

EFECTUL COMBINAȚIEI ORALE DE CLORHIDRAT DE GLUCOZAMINĂ ȘI SULFAT DE CONDRITINĂ ASUPRA SIMPTOMELOR DIN GONARTROZĂ: UN STUDIU RANDOMIZAT, DUBLU ORB, CONTROLAT PLACEBO

Effect of the combination glucosamine hydrochloride and chondroitin sulphate on knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study

Dr. Anna I. Biro¹, Prof. Dr. Lia Georgescu¹, Dr. C. Nedelcu², Dr. C. Marinescu²,
Prof. Dr. H.D. Boloșiu²

¹Universitatea de Medicină și Farmacie, Clinica Reumatologică, Târgu Mureș

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Clinica Reumatologică, Cluj-Napoca

Rezumat

Obiective: Evaluarea eficienței combinației clorhidrat de glucozamină (CG) / sulfat de condroitină (SC) asupra simptomatologiei bolnavilor gonartrozici, administrată în priză unică, la o doză zilnică de 1500mg + 1200mg, timp de 6 luni de zile.

Metode: Nouăzeci și cinci de pacienți din două centre universitare au fost randomizați pentru a primi fie combinația 1500mg CG + 1200mg SC (n=48), fie placebo (n=47). Medicația de salvare a fost paracetamol în doze de până la 3 g pe zi. Principalul rezultat urmărit a fost modificarea durerii pe scala analogă vizuală (SAV). Rezultatele secundare evaluate au fost indexul algo-funcțional Lequesne, subscala WOMAC Likert pentru evaluarea redorii articulare, cât și durata redorii matinale în minute. În plus, s-a evaluat și percepția pacienților/medicului asupra statusului bolii (autoevaluare și evaluare medic). La toți pacienții randomizați s-a făcut analiza intention-to-treat (ITT) iar pentru obiectivul primar și analiza per protocol (PP).

Rezultate: După 6 luni de tratament, durerea s-a modificat la grupul activ cu -34.3 mm (interval de încredere 95%, -40.8 la -26.7) iar la grupul placebo cu -23.3 mm (interval de încredere 95%, -30.9 la -15.7) cu o diferență între grupuri statistic semnificativă de 11,05 mm în favoarea grupului activ (p=0.031). Funcția articulară măsurată conform indexului Lequesne s-a îmbunătățit cu -6.7 puncte la grupul activ față de -4.3 la grupul placebo (p=0.028). Redoarea articulară s-a ameliorat, înregistrându-se diferențe semnificative între grupuri (p=0.008) în favoarea grupului activ. Nu au fost diferențe între grupuri pentru durata redorii matinale (p=0.881). În grupul activ, atât pacienții cât și medicii au considerat mult mai frecvent statusul bolii îmbunătățit, diferențele între grupuri fiind statistic semnificative pentru parametrii autoevaluare (p=0.006) și evaluare medic (p=0.005). Siguranța în administrare a fost bună fără diferențe semnificative între grupuri.

Concluzii: Rezultatele studiului nostru au arătat că administrarea combinației 1500mg CG + 1200mg SC în priză unică, la pacienții gonartrozici, pe o perioadă de 6 luni, ameliorează semnificativ simptomatologia față de tratamentul placebo.

Cuvinte cheie: gonartroză, glucozamină, condroitină

Summary

Objectives: To evaluate the efficacy of the oral combination of glucosamine hydrochloride (GC) 1500mg and chondroitin sulphate (CS) 1200mg administered once a day for a 6 months period on the symptoms in patients with knee osteoarthritis.

Methods: Fifty nine patients with knee osteoarthritis from two centers were randomly assigned to receive either the combination of 1500mg GC + 1200mg CS once a day (n=48), or placebo (n=47). Up to 3 g of paracetamol daily in 500-mg tablets was allowed for rescue analgesia. The primary efficacy outcome measure was the change in VAS (Visual Analogue Scale) pain score after 6 month. Secondary outcomes included the change of the Lequesne algofunctional Index, WOMAC (Western Ontario McMaster University Osteoarthritis Index) stiffness subscale and the duration of morning stiffness. Furthermore, patient's/physician's global assessments of disease status were measured. These outcome measures were assessed using an intent-to-treat analysis (ITT) and for the primary outcome, the per protocol analysis also.

Results: At the end of treatment period, the change of the pain was -34.3 mm (95% confidence interval, -40.8 to -26.7) and -23.3 mm (95% confidence interval, -30.9 to -15.7) in the GC/CS and placebo groups, respectively, resulting in an inter-group difference of 11,05 mm in favour of GC/CS group (p=0.031). The change of the Lequesne's Index was -6.7 points in GC/CS group and -4.3 in placebo group (p=0.028). The knee stiffness improved significantly in the GC/CS group (p=0.008). There were no differences between groups regarding the duration of the morning stiffness (p=0.881). In the GC/CS group both patients and physicians considered the status of the disease improved more often, the difference between groups reaching statistical significance for the patient's p=0.006 and physician's p=0.005 assessment. Safety was good and without differences between groups.

