

CHONDROITINO, GLIUKOZAMINO PREPARATŲ IR INTRASĄNARINIŲ HIALURONO RŪGŠTIES INJEKCIJŲ REIKŠMĖ OSTEOARTRITO GYDYMUI

Paulius Vargalis, Kipras Medišauskas, Laurynas Kanapeckas

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: hialurono rūgštis, chondroitino sulfatas, gliukozamino sulfatas, osteoartritas.

klinikinio efekto, reikia atsižvelgti į moksliskai pagrįstas farmacinės formas ir sudėtį.

Santrauka

Osteoartritas (OA) yra viena iš labiausiai paplitusių lėtinių ligų ir pagrindinė negalios priežastis pasaulyje. Osteoartrito gydymo nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, gliukokortikoidais, fizioterapija, svorio mažinimu, pagalbėmis priemonėmis (įtvarais ir kt.) veiksmingumas yra neabejotinas, tačiau daug diskusijų kelia tam pačiam tikslui plačiai naudojamos intrasąnarinės hialurono rūgšties injekcijos bei maisto papildai, tokie kaip chondroitinas, gliukozaminas. Sąnarinio skysčio sudėtyje svarbus hialurono rūgšties vaidmuo. Manoma, kad papildomai vartojant šias medžiagas, pagreitės kremzlės atsikūrimas. Chondroitino sulfato poveikis buvo stebėtas įvairiuose klinikiuose tyrimuose, vertinant simptomų koregavimo galimybes ir jo audinių struktūros modifikavimo poveikį. Simptomų malšinimas sergant kelių OA, buvo stebimas vartojant chondroitiną ir gliukozaminą. Nors gamintojai teigia, jog įvairūs preparatai su minimaliais gliukozamino-glikanais pasiekia terapinę dozę ir turi teigiamą poveikį, jų veiksmingumas OA gydymui, terapinės koncentracijos plazmoje pasiekimas ir biologinis įsisavinamumas yra moksliskai pagrįstas tik esant patentuotai kristalizuotai gliukozamino sulfato (pCGS) ir farmacinės kokybės chondroitino sulfato medžiagos formai. Vienas iš gydymo atrankos kriterijų intrasąnarinėms hialurono rūgšties injekcijoms yra neinvazyvus gydymo efekto nebuvimas, esant klinikių ir radiologinių OA požymių. Intrasąnarinės hialurono rūgšties injekcijas rekomenduoja tarptautinė OA tyrimų bendruomenė (OARSI) Europos Sąjungos lygos prieš reumatą (EULAR) gairėse. Pranešta, kad daugelyje tyrimų intrasąnarinės hialurono rūgšties injekcijos sumažino skausmą ir pagerino sąnario funkciją. Gliukozamino, chondroitino ir hialurono rūgšties preparatų yra daugybė, tačiau siekiant geriausio

Išvadas

Osteoartritas (OA) yra viena iš labiausiai paplitusių lėtinių ligų ir pagrindinė negalios priežastis pasaulyje. Efektyviam osteoartrito gydymui reikalinga ilgalaikė simptomų bei sąnarių struktūros pokyčių gydymo taktika [1]. OA gydymo nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), gliukokortikoidais, fizioterapija, svorio mažinimu, pagalbėmis priemonėmis (įtvarais ir kt.) veiksmingumas yra neabejotinas, tačiau plačiai naudojamos intrasąnarinės hialurono rūgščių injekcijos bei maisto papildai, tokie kaip chondroitinas, gliukozaminas kelia daug diskusijų dėl jų poveikio reikšmės. Ilgalaikis NVNU, gliukokortikoidų vartojimas sukelia įvairių šalutinį poveikį, todėl buvo svarstoma, ar galima juos pakeisti kitais preparatais, mažiau kenksmingais vartojant ilgesnį laiką. Chondroitinas yra jungiamojo audinio polisacharidas, gliukozaminas – proteoglikanų ir gliukozaminų pagrindinė medžiaga, svarbūs kaip sąnario kremzlės sudedamoji dalis. Sąnarinio skysčio sudėtyje svarbus hialurono rūgšties vaidmuo, todėl buvo manoma, kad papildomai vartojant šias medžiagas, pagreitėtų kremzlės atkūrimas. Per daugelį metų atlikta begalė tyrimų, norint išsiaiškinti, ar maisto papildų chondroitino ir gliukozamino ir intrasąnarinės hialurono rūgšties injekcijų poveikis iš tiesų yra veiksmingas, gydant OA. Šios temos dažnai apibūdinamos kaip prieštaringos. Daugelis autorių nepitaria bendrai nuomonei, kritikuoja tyrimus dėl abejotinos kokybės ir mažos imties, tačiau didelės apimties, kokybiški tyrimai dažnai nustatė tik nereikšmingą papildų ir šių injekcijų poveikį arba jo visai nebuvo [2], todėl svarbu išsiaiškinti, kokia yra chondroitino, gliukozamino preparatų ir intrasąnarinės hialurono rūgšties injekcijų reikšmė OA gydymui.

