

Glukozamin za peroralno zdravljenje osteoartroze

Glucosamine for oral treatment of osteoarthritis

Marjetka Pal, Matja Vogrin, Polonca Ferk

Povzetek: Osteoartriza (OA) je najpogostejša degenerativna bolezen sklepov. Zdravljenje OA je omejeno predvsem na lajšanje simptomov z analgetiki. V zadnjih nekaj letih se je tudi v Sloveniji močno razširila peroralna uporaba glukozamina, ki naj bi imel vpliv na simptome OA in mogoče tudi na strukturne spremembe v sklepih. Njegovo učinkovitost in varnost so proučevali v številnih kontroliranih kliničnih študijah, vendar so rezultati o učinkovitosti nasprotujoči. Molekularni mehanizmi delovanja glukozamina še niso popolnoma pojasnjeni. Na podlagi dosedanjih študij sklepajo, da je glukozamin varna učinkovina z malo in blagimi neželenimi učinki. Vključen je v večino priporočil za zdravljenje OA kolena, za ostale sklepe pa obstaja malo dokazov o njegovi učinkovitosti.

Gljučne besede: osteoartriza, glukozamin, učinkovitost, varnost, priporočila

Abstract: Osteoarthritis (OA) is the most common degenerative joint disease. Treatment of OA is limited to alleviate symptoms by the use of analgetics. In Slovenia, the oral use of glucosamine has expanded in recent years. Glucosamine may have symptomatic effect on OA and perhaps also on structural changes in joints. Despite multiple controlled clinical trials on efficacy and safety of glucosamine, the findings concerning efficacy are still controversial. Molecular mechanisms of action of glucosamine are not fully explained yet. According to the present studies, glucosamine is a safe active substance with few and mild adverse effects. Glucosamine is included in the majority of recommendations for the management of knee OA. However, less evidence exists about its efficacy on other joints.

Key words: osteoarthritis, glucosamine, efficacy, safety, recommendations

1 Uvod

Med degenerativnimi boleznimi sklepov je najpogostejša osteoartriza (OA; MIM165720). Angleško govoreči pisci pogosto uporabljajo izraz osteoarthritis, označujoč klinični sindrom sklepne bolečine s prisotnim vnetjem sinovije in spremljajočo gibalno omejenostjo ter zmanjšano kakovostjo življenja. Prevalenco in incidenco OA je težko natančno določiti, ker bolnikovi simptomi ne sovpadajo vedno s strukturnimi (radiološkimi) znaki bolezni in tudi zaradi nejasne meje začetka bolezni. Prevalenca OA narašča s starostjo. Pri starostnikih nad 65 let je prevalenca pri ženskah okrog 68 % in pri moških okrog 58 % (1). Ocenjujejo, da ima v Evropski uniji OA okrog 100 milijonov ljudi. Do leta 2020 bo OA zaradi staranja prebivalstva četrti najpogostejši vzrok za gibalno nezmožnost (2).

Bolezen lahko odkrijemo kot rentgensko nenormalnost – radiografska OA ali po njenih značilnih simptomih – simptomatska OA. Ločimo lahko tudi primarno ali idiopatsko obliko ter sekundarno obliko. Pri prvi igrajo pomembno vlogo dedni dejavniki, spol, starost, hormonsko stanje, kostna gostota, debelost, klimatske razmere in prehrana. Sekundarna oblika je lahko posledica poškodbe, prirojenih anomalij, čezmernih obremenitev sklepa ali drugih bolezni (1). Osteoartriza je presnovno

aktiven, dinamičen proces, ki lahko prizadene vsa sklepna tkiva (hrustanec, subhondralno kost, sinovijo, sklepno kapsulo, meniskuse, ligamente in periartikularno mišičje). Predilekcijska mesta pojavljanja pri starostnikih so kolena, kolki in distalni interfalangealni sklepi na rokah, bolezen pogosto prizadene tudi stopala in hrbtenico. O generalizirani obliki OA govorimo, ko so prizadete tri ali več skupin sklepov.

Glavni cilji pri trenutnem zdravljenju OA so zmanjšanje bolečine, izboljšanje gibljivosti in upočasnitev progresije bolezni. Priporoča se kombinacija nefarmakološkega (npr. fizikalna terapija) in farmakološkega zdravljenja, pogosto je potrebno tudi kirurško posredovanje (1). Težko bi rekli, da poznamo zdravilo za OA. Trenutna farmakološka terapija temelji namreč na zmanjševanju simptomov in znakov bolezni z analgetiki, v manjši meri pa vpliva na potek razvoja OA. Nekatere učinkovine vplivajo na razvoj bolezni šele dolgoročno in te je Mednarodna organizacija za raziskovanje osteoartritisa (OARSI, ang. Osteoarthritis Research Society International) poimenovala kot počasi delujoča zdravila za osteoarthritis (SADO, ang. Slow Acting Drugs in Osteoarthritis). Ta se delijo v dve skupini: simptomatsko učinkovita in zdravila, ki zavirajo progresijo bolezni. Med SADO uvrščamo med drugim glukozamin, hondroitin-sulfat in diacerein (1). Trenutno imajo v Sloveniji za peroralno zdravljenje OA dovoljenje za promet samo izdelki z glukozaminom.