Conclusions: The findings of this study indicate that the oral combination of GC1500mg + CS 1200mg given once a day for a 6 month period is more effective than placebo in treating the symptoms of knee osteoarthritis.

Key words: knee osteoarthritis, glucosamine, chondroitin

Adresă de corespondență:

Dr. Anna I. Biro, Clinica Reumatologică, Spitalul Clinic Judetean Târgu Mureș, Str. Gh. Marinescu, Nr. 50, Târgu Mureș

INTRODUCERE

Glucozamina și condroitina, considerați agenți simptomatici cu acțiune lentă (SYSADOA-Symptomatic Slow Acting Drug for OsteoArthritis), sunt utilizați de mulți ani în tratamentul de fond al bolii artrozice (1). În ghidurile EULAR 2003 privind conduita terapeutică din gonartroză, glucosamina și condroitina sunt clasificate la nivelul 1A, pentru dovezi clinice și la nivelul A de recomandare, acesta din urmă, fiind nivelul maxim pentru o intervenție farmacologică (2, 3). Un beneficiu important care poate fi câștigat prin utilizarea acestor agenți în tratamentul bolii artrozice este reducerea consumului de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și analgice pentru a putea limita efectele adverse produse de către acestea. În relație cu aceste medicamente se întâlnesc reacții minore ale tractului gastrointestinal, dar pot să apară și complicații grave cum ar fi ulcerul peptic cu hemoragie sau perforație, care pot crește semnificativ riscul mortalității. La persoanele în vârstă, în special, care sunt afectate mai frecvent de boala artrozică, riscul pentru complicațiile anterior amintite este crescut (4-6). Mai mult, probabilitatea ca o persoană în vârstă să consume și alte medicamente, cum ar fi anticoagulante sau diuretice, care pot să interacționeze cu AINS, sau să fie afectate și de alte boli cum ar fi hipertensiunea arterială, care poate fi agravată prin utilizarea AINS este foarte mare și, în consecință, și riscurile acestor asocieri nedorite. Riscurile cardiovasculare asociate consumului de AINS au început să fie tot mai bine cunoscute în ultima perioadă, astfel încât AHA (American Heart Association) introduce în anul 2007 avertizări și recomandă utilizarea AINS atât neselective, cât și AINS selective în cele mai mici doze eficiente și pe durate cât mai scurte pentru pacienții cu boli cardiovasculare cunoscute sau cu factori de risc pentru ischemia cardiacă (7).

Numeroase studii clinice randomizate controlate, au fost realizate pentru a cerceta glucosamina și condroitina separat sau în combinație, folosind diverse dozaje sau formulări farmaceutice (8-12). Toate studiile clinice despre care noi avem cunoștință, în care s-a utilizat combinația glucosamină/condroitină au folosit formula 500 mg glucosamină/400mg condroitină administrată de 3 ori pe zi (13-15). De aceea, în acest studiu randomizat, controlat placebo, ne-am propus să investigăm eficacitatea simptomatică a combinației clorhidrat de glucosamină(CG) 1500 mg/ sulfat de condroitină(SC)

1200 mg administrată o dată pe zi la pacienții gonartrozici.

PACIENȚI ȘI METODE

Selecția pacienților

Pacienți gonartrozici din ambulatorul centrelor de investigare, cu vârsta cuprinsă între 40-73 ani, indiferent de sex, au fost incluși în studiu dacă au îndeplinit anumite criterii predefinite. Diagnosticul bolii artrozice s-a stabilit conform criteriilor clinice și radiologice ACR (18). Stadiul bolii s-a stabilit pe baza sistemului radiologic Kellgren & Lawrence (19), care clasifică boala artrozică pe o scală de severitate de la 0 la 4. Design-ul studiului a fost pragmatic, permițând includerea de pacienți cu diferite grade de severitate ale durerii, așa cum se întâlnesc de obicei în practica clinică din ambulatoriu. Au fost excluși pacienții cu gonartroză avansată, severă (Kellgren & Lawrence 4), vârsta mai mare de 75 de ani, alte suferințe reumatologice locale și/sau regionale non-artrozice, antecedente de traumatisme articulare sau intervenții chirurgicale la nivelul articulației genunchiului, boli organice grave (insuficiență hepatică, renală sau cardiacă), diabet zaharat, neoplazii, pacienții cu alterări semnificative ale parametrilor hematologici, tratament corticosteroid sistemic sau intra-articular (3 luni anterior includerii în studiu), tratament cu glicozaminoglicani (glucosamină și/sau condroitină, acid hialuronic) – cu 2 luni anterior includerii în studiu.

