

# KONDROITIN-SZULFÁT KEZELÉS KÉRDÉSEI

## A nagy tisztaságú kondroitin-szulfát szerepe az osteoarthritis kezelésében

Chevalier X., Conrozier T. *Med. Access @ Point Care* 2017; 1(1):el34-el44

Az osteoarthritis (OA) a mozgásszervi betegségek között a legelterjedtebb kórkép, ami jelentős és egyre növekvő terhet ró az egészségügyi ellátásra. Becslések szerint, az OA teljes költsége a magas jövedelmű országokban a nemzeti össztermék 0,25-0,50%-ára rúg.

Az OA-t valaha a synoviális ízületek porc felszínének mechanikai eredetű degenerálódása okozta betegségek tekintették, amelyhez csont hypertrophia (osteophyta-képződés és a subchondrális sclerosis), továbbá az ízületi tok megvastagodása társul. Ma már tudjuk, hogy az OA az ízület egészét károsító kórkép. A betegség rizikófaktorai többek között az öregedés, az elhízás, a női nem, intenzív és ismétlődő ízületi megterhelés, továbbá veleszületett rendellenességek (pl. csípőízületi dysplasia).

Leggyakrabban a térd, a csípő, a kéz, a láb, és a gerinc ízületei károsodnak. Klinikai tünetei a mozgáskor súlyosbodó fájdalom, az ízületek működészavara, nyomásérzékenysége, merevsége, változó fokú helyi gyulladás, valamint a synoviális ízületekben a csontállomány átépülését kísérő deformitás.

Az OA kezelésére jelenleg használatos gyógyszerek a tünetek enyhítésére összpontosítanak, a fájdalom csillapítása a cél. Megfelelő kezelés nélkül a betegség egyre súlyosbodó porckárosodást okoz, amely végül ízületpótló műtétet tehet szükségessé.

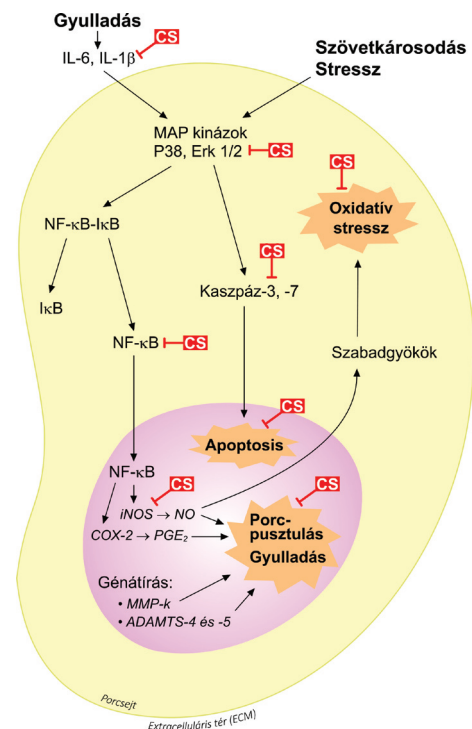
A kondroitin-szulfát a mátrix proteoglikánjainak természetes összetevője, főleg a porcokban, csontokban, az ízületi szalagokban, az inakban és a bőrben fordul elő. Szulfatált glükózaminoglikán (GAG), amely hosszú, diszacharid struktúrák ismétlődéséből felépülő, elágazás nélküli poliszacharid láncból áll.

### A kondroitin-szulfát hatásának biológiai alapjai

Az ízületi porc degenerációja az OA meghatározó jellemzője. A csekély intenzitású gyulladásnak meghatározó szerepe van a patogenezisben. Az ízületek túlterhelése, traumája, vagy a megváltozott ízületi mechanika a chondrocyták pusztulásához és az extracelluláris mátrix megsemmisítéséhez vezetnek. Ennek következtében megfosztóznak az ízületi porc teherviselő képességének fenntartásában nélkülözhetetlen proteoglikánok és ez OA-t eredményez.

A kondroitin-szulfát láncok sűrű, vizet megkötő gélt képeznek, amely ellenállóvá teszi a porcszövetet az összenyomással szemben. A chondrocyták aktiválódása gyulladáskeltő citokinek hatásának eredménye. Ezek a vegyületek fontos szerepet töltenek be az OA pato-

### A kondroitin-szulfát molekuláris célpontjai osteoarthritisben, *in vitro* vizsgálatok alapján



**ADAMTS** = dizintegrin és metalloproteináz tromboszpondin motívumokkal; **COX** = ciklooxygenáz; **CS** = kondroitin szulfát; **IL** = interleukin; **iNOS** = indukálható NO-szintetáz; **MAP** = mitogén-aktivált protein; **NFκB** = κB nukleáris faktor; **NO** = nitrogén-monoxid; **PGE<sub>2</sub>** = prosztaglandin E<sub>2</sub>. (Chevalier et Conrozier ábrája alapján)

genézisében, ezért terápiás beavatkozások lehetséges célpontjainak tekinthetők.

