

Chondroityna – zastosowanie w terapii choroby zwyrodnieniowej stawów

Chondroitin – application in the treatment of degenerative joint disease

Wiesław Tomaszewski

Wyższa Szkoła Fizjoterapii z siedzibą we Wrocławiu, Polska
College of Physiotherapy, Wrocław, Poland

STRESZCZENIE

Chondroityna jest organicznym związkiem zaliczanym do grupy glikozaminoglikanów.

W leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS) wykorzystywany jest siarczan chondroityny (SCh), który stosowany jest jako lek lub jako suplement diety.

Biologiczna rola siarczanu chondroityny została już w dużej mierze dowiedziona. Najnowsze dane z badań glikobiologicznych sugerują, że proteoglikany, jak również ich kompleksowe makrocząsteczki polisacharydowe, są nie tylko elementami strukturalnymi, ale także uczestniczą w wielu procesach metabolicznych na poziomie komórkowym, procesach fizjologicznych, regulując tego typu mechanizmy.

Preparatom stosowanym w leczeniu ChZS, które zawierają w swoim składzie SCh, przypisuje się liczne działania terapeutyczne i chondroprotektoryjne, w tym: wpływ na stabilizację procesów syntezy i degradację tkanki chrzęstnej poprzez stymulację i hamowanie apoptozy chondrocytów (produkcja składników substancji międzykomórkowej i stymulacja osteocytów), zwiększenie biosyntezy proteoglikanów i kwasu hialuronowego, hamowanie działania enzymów proteolitycznych i hialuronidazy, redukcja syntezy mediatorów procesu zapalnego (prostaglandyn i leukotrienów), zmniejszenie degradacji kolagenu II.

Na podstawie wyników wielokierunkowych badań naukowych dostępnych w najnowszej literaturze przedmiotu, dokonano analizy skuteczności terapeutycznej, jak również bezpieczeństwa stosowania siarczanu chondroityny w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów.

Słowa kluczowe: siarczan chondroityny, glikozaminoglikany, choroba zwyrodnieniowa stawów

SUMMARY

Chondroitin is an organic compound, belonging to the group of glycosaminoglycans. In the treatment of degenerative joint disease, aka osteoarthritis, chondroitin sulphate is applied as a medicine or a dietary supplement. The biological importance of chondroitin sulphate has been already largely determined. The newest data on glycobiology research suggest that proteoglycans, as well as their complex polysaccharide macroparticles not only are the structural elements, but also they participate in multiple metabolic processes at a molecular level as well as in the physiological processes, regulating this type of mechanisms.

The preparations applied in the treatment of degenerative joint disease, containing chondroitin sulphate, are attributed numerous therapeutic and chondroprotective properties including stabilizing synthesis processes and cartilage degradation through stimulation and inhibition of chondrocyte apoptosis (production of the elements of the intracellular substance and osteocyte stimulation), an increased proteoglycan and hyaluronic acid biosynthesis, inhibition of the activity of proteolytic enzymes and hyaluronidase, reduction of inflammatory mediators (prostaglandins and leukotrienes) and a decreased collagen II degradation.

Based on the results of the multidirectional research available in the newest source literature, the analysis of the therapeutic efficacy and safety of chondroitin application in the treatment of degenerative joint disease was conducted.

Key words: chondroitin sulphate, glycosaminoglycans, degenerative joint disease

Chondroityna jest organicznym związkami zaliczanym do grupy glikozaminoglikanów. Pod względem chemicznym zbudowana jest z naprzemiennie występujących reszt disacharydowych kwasu glukuronowego i N-acetylogalaktozaminy tworzących łańcuch mukopolisacharydową [1].

W leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS) wykorzystywany jest siarczan chondroityny (SCh), który stosowany jest jako lek lub, od wielu lat powszechnie, jako suplement diety.

W zależności od charakteru disacharydu, wyróżnia się siarczany chondroityny o różnych szkieletach węglowodanowych. W łańcuchach polisacharydów można zlokalizować disacharydy o różnej liczbie i pozycji grup siarczanowych, występujące z różną zawartością procentową determinowaną najczęściej pochodzeniem z różnych źródeł naturalnych. Heterogenność usiarczanowania jest odpowiedzialna za dużą zmienność gęstości ładunku, jak również za występowanie sekwencji o niskim lub wysokim stopniu usiarczanowania wewnątrz szkieletu węglowodanowego. Ponadto liczba jednostek disacharydowych tworzących polimer siarczanu chondroityny stanowi istotny kluczowy czynnik wpływający na aktywność biologiczną i farmakologiczną. W konsekwencji, parametry masy cząsteczkowej mają zasadnicze znaczenie dla właściwości siarczanu chondroityny [1,2,3].

Biologiczna rola siarczanu chondroityny została już w dużej mierze dowiedziona. Najnowsze dane z badań glikobiologicznych sugerują, że proteoglikany, jak również ich kompleksowe makrocząsteczki polisacharydowe, są nie tylko elementami strukturalnymi, ale także uczestniczą w wielu procesach metabolicznych na poziomie komórkowym, procesach fizjologicznych, regulując tego typu mechanizmy. Coraz więcej nowych danych sugeruje, że łańcuchy siarczanu chondroityny odgrywają ważną rolę w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, procesach gojenia ran, zakażeniach, morfogenezie i podziałach komórkowych, różnicowaniu i migracji komórek, potwierdzając swoją rolę w procesach metabolicznych zachodzących w rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów.