2 Patogenetski mehanizmi v sklepnem hrustancu pri osteoartrozi

Sklepni hrustanec je elastično vezivno tkivo z izjemnimi mehanskimi lastnostmi. Zgrajen je iz zunajceličnega matriksa (ECM) in v njem razporejenih celic hondrocitov, ki predstavljajo le 10 % mase hrustanca, 80 % mase pa predstavlja voda. Strukturno ogrodje ECM je kolagenska mreža (predvsem kolagen tipa II), v katero so vgrajeni glikozaminoglikani in proteoglikani. Glavni proteoglikan pri humanem hrustancu je agrekan, ki tvori makromolekularne agregate s hialuronsko kislino, ti pa interagirajo s kolagenskimi vlakni. Sklepni hrustanec je avaskularen in ni oživčen. Metabolizem je anaeroben, glukoza difundira s sklepne površine ali subhondralne kosti v hrustanec. Hondrociti imajo nizko stopnjo presnovne aktivnosti, čeprav se odzivajo na mehanske dražljaje, rastne faktorje in citokine ter tako uravnavajo homeostazo hrustanca (3). V normalnem odraslem hrustancu hondrociti sintetizirajo komponente ECM zelo počasi. Ravnoesje med izgradnjo in razgradnjo sklepnega hrustanca je pri OA porušeno. Okvaro hrustanca pri OA lahko razdelimo v dve fazi. Prva je biosintezna, ko hondrociti poskušajo popraviti poškodovani ECM s povečanjem svoje anabolične aktivnosti. Izgube proteoglikanov kljub temu ne morejo preprečiti, zato sledi druga faza, v kateri je sinteza ECM zavrta, sproščajo se številni razgradni encimi, kar vodi v nadaljnjo erozijo hrustanca. V hrustancu pri OA nazadnje katabolizem prevlada nad anabolizmom, spremenijo se tudi proliferativne, sintezne ter fenotipske lastnosti hondrocitov (4).

3 Kemijske značilnosti glukoamina

Glukozamin je naravni aminomonosaharid, 2-amino-2-deoksi- α -D-glukoza. V telesu nastaja iz glukoze in je substrat za biosintezo glikozaminoglikanov in proteoglikanov, ki sestavljajo sklepni hrustanec. Glukozamin, ki se uporablja za zdravljenje OA, obstaja v treh oblikah: glukozaminijev sulfat (GS), glukozaminijev klorid (GHCl) in N-acetilglukozamin. Najpogosteje se uporablja prva oblika, ki so jo proučevali v največ študijah. Glukozamin pridobivajo iz hitina, predvsem morskih navretenčarjev ter tudi iz gliv, zato je pomembno poudariti pomen čistosti izdelkov in možnost preobčutljivostne reakcije pri ljudeh, ki so alergični na lupinarje. Glukozaminijev sulfat je nestabilna, zelo higroskopična spojina, zato ji za povečanje stabilnosti dodajajo natrijev ali kalijev klorid. To je potrebno upoštevati pri bolnikih, katerim se priporoča omejen vnos natrija oz. kalija (5).

4 Možni molekularni mehanizmi delovanja glukoamina

Sprva so učinkovitost glukoamina pripisovali predvsem njegovemu anaboličnemu učinku vgradnje v makromolekule hrustanca. Danes mu pripisujejo tudi druge mehanizme delovanja, predvsem na hrustanec: antikatabolični in protivnetni učinek, zmanjšanje oksidativnega stresa, antiapoptotično delovanje. Predpostavljajo, da je za učinek lahko pomembna tudi sulfatna skupina pri GS. Večino teh učinkov so proučevali v poskusih *in vitro* na celičnih kulturah hondrocitov. Pri tem so pogosto uporabili veliko večje koncentracije glukoamina, kot jih dosežemo v

serumu ali sinovijski tekočini pri priporočenem odmerjanju, zato rezultati teh študij ne morejo biti neposredno uporabni v klinični praksi (6, 7).

