

A szájon át adott glükózamin biohasznosulása és farmakokinetikája emberben, kristályos glükózamin-szulfát emelkedő dózisú adagolása után

S. Persiani, E. Roda, L. C. Rovati et al.: *Osteoarth. Cartil.* 2005.13.1041-1049.

Több klinikai vizsgálat megállapítása szerint, a glükózamin-szulfát enyhíti az osteoarthritis (OA) panaszokat és tüneteket. A gyógyszer kedvező ízületi szerkezeti változásokat is előidéz, amint azt az ízületi rés beszűkülésének mértékéből röntgenfelvételeken bizonyították.

Mindazonáltal, a glükózamin-szulfát klinikai hatásainak mechanizmusát, farmakokinetikáját még nem tárták fel teljes körűen. Ennek egyik oka, hogy ezidáig nem álltak rendelkezésre a testnedvekben való mérésre alkalmas megfelelő érzékenységű és specificitású bioanalitikai eljárások. Jelenleg valójában nem ismert, hogy a beadott vegyület mekkora mennyisége jut el a szisztémás keringésbe, illetve ezáltal az ízületben feltételezett biológiai támadáspontjái. A szisztémás keringésbe felszívódó gyógyszer mennyiség meghatározását tovább bonyolítja, hogy a glükózamin az ízületi nedv, illetve az ízületi porc extracelluláris mátrixának élettani összetevője. Emiatt a vérben mérhető koncentrációban található endogén glükózamin. Egy másik, egyelőre megoldatlan probléma, hogy a beadott glükózamin perzisztál a vérkeringésben – ez biztosítja a megfelelő szöveti expozíciót, illetve az optimális adagolási időköz kialakítását. Végül, nem ismert, hogy a glükózamin farmakokinetikai jellemzői az alkalmazott dózis nagyságával arányosan változnak-e.

Összekapcsolt bioanalitikai eljárásokkal, például folyadék-kromatográfai és tömegspektrometria kombinációjával (LCeMS/MS) ma már számos gyógyszer koncentrációja pontosan és reprodukálhatóan mérhető. Ezzel a módszerrel az endogén glükózamin plazmaszintje is meghatározható. A szerzők kristályos glükózamin-szulfát perorális adása előtt, illetve az után mérték meg a glükózamin plazmaszintjét. A vizsgálat felépítését oly módon tervezték meg, hogy az szimulálja az osteoarthritis betegek glükózamin-kezelése során uralkodó viszonyokat.

Módszerek

Nyílt randomizált, gyógyszerelváltásos vizsgálat során 12 egészséges önkéntest kezeltek három egymást követő napon 750, 1500, majd 3000 mg dózisban, szájon át adott, vízben oldódó glükózamin-szulfát porral. A vérplazma glükózamin szintjét legfeljebb 48 órával az utolsó dózis adása után vett vérmintában határozták meg hitelesített folyadék-kromatográfias módszerrel és tömegspektrometriával. A farmakokinetikai paramétereket az egyensúlyi viszonyok kialakulása után számították ki.

Eredmények

A résztvevők fiatal, normális testtömeg-indexű önkéntesek voltak. Az endogén glükózamin plazmaszintje 10,4-204 ng/ml, betegenként viszonylag állandó volt. A szájon át adott glükózamin rövid idő alatt felszívódott. Farmakokinetikája a 750–1500 mg dózistartományban lineáris volt; a 3000 mg-os dózis adása után azonban a plazmakoncentráció-idő görbék elmaradtak a gyógyszeradag nagysága alapján, linearitás esetén várható értékektől. A szokványos, 1×1500 mg-os napi adag alkalmazása után a kezelés előtti érték több mint harmincszorosáig emelkedett, majd kb. 10 µM koncentrációt elérve tetőzött a plazmaszint. A glükózamin-szulfát bejutott az extravasculáris folyadékterbe; plazmakoncentrációja az utolsó mintavétel időpontjáig meghaladta a kezelés előtti szintet. A glükózamin becsült eliminációs felezési ideje átlagosan kb. 15 óra.