Design-ul studiului

Studiul s-a desfășurat în așa fel încât să respecte criteriile pentru un studiu randomizat, dublu orb, controlat placebo, în două centre reumatologice universitare din România (Cluj-Napoca și Târgu-Mureș), între ianuarie 2007 și noiembrie 2008. Studiul a fost aprobat de comisia locală de etică iar participarea a fost voluntară. Fiecare subiect inclus în studiu a semnat anterior înrolării un consimțământ informat.

Intervenție, proceduri de orbire și de randomizare

La pacienții incluși în studiu, intervenția farmacologică s-a administrat dublu-orb: fie 2 tablete filmate cu conținut de 750mg CG și 600mg SC (Yogaflex, Ambrosia Bioscience), în priză unică în timpul mesei, fie placebo, tablete identice vizual

cu produsul de investigat, dar fără substanța activă. Pacienții au fost informați că își pot autoadministra medicația „de salvare” (comprimate de paracetamol 500mg), la nevoie, în doză de cel mult 3g/zi, cu cuantificarea lunară a consumului prin numărarea tabletelor rămase în ambalaj. S-a recomandat pacienților să nu își autoadministreze alte produse care conțin paracetamol sau alte antialgice pe toată durata desfășurării studiului. Medicația „de salvare” nu s-a administrat cu 24h înainte de fiecare evaluare. Pacienții nu au beneficiat de nici o altă intervenție terapeutică pentru gonartroză, exceptând repausul general.

Lista codurilor de randomizare s-a alcătuit prin extragere la întâmplare. Subiecții au fost repartizați într-unul dintre cele două grupuri, randomizat. Mai exact, fiecare investigator a dispus de un număr de flacoane identice vizual și etichetate cu coduri unice de identificare, 50% dintre ele conținând tablete Yogaflex și 50% comprimate placebo, fără a cunoaște însă conținutul acestora sau algoritmul codării lor. Aleator, investigatorii au distribuit pacienților flacoanele pentru autoadministrarea tratamentului. Investigatorii nu au cunoscut așadar tratamentul care urmează să fie administrat subiecților, iar subiecții nu au fost informați asupra grupului în care urmează să fie distribuiți. Evidența și corespondența cu tipul de tratament al unui pacient, respectiv a numărului său de cod nu a fost cunoscută de către investigatori pe întreaga durată a studiului. Acestea au fost arhivate în plicuri securizate păstrate de către investigatorul principal pentru situații de urgență medicală.

Evaluarea rezultatelor

Toți participanții la studiu au fost evaluați pe perioada studiului la 0, 15, 30, 60, 90, 120 și 180 de zile. Pentru evaluarea efectelor clinice s-au folosit următoarele metode validate: scala analogă vizuală împărțită în 100 de trepte (SAV) pentru măsurarea durerii la nivelul genunchiului afectat sau la nivelul genunchiului cel mai afectat la pacienții cu gonartroză bilaterală (20). La 0, 120 și 180 de zile s-au evaluat toți pacienții conform indexului algo-funcțional Lequesne de severitate, un chestionar validat, specific bolii care evaluează: durerea, limitarea funcțională și distanța maximă de deplasare. Cel mai mare scor posibil este de 24 de puncte (21). Pentru evaluarea redorii articulare matinale și după repaus prelungit în cursul zilei,

s-a folosit subscala WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Likert, împărțită în 5 trepte de la 0 la 4, 0 semnificând lipsa redorii iar 4 redoare extremă (22). De asemenea, s-a evaluat și durata redorii matinale în minute. În plus, s-a evaluat și percepția pacienților și a medicilor asupra statusului bolii pe o scală în 5 trepte, 1 reprezentând stare net ameliorată până la 5, stare mult agravată. Pentru siguranța pacientului, au fost monitorizate și reacțiile adverse. Conform protocolului, la 0, 120 și 180 de zile, s-au efectuat examinările de laborator pentru sânge și urină (tablou sanguin complet, funcția renală și hepatică și examenul de urină). Aderența la studiu s-a evaluat prin numărarea tabletelor returnate la fiecare vizită.

Analiza statistică

Datele au fost analizate utilizând programul SPSS.PC versiunea 12 de către Data Design Consulting srl. Caracteristicile stadiului inițial s-au comparat utilizând testul χ^2 pentru variabile ordinale și testul t pentru variabile continue. Analiza eficienței s-a efectuat în primul rând pe populația ITT, alcătuită din toți pacienții randomizați care au avut cel puțin o evaluare după includere, fără înlocuirea datelor lipsă la pacienții care au abandonat studiul, întrucât volumul acestora s-a situat sub 5% din volumul total al datelor eșantionului. Pentru principalul obiectiv urmărit, modificarea durerii pe SAV, am efectuat analiza rezultatelor și la populația PP (per-protocol) reprezentată de toți pacienții care au finalizat studiul conform protocolului, folosind testul t. Toate analizele statistice s-au efectuat pentru un prag al semnificației statistice de 5%. Rezultatele sunt exprimate ca diferență între mediile modificării scorului și interval de încredere 95% între grupuri în stadiul final, cu valorile p din analiza testului t pentru variabile parametrice și testul Mann-Whitney U pentru variabilele neparametrice. Totuși, în scop descriptiv mai ales, evoluția principalelor variabile măsurate sunt prezentate sub formă de medii ale modificărilor scorului SAV, Lequesne pe un grafic în funcție de timp (curba răspunsului în timp) la populația ITT.

