

Szájon át adható hialuronsav készítmények

Kísérletes és klinikai eredmények Hyal-Joint® tablettával

Az intraarticularisan adható hialuronsav készítményeket régóta jó eredménnyel használják elsősorban térdízületi, de más lokalizációjú osteoarthritis (arthrosis) kezelésére. A kedvező tapasztalatokról folyóiratunkban is közöltünk tanulmányokat (*Szerb I. Gyógyszeres porcvédelem 2009. Osteol. Közl. 2009.17.1. 8-14. valamint, Forgács S. A Hialgon kezelés aktuális kérdései. Osteol. Közl. 2009.17.2. 101-102.*). A szerzők nagy része az intraarticularis kezelést hatásosnak értékeli. A rászoruló betegek számához képest mégis kevés kezelést végeznek. Ennek számos oka van. Az invazív beavatkozástól sok orvos és beteg egyaránt elzárkózik, a legnagyobb gondosság mellett is előfordulhatnak szeptikus szövödmények. Nem utolsó sorban a készítmények meglehetősen drágák. Mindezek következtében az utóbbi években jelentős érdeklődés mutatkozik a szájon át adható hialuron készítmények iránt. Hazánkban a Dietpharm Hyal-Joint® készítményét Hialuron direct® néven étrend kiegészítő tablettá formájában hozták forgalomba.

Az ízületi porc felszíne sima, ezáltal szabadon csúszhat egyik ízületi felszín a másikon. Az egész ízület szempontjából kiemelkedően fontos az ízületi felszín szerkezete és működőképessége. Az ízületet alkotó csontvégeket kötőszövetes tok veszi körbe, mely ezáltal védi is az ízületet. A tokot a szinoviális folyadékot termelő szinoviális membrán béleli. A szinoviális folyadék az ízület nedvesítését és a porc táplálását szolgálja. Mivel az ízületi porc nem tartalmaz ereket vagy idegeket, az ízületen belül csak a szinoviális folyadék táplálja azt. A tápanyagok a szinoviális membrán kapillárisaiból származnak.

SZINOVIÁLIS FOLYADÉK

A szinoviális folyadék áttetsző vagy sárga nagyon viszkózus anyag. Kevés számú sejtet tartalmaz. A szokásos mozgás során a porcon belüli szinoviális folyadék mechanikusan kiperéselődik, így állandó folyadékréteget képez a porc felszínén. A vérplazma filtrátum és plazmafehérjék mellett ez a folyadék jelentős mennyiségben tartalmaz proteoglikánokat. A szinoviális folyadék 50 µm vastag réteget alkot a porc felszínén, illetve mélyebbre penetrálva kitölti annak hézagait. A porcon belüli folyadék egyfajta tartalékokat képez a szinoviális folyadék számára. Osteoarthritisben (arthrosis) esetén a viszkozitása csökken, és nagyszámú sejt jelenik meg benne.

A szinoviális folyadéknak számos szerepe van:

- lubrikáció: a porcos csontfelszínek és más ízületi alkotórészek közötti súrlódás csökkentése a mozgás kivitelezése során
- az ízületi porc táplálása

– „kipárnázás”: a feszülő ízületben a nedvesítő gél (extracelluláris mátrix) nyomás alá kerül, és a víztartalma kiperéselődik. A feszülés megszűnte után a negatív töltésű glükózaminoglikánok reabszorbeálják a vizet, ezáltal az extracelluláris mátrix visszanyeri eredeti térfogatát.

HIALURONSÁV

A glükózaminoglikánok a szervezet leggyakoribb heteropoliszacharid molekulái, melyek el nem ágazó hosszú láncú poliszacharidokból és a hozzájuk kapcsolódó többszörös diszacharid egységekből épülnek fel. A glükózaminoglikánok biztosítják a folyadékok viszkozitását, ideális lubrikánsok, mivel nehezen összenyomhatók. A szervezet jelentős glükózaminoglikánja a hialuronsav, a chondroitin-szulfát, a keratán-szulfát, és a heparán-szulfát. A glükózaminoglikánok az extracelluláris mátrixban fehérjékhez kötötten találhatóak. A fehérjékkel kialakított komplexeket proteoglikánoknak hívjuk. A proteoglikán szerkezet 95%-át chondroitin-szulfát és hialuronsav alkotja.

