

KITEKINTÉS

A térdízületi osteoarthritis glukózámin-szulfát kezelésének hatékonysága és tolerálhatósága: randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálat

N Giordano; A. Fioravanti; P. Papakostas és mtsai. *Curr. Ther. Res Clin. Exp.* 2009.30.185-196.

Az osteoarthritis (OA) a leggyakrabban előforduló állapot a reumatológiai gyakorlatban, aminek a prevalenciája egyre nő az általános népesség növekvő élettartama miatt. Az OA kezelésére jelenleg nem-gyógyszeres eljárásokat és farmakoterápiát egyaránt alkalmaznak. A gyógyszeres kezelés jobbra csak a fájdalomcsillapítók, NSAID-ok, vagy szelektív COX- gátlók (ún. „koxibok”) adására szorítkozik. A NSAID-ok alkalmazását tápcsa-tornai és a porcanyagcserére kifejtett mellékhatásaik korlátozzák. A koxibok alkalmazása során megszaporodnak a szív-érrendszeri mellékhatások.

A glukózámin-szulfát (GS) szerkezetmódosító aminoszacharid, mely preferált szubsztrátként hat a glukózáminoglikán-láncok bioszintézisére, illetve ezt követően az ízületi porc aggregán és egyéb proteoglikán összetevőinek termelése során. Ráadásul, a GS serkenti a porcmátrix szintézisét és gátolja a katabolikus enzimek (többek között a metalloproteinázok) működését. A GS az OA állatkísérletes modelljeiben csökkenti a porc kórszöveti elváltozásainak és az ízületi belhártya gyulladásának a súlyosságát. A GS néhány hatása a nukleáris faktor LB interleukin-1 β hatására bekövetkező aktiválásának gátlásával magyarázható – következésképp, ezek a hatások többféle, citokinek, kemokinek, adhéziós molekulák és enzimek (például COX-2, indukálható nitrogénoxid-szintáz, metalloproteinázok) szintézisét szabályozó gén transzkripcióján keresztül érvényesülnek.

Több, az OA kezelésére használatos gyógyszereket értékelő klinikai vizsgálat számolt be a GS kedvező tolerálhatóságáról és a tünetek enyhítésében mutatkozó, számottevő hatásairól. Ebben a vizsgálatban a szerzők a GS tolerálhatóságát és hatékonyságát placebo-kontrollal összevetve értékelték, panaszokat okozó, térdízületi OA-ben szenvedő betegek kezelése során.

Betegek és módszerek

Kettősvak, prospektív, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatba sorban egymás után vontak be a primer, egyik vagy mindkét térdízületben kialakult OA miatt ambulánsan kezelt járóbetegeket. Az egyik csoport 1500 mg GS-t, a másik placebót kapott naponta, 12 héten keresztül. A terápiás időszak után 12 hetes kezelésmentes megfigyelési időszak következett. A résztvevők állapotát a kezelés elkezdése előtt, majd a vizsgálat 4., 8., 12., 16.,

20. és 24. hetében értékelték. Az elsődleges hatékonysági mutató a nyugalomban, illetve mozgáskor jelentkező, vizuális analóg skálán (VAS, 0-100 mm) értékelt fájdalom volt. Másodlagos vizsgálati végpontok: a fájdalom-összpontszám (W-TPS), WOMAC indexe, ízületi merevség összpontszáma (W-TSS); fizikai funkció összpontszáma (W-TPFS). A VAS, W-TPS, W-TSS, és W-TPFS pontszámokat a kezelés elkezdése előtt, majd a 4., 8., 12., 16., 20. és 24. héten értékelték. Felmérték továbbá a fájdalomcsillapító (acetaminofen vagy NSAID) felhasználást is.

Eredmények

Hatvan, a részvételi feltételeket teljesítő beteget vontak be a vizsgálatba. A GS, illetve a placebo csoport betegeinek kezelés előtti jellemzőit összehasonlítva nem észlelték statisztikailag szignifikáns különbségeket a demográfiai, klinikai, és radiológiai jellemzők tekintetében. A kezelés elkezdése előtt a két csoport NSAID/fájdalomcsillapító felhasználása között sem volt észlelhető szignifikáns különbség. Ezen kívül, a vizsgálat elkezdésekor az összes résztvevő vizsgált biokémiai paraméterei a normál tartományban voltak. Mindegyik csoportban 2-2 beteg (6,7%) maradt ki a vizsgálatból. A GS csoportban egy beteg (3,3%) a kezelés elkezdése után 2 héttel fellépett gyomorégés, míg egy másik (3,3%) az első héten testszerte jelentkezett viszketés miatt maradt ki. A placebo csoportban egy résztvevő (3,3%) a kezelés első hetében jelentkezett székrekedés, egy másik (3,3%) a kezelés negyedik héten megállapított hatástalansága miatt morzsolódott le.

Összehasonlították a GS kezelés, illetve a placebo kezelésben részesülő csoportokban észlelt hatékonysági mutatók közötti különbségeket. A VAS skálával mért nyugalmi fájdalom pontszáma a 8., 12., és 16. héten, míg a mozgás közben fellépő fájdalomé a 12. és a 16. héten szignifikánsan alacsonyabb volt a GS, mint a placebo csoportban (mindegyik esetben $p < 0,05$). A GS csoportban a W-TPS pontszám mind a 8., 12., és 16. héten ($p < 0,01$), mind a 20. héten ($p < 0,05$) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a placebo csoportban – és ugyanez érvényes a W-TSS pontszámra is ($p < 0,05$). A W-TPFS a 8. ($p < 0,05$), a 12. ($p < 0,01$), 16. ($p < 0,05$) heteken alacsonyabb volt a GS csoportban, mint a placebóval kezeltben.

