

PORCVÉDELEM KÉRDÉSEI

Glukozamin-chondroitin kombinációs szerek szerepe az osteoarthritis terápiájában

Mogyoróssy Sándor Lajos dr.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet, Reumatológia Tanszék

Összefoglalás: Előregedő társadalmakban egyre nagyobb gyakoriságot mutató osteoarthritis az ízületek felszínét borító porc fokozatos destrukciójával járó folyamat, melyben leggyakrabban a kéz-, a csípő- és a térdízületek érintettek. A porcszövetet a chondrocyták, valamint az extracelluláris mátrixot főként a II-es, IX-es és XI-es típusú kollagén, proteoglikánok (pl. aggrecan), és hialuronsav alkotják. Az aggrecan felépítését tekintve központi core-proteinből, valamint glukozaminoglikán (chondroitin- és keratinszulfát) oldalláncokból áll, melyek rendkívül jó vízmegkötő képességüknek köszönhetően nagyban hozzájárulnak az egészséges porcszövet rugalmasságához. A porcszövet struktúrájában betöltött fontos szerepük miatt számos tanulmány készült a glukozaminoglikán tartalmú készítmények hatékonyságának felmérésére az osteoarthritis terápiájában. Cikkünkben az osteoarthritisről és pathogenesiséről szóló rövid összefoglalót követően ezen vizsgálatok eredményeiről számolunk be, melyek alapján összességében elmondható, hogy a kombinált (chondroitin és glukozamin-szulfát tartalmú) készítmények kiegészítő terápiaként való alkalmazásának bizonyítottan van létjogosultsága az osteoarthritis terápiájában.

Az osteoarthritis, korábbi nevén arthrosis/osteoarthrosis az idősebb populációban a leggyakoribb, ízületi fájdalmat okozó megbetegedés, melynek hátterében az ízületi porc, majd következményesen, a folyamat előrehaladtával, a subchondralis csont károsodása áll. A WHO az elhízás mellett az egyik leggyakoribb rokkantsághoz vezető kórképként tartja számon. Leggyakoribb típusai a kéz-, csípő- valamint térdízületeket érintő osteoarthritis, melyek a kor előrehaladtával egyre gyakoribbá válnak, valamint nők körében magasabb előfordulást mutatnak.

Számos rizikófaktor áll az osteoarthritis kialakulásának hátterében, melyek két csoportba sorolhatók: vagy az ízületek sérülésekkel szembeni fogékonyságát fokozzák, vagy a repair-mechanizmusokat gátolják. Nem módosítható tényezők közé sorolandó a genetikai háttér, a kor, a biológiai nem, az egyéni anatómiai sajátosságok; módosítható rizikótényezőként legnagyobb gyakorisággal az elhízás szerepel. Az obezitás egyrészt önmagában, a fokozott súlyterhelés miatt ízületi kopásra hajlamosító tényező, másrészt az osteoarthritis patomechanizmusában egyéb utakon is fontos szerepet játszik: a direkt fizikai hatáson kívül fokozza a csonttömeget; a subchondralis csont merevségét, mely porcpusztulás kialakulásához vezet, valamint mindezen hatások mellett bi-

zonyos immunmediátorok fokozott termelődése (IGF-I; adipokinek) következtében még a nem teherviselő ízületek egészségére is kifejezetten negatív hatással bír.

Az osteoarthritis kialakulásában egyéb, az adott ízületet érintő betegségek, szekunder állapotok is rész vesznek, ide sorolhatók: a metabolikus háttérrel bíró kristályarthropathiák, gyulladásos arthropathiák, anatómiai eltérések (pl. veleszületett csípőficam), korábbi traumás elváltozások, septikus arthritis.

A PORCSZÖVET FELÉPÍTÉSÉRŐL

Az ízületi felszíneket borító porcszövetet sejtessen a chondrocyták alkotják, melyek lassú anyagcseréjű sejtek, ennek köszönhetően relatív hypoxiás milió esetén is jó túlélést mutatnak. Tápanyag- és fehérjeellátásukról a synovialis folyadék és a subchondralis csontszövet gondoskodik.