A szinoviális folyadék egyik legfontosabb összetevője a hialuronsav (hyaluron), melynek koncentrációja átlagosan 1-3 mg/ml. A hialuronsavat a szinoviális sejtek termelik. Az egész szervezetben jelen van, és nagyon jelentős az ízületek számára, mivel a hialuronsav biztosítja az ízületi porc elaszticitását és a szinoviális folyadék viszkozitását. A szinoviális folyadék tartalmaz még egy glikoproteint, a lubricint, amit a szinoviális membrán sejtjei termelnek. A lubricin és a hialuronsav szinergista módon mérséklék a mozgás okozta súrlódást.

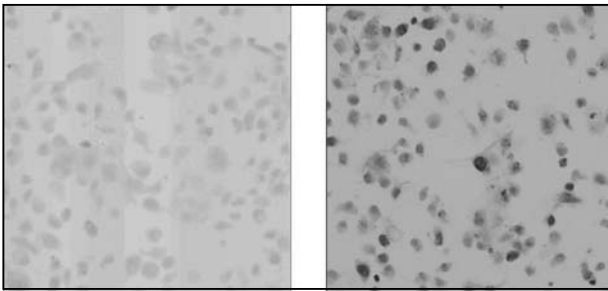
A hialuronsav vagy hialuronát a glükózaminoglikánok csoportjába tartozik. Kémiai szerkezetét már az 1950-es években meghatározták. A hialuronsav egy nagy molekulatömegű poliszacharid, melyben a D-glukuronsav és D-N-acetil-glükózamin molekulák között-1,4 és-1,3 glikozid kötések váltakoznak. A hialuronsav polimer mérete in vivo 102-104 kDa közötti.

A hialuronsav fontos jellemzője, hogy nagy mennyiségű vizet, saját tömegének mintegy ezerszeresét képes megkötni. A szervezet öregedésekor a hialuronsav termelés lecsökken, mely a viszkozitás csökkenéséhez és a szinoviális folyadék hígulásához vezet. Hasonló folyamatok zajlanak osteoarthritisben. Gyulladás során a hialuronsav bomlása felgyorsul a bontóenzimek vagy reaktív oxigén gyökök termelődése miatt, ezáltal csökken a szinoviális folyadék viszkoeasztikus jellege. Osteoarthritisben kezdetét veszi a porc és a többi ízületi struktúra degenerációja, illetve a gyulladásos folyamatok eredményeképpen mérséklődik a hialuronsav termelés, ezáltal csökken az ízületek lubrikációja.

Kísérletes vizsgálatok Hyal-Joint®-tal

A HYAL-JOINT® ÍZÜLETI NEDVRE KIFEJTETT HATÁSA

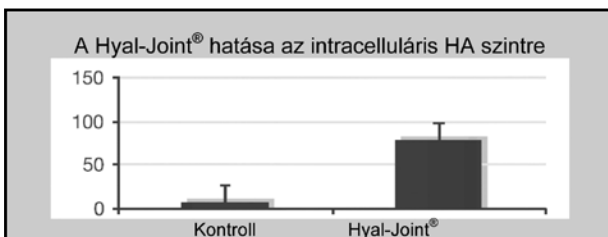
Spanyol szerzők (Juan Canalejo Kórház Reumatológiai Kutatórészlege, La Coruna) vizsgálataiban degeneratív ízületi gyulladásban szenvedő betegekből izolált synoviocytákat 200 µg/ml Hyal-Joint® hozzáadásával serkentettek. A készítmény 48 órás inkubálása után immunhisztokémiai eljárásokkal, mikroszkóp alatt mutatták ki a sejtekben található hialuronát(HA)-ot.



1/a ábra. Stimulálatlan (kontroll) synoviocyták.
1/b ábra Hyal-Joint® -tal serkentett synoviocyták
(20×-os nagyítás)

Hyal-Joint® kezelés után az intracelluláris HA mennyiségének növekedése volt látható a felvételeken (1/a és 1/b ábra).

Ezt követően a felvételek kvantitatív értékelésével meghatározták az intracelluláris HA szint emelkedésének mértékét.



2. ábra: A felvételek kvantitatív feldolgozása, az abszolút értékek alapján.

