

Bizonyítékok a gyógyszer minőségű kondroitin-szulfát tüneti és szerkezetmódosító hatására osteoarthritisben

Hochberg M., Chevalier X., Henrotin Y. és mtsai. *Curr. Med. Res. Opin.* 2013. 29. 1-9.

Az eredeti szövegben pharmaceutical-grade chondroitin sulfát megnevezéssel jelölték a vizsgálatban alkalmazott hatóanyagot, élesen megkülönböztetve azt az egyes étrend-kiegészítőkben található gyenge minőségű és hatékonyságú változatától. A magyar szövegben gyógyszer minőségű kondroitin-szulfátként fogjuk említeni a továbbiakban a hatóanyagot.

Az osteoarthritis (OA) jellemzője az ízület képleteinek visszafordíthatatlan károsodása, többek között az ízületi porc pusztulása, az osteophyta-képződés, a subchondrális csontállomány elváltozásai és az ízületi belhártya gyulladása. A népesség jelentős hányadát sújtó betegség különösen idős korban gyakori. Akkor alakul ki, ha megbomlik a csontszövetek lebontásának és regenerációjának dinamikus egyensúlya. Noha bármelyik synoviális ízületben kialakulhat, leggyakoribb a térd, a csípő, a kéz és a gerinc kisízületeinek osteoarthritis. Gyakori, hogy egyidejűleg több ízület is károsodik. Az ízületi funkció egyre súlyosbodó elégtelensége fájdalmat és rokkantságot okoz. Mindez óriási terhet ró az egyénekre és a társadalomra egyaránt.

Ez a metaanalízis a gyógyszer minőségű kondroitin-szulfát (CS) hatásait ismertető beszámolókat összegezi a PubMed ill. a Medline adatbázison elvégzett irodalomkutatás alapján.

Az osteoarthritis az ízület egészét sújtó betegség

Az OA az ízület egészére kiterjed és annak minden képletét károsítja. A porcnak nincs beidegzése, ezért innen csak az előrehaladott stádiumban, a porcpusztulás miatt az ízfelszín elé érő idegvégződésekből érkeznek fájdalom-ingeretek. Ezzel szemben, a subchondrális csont, a csont-hártya, az ízületi belhártya, szalagok és tok mind dús beidegzésű képletek. A térdízület MRI vizsgálatával összefüggést mutattak ki az ízületi fájdalom, valamint a synovitis és a subchondrális csontállomány elváltozásai között. Ez amellet szól, hogy ezek a szövetek az osteoarthritises fájdalom lehetséges forrásai.

A synovitis közvetlenül felelős a klinikai tünetek némelyikéért és feltételezhetően kapcsolatban áll a betegséggel járó szerkezeti károsodás súlyosbodásával. Az OA kezelésére szánt gyógyszerek fejlesztése ma már zömmel a szerkezeti károsodás súlyosbodásának módosítására összpontosít. A kórfolyást megváltoztató OA gyógyszerek (DMOAD-ok) alkalmazásának célja a betegség súlyosbodásának lassítása, ill. a megállítása, ideális esetben visszafordítása és a betegség kialakulásának megelőzése.

Mindezek alapján, a betegség minden összetevőjét (a synovitist, a csontátépülést, és a porcpusztulást) szem előtt tartó terápiás szemléletet kell alkalmaznunk.

A kondroitin-szulfát hatásmechanizmusa az ízületet alkotó három fő szövetben:

1. chondrocyta, 2. synoviocyta, 3. osteocyta

A CS előnyösnek bizonyult lassan ható, tüneti szerként. OA-ben szenvedő betegek kezelésére. A tudományos vizsgálatok során alkalmazott CS-ot általában állati eredetű porc szövetből vonják ki, majd tisztítják. Emiatt a vegyület természetes, szerkezeti sokfélesége, alapanyaga, gyártási folyamatai, tisztasága, a szennyeződések és az aktív gyökök jelenléte mind hozzájárulnak farmakológiai és biológiai hatásához. Ezekről függően változhatnak a CS készítmények tulajdonságai és a hatáserőssége. Több étrend-kiegészítőről megállapították, hogy CS összetevője silány minőségű, ezért az OA kezelésére ajánlatos gyógyszer minőségű CS-t alkalmazni a étrend-kiegészítők helyett. Kimutatták, hogy a gyógyszerminőségű CS kedvezően hat az ízületi chondrocytákra, belhártyára és a subchondrális csontállományra, amelyek OA-ben mind károsodnak.