REZULTATE

Au fost randomizați 95 de pacienți, dintre care 94 de pacienți au fost incluși în analiza ITT, 46 în

grupul placebo, respectiv 48 în grupul activ (Figura 1). Dintre aceștia, 77 de pacienți (81,91% dintre cei care au fost incluși) au parcurs studiul integral, conform protocolului de la prima până la ultima vizită (populația PP). Toți pacienții au primit imediat după randomizare tratamentul de studiat.

Numărul pacienților care s-au retras din studiu la fiecare vizită, din fiecare grup, este prezentat în Tabelul 1. Au abandonat studiul sau nu s-au mai prezentat la vizite în total 9 pacienți din grupul placebo și 8 pacienți din grupul activ, dar analizând statistic datele obținute, nu s-au înregistrat diferențe semnificative între grupuri pentru rata abandonului ($p=0.717$) sau pentru motivele abandonului ($p=0.606$).

Tabelul 2 prezintă comparativ caracteristicile stadiului inițial ale pacienților din cele două grupuri, activ și placebo. Comparând atât caracteristicile demografice, cât și toate variabilele clinice evaluate în studiu între cele două grupuri la stadiul

Tabelul 1. Numărul pacienților retrași din studiu după fiecare vizită

Momentul	Tratament	
	Placebo (N=46)	Activ (N= 48)
Randomizare	1	2
15 zile	2	2
30 zile	3	3
60 zile	-	1
90 zile	2	-
120 zile	1	-

inițial, s-a constatat că nu au fost diferențe semnificative, confirmându-se astfel eficiența randomizării. Se observă că nu sunt diferențe semnificative între grupuri privind vârsta pacienților ($p=0.312$) și IMC ($p=0.082$). Atât în grupul placebo, cât și în grupul activ au fost incluși pacienți similari în ceea ce privește gravitatea bolii, pentru stadiul Kellgren&Lawrence cât și pentru Indexul Lequesne nu s-au observat diferențe semnificative statistic între grupuri ($p=0.468$). Aceasta s-a confirmat și în scorurile SAV măsurate în stadiul inițial ($p=0.547$ pentru populația ITT și $p=0.870$ la populația PP). Modificarea durerii, conform scorului SAV, la populația ITT după 15, 30, 60, 120 și 180 de zile de tratament este raportată în Figura 2, stânga. Se observă că pe parcursul primelor 4 vizite, deși există diferențe între cele două grupuri privind modificarea scorului SAV, acestea ating limita semnificației statistice ($p<0.05$), începând cu vizita a șasea, menținându-se la acest nivel inclusiv la vizita a șaptea (marcate cu asterix).

Durerea s-a modificat față de stadiul inițial după 6 luni de tratament cu -34.3 mm (interval de încredere 95%, -40.8 la -26.7) la grupul activ și cu -23 mm (interval de încredere 95%, -30.9 la -15.7) la grupul placebo, rezultând o diferență între grupuri statistic semnificativă de 11.05 mm, în favoarea grupului activ ($p=0.031$). Aceeași analiză