A Hyal-Joint®-tal serkentett sejtekben mért értékek tízszer voltak magasabbak a kontroll sejtekben mértéknél, vagyis Hyal-Joint® alkalmazása után 10-szer nagyobb volt a synoviocytákban található HA mennyisége (2. ábra).

Az eredmények alapján megállapítható, hogy a Hyal-Joint® növeli az intracelluláris HA koncentrációt. Ezt követően a HA az extracelluláris térbe szecernálódik. Hyal-Joint® adásával tehát serkenthető a HA kiválasztása az ízületi nedvbe – ennél fogva javítható az ízületi funkció és a betegek életminősége. Ez a hatásmechanizmus adhat magyarázatot a szer hatásosságára.

A HYAL-JOINT® PORCVÉDŐ HATÁSAINAK VIZSGÁLATA

A Barcelonai Egyetemen tanulmányozták a Hyal-Joint® katabolikus mediátorok – vagyis a prosztaglandin E₂ (PGE₂) és a metalloproteináz 1 (MMP-1) – szintézisére gyulladásban (interleukin-1b jelenlétében) kifejtett hatásait. Reumás kórképekben (például sokízületi gyulladásban, degeneratív ízületi gyulladásban) a gyulladást okozó citokinek és proteázok fokozott szintézise a porcmátrix pusztulását eredményezi. Az interleukin-1b gyulladást okozó citokin, mely többek között a prosztaglandin E₂ és metalloproteináz fokozott szintézisének előidézésével járul hozzá a porc lebontásához. A prosztaglandin E₂ közvetlenül vesz részt a gyulladást okozó reakciók elindító körélettani mechanizmusban.

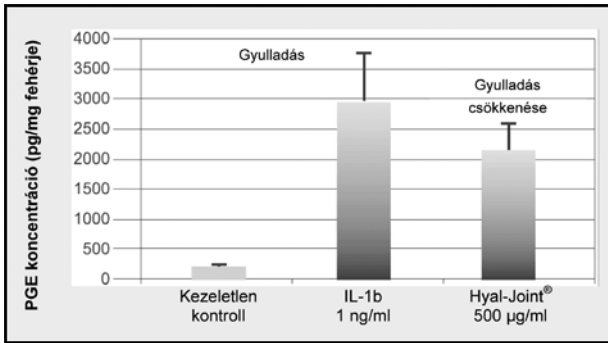
A metalloproteináz (MMP-1) kollagenáz enzim, ami porcpusztító hatást is kifejt, hiszen a porc szerkezeti összetevői között a kötőszövetek szilárdságát és hajlékonyságát biztosító kollagén is megtalálható. Egy, a prosztaglandin szintézist gátolni, vagy az MMP-1 szintet csökkenteni képes szer hatásosan mérsékelhetné a gyulladást, megakadályozhatná az ízületi porc pusztulását és megfékezhetné az ízületi gyulladás kialakulását.

A vizsgálat kimutatta, hogy a Hyal-Joint® mérsékelni képes a gyulladást, mert szignifikáns mértékben csökkentette a gyulladást okozó környezethez hasonló körülmények között tenyésztett fibroblastok PGE₂ szintjeit (3., 4. ábra). Ezek az eredmények mellett szólnak, hogy a Hyal-Joint® porcvédő hatású lehet.

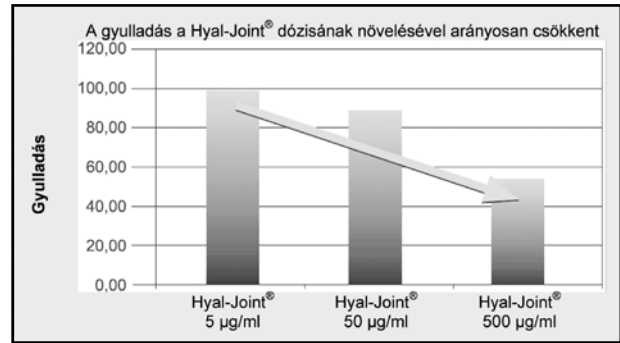
KÜLÖNBΣÉGEK A HYAL-JOINT® ÉS A FERMENTÁCIÓVAL ELŐÁLLÍTOTT HIALURONÁT SYNIOVIOCYTÁKBAN KIFEJTETT HATÁSAI KÖZÖTT