Preparatom stosowanym w leczeniu ChZS, które zawierają w swoim składzie SCh, przypisuje się liczne działania terapeutyczne i chondroprotektoryjne, w tym: wpływ na stabilizację procesów syntezy i degradację tkanki chrząstki poprzez stymulację i hamowanie apoptozy chondrocytów (produkcja składników substancji międzykomórkowej i stymulacja osteocytów), zwiększenie biosyntezy proteoglikanów i kwasu hialuronowego, hamowanie działania enzymów proteolitycznych i hialuronidazy, redukcja syntezy mediatorów procesu zapalnego (prostaglandyn i leukotrienów), zmniejszenie degradacji kolagenu II. Uwa-

ża się, że opóźnienie procesów zwyrodnieniowych stawów następuje na skutek przywracania gęstości i objętości chrząstki, zwiększenia lepkości płynu stawowego, poprawie mineralizacji kości, jak również działania przeciwzapalnego i przeciwbólowego oraz zwiększania ruchomości stawów, co wydatnie wpływa na poprawę jakości życia pacjentów poddanych leczeniu SCh [3,4,5].

Leki zawierające siarczan chondroityny są obecnie zalecane przez Europejską Ligę na rzecz Zwalczenia Reumatyzmu (EULAR) jako lek z klasy SYSDOA (symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis, objawowy, wolnodziałający lek stosowany w chorobie zwyrodnieniowej stawów) do leczenia choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego, biodrowego i stawów ręki, w oparciu o wyniki badań naukowych i metaanalizy wielu badań oraz doświadczeń klinicznych.

EULAR klasyfikuje chondroitynę w rekomendacjach dotyczących leczenia choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego bardzo wysoko, zgodnie z przedstawionymi danymi o wiarygodności danych i sile zaleceń.

Kategoria danych (1A) oraz najwyższa siła zalecenia (A) opierają się na metaanalizie wielu badań z randomizacją. Wielkość efektu (standaryzowana średnia różnica między grupą badaną a grupą kontrolną pod względem określonej zmiennej, w tym przypadku bólu i sprawności ruchowej) zgodnie z danymi EULAR cechuje bardzo wąski przedział, na wysokim poziomie 1,23-1,50, oznaczający duży efekt kliniczny.

W przypadku leczenia choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego, EULAR uwzględnia skuteczność chondroityny potwierdzoną co najmniej jednym badaniem z randomizacją (Ib+), określając siłę zalecenia na najwyższym poziomie (A). Kategoria siły zalecenia A opiera się na danych z metaanalizy badań z randomizacją. W przypadku glukozaminy brak jest danych świadczących o skuteczności w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego. EULAR wykazuje również brak jakichkolwiek danych dotyczących działań niepożądanych chondroityny, co ma istotne znaczenie przy przewlekłym stosowaniu leku zgodnie z zasadą leczenia objawowego ChZS. Siarczan chondroityny dostępny jest jako lek, a w skojarzeniu z glukozaminą bądź innymi substancjami jest składnikiem suplementów diety dostępnych w Europie i w USA.

W związku z tym, że jest on uzyskiwany ze źródeł zwierzęcych w procesach ekstrakcji i oczyszczania, materiał wyjściowy, procesy wytwarzania, obecność zanieczyszczeń oraz wiele innych czynników wpływa na ostateczne biologiczne i farmakologiczne działanie tych preparatów [6,7].

Producenci leków aby wytwarzać substancję czynną, muszą posiadać dla tej substancji certyfikaty zgodności z Farmakopeą Europejską, tzw. certyfikaty CEP, czyli muszą spełniać wymagania monografii, w tym wypadku, dla siarczanu chondroityny – monografia ta (nr 2064) umieszczona jest w Farmakopei i jest uznana jako standard referencyjny w wytwarzaniu siarczanu chondroityny.

Preparaty farmaceutyczne siarczanu chondroityny, czyli leki, charakteryzują się wysoką i standaryzowaną jakością, czystością i oczekiwanymi właściwościami ze względu na bardziej restrykcyjne przepisy, jakim podlegają tego typu preparaty, nałożone przez krajowe instytucje rejestracyjne w odniesieniu do ich wytwarzania i charakterystyk. Natomiast w przypadku wybranych suplementów diety, w badaniach dostępnych w literaturze wykazano, że jakość zawartego w nich siarczanu chondroityny zazwyczaj jest niska, a deklarowany przez producenta skład na opakowaniu nie zawsze jest zgodny z zawartością substancji czynnej w tabletkach. Ponadto nie istnieją jednoznaczne przepisy określające pochodzenie składników zawartych w tego rodzaju suplementach diety. Tymczasem pochodzenie składników produktów naturalnych jest istotnym czynnikiem wpływającym na ich jakość, a co za tym idzie – bezpieczeństwo stosowania i skuteczność terapeutyczną [2,3,7].