4.1 Anabolični in antikatabolični učinki

Glukozaminijev sulfat (1-150 μ M) je na celičnih kulturah izoliranih hondrocitov, pridobljenih od bolnikov z OA kolena, povečal koncentracijo agrekana in zmanjšal ekspresijo ter aktivnost metaloproteaze 3 (MMP-3). Dodatek radioaktivno označenega GS kulturi hondrocitov je povečal nastanek proteoglikanov z neposrednim privzemom glukozamina. Dodatek GHCl v mikromolarnem območju koncentracij je povečal ekspresijo kolagena II in agrekana ter povečal vsebnost sulfatiranih glikozaminoglikanov v celični kulturi hondrocitov. V nekaterih študijah pa anaboličnega učinka glukozamina pri koncentracijah do 5 mM niso potrdili, medtem ko so dokazali antikatabolični učinek z zmanjšanjem ekspresije MMP-3 in agrekanaze-1. V več študijah so dokazali, da glukozamin v fizioloških koncentracijah zmanjša aktivnost agrekanaz, ki povzroča razgradnjo agrekana in se izloča pod vplivom interleukina 1 β (IL-1 β) ali dejavnika tumorske nekroze α (TNF- α). Če povzamemo rezultate študij *in vitro*, lahko danes sklepamo, da glukozamin izkazuje pretežno antikatabolični in v manjši meri anabolični učinek na celicah hondrocitov (7, 8).

V nekaj študijah so proučevali tudi vpliv glukozamina na osteoblaste. Glukozaminijev sulfat je v fizioloških koncentracijah na kulturah humanim osteoblastom podobnih celic povečal aktivnost alkalne fosfataze, sintezo kolagena, izločanje osteokalcina in mineralizacijo (7).

4.2 Protivnetni učinki

Glukozaminijev sulfat je v fizioloških koncentracijah v celicah hondrocitov, ki so jih stimulirali z IL-1 β , zaviral aktivacijo jedrnega transkripcijskega dejavnika NF- κ B, ki vpliva na ekspresijo mnogih provnetnih genov. Zmanjšala se je tudi sinteza prostaglandina E2 (PGE2). Podobno je v celičnih linijah makrofagov zmanjšal nastanek TNF- α , IL-1 β in PGE2. Primerljive rezultate so opazili tudi z GHCl, z njim so v fizioloških koncentracijah dokazali tudi zmanjšanje ekspresije mRNA za inducibilno sintazo za dušikov oksid; slednja omogoča nastanek dušikovega oksida, ta pa lahko vpliva na uravnavanje apoptoze hondrocitov (7).

4.3 Zaviranje oksidativnega stresa

Osteoartroza je povezana s staranjem, zato tudi oksidativnemu stresu pripisujejo pomen pri patogenezi OA. Na zajčjih hondrocitih so dokazali, da lahko glukozamin v koncentraciji 25 mM zavre napredovali lipooksidativni proces in tako prepreči nadaljnjo razgradnjo kolagena (7).

4.4 Pomen sulfatne skupine

Nekatere študije pripisujejo poseben pomen tudi sulfatni skupini GS. Hrustanec je zgrajen iz številnih glikozaminoglikanov, ki potrebujejo pri svoji sintezi anorganski vir žvepla. V študiji na zdravih prostovoljcih so ugotovili, da GS v odmerku 1 g poveča koncentracijo anorganskega sulfata v serumu in da dodatek paracetamola to povečanje zmanjša, verjetno zato, ker se paracetamol v veliki meri presnavlja s sulfatiranjem v jetrih. V drugi študiji so pokazali, da se koncentracija sulfata v urinu pri zdravih prostovoljcih po aplikaciji GS poveča bolj pri posameznikih, ki uživajo hrano, bogatejšo z žveplom. Jemanje GS z vidika nadomeščanja sulfata je torej bolj učinkovito za ljudi z manjšim vnosom žvepla (vegetarijance ali ljudi, ki uživajo manj mesa) (7).

5 Varnost in neželeni učinki glukozamina

Odmerek glukozamina za peroralno aplikacijo, ki je smrten za 50 % populacije (LD_{50}) pri podganah in miših, je okrog 8000 mg/kg. Enoletna aplikacija velikih odmerkov pri živalih ni pokazala pomembnih neželenih ali toksičnih učinkov. V nekaterih študijah na živalih so opazili vpliv glukozamina na glukozno toleranco, lipidni profil in hemostazo. V kliničnih študijah na ljudeh ni dokazov, da glukozamin v priporočenih odmerkih vpliva na plazemske koncentracije glukoze. Ljudje z zmanjšano občutljivostjo na inzulin lahko imajo pri jemanju priporočenih odmerkov glukozamina večje tveganje za poslabšanje inzulinske rezistence in žilne funkcije v primerjavi z zdravo populacijo. Pri 12 ljudeh s sladkorno boleznijo tipa 1 ali 2 priporočeni odmerki glukozamina po dveh tednih niso statistično značilno vplivali na glikemično kontrolo, lipidni profil in raven apolipoproteina A1 (9). Dolgotrajna aplikacija glukozamina je povzročila pri miših brez gena za LDL-receptor hiperlipidemijo, vendar pojavnost ateroskleroze ni bila povečana (10). Leta 2004 je Danska agencija za zdravila (ang. Danish Medicine Agency) izdala opozorilo, da lahko glukozamin pri določenih ljudeh poviša raven holesterola. Leto kasneje je ta agencija na podlagi izsledkov belgijske študije na 212 bolnikih z OA kolena to domnevo ovrgla. Kljub temu velja opozorilo za bolj intenziven nadzor ljudi z znanim večjim tveganjem za srčno-žilne bolezni, ki uživajo glukozamin (11). Enako velja za bolnike z glukozno intoleranco ali slabo nadzorovano sladkorno boleznijo. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki sočasno jemljejo antikoagulate, saj se lahko učinek antikoagulantov poveča. Glukozamina ne smejo jemati ljudje z alergijo na lupinarje. Previdnost je zaradi možnosti poslabšanja astme potrebna tudi pri astmatikih (10).

