

Térdízületi osteoarthritis tüneti kezelése glukózamin-szulfáttal

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

G. Herrero-Beaumont, J. A. R Ivorra, M. C. Trabado, és mtsai. *Arth. Rheum.* 2007. 56. 555-567.

A glukózamin-szulfát és gyógyszerformái Európában vényköteles gyógyszerekként az USA-ban táplálék-kiegészítőként kaphatók. A szerzők célul tűzték ki a vényen rendelhető gyógyszerformával, 6 hónapon keresztül (1×1500 mg/nap) végzett kezelés tüneteket enyhítő hatásának értékelését térdízületi osteoarthritisben (OA). A cikkben a GUIDE (Glucosamine Unum In Die Efficacy) vizsgálat eredményét ismertetik.

Betegek és módszerek

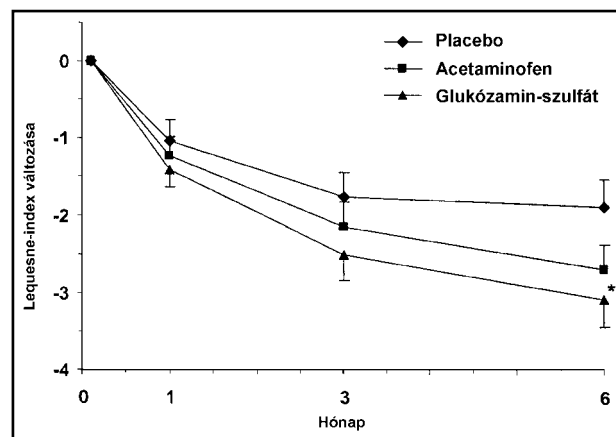
Referenciaszerként az OA tüneti kezelésére jelenleg előnyben részesített paracetamolt alkalmazó, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálatban 318 beteg vett részt. A résztvevőket random válogatással sorolták a szájon át, naponta 1×1500 mg dózisban adott glukózamin-szulfáttal ($n=106$), 3 g/nap dózisban adagolt paracetamolnel ($n=108$), 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 kritériumok alapján felmért terápiás hatást is figyelembe vették. A hatékonysági mutatókat intention-to-treat elemzéssel értékelték.

Eredmények

A glukózamin-szulfáttal, illetve paracetamolnel kezelt betegek 26%-a, míg a placebo-csoport tagjainak 33%-a nem fejezte be a vizsgálatot a protokollban előírt módon. A lemorzsolódás okait tekintve nem volt szignifikáns különbség a csoportok között.

A kezelés elkezdésekor hasonlóak voltak a terápiás csoportokba besorolt résztvevők demográfiai és klinikai jellemzői. A résztvevők többsége nőbeteg volt (átlagéletkor: 60–65 év). Összességében véve, a betegek túlsúlyosak voltak, illetve 5%-uk elhízott volt ($BMI > 30$ kg/m²). A térdízületi OA fennállásának időtartama átlagosan kb. 7 év volt.

A vizsgálat kezdetekor a résztvevők osteoarthritis tüneteinek közepes súlyosak voltak (a Lequesne-index átlagértéke kb. 11 pont volt). A glukózamin-szulfát a placebo-készítménnyel hatékonyabban csökkentette a Lequesne-pontszámot: 6 hónap alatt 3,1 vs. 1,9 ponttal (95%-os megbízhatósági intervallum, $p=0,032$). Az acetaminofen adásával elért 2,7 pontos csökkenés nem különbözött szignifikánsan a placebo-kezelés hatásától. A WOMAC



A Lequesne-index átlagos változása 1, 3, ill. 6 havi kezelés után, az ITT populációban (placebo-csoportban $n=104$; paracetamol-csoportban $n=108$; glukózamin-csoportban $n=106$). * $p=0,032$ vs. placebo.

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.

A térdízületi fájdalom jelentős mértékű enyhülését megkövetelő OARSI-kritériumok alapján ítélve, a glukózamin-szulfáttal kezelt csoportban csaknem 40% volt a kezelésre reagálók részaránya; ez 18,4%-kal haladja meg a placebo-csoportban kimutatott részarányt ($p=0,004$). A reszponder-ráta az acetaminofen-csoportban is 12,1%-kal volt nagyobb a placebo-kezelés során észleltnél ($p=0,047$). Az OARSI-B (a térdízületi fájdalom vagy funkció jelentős javulását megkövetelő) kritériumok elemzése hasonló eredményre vezetett.

A glukózamin-szulfát, illetve a placebo-kezelés hatása közötti különbség az összes értékelt paraméter esetében szignifikánsnak bizonyult (Lequesne-index – $p=0,034$; teljes WOMAC index – $0,041$; A placebo-csoporttal összevetve, mind a glukózamin-szulfáttal, mind az acetaminofenrel kezelt csoportban tendenciaszinten kisebb volt a szükséghelyzetre fenntartott gyógyszerrel átveszelt napok száma (28-28 nap, szemben a placebo-csoportra érvényes 35 nappal). A placebo-csoport vizsgálatot befejező tagjainak csupán 9%-a nem szorult kiegészítő gyógyszerre, míg ezeknek a betegeknek a részaránya

az paracetamol-csoportban 21%, a glukózámin-szulfát csoportban 22% volt (sorrendben: $p=0,045$, illetve $p=0,027$ vs. placebo).