A chondrocytákat az extracellularis matrix (ECM) veszi körül, melynek fő alkotói a II. típusú kollagén, melyhez tripla helixet alkotva csatlakozik a IX. és XI. típusú kollagén. A kollagén triplahelix kapcsolódik továbbá proteoglikánokkal, melyek közül a porcszöveten belül leggyakrabban az aggrecan fordul elő. Az aggrecan

központi core proteinből és glukozaminoglikán (GAG: chondroitinszulfát és keratánszulfát) oldalláncokból épül fel. A GAG oldalláncok képviselik a negatív töltést, melyek megkötik a poláris vízmolekulákat, így alakul ki a porcszövet relatív magas víztartalma, melynek következtében fokozódik rugalmassága. Az aggregárok link proteineknek köszönhetően hialuronsav molekulákhoz is kapcsolódnak.

Az osteoarthritis kialakulása során ízületi hypoxia lép fel, mely serkenti HIF-1 α (hypoxia- indukált faktor 1 α) termelést, ezzel kezdetekben hozzájárulva a porcsejtek túléléséhez. Kezdeti szakaszban a chondrocyták reagálnak mind a mechanikai, mind a gyulladáshoz stresszre, fokozott proliferáció; hypertrophia, ECM komponens termelés indul: a porcsejtek X. típusú kollagén; VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor); ECM bontó MMP-13 (mátrixmetalloproteináz-13) és egyéb proinflammatorikus cytokinek kibocsátásába kezdenek, melyek hosszú távon az extracelluláris mátrix destrukciójához vezetnek. A hypoxia, mechanikai és gyulladáshoz stressz krónikus fennállása esetén a chondrocyták elpusztulnak necrosis és apoptosis révén. Mindezek összességében vezetnek a porc károsodás progressziójához.

Az osteoarthritis legfőbb kórtani jellemzői: már a kezdeti, panaszmentes szakban megfigyelhető a porcszövet felszíni szabálytalansága; idővel mélyebb repedések, focalis erosiók, valamint ulceratiók megjelenése, a synovialis membrán valamint ízületi tok megvastagodása, a porcszövet elvékonyodása miatt fokozatosan kialakul az ízületi résszűkülés. Ezen folyamatok a porc denudációjához és a csontfelszín szabaddá válásához, az ízületi fájdalom további fokozódásához vezetnek. Ezzel egy időben beindul a subchondralis csontban a remodelling; sclerosis és megvastagodás (eburnatio) folyamata, osteophyták, csontcysták, valamint csontvelői léziók megjelenése. A kialakuló osteosclerosis (fokozott csontvastagság) hátterében a csontszövetet alkotó I. típusú kollagén patológiás trimer formájának megjelenése is áll.

Az osteoarthritis jellemzően fájdalommal, mozgáskorlátozottsággal jár, mely nagymértékben rontja az életminőséget. A fájdalom eredete lehet: periostealis, intraarticularis szalag eredetű; subchondralis csont denudációjából és nyomásából adódó, oka lehet az ízületi tok dystensioja; az inak, a fascia érintettsége, vagy akár egyidejű bursitis fennállása is. Számolnunk kell a centrális fájdalom-szenzitizáció lehetőségével is, mely krónikusan fennálló panaszok esetén alakulhat ki.

Ízületi merevség reggelente és hosszabb megpihenést követve jelentkezik, rövid bejáratódást követve (kb. 15 perc) oldódik. A mozgás és funkcióromlás hátterében az ízületi porcfelszín egyenetlenségei; beszűkült ízületi rés, megváltozott anatómiai viszonyok, csökkent izomerő állnak, melyek együttes következménye az ízületi instabilitás. Az ízület mozgásának mechanikai gátját képezhetik az osteophyták, valamint szabad ízületi testek („ízületi egerek”) jelenléte is. Ezen tünetekhez, a krónikus fájdalomhoz járulékosan társulhat depresszió és alvászavar,

mely a mozgásszervi panaszokat circulus vitiosusként tovább fokozhatja.