A kondroitin-szulfát *in vitro* számos előnyös hatást fejt ki az OA kóréletében közreműködő különféle sejtvonalak anyagcseréjére. Kimutatták egy sor immunmoduláló és gyulladásgátló hatását is. Gátolja a sejtpusztulást és helyreállítja az extracelluláris mátrix anabolikus és katabolikus folyamatainak egyensúlyát. *In vitro*, a synoviális membránon és a subchondrális csontállomány osteoblastjain érvényesülő kedvező hatásokat is bizonyítottak. Mivel az OA a chondrocytáira, a synoviális membránra, és a subchondrális csontállományra egyaránt kedvezőtlen-

nül hat, a kondroitin-szulfát porcvédő hatást fejt ki. A szájon át adott kondroitin-szulfát gyorsan felszívódik. plazmakoncentrációja állandó maradt a mintavételi időszak során. Radioizotóp jelölés alkalmazásával kimutatták, hogy a szer számottevő hányada jut be az ízületi nedvbe és porcba.

### **A nagy tisztaságú kondroitin-szulfát klinikai hatásossága és biztonságossága**

#### **A tünetekre és az ízületi funkcióra kifejtett hatás**

A gyógyszerminőségű kondroitin-szulfátot értékelő klinikai vizsgálatok közül egy tanulmányban 353, térdízületi OA-ban szenvedő betegen végeztek nemzetközi, multicentrikus vizsgálatot. A napi egyszeri, 1×1200 mg, vagy 3×400 mg dózisban adott kondroitin-szulfát hatásosságát hasonlították össze. Három hónapos követés után mind a két, aktív kezelésben részesült csoportban a placebo kezeléshez viszonyítva szignifikánsan enyhültek az OA tünetei és a funkcióképesség. A kétféle adagolás tolerálhatósága nem különbözött.

Egy másik kettősvak, placebo-kontrollos, a kéz OA-ben szenvedő betegeknél (n=162) elvégzett vizsgálat 6 havi kondroitin-szulfát (1×800 mg/nap), illetve placebo hatását értékelte. A kezelt csoportban szignifikáns mértékben csökkent a fájdalom. A kéz működése, a reggeli ízületi merevség időtartamának csökkenése is szignifikánsan javult.

Franciaországban 56, csípőízületi OA-ben szenvedő betegen végeztek 6 hónap időtartamú vizsgálatot. A betegek rendszeresen fájdalomcsillapítók, vagy NSAID-ok alkalmazására szorultak. A napi 3×400 mg, kondroitin-szulfát kezelés hatására, az elsődleges vizsgálati végpontok, a gyógyszerfogyasztás szignifikánsan javultak a placebo kezeléshez képest.

#### **Szerkezetmódosító hatások**

Számos vizsgálat bizonyítja, hogy a kondroitin-szulfát kombinált, szerkezetmódosító hatásai alapján, térdízületi OA kezelésekor a betegség kórlefolását megváltoztató gyógyszerként is besorolható. Egy vizsgálatban 300 panaszokat okozó térdízületi OA betegen, két éven át értékelték a napi 800 mg kondroitin-szulfát, hatását. A placebóval kezelt betegeknél fokozódott az ízületi rés beszűkülése, míg a kondroitin-szulfátot szedő betegeknél nem változott az ízületi rés tágassága. A fájdalom, ízületi merevség és ízületi funkció tekintetében is javulás mutatkozott.

Egy másik vizsgálatban a szert térdízületi OA radiológiai progressziójára kifejtett hatásait 622, két éven át napi 1×800 mg kondroitin-szulfáttal (n=309), vagy placebóval (n=313) kezelt betegen értékelték. A kondroitin-szulfáttal kezelt csoportban szignifikánsan kisebb mértékű volt az ízületi rés tágasságának csökkenése, mint a placebo csoportban. Ezen felül a kondroitin-szulfát csoportban szignifikánsan hamarabb enyhült a fájdalom. A globális hatásosság is szignifikánsan nagyobb volt 6 havi kondroitin-szulfát, mint placebo kezelés után.