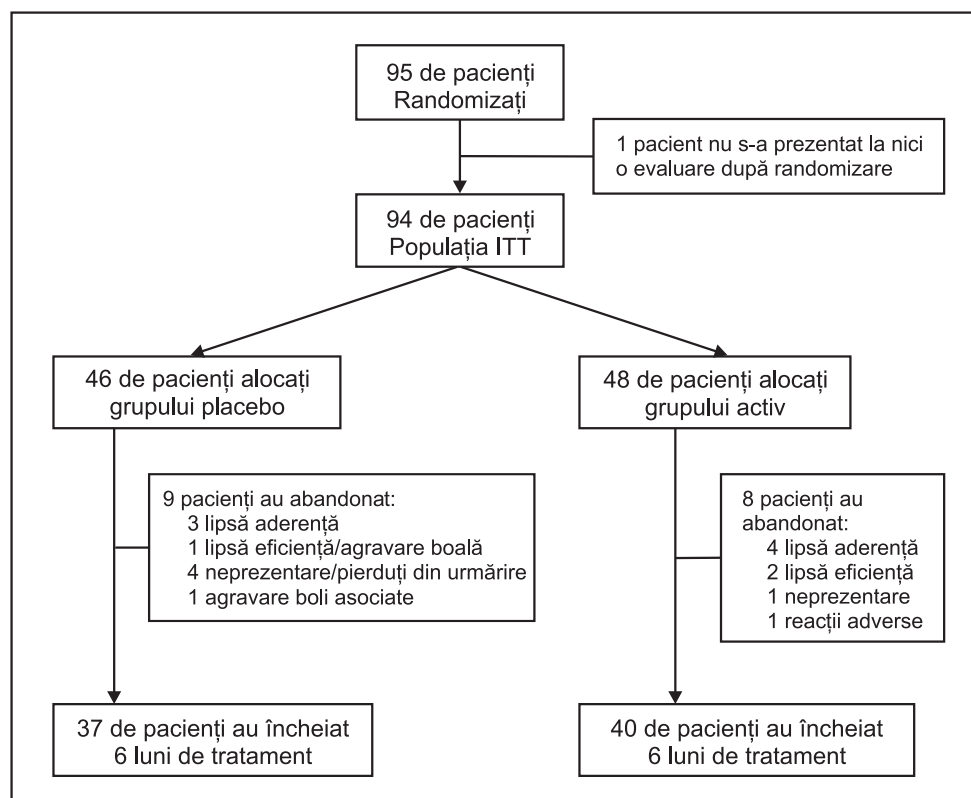


Figura 1. Diagrama repartizării pacienților. ITT=intention-to-treat (intenție de tratament). Grupul activ=combinația CG/SC

Tabelul 2. Caracteristicile demografice și clinice ale populației ITT și per-protocol în stadiul inițial

	Tratament			
	Populația ITT		Populația PP	
	Placebo (n= 46)	Activ (n= 48)	Placebo (n= 37)	Activ (n= 40)
Femei, nr. (%)	42(91)	43(89)	33(89)	35(87)
Vârsta, ani	59.5(7.50)	57.3(7.11)	59.8(7.73)	58.1(6.88)
IMC, kg/m ²	29.5(2.81)	28.0(3.26)	29.24(2.1)	28.14(3.19)
Stadiul Kellgren Lawrence, nr. (%)				
Stadiul 1	1(2.7)	6(12.5)	0(0)	6(15)
Stadiul 2	13(28.2)	13(27.1)	13(35.1)	11(27.5)
Stadiul 3	18(39.1)	13(27.1)	18(48.6)	10(25)
Neevaluat	14(30.4)	15(31.2)	6(16.2)	13(32.5)
Durere, SAV-mm	60.92(16.52)	59.06(13.23)	59.77(16.07)	58.67(13.38)
Index Lequesne	12.47(3.82)	11.96(2.7)	12.17(3.75)	12.03(2.82)
WOMAC redoare	3.71(1.73)	4.18(1.42)	3.48(1.74)	4.22(1.36)
Durata redoare, minute	10.82(12.89)	9.03(6.46)	8.13(7.66)	8.75(5.75)

Datele sunt exprimate ca și medii (deviații standard), cu excepția situațiilor în care se menționează altceva.

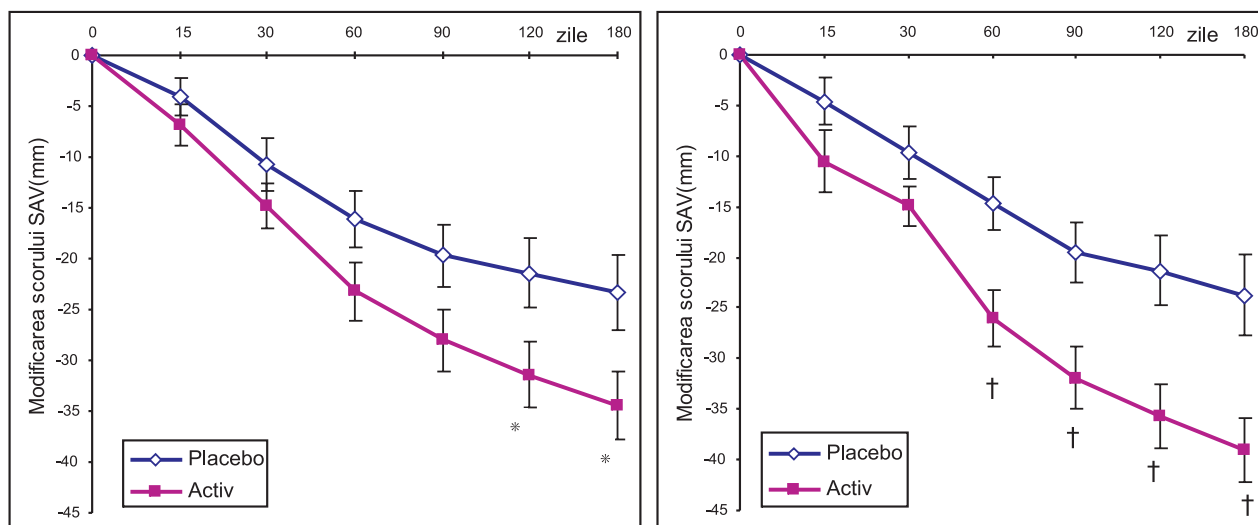


Figura 2. Media modificării scorului SAV față de stadiul inițial la genunchiul afectat în grupul activ și placebo din analiza ITT (stânga) și PP (dreapta). Barele de eroare sunt eroarea standard a mediei, † indică $P \leq 0.01$ versus placebo