Az osteoarthritis kezelésében kulcsfontosságú szerepet játszik a holisztikus szemlélet. Megfelelő betegfelvilágosítás, kommunikáció megléte létfontosságú a jó orvos-beteg kapcsolat kialakításához, a beteg kompetencia-érzésének megalapozásához és terápiához. Személyre szabott orvoslásra van szükség a gyógyszeres terápiában és a további kiegészítő terápiák alkalmazásában is. Közülük kiemelendő a mozgásterápia, fizioterápia, az életmódváltás fontossága, valamint az egyik legfőbb, mind kiváltó, mind pedig hajlamossító tényezőnek számító elhízás csökkentése, melyek együttesen hozzásegítik a betegeket a stressz, depressziós epizódok mérsékléséhez vagy esetlegesen megszüntetéséhez is.

AZ OSTEOARTHRITIS GYÓGYSZERES TERÁPIÁJÁNAK LEHETŐSÉGEI

Fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő terápia alkalmazása a lehetséges legrövidebb ideig, megfelelő dózisban, gyomorvédelemben történjen. A megfelelő NSAID kiválasztásánál fontos szem előtt tartani a páciens társbetegségeit, illetve a készítmények mellékhatás-profilját. Paracetamol, opioidok alkalmazása esetén májfunkciós laborparaméterek ellenőrzése mindenképpen szükséges; opioid-származékot és neuropszichiátriai szereket egyidejűleg szedő pácienseknél pedig figyelni kell az egymást potenciózó, szinergista hatásokra is. Primer, valamint szekunder prevencióban fontos szerepet töltenek be a chondroprotektív szerek, mely készítmények legtöbb esetben glukozamin-szulfátot, chondroitin-szulfátot vagy ezek kombinációit tartalmazzák, esetlegesen egyéb gyógynövény-kivonatokkal kiegészítve.

Milyen tudományos vizsgálatok és szakmai kollégiumi ajánlások támasztják alá a chondroprotektív szerek alkalmazásának létjogosultságát osteoarthritisben? Az ACR (American College of Rheumatology) legfrissebb, 2019-es ajánlása (1) alapján a csípő, térd és kéz-kisízületek osteoarthrosisának kezelési lehetőségei két csoportra oszthatók: erősen ajánlott a testmozgás, túlsúlyos betegek fogyása, életmódváltás, támbot használata, az I CMC ízületi (carpo-metacarpalis) osteoarthritis esetén kéz ortézis, térdízületi arthrosis esetén tibiofemorális ortézis használata; lokális NSAID készítmények használata, orális NSAID-ok szedése, térdízületi arthrosis esetén intraarticularis glükokortikoidok alkalmazása. Kiegészítő terápiás eljárásként: chondroitin-szulfát szedése, egyensúly gyakorlatok, jóga; kognitív viselkedés terápia; valamint krónikus fájdalom szindróma fennállása esetén centrálisan ható készítmények alkalmazása javasolt (pl. tramadol, duloxetine).

Az OARSI (Osteoarthritis Research Society International) állásfoglalása (2) szerint a chondroprotektív szerek alkalmazása az orvos-beteg kapcsolatban egyéni mérlegeléstől függ; figyelembe véve a rizikó-haszon

profiljukat, adásuk a beteg társbetegségeitől, egyéb gyógyszereitől, egyéni preferenciájától függően akár az első vonalbeli gyógyszereknél is kedvezőbb lehet.

Kéz osteoarthritis vonatkozásában, Olaszországban végzett átfogó, randomizált, kettős vak, placebo kontrollált tanulmány (3) során 162 tünetes, az ACR kritériumrendszerének megfelelő radiológiai elváltozást mutató kéz-kisízületi osteoarthritisben szenvedő beteget vizsgáltak. Beválogatási kritériumuk 0-100 mm vizuális analóg skálán minimum 40 mm feletti globális spontán kézfájdalom, valamint a 0-30 tartományú funkcionális index kéz osteoarthritis skálán (FIHOA) minimum 6 feletti szint volt. Aktív karon a betegek 6 hónapon keresztül napi 800 mg chondroitin-4- és chondroitin-6-szulfátot tartalmazó tablettát kaptak. A vizsgálat lezárultakor szignifikáns javulás volt megfigyelhető a fájdalom enyhülése, kézfunkció javulása, valamint a reggeli ízületi merevség csökkenése terén a chondroitin-szulfátot szedő páciensek körében. A tanulmány alapján tehát kimondható, hogy a chondroitin-szulfát csökkenti a kézfájdalmat, javítja a kézfunkciót a tünetes osteoarthritisben szenvedő betegek körében és jó biztonsági profillal rendelkezik.