W związku z dowiedzioną niską jakością siarczanu chondroityny zawartego w niektórych suplementach diety, autorzy badań uznali, że należałoby wprowadzić ściślejsze przepisy dotyczące kontroli jakości tego typu preparatów w celu zagwarantowania wytwarzania produktów o wysokiej jakości, przeznaczonych do stosowania w charakterze suplementów diety, jak też uchronienia klientów przed produktami niskiej jakości, które mogą być mało skuteczne. Istnieje zapotrzebowanie na swoiste i dokładne metody analityczne, których stosowanie powinno być wymagane w celu potwierdzenia czystości preparatów oraz ich deklarowanych właściwości, zarówno w odniesieniu do surowców naturalnych, ale także gotowych preparatów siarczanu chondroityny, jak również w celu odpowiedniej kontroli pochodzenia składników.

Nasuwa się więc pytanie: czy wszystkie opisane powyżej działania i zalety przypisywane siarczanowi chondroityny w terapii ChZS, podkreślane szczególnie przez producentów w treści ulotek informacyjnych i promocyjnych danego preparatu, mogą być prawdziwe, przekonujące i w pełni wiarygodne? Rozwijając ten aspekt: czy oceny i badania w zakresie działania i skuteczności terapeutycznej SCh, które to potwierdzają (ale także, w części badań, podważają lub nawet negują), zostały przeprowadzone z zastosowaniem właściwej metody badawczej, w oparciu

o Evidence Base Medicine (medycyna oparta na faktach, EBM)? Wątpliwość nasuwa także fakt, że postaci SCh wykorzystywane do badań mogły być (i z pewnością często były!) niejednorodne pod względem budowy chemicznej, źródła pochodzenia i sposobu izolowania, a także możliwości pozostania nieoddzielonych „zanieczyszczeń biologicznych”, które mogły wpłynąć na końcowy wynik poszczególnych badań.

Pomimo tych zastrzeżeń, od kilkunastu lat obserwuje się na całym świecie systematyczny wzrost zapotrzebowania, jak również produkcji coraz to nowych suplementów diety dedykowanych „ochronie stawów”, w których chondroityna (jak również inne glikozaminoglikany, GZG) jest podstawowym lub jednym ze składników. Taka tendencja sprawia, że np. w Stanach Zjednoczonych, od 2000 roku, preparaty zawierające GZG są najczęściej sprzedawanym suplementem diety, a zapotrzebowanie, z powodu powszechnej choroby cywilizacyjnej, jaką jest ChZS, nadal wzrasta. Produkty zawierające SCh są dostępne powszechnie w aptekach, sklepach z produktami naturalnymi, a nawet w supermarketach w większości krajów Europy, Azji Południowo-Wschodniej czy Australii [2,3,6].

Niektóre preparaty glikozaminoglikanów, w tym SCh, są sprzedawane jako pojedyncze produkty, a także jako różne mieszaniny tych składników oraz inne produkty naturalne (suplementy diety, preparaty ziołowe). Dowody na ich skuteczność w „łagodzeniu” objawów takich jak ból i stan zapalny, dostępne w literaturze oraz w mediach, są często oparte na wybranych badaniach i różnych publikacjach, które niejednokrotnie mają wątpliwą wartość lub wiarygodność. Próby zastosowania rygorystycznych kryteriów naukowych i przeprowadzania, w oparciu o dowody, oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania różnych preparatów GAG i innych produktów naturalnych w chorobach zapalnych stawów (głównie w chorobie zwyrodnieniowej stawów), nie zawsze były w pełni wiarygodne. Kwestionowano również biologiczne podstawy działania licznych produktów tego typu. W przypadku wielu ocen przeprowadzonych w przeszłości i dotyczących SCh (jak również innych preparatów GAG) często brakowało: danych potwierdzających skład i czystość farmaceutyczną oraz podstawy dowodowej na skuteczność kliniczną związaną z działaniami farmakologicznymi. Warto również zwrócić uwagę na brak wyraźnych dowodów na skuteczność mieszanek SCh z innymi produktami [8-12].

W wielu krajach określono co prawda wymagania dotyczące kompleksowej analizy farmaceutycznej wszystkich produktów naturalnych, zarówno dostępnych bez recepty, jak i na podstawie jakiegś formy zalecenia lekarskiego, jednak takie dane rzadko

przedstawia się w informacjach o produkcie lub w danych wytwórcy. Wspomniany problem w zakresie składu i czystości farmaceutycznej widać najlepiej na przykładzie badań SCh (a także innych GAG) przeprowadzonych dotychczas. Na przykład w jednym z badań zaobserwowano, że wśród 32 suplementów dostępnych w USA, jedynie pięć zawierało ilość SCh określoną na etykiecie w akceptowanym zakresie zmienności 10%, a w 17 z 32 preparatów ilość SCh wynosiła poniżej 40% ilości siarczanu chondroityny podanej na etykiecie, zgodnie ze standardami Farmakopei Stanów Zjednoczonych (USP) [3]. Ponadto w znacznej liczbie produktów SCh występowały różnice w organizacji strukturalnej substancji, jak też zanieczyszczenia w postaci np. hialuronianu.