a modificării scorului SAV s-a efectuat și la populația PP (Figura 2, dreapta). S-a observat o modificare a durerii în grupul activ față de stadiul inițial de -39.1 mm față de -23.7 mm în grupul placebo, iar diferența între grupuri atinge pragul semnificației statistice încă de la vizita 4, (după două luni

de tratament) ($p=0.003$) care se menține până la finalul studiului, când atinge valoarea de 15.45 mm, în favoarea grupului activ (Tabelul 3).

Datele sunt mediile modificărilor scorurilor (95% interval de încredere) pentru fiecare grup și diferența mediilor dintre grupuri.

Tabelul 3. Mediile modificărilor scorurilor față de stadiul inițial pentru obiectivele primare și secundare la populația ITT

Parametrii	Placebo (n= 46)	Activ (n=48)	Diferență	Valoarea p
Durere (VAS; mm)	-23.32(-30.94 la -15.7)	-34.37(-40.81 la -26.79)	-11.05(-21.07 la -1.01)	0.031
Index Lequesne	-4.3(-6.13 la -2.54)	-6.69(-7.59 la -4.72)	-2.38(-4.51 la -0.26)	0.028
WOMAC redoare (Likert 0-4)	-1.78(-2.98 la -0.78)	-2.97(-3.87 la -1.46)	-1.19(-2.05 la -0.32)	0.008
Durata redoare (min)	-7.5(-11.96 la -3.05)	-7.16(-9.6 la -5.3)	0.34(-4.25 la 4.95)	0.881
Autoevaluare pacient	2.1(1.7 la 2.51)	1.39(1.17 la 1.61)	-	0.006
Evaluare medic	2.02(1.63 la 2.42)	1.33(1.13 la 1.53)	-	0.005

Datele sunt mediile modificărilor scorurilor (95% interval de încredere) pentru fiecare grup și diferența mediilor dintre grupuri.

Modificarea indexului Lequesne după 3 și 6 luni de tratament este raportată în Figura 3. S-a observat în stadiul final o diferență semnificativă între grupuri, astfel modificarea indexului Lequesne a fost de -6.69 de puncte în grupul activ, respectiv de -4.3 de puncte în grupul placebo ($p=0.028$). Rezultate similare s-au observat și pentru celelalte obiective secundare evaluate (Tabelul 3). Redoarea articulară s-a ameliorat, înregistrându-se diferențe semnificative între grupuri ($p=0.008$) în favoarea grupului activ. În schimb, pentru parametrul durată redoare evaluat nu s-a atins semnificația statistică comparativ cu placebo ($p=0.881$). Percepția pacienților privind statusul bolii, așa cum s-a evaluat în studiul nostru pe o scală Likert în 5 trepte, s-a corelat direct cu reducerea scorului durerii. Astfel, în grupul activ, 85% dintre pacienți au considerat starea lor mai bună sau excelentă, față de 64% în grupul placebo. Din punct de vedere statistic, s-a

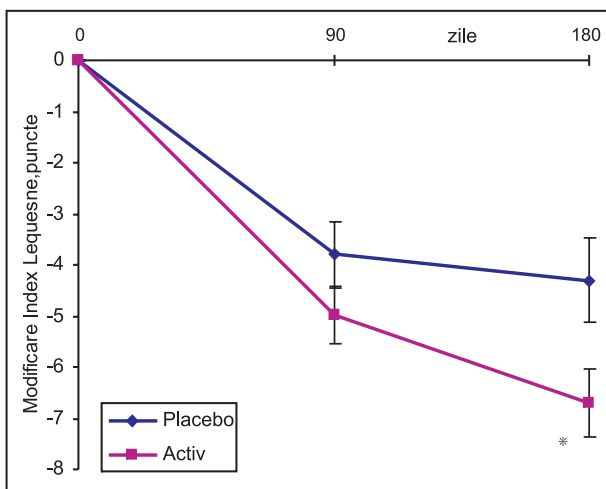


Figura 3. Media modificării Index Lequesne față de stadiul inițial la genunchiul afectat în grupul activ și placebo din analiza ITT. Barele de eroare sunt eroarea standard a mediei. *indică $P \leq 0.05$ versus placebo