Tyrimo tikslas – išsiaiškinti chondroitino, gliukozamino preparatų ir intrasąnarinės hialurono rūgšties injekcijų efektyvumą ir naudą osteoartrito gydymui.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška atlikta naudojantis LSMU virtualios bibliotekos prieiga prie elektroninių knygų bazės Vitae Litera, elektroninių žurnalų PubMed, ClinicalKey. Naudoti raktažodžiai: osteoarthritis, intra-articular hyaluronic acid, glucosamine, chondroitin. Iš viso atrinkta 20 publikacijų, paskelbtų 2010-2020 metų laikotarpiu.

Tyrimo rezultatai

Chondroitinas ir gliukozaminas. Natūralūs glikozaminoglikanai – chondroitinas ir gliukozaminas randami kremzlėse ir ekstraląsteliniam matrikse. Dėl uždegimą slopinančio poveikio, kliniškai stebimas chondroitino teigiamas efektas įvairių sąnarių OA simptomams. Dažnai vartojamas gydyti OA kartu su kitu glikozaminoglikanu – gliukozaminu [3,4]. Chondroitino sulfato (CS) poveikis buvo stebėtas įvairiuose klinikiniuose tyrimuose, vertinant simptomų koregavimo galimybes ir jo audinių struktūros modifikavimo poveikį. 2013 m. atliktas tyrimas parodė, jog simptomų malšinimas (skausmo vertinimui taikyta vaizdo analogijos skalė, o sąnarių funkcijai – Lequesne indeksas) sergant kelių OA, buvo stebimas vartojant preparato 1200 mg dozę per dieną [5]. Yra duomenų, jog CS efektyvumas prilygsta gydymui celecoxib ir yra reikšmingai efektyvesnis, nei placebo [6], tačiau būtina atkreipti dėmesį į įvairių CS preparatų kokybę ir grynumą. Europos osteoporozės ir osteoartrito klinikinių ir ekonominių aspektų draugija (ESCEO) 2019 m. pateikė atnaujintą šių ligų gydymo algoritmą. ESCEO rekomenduoja skirti CS ilgalaikiam kelio osteoartrito gydymui, tačiau pabrėžia, kad mokslu pagrįstas efektyvumas yra įrodytas vartojant tik farmacinės kokybės preparatus [7].

2010 m. atliktoje metaanalizėje, 3803 sergantys kelio ar klubo OA pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo įtraukti į 10 tyrimų. Atsitiktinai paskirstyti chondroitino, gliukozamino arba placebo vartojimui. Penkiuose tyrimuose dalyvavo 1104 atsitiktinės atrankos pacientų, kuriuose gliukozamino sulfatas buvo lyginamas su placebo. Kitame placebo kontroliuojamame tyrime (205 pacientai) tyrėjams teko pakeisti gliukozamino sulfatą į gliukozamino hidrochloridą po to, kai 80 proc. pacientų buvo gydomi gliukozamino sulfatu, o gamintojas atsisakė tiekti tinkamą placebo [2]. Trijuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 1229 pacientai, chondroitino sulfatas buvo lyginamas su placebo, viename (1265 pacientai) buvo lyginamas gliukozamino hidrochloridas, chondroitino sulfatas, jų derinys ir placebo. Metaanalizė neparodė kliniškai reikšmingo chondroitino, gliukozamino ar jų derinio poveikio jaučiamam sąnarių skausmui. Nepaisant didelės tyrimo apimties, nė vienas iš gautų rezultatų neviršijo iš anksto nustatyto minimalaus kliniškai svarbaus skirtumo [2]. Skausmo mažinimo šiais papil-

dais veiksmingumas prilygo placebo vartojimui ($p < 0,05$).