Badania wykonane w 2009 roku, których celem był przegląd kontroli jakości SCh w preparatach farmaceutycznych oraz suplementach diety, dostarczyły ważnych informacji na temat składu chemicznego i farmaceutycznego preparatów SCh, zwracając uwagę na następujące kwestie kluczowe:

1. preparaty SCh pochodzą często z różnych źródeł (bydła, świń, drobiu, rekina lub nawet alg i grzybów), jak też mogą zawierać różne składniki biochemiczne jako GAG, z których każdy wykazuje własne właściwości fizykochemiczne.
2. wiele preparatów SCh dostępnych bez recepty lub stosowanych w badaniach klinicznych, nie zawiera deklarowanej lub wystarczającej ilości SCh. W niektórych przypadkach mogą występować niewielkie ilości kwasu hialuronowego lub innych składników.
3. istnieje zapotrzebowanie na standaryzowane preparaty SCh. Obecnie produkcję siarczanu chondroityny wg standardów Farmakopei Europejskiej, spełniających wszystkie certyfikaty CEP, prowadzi firma Rovapharm (Argentyna) i Bioiberica (Hiszpania) [13], lecz niewiele preparatów SCh, które były już dostępne w handlu w przeszłości, zostało poddanych odpowiedniej standaryzacji [2,3,7]. Stosowanie niestandaryzowanych preparatów SCh w badaniach klinicznych często może wpływać, jak również pozwala wyjaśnić, skąd mogły występować także negatywne oceny ich skuteczności oraz dlaczego ocena dokonywana przez instytucje takie jak amerykański Urząd ds. Żywności i Leków lub liczne prace przeglądowe, prowadziły do wniosków, że dowody na skuteczność tych preparatów nie są w pełni wiarygodne. Obecnie sytuacja uległa zmianie. Dostępność preparatów o określonej jakości, których właściwości farmakokinetyczne i farmakologiczne zostały poddane szczegółowej ocenie, umożliwiła przeprowadzenie badań klinicznych, które wykazały, że SCh może rzeczywiście oferować korzyści w ChZS.

Do niedawna jednak korzyści kliniczne nie były w pełni jasne i przekonywające.

Szczególnie w ostatnim dwudziestolecu siarczan chondroityny budził duże zainteresowanie jako środek biologiczny przeznaczony do stosowania w celu łagodzenia bólu i pozostałych destrukcyjnych objawów stawowych towarzyszących ChZS.

Już w latach 80-tych i 90-tych ubiegłego wieku wykonano wiele badań naukowych, których wyniki, w sposób bardziej lub mniej przekonywający (statystycznie istotny), potwierdzały skuteczność preparatów doustnych zawierających glukozaminę i chondroitynę w leczeniu ChZS. Należy jednak podkreślić, że metodyka tych badań nie zawsze była przeprowadzona z należytą dokładnością, ponieważ, poza „zarzutami” przedstawionymi powyżej, badane grupy chorych były często zbyt małe, oceniany okres leczenia krótki, a różnorodność badanych chorych pod względem stanu klinicznego (lokalizacja, nasilenie dolegliwości bólowych itp.) dodatkowo nasuwały wątpliwości odnośnie do interpretacji uzyskanych wyników [8-12].

Na początku XXI wieku przeprowadzono kolejne liczne badania, z których na szczególną uwagę zasługują tzw. metaanalizy, wykonane z zastosowaniem określonej metodologii badań, na dużej liczbie pacjentów lub dokonujące łącznego zestawienia i porównania kilkunastu do kilkudziesięciu badań opublikowanych przez różnych autorów, z różnych ośrodków i krajów na świecie. Metaanaliza Mc Alindona i wsp. z 2000 roku obejmowała badanie skuteczności terapeutycznej chondroityny i glukozaminy w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowego i biodrowego. Łączna ocena objęła ponad 1700 chorych z 15 badań przeprowadzonych zgodnie z procedurą badawczą Evidence Base Medicine (badania randomizowane, z zastosowaniem grupy placebo, z podwójnie ślełą próbą, trwające minimum 4 tygodnie). Oceniano wielkość efektu klinicznego (różnica pomiędzy grupami badaną, kontrolną i placebo) pod względem nasilenia dolegliwości bólowych. Uzyskane wyniki dla poszczególnych substancji czynnych użytych w badaniu, wykazały różnicę skuteczności terapeutycznej pomiędzy glukozaminą (0,2 wg skali Cohena) a chondroityną (0,8 – oznaczający, wg skali Cohena, istotnie wyższy efekt kliniczny). Cytowana metaanaliza wykazała znaczącą przewagę chondroityny nad glukozaminą w leczeniu wybranych objawów ChZS [14]. Inne badania przeprowadzone w ostatnich latach potwierdziły zasadność stosowania i większą skuteczność siarczanu chondroityny w leczeniu ChZS. Podkreślono także, że preparaty zawierające ten składnik powinny być stosowane w leczeniu uzupełniającym ChZS w przypadku głębokich patolo-

gii molekularnej chrząstki stawowej, wpływając pozytywnie na zmniejszenie zaburzeń równowagi pomiędzy procesami syntezy i degradacji tkanki chrzęstnej.