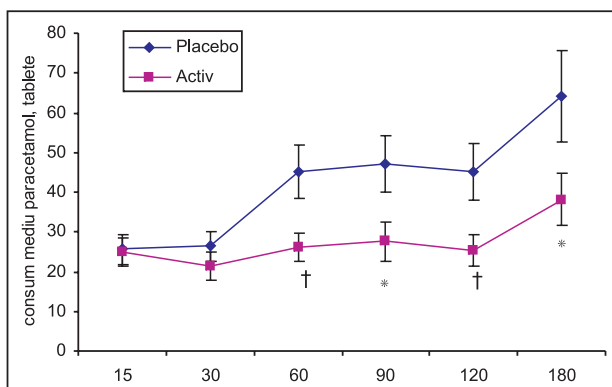


Figura 4. Consumul mediu de paracetamol la fiecare vizită (număr de tablete de paracetamol 500mg). * indică $P \leq 0.05$, † indică $P \leq 0.01$ versus placebo.

observat că există diferențe semnificative între cele două grupuri începând cu vizita 6 ($p < 0.01$) și se păstrează inclusiv pentru vizita 7 ($p < 0.05$). Pe perioada celor 6 luni de urmărire, nevoia pentru medicația de salvare a celor două grupuri a fost diferită (Figura 4). Consumul mediu de paracetamol (număr tablete paracetamol consumate în perioadele dintre vizitele de evaluare) este semnificativ mai mic la grupul activ începând de la vizita 3. Reacțiile adverse au avut o semnificație clinică minoră, raportate la 2 pacienți din grupul activ și la 3 pacienți din grupul placebo. Astfel, în grupul activ un pacient a avut o ușoară balonare care nu a putut fi clar confirmată drept efect al tratamentului, fiind considerată de medic de origine psihogenă iar un alt pacient a raportat parestezii la nivelul membrilor care au necesitat întreruperea tratamentului. În grupul placebo, un pacient a raportat dureri ușoare în hipocondrul drept și alții doi infecție urinară respectiv vaginală, fără legătură cu tratamentul administrat și care nu au necesitat întreruperea tratamentului. Pentru întregul eșantion studiat nu au fost diferențe semnificative între loturi privind siguranța tratamentului, toleranța fiind similară la ambele loturi. Pentru siguranța pacienților, s-au efectuat și examinări de laborator de rutină. Acestea nu au suferit modificări cu semnificație clinică pe toată perioada evaluată. Am analizat în particular datele obținute pentru nivelul glicemiei și s-a observat că la nici una dintre vizitele la care s-a măsurat glicemia pacienților (1, 5 și 7) nu s-au înregistrat diferențe semnificative ale acestora între cele două grupuri.

DISCUȚII

Față de studiile anterioare privind eficiența clinică a combinației CG 500 mg + 400 mg SC, administrată de 3 ori pe zi, acest studiu este diferit, deoarece doza de 1500 mg CG + 1200mg SC s-a administrat o dată pe zi (15, 23). Am căutat în literatura de specialitate date referitoare la farmacocinetica și biodisponibilitatea glucozaminei și a condroitinei și am observat că există numeroase studii atât la animale, cât și la oameni sănătoși sau artrozici, cu cei doi agenți administrați separat sau în combinație, utilizând diverse forme și formulări farmaceutice (24-28). Cu toate acestea, subiectul este încă controversat, mai ales din cauza faptului că s-au utilizat formulări farmaceutice diferite, dar și pentru că aceste molecule, fiind de origine biologică, este mai dificilă cuantificarea lor în li-

chidele biologice și diferențierea lor față de moleculele produse endogen. În ceea ce privește farmacocinetica glucozaminei, indiferent care este sarea de glucozamină studiată (sulfat sau clorhidrat), în toate studiile s-a stabilit că există o concentrație plasmatică care crește proporțional cu doza administrată și că la majoritate persoanelor, după administrarea orală a unei doze, concentrația plasmatică de glucozamină atinge valoarea maximă (C_{max}) după 2 ore (T_{max}) și scade la valoarea sa bazală la 8 ore de la ingestie. În cazul combinației glucozamină/condroitină, s-a observat un al doilea vârf de concentrație (mai puțin de jumătate din C_{max}) care apare la 18 h, probabil din cauza re-pasajului enterohepatic (24). Biodisponibilitatea medie a glucozaminei este de 12%, iar condroitina, având o moleculă cu greutate moleculară mare, are o biodisponibilitate mai redusă de 5% după o singură doză (25). Condroitina are o cinetică de ordinul 1 până la doze de 3000 mg iar din fracția absorbită, 10% se găsește în plasmă sub formă nemodificată și 90% sub formă de derivați depolimerizați, dimeri și trimeri, cu greutate moleculară mai mică. Intens dezbătut în literatură este și nivelul plasmatic eficient, știut fiind faptul că mecanismele de acțiune puse în evidență, depind de anumite concentrații minime la nivelul organului țintă, concentrații care la rândul lor sunt în concordanță cu nivelele plasmatică (29). Datorită acestui comportament farmacocinetic, am considerat că prin administrarea dozei cotidiene în priză unică vom obține vârfuri de concentrație serică superioare, necesare atingerii pragului farmacologic eficient, iar din punct de vedere clinic, am considerat că vom obține o complianță mai mare, știut fiind faptul că administrarea o dată pe zi este mai bine acceptată de către pacienți, mai ales în cazul tratamentelor pe termen lung, specifice bolilor cronice. Inițial, s-a postulat că administrând concomitent glucozamina și condroitina, se obține un efect sinergic și nu aditiv. Această teorie a fost confirmată recent într-un studiu efectuat de Institutul Național de Sănătate din SUA, (15) în care analiza exploratorie la subgrupul de pacienți cu durere moderată și severă, a dovedit că numai combinația a fost semnificativ mai eficientă față de placebo. Rezultatele studiului nostru au demonstrat că administrarea combinației CG 1500 mg + SC 1200 mg în priză unică, pe o perioadă de 6 luni, la pacienții gonartrozici, ameliorează semnificativ simptomatologia față de tratamentul placebo. La grupul care a

