo-kezelésétől. A funkcionális mutatókat tekintve, marginális különbség mutatkozott az acetaminofen és a placebo-kezelés között, Ezzel szemben, a glukózámin-szulfát hatása mind az elsődleges, mind az összes másodlagos hatékonysági mutató alapján szignifikánsan felülmúlta a placebo-kezelését, sőt – tendenciaszinten – az acetaminofenét is. Az acetaminofen nem befolyásolta számottevően a Lequesne-indexet vagy a WOMAC pontszámot. Ráadásul acetaminofen adagolásánál, a szer tápcsatornai biztonságosságával kapcsolatban kételyek merülhetnek fel.

A vizsgálat glukózámin-szulfát hatékonyságát tükröző eredményei klinikai szempontból jelentősek. Az elsődleges hatékonysági mutatót (Lequesne-index) tekintve a glukózámin-szulfát hatásmértéke a placebo kezeléshez viszonyítva 0,32 (klinikai szempontból számottevő minimális különbséget 0,20 hatásmérték esetén állapítanak meg). A NSAID-okkal ellentétben, a glukózámin-szulfát nem a fájdalom átmeneti enyhítésére, hanem az OA közepes-hosszú távú kezelésére használatos.

A GUIDE vizsgálat során a glukózámin-szulfát az ízületi funkció minden fizikai mutatójára kedvezően hatott; hatásmértéke a megfelelő WOMAC alszkálával mérve 0,34 volt. Ennélfogva, a térdízületi OA kezelésére adott glukózámin-szulfát hatékonyságában meghatározó lehet az elért funkcionális javulás szerepe.

A glukózámin-szulfát néhány, a fájdalom intenzitását tükröző mutatót is előnyösen befolyásolta. Bár a WOMAC fájdalom-alszkálán elért, a placebo kezeléshez képest mutatkozó javulás az ITT elemzés szerint nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét, a vizsgálatot befejező betegek per protocol populációjában szignifikáns mértékűnek bizonyult. Ráadásul, a glukózámin-szulfát csoportban a populáció szignifikánsan több tagja számolt be a fájdalom küszöbértékét meghaladó enyhüléséről, sőt a vizsgálat végére közel 70%-uk szerint elviselhetővé vált a fájdalom – ez szignifikáns különbség a placebo-csoporthoz képest (>20%). A placebo-csoporttal összevetve csaknem 20%-os különbség mutatkozott az összetett (ízületi fájdalmat és funkciót együttesen értékelő) OARSI kritériumok alapján a kezelésre reagáló betegek részarányában is.

A naponta 1×1500 mg dózisban adagolt glukózámin-szulfát készítmény alkalmazásakor az egyensúlyi plazmaszint és az ízületi nedvben kialakuló koncentráció 10 μmol körüli. Bár ez minden bizonnyal túlságosan alacsony a porcszöveti glycosaminoglycan szintézis közvetlen serkentéséhez, bizonyítottan gátolja az interleukin-1

hatására bekövetkező génexpressziót. Feltételezik, hogy ez az OA kezelésére adott glukózámin-szulfát hatásmechanizmusa. A szulfátok feltehetően fontos szerepet töltenek be a glukózámin hatásmechanizmusában.

A GUIDE vizsgálat placebo-kezelésre reagáló résztvevőinek részaránya 20-25% (az elsődleges hatékonysági mutató tekintetében), illetve 40-45% közötti (a további hatékonysági mutatókat tekintve). Ily módon, a placebo-hatás gyakorisága az OA vizsgálatok esetében szokványos tartományban maradt. Az osteoarthritis betegek elvégzett vizsgálatok során gyakran a korábban elrendelt kezelést egészítik ki vizsgálati készítményekkel, illetve szükség esetén bevehető fájdalomcsillapítókkal – az utóbbiak mértéktelen szedése fokozhatja a placebo-hatást. Ebben a vizsgálatban szigorúan szabályozták a szükség esetére fenntartott fájdalomcsillapító szedését – feltehetően ennek köszönhető az alacsony dózisszükséglet és a placebo-hatás csekély gyakorisága is.

Bár a betegek több mint 90%-a túlsúlyos volt (BMI 25-30 kg/m^2), a vizsgálati protokoll megszorításai miatt csupán 5% volt a valóban elhízottak tekinthető. A GUIDE vizsgálat eredményei ezért nem feltétlenül általánosíthatók elhízott betegekre – ebben a populációban további vizsgálatokkal szükséges értékelni a szer hatékonyságát.

A betegek 26-33%-a idő előtt kimaradt a vizsgálatból. Ennek oka leggyakrabban a vizsgálati protokoll áthágása volt. Ezeknek a betegeknek a részaránya hasonló volt a 3 terápiás csoportban. A lemorzsolódás másik fő oka a mellékhatások jelentkezése volt, jóllehet a kezelés a vizsgálat teljes időtartama alatt megfelelően biztonságosnak bizonyult. A betegek jól tolerálták a glukózámin-szulfátot; a mellékhatások, kóros laboratóriumi eredmények (például magas vércukorszint) gyakorisága az ezzel a szerrel kezelt csoportban sem különbözött a placebo-csoportban észlelttől. Ezek a megfigyelések alátámasztják, hogy a glukózámin-szulfát biztonságos gyógyszer.

Összefoglalás és következtetések

A GUIDE vizsgálat eredményei azt bizonyítják, hogy a naponta egyszer, 1500 mg dózisban adagolt glukózámin-szulfát a placebo-kezelésnél statisztikailag szignifikánsan hatásosabban enyhíti a térdízületi OA tüneteit. Ez – az OA terápiájának minimális időtartamaként javasolt – 6 hónapos kezelés során gyűjtött adatokon alapuló megállapítás kiegészíti a hosszú távú (3 éves) kezelés tapasztalatait. Referencia kezelésként a jelenleg előnyben részesített acetaminofent alkalmazták. Bár a placebo-kezeléssel összevetve az acetaminofenre a betegek nagyobb hányada reagált, az algofunkcionális mutatók alapján ítélve hatása statisztikailag nem volt szignifikáns.

Forgács Sándor dr.