Ponieważ większość opublikowanych badań naukowych i klinicznych dotyczy ChZS zlokalizowanej w 2 największych stawach, tj. biodrowego i kolanowego, warto przytoczyć opublikowane w 2011 roku badania wpływu SCh na dolegliwości związane z chorobą zwyrodnieniową stawów ręki [15]. Z uwagi na fakt, że częstość występowania choroby zwyrodnieniowej stawów ręki (ChZSR) jest znacząca (w populacji chorych osób dorosłych wynosi 20-30%, a u pacjentów po 60 roku życia występuje u ponad 50%), warto przytoczyć badanie oceniające wpływ siarczanu chondroityny na dolegliwości bólowe i poprawę sprawności ręki, w którym dokonano także oceny potencjalnego wystąpienia objawów ubocznych. Badanie przeprowadzono w formule z podwójnie ślepą próbą, z zastosowaniem precyzyjnych kryteriów kwalifikacyjnych i wykluczających. Chorych przydzielono losowo do 2 grup, w których przez 6 miesięcy podawano odpowiednio: gr. I (80 badanych) siarczan chondroityny po 800mg 1x dziennie i gr. II (82 badanych) placebo. W trakcie prowadzenia badania chorzy nie przyjmowali niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), a także nie stosowali zabiegów fizjoterapeutycznych. Po upływie 6 miesięcy, w grupie I (siarczan chondroityny) w porównaniu z grupą II (placebo) zaobserwowano zmniejszenie natężenia bólu ocenianego w skali VAS (średnia różnica 8,7 mm), poprawę sprawności ręki ocenionej w skali FIHOA (średnia różnica 2,14 pkt), skrócenie porannej sztywności (średnia różnica 5,1 min) i większy odsetek chorych ze znaczną lub niewielką poprawą w ogólnej ocenie lekarza (44% vs 34%), podobne (w obu grupach) zwiększenie siły uścisku ręki i częstość jakichkolwiek skutków niepożądanych (42,5 vs 41,5%), poważnych skutków niepożądanych (2,5% vs 2,4%) i odstawienia leku z powodu skutków niepożądanych (4% vs 10%) oraz niepożądanych zdarzeń związanych z przyjmowanym lekiem (19,4 vs 26,8%)[15].

W celu oceny wpływu leczenia SCh na objętość chrząstki stawowej, przeprowadzono i opublikowano dwa ciekawe i obiektywne (potwierdzone badaniem rezonansu magnetycznego, MRI) wyniki badań w odniesieniu do stawów kolanowych objętych chorobą. Badania były randomizowane metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowane placebo. Wildi i wsp. opublikowali w 2011 roku badanie, którego celem była ocena wpływu SCh na utratę objętości chrząstki, zmiany warstwy podchrzęstnej kości, a także zapalenie błony maziowej u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego [16]. 69 pacjentów z obja-

wami klinicznymi choroby zwyrodnieniowej stawów i zapalenia błony maziowej zrandomizowano do grup otrzymujących SCh w dawce 800 mg lub placebo raz na dobę przez 6 miesięcy, a następnie leczenie prowadzono metodą otwartej próby przez 6 miesięcy, podczas którego pacjenci z obu grup otrzymywali SCh w dawce 800 mg 1 raz na dobę. Objętość chrząstki oraz zmiany warstwy podchrzęstnej oceniano za pomocą techniki MRI podczas oceny wyjściowej oraz po 6 i 12 miesiącach. Grubość błony maziowej oceniano podczas oceny wyjściowej oraz po 6 miesiącach. W grupie SCh zaobserwowano istotnie mniejszą utratę objętości chrząstki niż w grupie placebo już po 6 miesiącach w całym kolanie ($p = 0,030$), kompartmentcie bocznym ($p = 0,015$) i plateau kości piszczelowej ($p = 0,002$), przy czym istotność tych zmian utrzymywała się po 12 miesiącach. W grupie SCh zaobserwowano istotnie niższe wyniki dotyczące zmian w warstwie podchrzęstnej po 12 miesiącach w kompartmentcie bocznym ($p = 0,035$) oraz w kłykcii bocznej kości udowej ($p = 0,044$). Objawy choroby były podobne pomiędzy obiema grupami. Obserwacje te sugerują ochronny wpływ SCh na struktury stawu, jak też dostarczają nowych informacji uzyskanych w warunkach *in vivo* na temat mechanizmu działania tego leku w ChZS stawu kolanowego [16].

Podobne wyniki uzyskali w 2012 roku Railhac i wsp., którzy potwierdzili, w ocenie z użyciem rezonansu magnetycznego, istotne statystycznie różnice w zakresie zmiany całkowitej objętości chrząstki stawu kolanowego pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących SCh (500 mg 2 x dobę) a grupą placebo. Badanie trwało 12 miesięcy. Po tym okresie w grupie badanej (przyjmującej SCh) wykazano zwiększenie całkowitej objętości chrząstki (do + 180 mm³), a w tym samym okresie spadek (do - 46 mm³) w grupie przyjmującej placebo. Wyniki potwierdzone obiektywnym badaniem MRI korelowały z redukcją objawów klinicznych towarzyszących ChZS występujących u chorych przyjmujących SCh (zmniejszenie dolegliwości bólowych, mniejszy odsetek pacjentów z obrzękiem stawów, mniejsza grubość błony maziowej) [17].

W podsumowaniu badań opublikowanych w ostatnim okresie dotyczących zasadności stosowania siarczanu chondroityny w leczeniu ChZS, należy przytoczyć dwa najnowsze, tj. opublikowany w 2014 roku artykuł, w którym zaproponowano algorytm postępowania w ChZS w Europie i na świecie [18], a także przegląd Cochrane Library opublikowany w 2015 roku [19], będący obszerną metaanalizą obejmującą kilkadziesiąt przeglądowych badań dotyczących opisywanej tematyki.