A kezelés ideje alatt bejelentett mellékhatások száma hasonló volt a 3 csoportban. A leggyakoribb mellékhatások klinikai jelentősége csekély volt. A laboratóriumi vizsgálatok szerint az paracetamolnel kezelt csoportban több betegen léptek fel májműködési zavarok, mint a többi esetben.

Megbeszélés

A GUIDE vizsgálat eredményei azt bizonyítják, hogy a naponta egyszer, 1500 mg glukózámin-szulfátnak megfelelő mennyiségben adagolt kristályos glukózámin-szulfát a placebo-kezelésnél hatékonyabban enyhíti a térdízületi OA tüneteit. Ez a megállapítás összhangban áll a korábbi, hosszú távú (3 év időtartamú) klinikai vizsgálatok eredményeivel, továbbá a kezelések során szerzett általános tapasztalatokkal is.

Az elsődleges hatékonysági mutatót (a betegség súlyosságát tükröző, Lequesne-féle algofunkcionális index) és néhány másodlagos (többek között fájdalomintenzitást mérő) mutatót tekintve, az paracetamol hatása nem különbözött statisztikailag szignifikáns mértékben a placebo-kezeléstől. A glukózámin-szulfát hatása mind az elsődleges, mind másodlagos hatékonysági mutató alapján szignifikánsan felülmúlta a placebo-kezelését, sőt – tendenciaszinten – az paracetamolét is.

A NSAID-okkal ellentétben a glukózámin-szulfát nem a fájdalom átmeneti enyhítésére, hanem az OA közepes-hosszú távú kezelésére használatos. Ezt szem előtt tartva a glukózámin-szulfát GUIDE vizsgálat során kimutatott csekély, ám klinikai szempontból jelentős – a rövid távon, kizárólag tüneti kezelésre használt szerekéhez hasonló nagyságrendű – panaszokat mérséklő hatása ismételtelen alátámasztja a hosszú távú vizsgálatok megállapításait.

A glukózámin-szulfát az ízületi funkció minden fizikai mutatójára kedvezően hatott; hatásnagysága a megfelelő WOMAC skálával mérve 0,34 volt. Ennélfogva, a térdízületi OA kezelésére adott glukózámin-szulfát hatékonyságában meghatározó lehet az elért funkcionális javulás szerepe. A glukózámin-szulfát csoport szignifikánsan több tagja számolt be a fájdalom 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 ízületi fájdalmat és funkciót együttesen értékelő OARSI kritériumok alapján a kezelésre reagáló betegek részarányában is.

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 alacsony a porcszöveti glycosaminoglycan szintézis közvetlen serkentéséhez, 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%. Ez a gyakoriság az OA vizsgálatok esetében szokványos tartományban maradt, illetve jelentősen alacsonyabb volt a más vizsgálatok során megfigyelt, 60% feletti gyakoriságnál. Ebben a vizsgálatban szigorúan szabályozták a szükség esetére fenntartott fájdalomcsillapító szedését.

A GUIDE vizsgálat eredményei nem feltétlenül általánosíthatók elhízott betegekre – ebben a populációban további vizsgálatokkal szükséges értékelni a glukózámin-szulfát 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; befolyásukat szakszerűen figyelembe vették a statisztikai elemzés során.

A lemorzsolódás másik fő oka a mellékhatások jelentkezése volt, jóllehet a kezelés megfelelően biztonságosnak bizonyult. A mellékhatások, kóros laboratóriumi eredmények gyakorisága nem különbözött a placebo-csoportban észlelttől. Ezek a megfigyelések a korábbi meta-analizisekkel összhangban alátámasztják, hogy a glukózámin-szulfát biztonságos gyógyszer.

Következtetések

A GUIDE vizsgálat eredményei azt bizonyítják, hogy a naponta egyszer, 1500 mg dózisban adagolt glukózámin-szulfát a placebo-kezelésnél hatásosabban enyhíti a térdízületi OA tüneteit. Ez – az OA terápiájának minimális időtartamként javasolt – 6 hónapos kezelés során gyűjtött adatokon alapuló megállapítás kiegészíti a hosszú távú (3 éves) kezelés tapasztalatait. Ezidáig még semmilyen más gyógyszerről sem bizonyították klinikai vizsgálatokkal, hogy a hatékonysága felérne a glukózámin-szulfátéval az OA tüneteinek hosszú távú enyhítése terén. A referencia kezelésként a jelenleg előnyben részesített paracetamolt alkalmazó vizsgálat során a glukózámin-szulfát kezelés hatékonysága statisztikailag szignifikáns, illetve klinikai szempontból számottevő volt.

Forgács Sándor dr.