### **Összehasonlító vizsgálatok NSAID-okkal**

Több vizsgálat is összehasonlította a kondroitin-szulfátot NSAID-okkal. Az egyik vizsgálatban a kondroitin-szulfát és a diklofenák-nátrium kezelés gyulladásgátló hatásosságát 146 térdízületi OA betegen tanulmányozták. Bár a NSAID-dal kezelt betegek klinikai tünetei rövid időn belül enyhültek, az aktív kezelés leállítását követően kiújultak. A kondroitin-szulfát csoportban lassúbb ütemben mutatkozott, ám elhúzódó volt a terápiás hatás.

A CONCEPT (ChONdroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial) vizsgálatot 604, térdízületi OA-tól szenvedő betegen végeztek. A kondroitin-szulfát hatásossága azonos volt a celecoxibéval és felülmúlta a placeboét. A hosszú távú NSAID kezelés továbbra is aggályos a fokozott szív-érrendszeri kockázat miatt. A vizsgálatok szerint a gyógyszerminőségű kondroitin-szulfát készítmény alkalmazása mérlegelendő a térdízületi OA elsővonalú gyógyszeres kezelésében.

Egy másik vizsgálatban kondroitin-szulfát celecoxib és placebo hatásosságát hasonlították össze 138 térdízületi OA betegen. A vizsgálat az ízületi porc térfogatának MRI-vel mért változására összpontosított. A 24. hónapban elvégzett elemzés során, az ízületi porc térfogatának csökkenése szignifikánsan kisebb volt a kondroitin-szulfáttal kezelt betegeknél, mint a celecoxibbal kezelt betegeknél. Kondroitin-szulfát hatására csökkent a synovium vastagsága, míg celecoxib alkalmazásakor ez nem volt észlelhető. Ez a vizsgálat első ízben bizonyította kvantitatív MR képalkotás alkalmazásával, hogy térdízületi OA-ben a kondroitin-szulfát felülmúlja a celecoxibot az ízületi porc térfogatcsökkenésének mérséklése terén. A tanulmány a kondroitin-szulfát NSAID-megtakarító hatását is kimutatta.

#### **Biztonságosság**

A nagy tisztaságú, gyógyszerminőségű kondroitin-szulfát biztonságosságát értékelő vizsgálatok szerint a megfelelő dózisú kondroitin-szulfát kezeléssel összefüggésben észlelt mellékhatások gyakorisága és súlyossága csekély, a placebo kezeléshez hasonló. A szer tehát jól tolerálható, alkalmazása nem jár jelentős biztonságossági problémákkal.

### **A nagy tisztaságú kondroitin-szulfát helye a nemzetközi terápiás irányelvekben**

Az EULAR a kondroitin-szulfátot ajánlja a fájdalom tüneti csillapítására és az ízületi funkció javítására a térd, a kéz és a csípő OA-ben.

Az ESCEO munkacsoportja által kidolgozott algoritmus a kondroitin-szulfáttal végzett, hosszú távú kezelést első vonalbeli terápiás opcióként jelöli meg tüneteket okozó OA-ban szenvedő betegek számára. A munkacsoport értékelése szerint a kondroitin-szulfát hosszú távú alkalmazása klinikai szempontból lényeges mértékben odázhathatja el az ízület szerkezetének változásait.

Továbbra is vannak olyan szervezetek (főleg az USA-ban), amelyek a bizonyítékokat ellentmondóknak minő-

sítik, vagy egyáltalán nem ajánlják ennek a szernek az alkalmazását. Az ACR irányelvei azonban megjegyzik, hogy az USA-ban nem szerezhettek be gyógyszerminőségű kondroitin-szulfát készítmények, az étrend-kiegészítőként kaphatókat pedig nem ajánlják OA kezelésére. A PANLAR (Pan-American League of Associations for Rheumatology) ajánlása támogatja a kondroitin-szulfát alkalmazását a fájdalom csillapítására és az ízületi funkció javítására.

### Gyógyszerminőségű kondroitin-szulfát vs. étrend-kiegészítők

A kondroitin-szulfátot általában szarvasmarha, sertés, baromfi, vagy hal porcszövetből állítják elő. Míg Európában az osteoarthritis kezelésére évek óta standardizált, nagy tisztaságú, gyógyszerminőségű kondroitint alkalmaznak, számos országban – köztük az USA-ban – a kondroitin-szulfát csak gyógyhatású tápanyagként, vagy étrend-kiegészítőként kapható.

A nemzeti egészségügyi hatóságok gyógyszerminőségű készítmények alkalmazását követelik meg. Mindez megóvja a betegeket a hatástalan vagy ártalmas szerektől, biztonságossá teszi a kezelést és biztosítja terápiás eredmények reprodukálhatóságát. Ezzel szemben, az étrend-kiegészítők nem követelnek meg a gyógyszerminőségű tisztaságot, ezért ezek nem tekinthetők bioegyenértékűnek a vényköteles gyógyszerekkel.