Blagi prehodni neželeni učinki so bili v kliničnih študijah podobni med skupino, ki je prejela placebo in skupino, ki je prejela glukozamin, ter veliko manjši kot pri zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatikami. To je ena od glavnih prednosti glukozamina. Pogosti neželeni učinki (1 do 10 na 100 bolnikov) so gastrointestinalne motnje (epigastrična bolečina, zgaga, diareja, slabost, zaprtje) in glavobol. V redkih primerih (1 do 10 na 1000 bolnikov) se lahko pojavijo tudi kožni izpuščaji, srbenje, rdečica na koži, še redkeje (... na 1000 bolnikov) pa otekanje nog, angioedem, koprivnica, bruhanje in omotica (10).

Interakcij med glukozaminom in drugimi zdravili je malo. Previdnost je potrebna pri hkratnem jemanju tetraciklinov ali antikoagulantov (11).

Informacije o uporabi med nosečnostjo in dojenjem so skope. Pri skupini 54 nosečih žensk (34 med organogenezo), ki so jemale glukozamin, niso odkrili povečanega tveganja za teratogeni učinek. Vendar je tovrstnih študij premalo, da bi lahko tveganje v nosečnosti izključili, zato se uporaba glukozamina med nosečnostjo in dojenjem ne priporoča (12).

6 Farmakokinetika glukozamina

Farmakokinetika glukozamina se razlikuje med različnimi pripravki. Proučevali so jo na živalih in ljudeh, najpogosteje z GS. Po peroralni aplikaciji radioaktivno označenega GS zdravim prostovoljcem je bila gastrointestinalna absorpcija glukozamina 90 %, biološka uporabnost pa 40 % zaradi intenzivnega metabolizma prvega prehoda. V drugi študiji na ljudeh so določili še manjšo (26 %) biološko uporabnost (7, 13). Glukozamin se v veliki meri veže na plazemske proteine in se izloča

predvsem v izdihanem zraku kot ogljikov dioksid in voda ter v manjši meri v urinu in blatu. Aplikacija radioaktivno označenega GS pri živalih in ljudeh kaže tropizem do skeletnega sistema (kosti in hrustanec). Radioaktivnost so zaznali tudi v sinovijski tekočini (7). Pri živalih so večje koncentracije glukozamina v sinovijski tekočini zaznali še 12 ur, v serumu pa še 6 ur po peroralni aplikaciji. Plazemske in sinovijske koncentracije glukozamina po peroralni aplikaciji 1500 mg GS v enkratnem odmerku korelirajo in so v 10 mikromolarnem območju ter niso veliko večje od koncentracij pri posameznikih, ki glukozamina niso zaužili (7). To je potrebno upoštevati pri vrednotenju eksperimentalnih rezultatov pri poskusih na celičnih ali tkivnih modelih, v katerih se uporabljajo veliko večje koncentracije od tistih, ki jih dosežemo pri priporočenem odmerjanju. Merili so tudi koncentracijo glukozamina v serumu in sinovijski tekočini pri 12 bolnikih z OA po 14 dneh jemanja 1500 mg GS na dan. Koncentracija glukozamina v serumu se je povprečno povečala za 20,5-krat, koncentracija v sinovijski tekočini pa za 21,5-krat glede na začetne vrednosti (7, 13).

V celice se glukozamin prenaša z aktivnim transportom preko glukoznih prenašalcev. Metabolizem eksogenega glukozamina v celicah poteka po enakih biokemijskih poteh kot metabolizem endogenega glukozamina in je natančno reguliran s hitrostjo transporta v celice in vplivom intermediatov na ključne encime (9).