2018-ban került publikálásra egy átfogó metaanalízis (4), mely során 29 randomizált, placebo kontrollált vizsgálat eredményeit foglalták össze, per os szedett glukozamin és/vagy chondroitin-szulfát hatására vonatkozóan. Mindegyik vizsgálatban vizuális analóg skálát (VAS) valamint WOMAC indexet (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis index) alkalmaztak a hatás felmérésére. A metaanalízis során kiderült, hogy per os glukozamin valamint chondroitin-szulfát szedése VAS skálák alapján szignifikáns fájdalomcsökkentő hatással bír.

A széles körben használt és átfogóbban vizsgált *chondroitin és glukozamin-szulfát*on túl történtek vizsgálatok egyéb hatóanyagokkal, gyógynövénykivonatokkal is.

A *kurkuma longa* kivonat hatásáról, terápiás lehetőségeiről 2018-ban megjelent egy átfogó review (5); amely alapján az osteoarthritis vonatkozásában a kurkuma antiinflammatorikus hatása mutatkozott hasznosnak. A vizsgálatok során WOMAC indexet; LEPMI (Lequesne's pain functional indexet); VAS skálát, valamint életminőség teszteket alkalmaztak. A monitorizált betegcsoportoknál a rendszeres kurkumaszedéssel kapcsolatba hozták a gyulladáshoz vezető citokinek csökkenését; COX-2 enzim csökkent szekrécióját; IL-6; TNF- α ; P- anyag szintjének csökkenését, illetve az osteoarthritisben szenvedő betegek fájdalmának mérséklődését, a mozgáskészség javulását. Mindezen eredmények alapján a kurkuma alkalmazásának létjogosultsága lehet az osteoarthritis elleni küzdelemben.

A hialuronsavat intraartikuláris injectio vagy táplálék-kiegészítő formában alkalmazzák. Az Osteologiai Közleményekben számos beszámoló jelent meg ezekről.

Végezetül szerepeljen még itt egy 2017-ben Ausztráliában készült, 69 klinikai vizsgálatot felölelő metaanalízis (6), mely során a táplálék-kiegészítők helyét vizsgálták az osteoarthritis terápiájában. A vizsgálatok alapján már rövid távú szedés során is fájdalomcsillapító hatással bír hét táplálék-kiegészítő: a kurkuma longa kivonat, boswellia serrata kivonat, marakuja héj kivonat, L-carnitin, kollagén hidrolizátum, és a pycnogenol (fenyőkéreg kivonat).

Mindezen tanulmányok alapján összefoglalásként elmondható, hogy az osteoarthritis primer és szekunder prevenciójaként is, kiegészítő gyógyszeres terápiaként javasolt tehát olyan szer használata, mely a szélesebb terápiás spektrum céljából lehetőség szerint kombináltan tartalmazza mindazon hatóanyagokat (chondroitin- és glukozamin-szulfát, illetve egyéb gyógynövénykivonatok, mint pl. kurkuma, boswellia serrata kivonat, kollagén hidrolizátum), melyek kúraszerű alkalmazása klinikai vizsgálatok által bizonyítottan is képes eredményeket elérni az osteoarthritis kezelésében, progressziójának megelőzésében, a fájdalom csökkentésében.

IRODALOM

1. S. L. Kolasinski, T. Neogi, J. Reston et al.: 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee – Arthritis Rheum. 2020, 1-14.
2. Y. Henrotin, M. Marty, A. Mobasher: What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? – Elsevier, Maturitas 2014. 78:184-187
3. C. Gabay, C. Medinger, A. Finckh et al.: Symptomatic Effects of Chondroitin 4 and Chondroitin 6 Sulfate on Hand Osteoarthritis – Arthritis Rheum 2011. 63:3383-3391
4. M. Simental-Mendía, A. Sánchez-García, L. E. Simental-Mendía: Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials – Rheumatol Int 2018. 38:1413-1428
5. B. Salehi, Z. Stojanovic-Radic, J. Sharifi-Rad et al.: The therapeutic potential of Curcumin: a review of clinical trials. Eur. J. Med. Chem. 2019. 163:527-545
6. X. Liu, G. C. Machado, D. J. Hunter et al.: Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. 2018 52.:167-175