Megbeszélés

Ez a tanulmány elsőként vállalkozott az emberen alkalmazott glükózamin biohasznosulásának és farmakokinetikájának feltárására. Az irodalomban közölt meghatározó jelentőségű klinikai vizsgálatok osteoarthritis résztvevőin a glükózamin hatásosnak bizonyult. Kristályos glükózamin-szulfát ismételt, perorális alkalmazása kapcsán végzett mérések alapján a szer felszívódik a szisztémás keringésbe.

Korszerű analitikai módszerek alkalmazása vérplazma endogén glükózamin szintjének kvantitatív mérését is lehetővé tette. A korábbi állatkísérletek során nem sikerült endogén glükózamint kimutatni a vérkeringésben: ennek oka egyaránt lehet az alkalmazott bioanalitikai eljárások csekély érzékenysége és/vagy az állatfajok közötti metabolikus különbségek. Emberben az endogén glükózamin plazmaszintje 10-200 ng/ml; tetemes inter-individuális ingadozást mutat (legfőképpen nőkben), intra-individuális ingadozása azonban csekély (bár nőkben ez is valamivel nagyobb mértékű). Ez a tény kóreléleti jelentőségűnek bizonyulhat a későbbi, betegeken elvégzendő vizsgálatok során. A glükózamin ízületben kifejtett biológiai aktivitását és terápiás hatásait szem előtt tartva, további vizsgálatokkal szükséges kideríteni, hogy fennáll-e összefüggés az endogén glükózamin szint és az ízületi betegségek (mindenekelőtt az OA) kialakulása között, a plazmaszint ingadozásának lehetséges intrinszc okait (például a betegség súlyossága, terápia hatása) is figyelembe kell venni.

A szerzők a kezelés elkezdése előtt mért endogén glükózamin szintet levonták a mért értékekből, így módon lehetségessé vált a glükózamin adásával elért plazmakoncentráció nettó emelkedésének mérése. Bár az endogén koncentráció alacsony volt a glükózamin perorális adásával elért plazmaszinthez képest, az utóbbi és a betegek mutatkozó terápiás hatás összefüggésének elemzésekor mindig a teljes plazmakoncentrációt kell figyelembe venni.

A vizsgálat eredményei alapján, a glükózamin rövid idő alatt felszívódik és az egyensúlyi viszonyok kialakulása után megfelelő a biohasznosulása. A glükózamin-szulfát szokványos, 1×1500 mg/nap dózis ismételt adása után mért plazmakoncentráció átlagosan 30-szorosa volt a kezelés előttinek.

A chondrocyták által az ép porcszövet glycosaminoglycan láncainak összetevőibe beépített glükózamin serkenti az élettani proteoglycan-szintézist és csökkenti a katabolikus enzimek aktivitását. Az *in vitro* kísérletek zömében a glükózamin koncentráció magasabb volt a terápiás dózisok adása után az emberi vérplazmában mért értékeknél. *In vitro* modelleken azt is bizonyították, hogy a glükózamin metabolikus hatása a vizsgálatunk során mért átlagos maximális plazmaszint ($10 \mu\text{M}$) századrésznél megfelelő koncentrációban is érvényesül. Másrészt, nemrégiben felvetették, hogy $1 \mu\text{M}$ alatti koncentrációban a glükózamin már nem képes serkentenit a glycosaminoglycanok szintézisét. Valószínűtlen, hogy a glükózamin metabolikus hatásai – és legfőképpen beépülése a glycosaminoglycanokba – teljes körű magyarázatot adhatnának a klinikai vizsgálatok során megfigyelt terápiás hatásaira. Nevezetesen, bár a metabolikus hipotézis alátámasztani látszik kezelést, ízületi szerkezetet kedvezően módosító hatását, aligha alkalmas rövid és hosszú távon egyaránt mutatkozó tüneti javulás értelmezésére.