7 Klinične študije z glukozaminom

Opravljenе so bile številne klinične študije, ki so proučevale vplive glukozamina na simptome ali strukturne spremembe pri OA. Rezultati med njimi se zelo razlikujejo. Obstaja tudi veliko metaanaliz in preglednih člankov, v katerih so vrednotili učinkovitost glukozamina. Klinične študije se med seboj razlikujejo po številu in vključitvenih kriterijih za preiskovance, trajanju študije, po kemijski obliki in pripravi aplikiranega glukozamina, po merilih, s katerimi so dokazovali učinkovitost glukozamina in tudi po načinu sponzoriranja. Nekatere so se bolj osredotočile na vpliv glukozamina na izboljšanje simptomov (predvsem bolečine), druge pa na njegov vpliv na strukturne spremembe (širino sklepne špranje). Izboljšanje simptomov so v študijah pogosto merili z dvema indeksoma: WOMAC (Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index) in Lequesne. Vprašalnik WOMAC je osredotočen na sklepno bolečino, otrdelost in izgubo sklepne funkcije pri OA kolena ali kolka, pri čemer več zbranih točk pomeni bolj napredovano OA. Vprašalnik Lequesne je sestavljen iz manj vprašanj, ki obsegajo sklepno bolečino, zmožnosti za dnevne aktivnosti in hojo pri OA kolena ali kolka. Več zbranih točk pomeni bolj napredovano OA.

Preglednica 1 prikazuje rezultate randomiziranih kliničnih študij z glukozaminom na večjem številu bolnikov z OA kolka ali kolena (vsaj 100 bolnikov in vsaj 100 kontrol). V preglednici 1 so zbrane samo študije, v katerih je bil dnevni odmerek glukozamina večji ali ekvivalenten 1500 mg GS (14). Farmacevtsko podjetje Rottapharm je sponzoriralo več teh študij, kar je potrebno upoštevati pri interpretaciji rezultatov (14).

Glede na rezultate navedenih študij ter glede na številne metaanalize in pregledne članke se mnenja o učinkovitosti glukozamina razhajajo, tako glede lajšanja simptomov kot zaviranja progresije bolezni. Večino študij so naredili pri bolnikih z OA kolena, manj na drugih sklepih; tako se podatki o učinkovitosti bolj nanašajo na kolena kot na preostale sklepe.

Preglednica 1: Izbrane klinične študije z glukozaminom. Temnejše ozadje – študije, v katerih niso potrdili učinkovitosti glukozamina; v preostalih navedenih študijah so učinkovitost glukozamina potrdili. *GHCl-glukozaminijev klorid, GS-glukozaminijev sulfat, NIH-Ameriški nacionalni inštitut za zdravje, NLM-Ameriška nacionalna knjižnica za medicino. Opomba: Vključene so študije, ki imajo v vsaki proučevani skupini vsaj 100 preiskovancev. Dnevni odmerek glukozamina je bil večji ali ekvivalenten 1500 mg glukozaminijevega sulfata. Delno povzeto po (14).*

Table 1: Selected glucosamine clinical trials. Dark background – studies that did not confirm glucosamine efficacy; in other clinical trials listed above, glucosamine efficacy was confirmed. *GHCl-glucosamine hydrochloride, GS-glucosamine sulphate, NIH-US National Institute of Health, NLM-US National Library of Medicine. Notes: In selected studies, at least 100 participants were included in both the study and the control group of patients. The daily dose of glucosamine was higher or equivalent 1500 mg of glucosamine sulphate. Partly cited from (14).*

Študija	Število bolnikov/ število kontrol	Kontrola kakovosti pripravka	Kemijska oblika glukozamina	Trajanje zdravljenja (v tednih)	Prizadet sklep	Rezultati študij	Sponzorstvo
Primerjava jemanja glukozamina s placebom							
Noack et al., 1994	126/126	da	GS	4	koleno	Merilo za učinkovitost zdravljenja je bilo zmanjšanje indeksa Lequesne za vsaj tri točke in pozitivna celostna ocena raziskovalca. Na zdravljenje se je glede na izbrana merila učinkovito odzvalo 55 % bolnikov, ki so prejeli glukozamin, pri placebu pa 38 % bolnikov, kar so ovrednotili kot statistično značilno. <i>Zaključek študije:</i> glukozamin je varno in učinkovito, počasi delujoče zdravilo za lajšanje simptomov OA kolena (15).	Rottapharm
Reginster et al., 2001	106/106	da	GS	156	koleno	Ta študija je trajala tri leta. Proučevali so spremembe v simptomih in zoženju sklepne špranje. Razlika v zoženju sklepne špranje med obema skupinama je bila statistično značilna. Tudi simptomi so se v tej skupini izboljšali v primerjavi s poslabšanjem pri skupini, ki je prejela placebo. <i>Zaključek študije:</i> GS ima pri dolgotrajnem jemanju vpliv na simptome in strukturne spremembe pri OA kolena in tako verjetno vpliva tudi na progresijo bolezni (16).	Rottapharm
Pavelka et al., 2002	101/101	da	GS	156	koleno	Tudi ta študija je trajala tri leta. Proučevali so spremembe v simptomih in zoženju sklepne špranje. Ugotovili so statistično pomembno razliko v zoženju sklepne špranje med obema skupinama. Statistično pomembna razlika je bila tudi v izboljšanju simptomov glede na indeksa WOMAC in Lequesne. <i>Zaključek študije:</i> GS zmanjša progresijo OA kolena, z možnim vplivom na strukturne spremembe (17).	Rottapharm