2018 m. atlikta metaanalizė [8], kurioje buvo vertinamas poveikis skausmui ($n=7127$), funkcijai ($n=6667$) ir sąnarių sustandėjimui ($n=4079$). Buvo lyginti įvairūs preparatų pogrupiai su placebo. 3082 pacientai, kurie vartojo CS, lyginant su placebo, nurodė statistiškai reikšmingą CS teigiamą poveikį skausmui $-0,540$ cm (95% PI $-0,900$ iki $-0,178$ cm) [8]. Kitų preparatų ar derinių reikšmingo skausmui efekto skirtumo nebuvo stebima. Vertinant poveikį funkcijai, tik CS pogrupis, lyginamas su placebo, turėjo statistiškai reikšmingą efektą $-0,462$ vienetai (95% PI $-0,752$ iki $-0,170$) [8]. Vertinant poveikį sąnarių sustandėjimui, tik gliukozamino pogrupis, lyginimas su placebo, parodė statistiškai reikšmingą rezultatą $-0,305$ (95% PI nuo $-0,609$ iki $0,002$) [8]. Nors gamintojai teigia, jog įvairūs preparatai su minimais glikozaminoglikanais pasiekia terapinę dozę ir turi teigiamą poveikį, OA gydymo veiksmingumas, terapinės koncentracijos plazmoje pasiekimas ir biologinis įsisavinamumas yra mokslškai pagrįstas tik esant patentuotai kristalizuotai gliukozamino sulfato (pCGS) ir farmacinės kokybės chondroitino sulfato medžiagos formai [9].

Hialurono rūgštis (HR), dar kitaip vadinama tiesiog hialuronu, yra linijinis polisacharidas, sudarytas iš disacharido vienetų: $\beta(1,4)$ – gliukurono rūgšties (GlcUA) ir $\beta(1,3)$ – N-acetilgliukozamino (GlcNAc) [10]. HR veiksminga tepant sąnarinis paviršius ir pernešant maistines medžiagas, kilusias iš sinoviumo. Nustatyta, kad sergančiųjų OA sąnariniam skystyje sumažėja HR, o tai sumažina sąnarinio skysčio viskoelastiškumą [11,12]. Manoma, kad intrasąnarinės HR injekcijos atkuria sąnarinio skysčio viskoelastiškumą [13]. Atrasta, kad HR gali skatinti sinovinio skysčio gamybą, pasiskirstymą sąnariniam tarpe, slopinti endogeninės HR skilimą, bei sumažinti sąnarių skausmą [14].

Intrasąnarinės HR injekcijos rekomenduojamos tarptautinės OA tyrimų bendruomenės (OARSI) Europos Sąjungos lygos prieš reumatą (EULAR) gairėse.

Intrasąnarinės HR injekcijos patvirtintos JAV maisto ir vaistų administracijos (FDA), tačiau skelbiamos ir nepatvirtintos indikacijos injekcijoms į peties, klubo ar čiurnos sąnarius. Vienas iš gydymo atrankos kriterijų yra neinvazyvus gydymo efekto nebuvimas, esant klinikinių ir radiologinių OA požymių. Didžiausia gydymo nauda stebima esant anksčiau tyvusių OA požymių [15].

2015 m. atlikta 8 klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų, kuriuose lyginamas intrasąnarinės HR ir placebo poveikis, metaanalizė. Stebimas poveikis skausmui ir funkcijai po 3 mėnesių. Rezultatai parodė statistiškai reikšmingą intrasąnarinės HR teigiamą poveikį skausmui: standartizuotų vidurkių skirtumas $-0,21$ (95% PI nuo $-0,32$ iki $-0,10$) ir pagerėjusią funkciją: standartizuotų vidurkių skirtumas $-0,12$ (95% PI

nuo -0,22 iki -0,02) [16]. Tai rodo vidutinę, tačiau tikrai stebimą naudą. 2016 m. D. Xing sisteminėje apžvalgoje, apimančioje 12 panašių metaanalizių, prieita prie išvados, jog intrasąnarinės HR injekcijos yra efektyvios intervencijos gydant OA, nepadidinančios nepageidaujamų reiškinių dažnio [17]. Publikuojama vis daugiau naujų metaanalizių, lyginančių HR terapiją ir su kitais gydymo metodais – peroraliais NVNU, intrasąnariniais gliukokortikoidais. Rezultatai rodo, jog intrasąnarinės HR gydymo efektas panašus, o kartais ir pranašesnis [18–21].