Ebben a vizsgálatban (Juan Canalejo Kórház Reumatológiai Kutatórészlege, La Coruna, Spanyolország) azt próbálták kideríteni, hogy vannak-e különbségek a Hyal-Joint® és a fermentációs HA humán synoviocyták endogén hialuronsav (eHA) szintézisére serkentő hatása között. Egy, a synoviocyták eHA termelését serkentő molekula ugyanis érvényes alternatíva lenne az ízületi folyadék élettani jellemzőinek helyreállítására – legfőképpen, ha ez perorális kezeléssel elérhető.

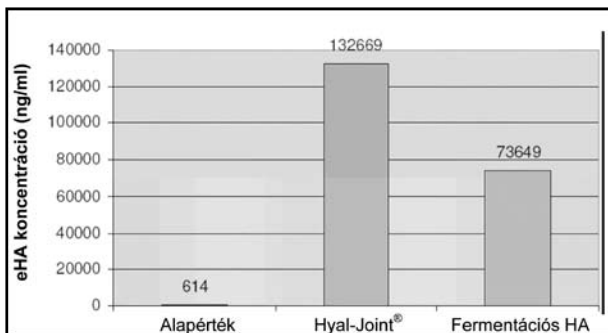
Humán synoviocytá sejttenyésztet különböző koncentrációban hozzáadott Hyal-Joint®-tal, vagy fermentációs HA-val serkentettek. A készítmények 12, majd 24 órás inkubálása után megmérték az eHA koncentrációt. Mind a két molekula dóziszfüggő hatást fejtett ki, ami 100, illetve 200 µg/ml koncentráció esetén volt a legnagyobb. A Hyal-Joint® hatása mind 12, mind 24 órás inkubálás után felülmúlta az eHA-ét (5. ábra)



3. ábra: Különböző szerek hatása emberi bőrből izolált fibroblastok IL-1b adása után mért PGE2 szintjére (pg/mg összes fehérje).



4. ábra: A Hyal-Joint®-ot a értékelt koncentrációkban alkalmazva statisztikailag szignifikáns ($p < 0,005$), dózis-hatás összefüggés érvényesült, ez gyulladásgátló hatást bizonyít.



5. ábra: 200 µg/ml koncentráció alkalmazása és 24 óras inkubálás után mért koncentráció.

A vizsgálat alapján tehát megállapítható, hogy a Hyal-Joint® és a fermentációval előállított hialuronsav synoviocytákban érvényesülő hatása különböző – a Hyal-Joint® erőteljesebben serkenti az endogén hialuronsav szintézisét.

A HYAL-JOINT® FELSZÍVÓDÁSA A VÉKONYBÉLBŐL

A Barcelonai Egyetemen kifordított béltaak modellben tanulmányozták a Hyal-Joint® intesztinális felszívódását. A Hyal-Joint® felszívódott mennyiségét glukozaminoglikán-meghatározásra kidolgozott módszerrel mérték. Az alkalmazott módszer az emberi szervezetben fennálló, élettani viszonyokhoz hasonló körülmények között méri az intesztinális felszívódást.

A következő abszorpciós értékeket mérték a vékonybél három szakaszán:

Duodenum 38% – jejunum 22% – ileum 9%

Az eredmények alapján megállapítható, hogy a Hyal-Joint® a vékonybél nyálkahártyáján keresztül szívódik fel a hordozó médiumból. A felszívódás elsődleges helye a nyombél, de a jejunumból és ileumból is történik felszívódás.