Študija	Število bolnikov/ število kontrol	Kontrola kakovosti priprava	Kemijska oblika glukozamina	Trajanje zdravljenja (v tednih)	Prizadet sklep	Rezultati študij	Sponsorstvo
McAlindon et al., 2004	101/104	da	GS/GHCI	12	koleno	V tej študiji so proučevali spremembe v simptomih, predvsem bolečine, otrdelosti, fizične funkcije sklepa ter uporabo analgetikov. Pri nobenem od proučevanih znakov ni bilo statistično pomembne razlike med obema skupinama. <i>Zaključek študije:</i> Glukozamin je varen, vendar ni bolj učinkovit kot placebo pri izboljšanju simptomov OA (18).	NLM in Arthritis foundation
Herrero-Beaumont et al., 2007	109/107	da	GS	26	koleno	V šestmesečni študiji GUIDE (Glucosamine Unum In Die) so spremljali spremembe v simptomih. Statistično značilno razliko so dokazali pri merjenju simptomov z indeksoma Lequesne in WOMAC. <i>Zaključek študije:</i> GS je bolj učinkovit pri zmanjševanju simptomov OA kolena kot placebo (19).	Rottapharm
Rozendaal et al., 2008	111/111	ni razvidno	GS	104	kolk	V tej študiji so proučevali spremembe v simptomih in zoženju sklepne špranje pri bolnikih z OA kolka. Po 24 mesecih pri nobenem od proučevanih kriterijev niso dokazali statistično pomembne razlike v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (20). <i>Zaključek študije:</i> GS ni bolj učinkovit od placeba pri zmanjševanju simptomov in progresije OA kolka.	Erasmus Medical Center Breestestrategie
Wilkens et al., 2010	125/125	da	GS	24	hrbtenica	V tej študiji so proučevali vpliv GS na bolečino v križu pri bolnikih z degenerativno lumbarno OA. Za vrednotenje so uporabili druge vprašalnike in ne WOMAC ali Lequesne. <i>Zaključek študije:</i> GS ni statistično značilno vplival na zmanjšanje bolečine (21).	Ulleval University Hospital, Stiftelsen Helse og Rehabilitering
<i>Primerjava jemanja glukozamina s hondroitinom, s kombinacijo glukozamina in hondroitina ter s placebom</i>							
Clegg et al., 2006	317/318/ 317/313	da	GHCI	24	koleno	V tej študiji, imenovani GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial), so proučevali vpliv glukozamina in hondroitina na bolečino pri OA kolena (22). <i>Zaključek študije:</i> GHCI, sam ali v kombinaciji s hondroitin-sulfatom, ni statistično značilno zmanjšal bolečine pri celotni skupini bolnikov, ki je prejela glukozamin v primerjavi s kontrolno skupino. Podrobnejše analize so pokazale večjo učinkovitost GHCI pri podskupini bolnikov s srednjo do močno bolečino, ne pa na celotni skupini.	NIH

8 Glukozamin v mednarodnih priporočilih za zdravljenje osteoartroze

Kljub razlikam v učinkovitosti glukozamina med kliničnimi študijami je glukozamin vključen v večino evropskih, ameriških in svetovnih priporočil za zdravljenje OA kolka in kolena. V Sloveniji lastnih smernic in priporočil za zdravljenje OA nimamo. Za nas pomembni so tudi zaključki izida arbitražnega postopka Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini Evropske agencije za zdravila (EMA) za zdravilo, ki vsebuje GHCI (Glucomed). Ti so naslednji: (i) GHCI in GS imata podobno biološko uporabnost, (ii) kljub temu, da se izsledki študij razlikujejo, menijo, da sta oba, GHCI in GS, učinkovita pri lajšanju simptomov pri bolnikih z blago do zmerno obliko OA kolena, (iii) varnost glukozamina je primerljiva s placebom, (iv) farmakovigilancijske študije niso pokazale novih vprašanj glede varnosti, (v) uradnih študij interakcij glukozamina z drugimi zdravili ali prehranskimi dopolnili ni, zato je potrebna pozornost pri spremljanju le-teh (23).