1. A CS hatása chondrocytákra

A CS porcsejtekben serkenti az anabolikus és gátolja a katabolikus folyamatokat, fokozza a sejtek életképességét és gyulladásgátló tulajdonságai is vannak. *In vitro*, kb. 100 mg/ml koncentrációjú CS oldat hozzáadása humán ízületi porcsejtekben bizonyítottan fokozta a II-es típusú kollagén és a proteoglikánok (PG) szintézisét. A CS képes működni, szulfatált PG-k termelését kiváltani.

A CS egyik fontos hatása, hogy gátolja a sejt-apoptosist. Ezt állatkísérletekben igazolták, ami bizonyítja a CS porc- és sejtvédező hatását.

A porcsejtek felszínére kötődő interleukin-1 (IL-1) különféle jelátviteli utakat aktivál, többek között az extracelluláris szignál-regulált kináz (ERK1/2) és a p38 mitogénnel aktivált proteinkináz utakat és ennek folyamánként gyulladással mechanizmusok lépnek működésbe a sejtben. Mindennek egyik legfontosabb következménye a nukleáris faktor- κ B (NF- κ B) nevű transzkripciós faktor aktiválódása és transzlokációja a sejtmagba. Ez gyulladással reakciót indít el és tart fenn. A CS *in vitro* gátolja ezeket a folyamatokat és az NF- κ B sejtmagi transzlokációját is csökkenti – mindez a CS chondrocytákban érvényesülő, gyulladásgátló hatását bizonyítja.

2. A CS hatása a synoviocytákra

A CS *in vitro*, synoviocyták tenyésztéséhez adva képes hyaluronsav-termelést kiváltani, ami mérsékli az ízület szöveteinek gyulladását. Az ízületet érő kóros mechanikai terhelés többféle gyulladáskeltő mediátor, többek között IL-1 és tumornecrosis faktor- α (TNF- α) képződését idézheti elő. A CS *in vitro* és *in vivo* (egér modell) gátolja különféle gyulladáskeltő mediátorok szintézisét.

Elképzelhető, hogy a CS *synovitis* enyhítő hatásának molekuláris mechanizmusai hasonlóak a chondrocytáknak kimutatottakhoz, ahol mérsékelik a gyulladási reakciót. OA-ban synoviocytákon bizonyították, hogy a CS érzékelést gátló szerként hat. Nevezetesen, csökkenti a VEGF (vasculáris endothel növekedési faktor) termelést és serkenti két anti-angiogén faktor képződését.

3. A CS hatása a csontsejtekre

Bizonyították, hogy a CS emberi subchondrális csontállományból származó osteoblastokban az osteoprotegerin (OPG) expresszió fokozásával és a RANKL expresszió egyidejű visszaszorításával növeli az OPG/RANKL arányt. Ez azt jelzi, hogy a CS gátolja az osteoclastok felszaporodását és ezáltal a csontreszorpciót is. Ily módon CS kedvező hatása a subchondrális csontállományra kifejtett aktivitásának is köszönhető.

Mivel OA-ban egyaránt károsodnak a chondrocyták, az ízületi hártya és a subchondrális csontállomány, ésszerű mindhárom összetevőre ható kezelést alkalmazni. A CS logikus választásnak tűnik az OA kezelésére.

Terápiás beavatkozás az OA kórfolyamatába: a kondroitin-szulfát szerepe

Az OA klinikai ellátásának irányelvei kiemelik mind a gyógyszeres, mind a nem gyógyszeres kezelés fontosságát. A fájdalom csillapítása, a fizikai funkcióképesség javítása, a betegség súlyosbodásának lassítása, az egészségfüggő életminőség általános javítása a cél, amit a lehető legkevesebb mellékhatás árán kell elérni.