Celem pierwszego badania było opracowanie zalecanego algorytmu leczenia, który byłby łatwiejszy

w interpretacji dla lekarza ordynującego terapię, byłby oparty na dostępnych dowodach i miałby zastosowanie w Europie i na całym świecie. Posłużono się stawem kolanowym jako modelem ChZS. Europejskie Towarzystwo Klinicznych i Ekonomicznych Aspektów Osteoporozy i Choroby Zwyrodnieniowej Stawów (ESCEO) utworzyło międzynarodową grupę roboczą składającą się z 13 członków, w tym z 11 reumatologów (8 z Europy, 2 z USA i 1 z Kanady), 1 epidemiologa klinicznego i 1 naukowca klinicznego – wszystkie te osoby miały doświadczenie w prowadzeniu i analizowaniu badań klinicznych oraz interpretowaniu ich wyników pod kątem ChZS.

Algorytm postępowania zaproponowany przez ESCEO obejmuje wszystkie najważniejsze etapy leczenia ChZS – w tym udostępnienie informacji i edukację pacjenta, redukcję masy ciała, propozycję określonych ćwiczeń fizycznych (jako postępowanie niefarmakologiczne). Kolejnym etapem jest leczenie podstawowe, które obejmuje niefarmakologiczne formy leczenia – w tym zabiegi fizjoterapeutyczne i fizyko-terapeutyczne, zachowawcze postępowanie ortopedyczne (korekcja wad postawy, wkładki ortopedyczne, stabilizatory, taping itp.).

Równocześnie należy rozpocząć etap farmakologicznego leczenia podstawowego, którego celem jest wdrożenie terapii prowadzącej do zredukowania objawów bólowych. Powołana grupa robocza ESCEO rekomenduje podejście terapeutyczne polegające na długotrwałym stosowaniu wolnodziałających leków objawowych SYSADOA (SCh lub siarczan glukozaminy przyjmowane w formie leku wydawanego na receptę), z paracetamolem (lub innymi NLPZ) zarezerwowanym do krótkotrwałego, doraźnego leczenia przeciwbólowego. W zaleceniach ESCEO podkreśla się że leki zawierające siarczan chondroityny i glukozaminy są bezpieczne, w przypadku których częstość występowania działań niepożądanych nie różni się od placebo, co dodatkowo potwierdza ich potencjalną rolę w długotrwałym leczeniu.

Należy w tym miejscu podkreślić, że oczekiwana skuteczność terapeutyczna opisanych preparatów farmaceutycznych jest w dużym stopniu uzależniona od długości ich stosowania. Badania farmakokinetyczne pokazują, że chociaż wchłanianie SCh po podaniu doustnym zachodzi stosunkowo szybko, to jednak jego biodostępność, procesy kumulacji produktów depolimeryzacji wykrywane po wchłanianiu preparatu, jak również stężenie SCh w stawach docelowych wymaga zazwyczaj długiego okresu podawania [18].

Wymieniona powyżej metaanaliza zatytułowana Chondroitin for osteoarthritis [19] jest, jak dotąd, najbardziej wiarygodnym i obszernym (ponad 300

stron) badaniem opartym na przeglądzie i szczegółowej ocenie 43 opublikowanych randomizowanych badań przeprowadzonych metodą kontrolowaną placebo, analizujących korzyści, jak i bezpieczeństwo stosowania SCh w leczeniu ChZS. Autorzy korzystali z artykułów dostępnych w siedmiu międzynarodowych bazach bibliograficznych.

W 43 uwzględnionych publikacjach badania objęły w sumie 4 962 uczestników otrzymujących SCh, a 4 148 badanych otrzymało placebo. Większość badań dotyczyła choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego, w części stawu biodrowego i ręki. Okres badań obejmował przedział od 1 miesiąca do 3 lat. W większości publikacji dokonano również porównania skuteczności terapeutycznej i oceniono objawy niepożądane względem innych preparatów stosowanych w leczeniu ChZS (m. in. NLPZ, glukozamina, inne leki p/bólowe np. opioidy, preparaty ziołowe). Z uwagi na objętość omawianej metaanalizy, autorzy niniejszej publikacji nie są w stanie odnieść się do niej szczegółowo – zachęcając Czytelnika do wnikliwego zapoznania się z jej treścią. Krótkie wnioski wynikające z opracowania potwierdzają skuteczność terapeutyczną chondroityny w zakresie działania p/bólowego, nieznacznego wpływu na spowolnienie zwężenia szpary stawowej, poprawy jakości życia chorych i bezpieczeństwa stosowania leku.

Należy w tym miejscu stwierdzić, że inne, opublikowane w ostatnim okresie prace, przekonują o zasadności stosowania glukozaminy i jej pochodnych w chondroprotekcji chrząstki stawowej, jak również podkreślają znacząco większą skuteczność preparatów chondroityny i glukozaminy podawanych w postaci łączonej, jednak na rynku polskim nie są dostępne preparaty w postaci leku zawierającego te dwie substancje.