8.1 Priporočila EULAR (ang. The European League Against Rheumatism; Evropska liga proti revmatizmu)

1. Z dokazi podprta priporočila za zdravljenje OA kolka (2005):

Počasi delujoča, simptomatska zdravila (GS, hondroitin-sulfat, diacerein) imajo vpliv na lajšanje simptomov in majhno toksičnost. Vendar je vpliv majhen, primerni bolniki slabo definirani, klinično pomemben vpliv na progresijo OA in farmokoekonomske vidiki sta slabo ovrednotena (24).

2. Z dokazi podprta priporočila za zdravljenje OA kolena (2003):

Počasi delujoča, simptomatska zdravila (GS, hondroitin-sulfat, diacerein) imajo simptomatski učinek in možen vpliv na strukturne spremembe.

Preglednica 2: Zdravila z glukozaminom za peroralno uporabo, ki imajo dovoljenje za promet v Sloveniji. (podatki april 2011) - BRp-izdaja brez recepta, GHCI-glukozaminijev klorid, GS-glukozaminijev sulfat, Rp-izdaja na recept. *-povzeto po navodilu za uporabo za bolnike (30).

Table 2: Oral glucosamine preparations, authorised in Slovenia. (data april 2011) BRp-without prescription, GHCI-glucosamine hydrochloride, GS-glucosamine sulphate, Rp- prescription only. *-cited from patient information leaflet (30).

Ime zdravila, farmacevtska oblika, režim izdaje	Vsebnost, kemijska oblika glukozamina	Izdelovalec pripravka, država	Izvor glukozamina
Bonartros®, tablete, BRp	1500 mg, GS (kar ustreza 1178 mg glukozamina)	Jemo-Pharm A/S, Danska in Central-Pharma Limited, Velika Britanija	morski lupinarji
Dona®, praški za peroralno suspenzijo, BRp	1500 mg, GS (kar ustreza 1178 mg glukozamina)	Rottapharm Ltd., Irska in Rottapharm S.p.A., Italija	morski lupinarji
Fidiflex®, praški za peroralno suspenzijo, BRp	1500 mg, GS (kar ustreza 1178 mg glukozamina)	Fidimed, d.o.o., Slovenija	morski lupinarji
Flexodon®, praški za peroralno suspenzijo, BRp	1500 mg, GS (kar ustreza 1200 mg glukozamina*)	Labiana Pharmaceuticals, S.L.U., Španija	morski lupinarji
Glukozamin Pharma Nord®, kapsule, BRp	509 mg, GS (kar ustreza 400 mg glukozamina)	Pharma Nord Aps, Danska	morski lupinarji
Voltaflex®, kapsule, BRp	750 mg, GHCI (kar ustreza 625 mg glukozamina)	Lek Pharmaceuticals, d. d., Slovenija	morski lupinarji

Glede na moč priporočila spada glukozamin v isti razred kot paracetamol (25).

8.2 Priporočila OARSI (ang. Osteoarthritis Research Society International; Mednarodna organizacija za raziskovanje osteoartritisa)

Priporočila za zdravljenje OA kolena in kolka (2008):

Zdravljenje z glukozaminom in/ali hondroitin-sulfatom lahko ima simptomatski učinek pri zdravljenju OA kolena, to ni navedeno za kolka. Če po 6 mesecih zdravljenja ni učinka, zdravljenje prekinemo. Pri simptomatski OA kolena ima GS mogoč vpliv na strukturne spremembe (26). Leta 2010 so izšle dopolnitve, ki upoštevajo še študije, objavljene po letu 2006. V teh ugotavljajo, da je med objavljenimi študijami velika heterogenost v rezultatih in da ima GS glede na prejšnja priporočila še nekoliko manjši vpliv na zmanjšanje bolečine (27).

8.3 Priporočila ACR (ang. American College of Rheumatology; Ameri ko zdru enje za revmatologijo)

Priporočila za zdravljenje OA kolka in kolena (2000):

Prezgodaj je delati priporočila za uporabo glukozamina in hondroitin sulfata za zdravljenje OA zaradi metodoloških vprašanj, pomanjkanja standardizacije bolnikov in izsledkov ter premalo informacij o načrtovanju raziskav v številnih objavljenih študijah (28).

9 Pripravki z glukozaminom za peroralno jemanje v Sloveniji

V Sloveniji so izdelki z glukozaminom za peroralno zdravljenje registrirani kot zdravila, ki se izdajajo na recept ali brez njega, od aprila 2011 v

odmerkih do 600 mg glukozamina pa tudi kot prehranska dopolnila (29). Po svetu, predvsem v ZDA, pa je glukozamin na trgu večinoma kot prehransko dopolnilo (5). Preglednica 2 prikazuje zdravila z glukozaminom, ki imajo dovoljenje za promet v Sloveniji.