A közelmúltban kidolgozott, integráló feltevés szerint az interleukin-1 (IL-1) gyulladáskeltő és ízületi degenerációt okozó hatásának visszafordítása a glükózamin IL-1 intracelluláris jeltovábbító rendszerére kifejtett gátló hatásának köszönhető. Ezzel összefüggő hatások, például a chondrocyta-specifikus szabadgyök-elimináció, már $10 \mu\text{M}$ koncentráció esetén megfigyelhető. Bizonyították továbbá, hogy a porcszövet explantátumokból IL-2 hatására észlelhető prostaglandin E2 felszabadulás, valamint az MMP-13 és aggrecanase 1, illetve 2 citokin-indukált génexpressziójának gátlásához már $5 \mu\text{g/ml}$ glükózamin koncentráció elegendő – ez csupán kevéssel haladja meg ebben a vizsgálatában mért értéktartományt.

Farmakokinetikai jellemzői alapján ítélve, a glükózamin eloszlik mind az intra- mind az extravasalis folyadéktérben. Korábbi vizsgálatok során valóban azt észlelték, hogy a szájon át adott, izotóppal jelzett glükózamin

több szervben is megjeleni és szelektíven dúsul az ízületekben, illetve az ízületi porcban. Elképzelhető, hogy az ízületi támadásponton kialakuló lokális koncentráció magasabb a plazmaszintnél.

Azt sem szabad feledni, hogy a glükózamint hónapokon-éveken keresztül folyamatosan adagolják a betegeknek, ezért félrevezetőnek bizonyulhat, ha kizárólag a mért koncentrációk alapján extrapolálják a kezelés klinikai hatásait – ez a szemlélet ugyanis figyelmen kívül hagyja az expozíció (=koncentráció \times idő) tartamát.

Mindössze 3 egymást követő napon végzett kezelés eleendőnek bizonyult az farmakokinetikai egyensúly eléréséhez. A glükózamin eliminációs felezési idejét kb. 15 órára becsülik. Ez megerősíti, hogy megalapozott naponta egyszer adagolni a szájon át adható glükózamin-szulfátot.

A glükózamin plazmakoncentrációja még 48 órával a gyógyszeradag beadása után is meghaladja a kezelés előtti szintet. Legalább 5 nappal a korábbi kezelés beszüntetése után minden résztvevő glükózamin szintje lecsökkent a kezelés előtti értékre.

A szokványosan alkalmazott, 1×1500 mg/nap dózishatárig a dózis nagyságával arányosan változtak a farmakokinetikai paraméterek. A szokványosnál nagyobb, 3000 mg-os dózis adása után sem a felszívódás üteme, sem a biohasznosulás mértéke nem nőtt lineárisan. A glükózamin-szulfát 1500 mg-ot meghaladó adagai arányosan alacsonyabb plazmaszint-idő görbét eredményeznek, ezért klinikai alkalmazásuk nem feltétlenül előnyös.

Több helyen ellenőrizhetetlen készítmények is forgalomba kerülnek. Ezek glükózamin tartalma gyakran jelentősen alatta marad a termék címkéjén feltüntetett értéknek és ez gyakran aluldozírozást eredményez. Ráadásul ezidőtájt semmi sem indokolja különböző glükózamin vegyületek vagy sók (például hidroklorid) adását, ugyanis a meghatározó klinikai vizsgálatok során ezek terápiás hatás tekintetében nem bizonyultak egyenértékűnek.

Következtetések

Egészségen önkéntesekben végzett vizsgálatban kristályos glükózamin-szulfátot szájon át adva a glükózamin felszívódik és perzisztál a szisztémás keringésben, biohasznosulása megfelelő. Farmakokinetikai jellemzői lehetővé teszik a napi egyszeri adagolást. Az egyensúlyi viszonyok kialakulása után, az 1500 mg-os, terápiás dózis alkalmazásával elért maximális plazmakoncentráció egyezett az *in vitro* vizsgálatok során hatásosnak minősített adaggal. Ezidőtájt a kristályos glükózamin-szulfát az egyetlen glükózamin készítmény, melynek farmakokinetikájáról, hatékonyságáról és biztonságosságáról immár hozzáférhető adatok találhatóak a szakirodalomban.

Forgács Sándor dr.