Na ocenę, zarówno subiektywną, jak również obiektywną, jakości życia pacjentów cierpiących z powodu ChZS wpływają głównie dolegliwości bólowe. Wydaje się więc zasadne zwrócenie uwagi na podsumowującą opinię Międzynarodowego Towarzystwa Badań Bólu (International Association for the Study of Pain, IASP) dotyczącą zasadności stosowania chondroityny i glukozaminy w terapii ChZS. Opinia, oparta na analizie dostępnej literatury, została udostępniona w 2016 roku jako „2016 Global Year Against Pain in the Joints” i przetłumaczona na wiele języków (jest dostępna do pobrania bezpłatnie) [20]. Podkreślono m. in., że stosowane doustnie chondroityna i glukozamina są częściowo resorbowane w przewodzie pokarmowym, ale część wchłoniętej substancji dociera do stawów. Poddano jednak w wątpliwość wiarygodność niektórych badań (małe grupy pacjentów, niska jakość pod względem metodologicznym itp.), szczególnie opublikowanych do 2000 roku. Za

w pełni wiarygodne uznano wyniki badań opublikowanych w ostatnim okresie, przeprowadzonych zgodnie z EBM – w tym m.in. metaanaliza z 2010 roku, w której dokonano oceny 10 dużych badań klinicznych przeprowadzonych na znacznej grupie 3803 pacjentów [21], a także opublikowane w 2015 roku badania o nazwie LEGS [22]. Na podstawie wyników analizowanych badań wysunięto następujące wnioski: przy zastosowaniu w terapii siarczanu chondroityny i siarczanu glukozaminy w opcji pojedynczej, jak również w formie łącznej obu preparatów, nie wykazano pod względem klinicznym istotnej statystycznie różnicy – zarówno w ocenie bólu, jak również różnic w zakresie szerokości szpary stawowej (badanie RTG). Podkreślono także, że wyniki metaanalizy sieciowej nie wykazały zastrzeżeń odnośnie do bezpieczeństwa stosowanych suplementów, aczkolwiek ze względu na niedobór pełnych informacji, jak również szerokie przedziały ufności (95% wartości szacunkowych), dowody w tym zakresie są niejednoznaczne. Podkreślono również, że niezależne badania kliniczne wykazały znacząco słabszy efekt odnośnie do skuteczności terapeutycznej badanych pacjentów niż badania finansowane komercyjnie i wręcz zasugerowano, że instytucje ochrony zdrowia i ubezpieczyciele nie powinni pokrywać kosztów leczenia tymi preparatami [20]. W tym miejscu warto podkreślić, że chociaż większość najnowszych badań, na które powołuje się IASP w swojej analizie, została przeprowadzona bez zastrzeżeń pod względem metodologicznym, uważnemu badaczowi i naukowcowi nasuwa się wątpliwość związana z bezkrytycznym przyjęciem końcowych wniosków. W większości spośród zaakceptowanych i analizowanych publikacji, ich autorzy nie wykazali jednoznacznie i precyzyjnie czy korzystali w badaniach z wystandaryzowanych preparatów siarczanu chondroityny lub wręcz informowali, że stosowali suplementy diety.

Podkreślenia wymaga istotny fakt, że od kilku lat jest już dostępny (także w Polsce) wystandaryzowany preparat siarczanu chondroityny, który charakteryzuje się określoną farmakokinetyką (zawiera frakcje CS4 i CS 6, których farmakokinetyka jest poznana) i farmakodynamiką, określonymi parametrami biodostępności i wchłaniania przez organizm, jak również źródłem pochodzenia i konkretnym procesem technologicznym prowadzącym do uzyskania substancji o określonej budowie chemicznej. Ta sytuacja pozwala i upoważnia badaczy do postawienia konkretnych wniosków, które zostaną oparte na w pełni wiarygodnych i przekonujących wynikach badań. Warto również podkreślić, że użycie w procesie badawczym standaryzowanej postaci SCh pozwala naukowcom na zminimalizowanie błędów wynikających z zastosowania

preparatów, które mogą zawierać postaci SCh nie tylko wątpliwej jakości, ale także ilości badanej substancji, która nie zawsze jest zgodna z deklarowanym przez producenta składem, a często zdarza się, że jest celowo zaniżana (niezgodna ze składem podanym na opakowaniu) przez firmę produkującą dany suplement diety [2,3,7].

Oczywiście nieuprawnione jest traktowanie wszystkich suplementów diety posiadających w swoim składzie SCh jako preparaty pozbawione działania profilaktycznego i osłonowego w rozwoju ChZS, aczkolwiek, w sytuacji znacznego ich rozpowszechnienia i nieograniczonej dostępności na całym świecie, należy rozważnie typować i wybierać preparaty wyprodukowane i dystrybuowane przez uznanych producentów.

W podsumowaniu niniejszego opracowania, obejmującego treść ujętą w tytule, należy podkreślić, że treść publikacji oparta została w całości na przeglądzie i szczegółowej analizie wyników wielu badań naukowych opublikowanych w literaturze światowej w okresie ostatnich 20 lat. Prześlędzono i usystematyzowano rozwój wiedzy naukowej i doświadczeń klinicznych związanych z zastosowaniem chondroityny w kompleksowym leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów, jak również podjęto próbę oceny skuteczności terapeutycznej preparatów zawierających w swoim składzie tę substancję (zazwyczaj występującą w postaci siarczanu chondroityny, SCh). Dokonano również oceny jakości i wiarygodności uzyskanych wyników – biorąc pod uwagę zastosowanie określonej, niekiedy bardzo różnej metodologii badań, która w części przypadków okazała się niezgodna z wymogami EBM, przygotowana i przeprowadzona bez uwzględnienia obowiązujących standardów procedur badawczych (m. in. randomizacja badań, podwójnie ślepa próba z uwzględnieniem placebo, zbyt mała liczba badanych osób, użycie w badaniu niestandaryzowanej substancji), co podważało wiarygodność uzyskanych wyników pod względem istotności statystycznej. Ten problem dotyczy nie tylko badań „najstarszych”. Także niektóre publikacje, które pojawiły się w ostatnim okresie, często nie spełniają wymienionych powyżej standardów i wymagań stawianych rzetelnej pracy naukowo-badawczej.