Egy másik, abszorpciós tanulmányban patkányoknak és kutyáknak technécium-99m pertechnátot (^{99m}Tc), vagy nagy molekulásúlyú hialuronánt adtak technécium-99m izotóppal megjelölve (^{99m}Tc -HA). Meghatározták a radio-

aktivitás megoszlását a vérben és a szövetekben, mérték a vizelettel és a széklettel kiválasztódó mennyiséget. A ^{99m}Tc -HA radioaktivitás vérszintje mind patkányban, mind kutyában a beadás után 2-4 órával tetőzött. A megvizsgált szövetek zömében 15 perc múlva, egészen 48 óráig észlelhető volt a radioaktivitás felvétele. Az autoradiográfia ^{99m}Tc -HA adása után 24 órával kimutatta a radioaktivitás inkorporációját a bőrben, a csontokban és az ízületekben. Az eredmények alapján, a nagy molekulásúlyú hialuronsav szájon át adott dózisának 13,3%-a hasznosul, és a kötőszövetekben halmozódik fel. (Schauss AG, Balogh L, Polyac A, és mtsai.: Absorption, distribution and excretion of 99-technetium labeled hyaluronan after single oral doses in rats and beagle dogs. Exp. Biol. J., 2004.18A. 150-A151.).

Az előbbieken összefoglalt kísérletes vizsgálatok jó alapot teremtettek a klinikai vizsgálatokhoz, majd a készítményt a Bioiberica cég forgalomba hozta. Ez a cég 1975 óta nemzetközileg is vezető szerepet tölt be a glukozaminoglikán gyártásban. Később egyéb gyártók is forgalomba hoztak orális hialuronsav készítményeket. Hangsúlyoznunk kell azonban, hogy objektív vizsgálatokat csak a Spanyolországban kifejlesztett Hyal-Joint®-tal végeztek és közöltek. Ennek alapanyaga természetes eredetű (kakastaréjból nyerik).

Klinikai vizsgálatok Hyal-Joint®-tal

A hialuronsav természetes hatóanyag. Számos tanulmány bizonyította az ízületen belüli alkalmazás hatékonyságát, illetve egyre nő azok száma is, akik ezt a hatást a per os adagolás esetében is megerősítik.

Bucci és mtsai 2005-ben a 10. Osteoarthritis Világkongresszuson számoltak be egy nagyobb szabású, 5 táplálék-kiegészítőt értékelő placebo-kontrollos vizsgálatról. Térdízületi osteoarthritisben szenvedő betegeken hasonlítottuk össze a glukozamin, kondroitin-szulfátot hatását olyan betegekkal, akik ezeken kívül nátrium-hialuronátot is kaptak 8 héten keresztül. Meghatározták a WOMAC indexet és más klinikai vizsgálatokat is végeztek.

Megállapították, hogy a 8 hetes kezelés során a glukózamin és kondroitin kombinációját nagy molekulású hialuronáttal kiegészítve szignifikánsan nagyobb mértékű volt javulás az ízületek egészségét és a betegek életminőségét tükröző mutatók javulása, mint glukózamin és kondroitin együttes alkalmazása esetén. Hialuronsavval 29,2%-os, hialuronsav nélkül 15,3%-os javulást értek el. (Bucci LF, Wheldon E, Schartz H, és mtsai.: Comparison of glucosamine with chondroitin and a proprietary dietary supplement for symptoms of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2005. Sup például A. 598. abstract 196)

Egy másik tanulmányban (Miami Research Associates) a hialuronsav tablettá fájdalomcsillapítás terén elért hatékonyságát és biztonságosságát ellenőrizték térdarthrosisban szenvedő felnőttekben. A tanulmányban két párhuzamos csoport szerepelt, melyek egyike 80 mg hialuronsavat, a másik placebót kapott 8 héten keresztül. A hatékonyságot SF-36v2 skálán (ezt a skálát az életminőség felmérésekor használják, a fizikális és mentális egészség különböző aspektusai mérhető segítségével). és a WOMAC index alapján értékelték.

A testi fájdalmat jelző pontszám 33%-kal javult a hialuronsavval kezelt csoportban, míg a placebo csoportban csak 6%-os javulást írtak le. A WOMAC pontszám változása szerint a placebo csoporthoz képest 36%-kal javult a hialuronsavat szedő betegek mindennapi aktivitása.

Hazánkban a Dietpharm Hyal-Joint® készítménye évek óta forgalomban van. (Hialuron® direct tabl.) A XI. Osteologiai Kongresszuson (Balatonfüred 2010) *Kormos A.* számolt be tapasztalatairól. 36 arthrosisban (főleg térdízületi arthrosis) szenvedő beteg (14 férfi, 22 nő, átlagéletkor 50 év) adatát értékelte. Betegeit 2-3 hetes NSAID és fizioterápiás kezelés után napi 2x1 (1 hétig) majd napi 1x1 tbl. gyógyszerrel kezelte. 3 hónapos megfigyelési idő során jelentős klinikai javulást észlelt: Az ízületi fájdalom 2 hét után csökkent, az ízületi duzzanat 2 hét után megszűnt. A lépcsőjárás és terhelhetőség 1 hónapos kezelés után javult.