2016 m. publikacijoje keltas klausimas, ar galima visus HR preparatus priskirti vienai grupei. Metaanalizės rezultatai parodė, jog negalima. Nepaisant panašumų, yra akivaizdžių skirtumų, lemiančių veiksmingumą ir saugumą. Didelės molekulinės masės (>3000kDa) preparatai rodė pranašumą [22]. 2019 m. paskelbta metaanalizė, aprėpusi tyrimus su 2793 pacientais, kuriems buvo paskirta mažos molekulinės masės HR, didelės molekulinės masės HR ir placebo. Tyrimai atskleidė, kad didelės molekulinės masės HR injekcijos turi skausmo malšinamąjį poveikį, kuris viršijo net minimalaus, kliniškai svarbaus skirtumo slenkstį [23]. Priešingai, bendras mažos molekulinės masės HR poveikis nebuvo nei statistiškai, nei kliniškai reikšmingas. Pasak metaanalizės autorių, susumavus abiejų masių HR duomenis, susilpnėjo šios tiriamosios medžiagos nauda, todėl praicityje buvo pateiktos neigiamos terapijos rekomendacijos. Diferenciacija pagal molekulinę masę teikia tikslesnio gydymo išvalgų [24].

Atliktų tyrimų, kurių tikslas išsiaiškinti chondroitino, gliukozamino, intrasąnarinė hialurono rūgšties injekcijų poveikį yra daug. Anksčiau daugumos tyrimų rezultatai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio arba buvo svarstoma tyrimo kokybė. Naujausios metaanalizės aprėpia didesnę tiriamųjų kiekį. Vis dažniau stebimas reikšmingas teigiamas šių preparatų vartojimo efektas.

Išvados

1. Naujausiuose tyrimuose pastebėtas reikšmingas gliukozamino ir chondroitino teigiamas efektas OA gydymui, nors bendra nuomonė apie indikacijas ir dozavimą dar nesusiformavo.

2. Intrasąnarinės hialurono rūgšties injekcijos efektyvios gydant OA ir malšinant simptomus. Tai saugi gydymo alternatyva.

3. Gliukozamino, chondroitino ir hialurono rūgšties preparatų yra daugybė, tačiau siekiant geriausio klinikinio efekto, reikia atkreipti dėmesį į moksliskai pagrįstas farmacinės formas ir sudėtį.

Literatūra

1. Gregori D, Giacobelli G, Minto C, Barbeta B, Gualtieri F,

- Azzolina D, et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;320(24):2564-79.
<https://doi.org/10.1001/jama.2018.19319>
2. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nuesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010;341(7775):711.
<https://doi.org/10.1136/bmj.c4675>
3. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas* 2014;78(3):184-7.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.015>
4. Bishnoi M, Jain A, Hurkat P, Jain SK. Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis. *Glycoconj J* 2016;33(5):693-705.
<https://doi.org/10.1007/s10719-016-9665-3>
5. Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, Bruyère O, Reginster JY. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthr Cartil* 2013;21(1):22-7.
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.09.017>
6. Reginster J-Y, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus placebo trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis* 2017;76(9):1537-1543.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210860>
7. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for clinical and economic aspects of osteoporosis, ESCEO 2019;49(3):337-50.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>
8. Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* 2018;13(1):170.
<https://doi.org/10.1186/s13018-018-0871-5>
9. Bruyère O, Cooper C, Al-Daghri NM, Dennison EM, Rizzoli R, Reginster J-Y. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res* 2018;30(2):111-7.
<https://doi.org/10.1007/s40520-017-0861-1>
10. Boeriu CG, Springer J, Kooy FK, van den Broek LAM, Eggink G. Production methods for hyaluronan. *Int J Carbohydr Chem* 2013;2013:1-14.
<https://doi.org/10.1155/2013/624967>
11. Balazs EA. Analgesic effect of elastoviscous hyaluronan solu-