A GS csoport NSAID/fájdalomcsillapító felhasználása a 8., 12., 16. és 20. héten) kisebb volt a placebo csoportnál (mindegyik esetében $p < 0,05$).

Ami a VAS pontszámot illeti, a GS csoportban a nyugalmi fájdalom kezelés előtti intenzitásának csökkenése statisztikailag szignifikáns mértékű volt a 8. héten ($p < 0,05$), a 12. és 16. héten (mindkettő esetében $p < 0,001$), sőt a 20. héten is ($p < 0,05$). Ezen kívül, a GS csoportban a mozgáskor jelentkező fájdalom kezelés előtti intenzitása is szignifikánsan csökkent a 12. és a 16. hétre (mk. $p < 0,05$). GS alkalmazása esetén a W-TPS és a W-TPFS a 8. (mk. $p < 0,05$), 12. (mk. $p < 0,001$) és a 16. héten (W-TPS: $p < 0,001$, W-TPFS: $p < 0,05$), sőt a 20. héten is (mk. $p < 0,05$) szignifikánsan alacsonyabb volt a kezelés előtti értéknél. A W-TSS a 8., 12., 16. és 20. héten egyaránt szignifikánsan (mind $p < 0,05$) alacsonyabb volt a kezelés előttinél. A placebo csoportban a VAS, W-TPS; W-TPFS, és W-TSS pontszámok egyetlen időpontban sem különböztek statisztikailag szignifikáns mértékben a kezelés előtti pontszámtól.

A GS csoportban a 4., 8., 12. és 16. héten csökkent a NSAID/fájdalomcsillapító felhasználás (mind $p < 0,05$), míg a placebo csoportban egyetlen időpontban sem észleltünk szignifikáns változást a kezelés előtti mértékhez képest.

A leggyakrabban előforduló mellékhatások gyakorisága nem különbözött számottevően a két csoportban. A GS csoport 11 betege (36,7%), míg a placebo csoportban 12 beteg (40%) számolt be nemkívánatos eseményekről. Két GS (6,7%), illetve 2 placebo kezelésben részesülő beteg (6,7%) szenvedett el egynél több mellékhatást (mindannyian 2-2 -t).

Megbeszélés

A vizsgálat eredményei mellett szólnak, hogy a GS – az ízületi fájdalom, merevség, és működés alapján ítélve, mind a kezelés előtti állapothoz, mind a placebo kezeléshez képest -statisztikailag szignifikáns mértékben enyhíti a panaszokat okozó térdízületi OA-t.

Korábbi kutatások eredményei alapján, a GS – a NSAID-okkal ellentétben – nem alkalmas rövid távú fájdalomcsillapítónak – a térdízületi OA közép, illetve

hosszú távú kezelésére azonban megfelelő és egészében javítja a klinikai állapotot. Ez a vizsgálat megerősítette a GS szerkezeti hatását az osteoarthritis elváltozásokra, mivel úgy tűnt, hogy a fájdalom enyhülésének és a funkció javulásának a zöme tartósan érvényesült a kezelés befejezése után. A vizsgálat során alkalmazott kezelés abbahagyásakor észlelt tüneti javulás a kezelés befejezése után még 6-8 hétig kitartott a GS csoportban – ez áthúzó hatást jelez. Egyetlen más, a térdízületi OA tárgyában publikált vizsgálat sem számolt be más molekuláról, aminek hasonló, áthúzó hatása lenne. Utóbbi azzal függhet össze, hogy a GS serkenti a porc anabolikus működését, továbbá gátolja az osteoarthritis károsodás kialakulásáért felelős, katabolikus enzimeket és gyulladáskeltő mediátorokat.

A NSAID/fájdalomcsillapító felhasználás GS csoportban észlelt csökkenése úgyszintén a gyógyszer hatékonyságát támasztja alá. Ez a csökkenés a kezelés 4. hetére statisztikailag szignifikáns mértékűvé vált, a kezelés háttralévő időtartama alatt mindvégig, illetve a kezelés abbahagyása után még 8 héten keresztül érvényesült.

A vizsgált résztvevői jól tolerálták a GS kezelést. A nemkívánatos események természete és gyakorisága hasonló volt a GS és a placebo csoportokban; klinikai jelentőségük általában csekély volt. Súlyos, lemorzsolódáshoz vezető mellékhatá a GS csoportban mindössze 2 (6,7% – gyomorégés és viszketés), míg a placebo csoportban 1 betegen (3,3% – székrekedés) fordult elő. A szorosan monitorozott laboratóriumi értékek a normál tartományban maradtak a GS kezelés során – ez is a gyógyszer kedvező tolerálhatóságát támasztja alá. A szérum glukóz szint is normális maradt – ami ellentétben áll azzal a korábbi beszámolóval, mely szerint a GS fokozta az inzulinrezisztenciát.

Következtetések

Térdízületi OA-ben szenvedő betegeket 12 héten keresztül, 1500 mg/nap dózisban, szájon át adott GS-tal kezelve a placebo-kezeléshez képest szignifikáns mértékben enyhült a fájdalom, javult az ízületi funkció, és csökkent a fájdalomcsillapító-felhasználás. A kezelés befejezése után áthúzó hatást észleltek.

Forgács Sándor dr.