A kezelés legfőbb indikációs területe az osteoarthritis (arthrosis). A 60 éven felüliek mintegy 80%-a szenved osteoarthritisben, de a 15-25 év között is 10% az arthrosisszerű ízületi elváltozások előfordulása. Bár az osteoarthritis általában kapcsolatba hozható az öregedéssel, az ízületi elváltozásokat nem lehet egyértelműen az öregedés és az elhasználódás számlájára írni.

Az osteoarthritis krónikus, degeneratív betegség, mely a teljes ízületet érinti, vagyis a porcot, a porc alatti csontot, a szalagokat, az ízületi tokot, a szinoviális membránt és a szomszédos izmokat. Az ízületi porcban lejátszódó degeneratív elváltozások hátterében a proteoglikánok csökkenése és az intercellularis kollagén destrukciója áll.

Ezeket a változásokat a fokozott lizoszomális proteolitikus enzim aktivitás vagy a chondrocyták csökkent szintetikus aktivitása idézi elő. A folyamat előrehaladtával az ízületi porc egyre inkább elhasználódik, benne repedések és ulcerációk jelennek meg, melyek végül az ízületi felszín teljes elvesztését eredményezik. A szinoviális membrán szövetében lerakódott sejttermék gyulladást kelt. Dacára a vélhetően megőrzött proteoglikán szintézisnek a degeneratív folyamat előrehaladtával a teljes porc kisebbedik. Előrehaladott stádiumban a proteoglikánok mennyisége minimális. A subchondralis csont is megváltozik, új csont képződik, és csontnyúlványok (osteophyták) jelennek meg a csontvégeken. Az osteoarthritis bármelyik ízületben előfordulhat, leggyakrabban a nagy ízületek, mint például a térd- és a csípőízület, illetve a gerinc ízületi érintettek.

Hialuronsav pótlásával az arthrosis tünetei enyhíthetők.

A PER OS HIALURONSÁV BEVITEL ELŐNYEI

Könnyen hozzáférhető, egyszerűen alkalmazható non-invazív kezelési mód. Elkerülhető az intraartikuláris injekció, így nem kell ízületi fertőzéssel sem számolni. Ezekből adódóan tartós kezelés lehetséges.

Különböző molekula méretű hialuronsav létezik. A szakértők szerint a nagy (1-5 millió Dalton) molekulájú hialuronsav a legjobb hatású, és ez hasonlít leginkább a szervezetünkben található formára. Kimutatták ugyanis, hogy a kisebb molekulák nem képesek a megfelelő sejtreceptorokhoz kötődni. A Hialuron® direct tablettákban található hialuronsav természetes eredetű, molekula mérete néhány millió Dalton.

A rendszeres hialuronsav szedés biztosítja az ízületek jobb lubrikációját, növeli a szinoviális folyadék viszkozitását, megőrzi az ízületi porcot, és lehetővé teszi az ízületek flexibilitását és mobilitását. A Dietpharm készítményében 1 tbl. 20 mg hialuronsavat tartalmaz. Ajánlott adagja napi 1-2 tablettá, kevés folyadékkal, étkezés közben ajánlják bevenni. Anabolikus agenseket, stimulánsokat nem tartalmaz, tehát sportolók is használhatják.

A hialuronsav szájon át történő adagolásakor már 1-3 hónapnyi alkalmazás után várható hatás, jól tolerálható. A betegek visszajelzése szerint folyamatos szedés mellett még inkább érvényesülnek a kedvező hatások. Néhány betegnél a kellő hatás elérése után csökkenteni lehetett az adagot.

A Dietpharm Hyal-Joint® tartalmú Hialuron direct tablettája tehát természetes alapanyagú, egyszerűen alkalmazható, jól tolerálható szer, amelynek kedvező hatásait kísérletes vizsgálatokkal bizonyították és a klinikai tapasztalatok is kedvezőek.