10 Sklep

Prodaja glukozamina za peroralno zdravljenje OA v Sloveniji in po svetu narašča, čeprav številne študije njegove učinkovitosti niso potrdile. Največ študij je bilo narejenih na bolnikih z OA kolena, zato se priporoča predvsem za ta sklep. Vključen je tudi v večino priporočil za zdravljenje OA kolena, v nekaterih primerih tudi kolka. Njegova uporaba, tudi dolgotrajna, je varna, neželeni učinki so blagi. Glede na dosedanje študije ne moremo določiti podskupine bolnikov z OA, pri katerih bi bil glukozamin bolj učinkovit, zato se jemanje glukozamina priporoča nekaj mesecev, predvsem pri OA kolena. Če v tem času ni znakov izboljšanja, se priporoča, da bolnik zdravljenje opusti. Glavna vprašanja, ki ostajajo neodgovorjena o učinkovitosti glukozamina so: ali lahko glukozamin vpliva na progresijo bolezni in v kolikšnem času, za katere sklepe je bolj učinkovit, katere podskupine bolnikov se bolje odzovejo na zdravljenje, ali se kemijske oblike glukozamina med seboj razlikujejo v učinkovitosti ter kakšen je pomen sulfatne skupine pri GS.

11 Literatura

- Bregar M. Novejša spoznanja na področju etiopatogeneze in zdravljenja primarne osteoartroze. *Zdrav Vest* 2002; 71: 235–39.
- Kraus VB, Jordan JM, Doherty M et al. The Genetics of Generalized Osteoarthritis (GOGO) study: study design and evaluation of osteoarthritis phenotypes. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15: 120–127.
- Zigang G, Yang H, Boon C et al. Osteoarthritis and therapy. *Arthritis and Rheumatism* 2006; 55: 493–500.
- Pal M, Krajnc I, Potočnik U. Osteoarthritis: patogeneza in farmakološko zdravljenje. *Medicinski mesečnik* 2008; 4: 88–93.
- Reginster JY, Bruyere O, Neuprez A. Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology* 2007; 46: 731–735.
- Towheed TE, Anastassiades T. Glucosamine therapy for osteoarthritis: an update. *J Rheumatol* 2007; 34: 1787–1790.
- Black C, Clar C, Henderson R et al. The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13:1–148.
- Uitterlinden EJ, Jahr H, Koehoet JL et al. Glucosamine decreases expression of anabolic and catabolic genes in human osteoarthritic cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14: 250–257.
- Anderson JW, Nicolosi RJ, Borzelleca JF. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy. *Food Chem Toxicol*. 2005; 43: 187–201.
- Tannock LR, Kirk EA, King VL et al. Glucosamine supplementation accelerates early but not late atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Nutr* 2006; 136: 2856–2861.
- Federal Institute for Risk Development. Food supplements that contain glucosamine can constitute a health risk for patients who take coumarin anti-coagulants as blood coagulation inhibitor. http://www.bfr.bund.de/cm/245/food_supplements_that_contain_glucosamine_can_constitute_a_health_risk.pdf. Dostop: 7. 11. 2010.
- Sivojelezova A, Koren G, Einarson A. Glucosamine use in pregnancy: an evaluation of pregnancy outcome. *J Womens Health* 2007; 16: 345–348.
- Setnikar I, Palumbo R, Canali S et al. Pharmacokinetics of glucosamine in man. *Arzneimittelforschung* 1993; 43:1109–1013.
- Wandel S, Jüni P, Tendal B et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:c4675. doi: 10.1136/bmj.c4675.
- Noack W, Fischer M, Förster KK et al. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2:51–59.
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 251–256.
- Pavelká S, Gatterová J, Olejarová M et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 211–223.
- McAlindon T, Formica M, LaValley M e tal. Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis: results from an internet-based randomized double-blind controlled trial. *Am J Med* 2004; 117: 643–649.
- Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 555–567.
- Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJ et al. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 148: 268–277.
- Wilkens P, Scheel IB, Grundnes O et al. Effect of glucosamine on pain-related disability in patients with chronic low back pain and degenerative lumbar osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 45–52.
- Clegg DO, Reda DJ, Harris CL et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 795–808.
- European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Opinion following an article 29 (4)¹ referral for Glucomed and associated names. Annex II. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Glucomed_29/WC500009591.pdf. Dostop: 6. 4. 2011.
- Zhang W, Doherty M, Arden N et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 669–681.
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–1155.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARS evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 137–162.
- Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 476–499.
- American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee. <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/guidelines>. Dostop: 7. 11. 2010.
- Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Razvrstitev izdelkov z glukozaminom. <http://jazmp.si/objave/Objava-2011-06-29.pdf> Dostop: 1. 7. 2011.
- Baza podatkov o zdravilih. www.zdravila.net. Dostop: 6.4.2011.