Az ESCO kizárólag a gyógyszerminőségű kondroitin-szulfátot ajánlja. Hangsúlyozzák, hogy az egyéb készítmények egyenértékűségét bizonygató állításokat irrelevánsnak kell tekinteni. A kondroitin-szulfát hatásosságát és biztonságosságát tükröző adatok értelmezésekor ezért fontos pontosan megjelölni az értékelt készítmény forrását és tisztaságát. Egyértelműen kell különválasztani a nagy tisztaságú, gyógyszerminőségű és az étrend-kiegészítő kondroitin-szulfátra vonatkozó adatokat.

### Az étrend-kiegészítők hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatos aggályok

A kondroitin-szulfátot tartalmazó étrend-kiegészítőknél jelentős eltéréseket mutattak ki a címkén feltüntetett és a készítményben ténylegesen jelenlévő hatóanyag mennyisége között. Az egyik, USA-ban elvégzett vizsgálat során a vizsgált termékek tényleges hatóanyag tartalma a címkén megadott mennyiség 33-110%-ának felelt meg. Szennyezettség tekintetében is jelentős különbségek voltak a készítmények között.

A gyógyszerminőségű kondroitin-szulfáttal elvégzett klinikai vizsgálatokból származó adatok nem használhatók fel az étrend-kiegészítők klinikai hatásosságának alátámasztására – és megfordítva, a kondroitin-szulfát tartalmú étrend-kiegészítőket értékelő vizsgálatok ered-

ményei alapján nem vonhatók le következtetések a gyógyszerminőségű anyag hatásosságára vonatkozóan.

### Összefoglalás

Az OA gyógyszeres kezelése jelenleg a tünetekre összpontosít és a fájdalom csillapítása a célja. A kondroitin-szulfát a lassanható szisztémás gyógyszerek (SySADOA-k) közé tartozik. Számos vizsgálat bizonyítja, hogy a szer kedvező hatása a fájdalom és más OA tünetek enyhítésére és lassítja az ízületi szerkezeti károsodás súlyosbodását. Ez a kedvező hatás a nagy tisztaságú gyógyszerminőségű kondroitin-szulfát készítményekre érvényes, a nemzetközi ajánlások ezeket javasolják OA kezelésére. Az étrend-kiegészítőként, vagy gyógyhatású táplálékként kapható, különféle forrásokból származó és változó tisztaságú készítmények hatása nem megbízható, ezekre nem érvényesek az egészségügyi hatóságok szigorú, magas és egységes minőséget és tisztaságot előíró szabványai. A gyógyszerminőségű kondroitin-szulfáttal elvégzett, szakszerű klinikai vizsgálatok nem használhatók fel az étrend-kiegészítők hatásosságának alátámasztására. A kondroitin-szulfát tartalmú étrend-kiegészítők vizsgálatának eredményeiből nem lehet a gyógyszerminőségű vegyület hatásosságára következtetni.

A nagy tisztaságú, gyógyszerminőségű kondroitin-szulfát hatásosnak és jól tolerálhatónak bizonyult tüneteket okozó OA kezelésére. Bár a kezelés csupán csekély-közepes klinikai eredménnyel jár, a fájdalom csillapítása és a porcpusztulás késleltetése terén kifejtett hatásossága klinikai szempontból értékelhető – ezért a gyógyszerminőségű kondroitin-szulfátot a terápiás eszköztár részének kell tekinteni. Alkalmazása hozzájárulhat más, ártalmasabb mellékhatásokat okozó gyógyszerek (pl. NSAID-ok) felhasználásának mérsékléséhez.

A kondroitin-szulfát hatásának in vitro mechanizmusai magyarázattal szolgálnak kedvező hatásaira. A nagy tisztaságú kondroitin-szulfát egy sor immunmoduláns és gyulladásgátló aktivitást fejt ki, amelyek kedvező hatással vannak a chondrocytákra, a synoviális hártýára, és a subchondrális csontállományra, amelyek OA-ben mind érintettek.

### Következtetés

A nagy tisztaságú, gyógyszerminőségű kondroitin-szulfát hatásos és biztonságos szer a különböző ízületek osteoarthritisétől szenvedő betegek kezelésére. Előny/kockázat mutatói kedvezőek. Mindezek alapján a kondroitin-szulfátot első vonalbeli kezelésként kell számításba venni az osteoarthritis betegek gyógyszeres terápiája során.