A fájdalom az OA egyik fő klinikai tünete. Létrejöttében az ízület számos szerkezeti sajátosságának szerepe merült fel. Számos, már alkalmazott gyógyszer esetében továbbra is bizonyításra szorul, hogy valóban szerkezetmódosító hatást fejtenek-e ki. Az OA kezelésére jelenleg elérhető gyógyszerek csupán mérsékelten hatásosak és a mellékhatás-profiljaikkal kapcsolatos aggályok is jelentősek. A terápiás lehetőségek bővítése tehát sürgető szükséglet.

Az irodalomban több nagy beteganyagot feldolgozó metaanalízist közöltek és bizonyították, hogy a CS hatásos és biztonságos gyógyszer a térd és a kéz osteoarthritisében.

A gyógyszer minőségű kondroitin-szulfát szerkezetmódosító hatásának bizonyítékai OA-ban

Az OA kezelésének végső célja, hogy a tünetek enyhítése mellett a betegség súlyosbodását is megakadályozza.

Ezért végeztek vizsgálatokat a betegség kórlefolását módosító hatás igazolása céljából.

Az ízületi rés szűkülésének üteme (JSW) a szerkezeti károsodás súlyosbodását tükröző mutatóként használatos. Egy randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálat kimutatta, hogy a CS – a 2 éves radiológiai követés tanúsága szerint – megállította a térdízület OA szerkezeti elváltozásainak súlyosbodását. Míg a placebo csoportban csökkent, a CS-t szedő betegekénél nem változott az ízületi rés tágassága. A CS biztonságos volt, és a betegek is jól tolerálták.

Hochberg és mtsai meta-analízise az összes rendelkezésre álló randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatra hivatkozik. Az összevont eredmények a CS statisztikailag szignifikáns hatását mutatták ki: a JSW minimum érték csökkenésének üteme 13 mm-rel mérséklődött. Ennek a meta-analízisnek az eredményei alátámasztják, hogy a naponta 1×800 mg dózisban adott CS csekély, ám szignifikáns szerkezetmódosító hatást fejt ki tünetekkel és radiológiai elváltozásokkal járó térdízületi osteoarthritisben. Ezzel foglalkozik a „Study on Osteoarthritis Progression Prevention (STOPP)” program (Osteoarth. Cartil. 2010.18. Suppl.1. S28-31.)

A *Hochberg*-féle meta-analízisbe bevont újabb két vizsgálat leszögezi, hogy a CS – hosszú távon érvényesülő, szerkezet- és tünet-módosító hatásai révén – térdízületi OA-ban a betegség kórlefolását módosító gyógyszernek bizonyulhat.

Wildi és mtsai (ezt a cikket mi is referáltuk : *Ost. Közl.* 2012.20.45-47, *ref.*) MRI képalkotással bizonyították, hogy térdízületi OA-ban a CS már 6 hónap alatt csökkenti a porc fogyatkozását és a csontvelő elváltozásokat.

Összefoglalás és következtetések

Az osteoarthritis több szövet (csont-, porcszövet, synovium, és a környező lágyrészek) károsodása következményként kell értelmezni. A kondroitin-szulfát kedvező hatása az ízületek három fő szövettani összetevőjén (chondrocyták, synoviocyták, és subchondrális csontállomány) egyaránt kimutatható. A szer csökkenti a gyulladáskeltő szöveti faktorok szintjeit, módosítja a programozott sejthalál folyamatát, extracelluláris porcmátrixban javítja az anabolizmus/katabolizmus egyensúlyát és akadályozza az ízület szöveteiben bekövetkező szerkezeti változások előrehaladását. Klinikai vizsgálatok igazolják a kondroitin-szulfátnak az ízületi fájdalomra és funkcióra egyaránt kedvező hatását. Térdízületi osteoarthritisben szenvedő betegekén elvégzett, randomizált vizsgálatokat feldolgozó meta-analízis bebizonyította, hogy a szer hatásosan enyhíti az osteoarthritis ízületi fájdalmat. Tolerálhatósága kitűnő. A kondroitin-szulfát tehát hatásos és biztonságos gyógymód az osteoarthritis betegek számára. *Ajánlott gyógyszer minőségű kondroitin-szulfátot alkalmazni étrend-kiegészítők helyett.*