Poziom aktualnej wiedzy i praktyki klinicznej, jak również zaprezentowane powyżej uwarunkowania praktyczne, pozwalają już sformułować w pełni wiarygodną odpowiedź na pytanie: czy różne postaci SCh wykorzystywane w suplementach diety charakteryzują się taką samą jakością jak w przypadku farmaceutycznego SCh i są w stanie zapewnić działania biologiczne i farmakologiczne porównywalne z SCh w postaci preparatów klasy farmaceutycznej (czyli leków)? Odpowiedź wydaje się jednoznaczna w swoim

wymiarze – leki, w odróżnieniu od suplementów diety, posiadają badania dostępności farmaceutycznej i biologicznej, biorównoważności, skuteczności klinicznej, a także niezbędne badania toksykologiczne. Ponadto proces rejestracji i wprowadzenia do obrotu

leku jest szczegółowy, długotrwały i kosztowny, w odróżnieniu od suplementu diety, którego procedura rejestracyjna jest uproszczona i nieobciążona znacznymi kosztami finansowymi.

PIŚMIENNICTWO

1. Kloska A, Tyłki-Szymańska A, Węgrzyn G. Mucopolysaccharidoses – biochemical mechanisms of diseases and therapeutic possibilities *Postępy Biochemii* 2011; 57(2): 133-47.
2. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relations to their therapeutic activity. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2009; 61: 1271-80.
3. Rainsford KD. Importance of pharmaceutical composition and evidence from clinical trials and pharmacological studies in determining effectiveness of chondroitin sulphate and other glycosaminoglycans: a critique. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2009; 61: 1263-70.
4. Yamada S, Sugahara K. Potential therapeutic application of chondroitin sulfate/dermatan sulfate. *Curr Drug Discov Technol* 2008; 5: 289-301.
5. Juni P, Reichenbach S, Dieppe P. Osteoarthritis: rational approach to treating the individual. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20(4): 721-40.
6. Volpi N, Maccari F. Quantitative and qualitative evaluation of chondroitin sulfate in dietary supplements. *Food Anal Meth* 2008; 1: 195-204.
7. Volpi N, Maccari F. Two analytical approaches to the evaluation of chondroitin sulfate in European food supplements. *Separation Sci* 2009; 1: 22-8.
8. Faissner A, et al. Isolation of a neural chondroitin sulfate proteoglycan with neurite outgrowth promoting properties. *J Cell Biol* 1994; 126: 783-99.
9. Clement AM, et al. The DSD-1 carbohydrate epitope depends on sulfation, correlates with chondroitin sulfate D motifs, and is sufficient to promote neurite outgrowth. *J. Biol Chem* 1998; 273: 28444-53.
10. Nadanaka S, et al. Characteristic hexasaccharide sequences in octasaccharides derived from shark cartilage chondroitin sulfate D with a neurite outgrowth promoting activity. *J. Biol Chem* 1998; 273: 3296-307.
11. Rachmilewitz J, Tykocinski ML. Differential effects of chondroitin sulfates A and B on monocyte and B-cell activation: evidence for B-cell activation via a CD44-dependent pathway. *Blood* 1998; 92: 223-9.
12. Sakai T, et al. Importance of GlcUA β 1-3GalNAc (4S, 6S) in chondroitin sulfate E for t-PA- and u-PA-mediated gluplasmigen activation. *Thromb Res* 2000; 100: 557-65.
13. www.bioiberica.com/
14. McAlindon TE, et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000; 283(11): 1469-75.
15. Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gasco D, et al. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2011; 63: 3383-91.
16. Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI 2011; 10.1136/ard.2010.140848.
17. Railhac JJ, Zaim M, Saurel AS, Vial J, Fournie B. Wpływ 12-miesięcznego leczenia siarczanem chondroityny na objętości chrząstki u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego: randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie pilotażowe z zastosowaniem RM. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 1347-57.
18. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2014; 44: 253-63.
19. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 1: Art. No.: CD005614.
20. Jüni P. Alternatywne metody leczenia w osteoartrozie: Fakty i dowody na temat zastosowania glukozaminy i chondroityny. *International Associatio for the Study of Pain. FACT SHEET* 2016; 8. www.iasp-pain.org/globalyear
21. Wandel S, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: 4675.
22. Fransen M, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(5): 851-8.

Liczba słów/Word count: 4929

Tabele/Tables: 0

Ryciny/Figures: 0

Piśmiennictwo/References: 22

Adres do korespondencji / Address for correspondence

prof. nadzw. dr hab. Wiesław Tomaszewski

04-036 Warszawa, Al. Stanów Zjednoczonych 72/176

tel./fax: (22) 834-67-72, 601 22-78-99, e-mail: w.tomaszewski@wp.pl

Otrzymano / Received

21.10.2016 r.

Zaakceptowano / Accepted

11.12.2016 r.