- tions and the treatment of arthritic pain. *Cells Tissues Organs* 2003;174(1-2):49-62.
<https://doi.org/10.1159/000070574>
12. Rutjes AWS, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med* 2012;157(3):180.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473>
 13. Peyron J. A new approach to the treatment of osteoarthritis: viscosupplementation. *Osteoarthr Cartil* 1993;1(2):85-7.
[https://doi.org/10.1016/S1063-4584\(05\)80022-6](https://doi.org/10.1016/S1063-4584(05)80022-6)
 14. Rydell N, Balazs EA. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation. *Clin Orthop Relat Res* 1971;80:25-32.
<https://doi.org/10.1097/00003086-197110000-00006>
 15. Benzon H, Rathmell JP, Wu CL, Turk D, Argoff CE, Hurley RW. Practical management of pain e-book. Elsevier Health Sciences 2013.
 16. Richette P, Chevalier X, Ea HK, Eymard F, Henrotin Y, Ornetti P, et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. *RMD Open* 2015;1(1):e000071.
<https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000071>
 17. Xing D, Wang B, Liu Q, Ke Y, Xu Y, Li Z, et al. Intra-articular hyaluronic acid in treating knee osteoarthritis: a PRISMA-compliant systematic review of overlapping meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6(1):32790.
<https://doi.org/10.1038/srep32790>
 18. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2015;162(1):46-54.
<https://doi.org/10.7326/M14-1231>
 19. Richette P. Hyaluronic acid: still useful in knee osteoarthritis? *Jt Bone Spine* 2017;84(6):655-6.
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.05.002>
 20. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2009;61(12):1704-11.
<https://doi.org/10.1002/art.24925>
 21. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43(5):593-9.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.10.002>
 22. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E. Product differences in intra-articular hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. *Am J Sports Med* 2016;44(8):2158-65.
<https://doi.org/10.1177/0363546515609599>
 23. Charlesworth J, Fitzpatrick J, Kanthi N, Perera P, Orchard J. Osteoarthritis – a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20(1):151.
<https://doi.org/10.1186/s12891-019-2525-0>
 24. O'Hanlon CE, Newberry SJ, Booth M, Grant S, Motala A, Maglione MA, et al. Hyaluronic acid injection therapy for osteoarthritis of the knee: concordant efficacy and conflicting serious adverse events in two systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5(1):186.
<https://doi.org/10.1186/s13643-016-0363-9>

THE ROLE OF CHONDROITIN, GLUCOSAMINE PREPARATIONS AND INTRA-ARTICULAR INJECTIONS OF HYALURONIC ACID IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS
P. Vargalis, K. Medišauskas, L. Kanapeckas

Keywords: hyaluronic acid, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, osteoarthritis.

Summary

Osteoarthritis is one of the most common chronic diseases and is the leading cause of disability in the world. The efficacy of Osteoarthritis treatment with NSAIDs, glucocorticoids, physiotherapy, weight loss is unquestionable, but intra-articular hyaluronic acid injections and dietary supplements such as chondroitin, glucosamine are also commonly used. Hyaluronic acid plays an important role in the composition of synovial fluid. Supplementation with these substances is thought to accelerate cartilage repair. The effects of chondroitin sulfate have been evaluated in various clinical trials to evaluate the potential for symptom relief and the effects of tissue repair. Multiple studies have shown osteoarthritis symptom relief observed with chondroitin and glucosamine. Although various manufacturers claim that a variety of formulations with these glycosaminoglycans achieve therapeutic doses and have a beneficial effect, it should be noted that efficacy in the treatment of osteoarthritis, therapeutic plasma concentrations, and bioavailability are only scientifically based on patented crystalline glucosamine sulfate (pCGS) and pharmaceutical-grade chondroitin sulphate. One of the treatment selection criteria for intra-articular hyaluronic acid injections is the absence of a non-invasive treatment effect in the presence of clinical and radiological evidence of osteoarthritis. Intra-articular injections of hyaluronic acid are recommended in the guidelines of the International Osteoarthritis Research Community (OARSI), the European Society Against Rheumatism (EULAR). Intra-articular injections of hyaluronic acid have been reported to reduce pain and improve joint function in many studies. There are many forms and grade of glucosamine, chondroitin, and hyaluronic acid, but attention must be paid to the scientifically based pharmaceutical forms and composition in order to obtain the best clinical effect.

Correspondence to: Kipras.medisaukas@gmail.com