primit combinația CG/SC, modificarea scorului SAV pentru durere după 6 luni a înregistrat în medie o reducere de peste 50% față de stadiul inițial, iar la pacienții care au parcurs întreg protocolul studiului, (populația PP) gradul de ameliorare a durerii a fost și mai mare, în medie de 65%. O reducere absolută a scorului SAV de 40 mm pe o scală de 100mm, obținută în grupul CG/SC, este considerată și clinic semnificativă (30). Aceste rezultate sunt în concordanță atât cu observațiile din practica clinică, cât și cu rezultatele altor studii (23,31). Am observat un răspuns placebo comun altor studii, durerea măsurată pe SAV s-a redus cu 36% față de stadiul inițial. Numeroase studii clinice publicate au demonstrat că răspunsul placebo este important și obișnuit la gonartrozici, mai ales pentru rezultate subiective cum ar fi durerea, redoarea sau funcția, autoevaluate de către pacienți (15,16, 32,33). Cauze posibile ale răspunsului placebo observat, sunt considerate atât remisia naturală sau regresia spre medie a bolii, cât și atenția, interesul arătat de investigatori, precum și așteptările pacienților privind eficiența tratamentului (32). În primele două luni de tratament, vizitele de evaluare s-au efectuat mai frecvent, (4 vizite) cu intenția de a surprinde momentul în care apare răspunsul terapeutic. Analizând rezultatele din această perioadă, se observă că încă de la două săptămâni, cele două grupuri răspund favorabil, dar fără a se constata diferențe semnificative între ele, răspuns pe care-l putem atribui în primul rând efectului placebo. De asemenea, putem presupune că acest răspuns inițial s-ar putea datora parțial și efectului medicației de salvare. Pe de altă parte, cu toate că nu am stabilit ca obiectiv principal al acestui studiu, am observat o scădere a consumului de paracetamol în grupul la care s-a administrat combinația CG/SC, începând din a doua lună de tratament. Acest rezultat este diferit față de unele studii care au constatat că tratamentul numai cu glucozamină nu a redus semnificativ consumul de antialgice și ne oferă informații noi despre acest subiect încă controversat, respectiv influența tratamentului cu glucozamină și/sau condroitină asupra consumului de AINS/antialgice. Considerând importanța subiectului, această observație merită să fie evaluată în studii viitoare pentru a arăta dacă cei doi agenți în combinație au un efect diferit față de administrarea lor separat. Ambele grupuri au tolerat foarte bine tratamentul.

CONCLUZII

Efectul combinației CG 1500mg/SC 1200mg asupra durerii și funcției articulare la pacienții gonartrozici obținut în acest studiu, a fost semnificativ mai bun față de placebo. Pentru cinci variabile subiective diferite evaluate în studiul nostru, s-au obținut grade mai mari de ameliorare la grupul activ față de grupul placebo. Cea mai importantă limitare a studiului nostru a fost numărul

relativ mic de pacienți incluși care ar putea fi o sursă posibilă de eroare. Cu toate acestea, considerăm că sunt necesare studii viitoare pentru a confirma eficiența combinației 1500mg CG + 1200mg SC, administrată o singură dată pe zi, pe un număr mai mare de pacienți și cu metode diferite, care să includă și metode obiective de evaluare.

BIBLIOGRAFIE

1. **Drug info** – Medline Plus – U.S. National Library of Medicine – National Institute of Health
2. **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
3. **Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G et al** – OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines, *Osteoarthr Cartil* 2008, 16: 137-162
4. **Morreale P, Manopulo R, Galati M et al** – Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulphate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis, *J Rheumatol* 1996, 23: 1385-1391
5. **Muller-Fassbender H, Bach GL, Haase W et al** – Glucosamine sulphate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee, *Osteoarthr Cartil* 1994, 2: 61-69
6. **Lopes Vaz A** – Double blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulphate in the management of osteoarthritis of the knee in outpatients, *Curr Med Res* 1982, 8: 145-149
7. **Antman EM, Bennett JS, Daugherty A et al** – Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. An update for clinicians. A scientific statement from the American Heart Association, *Circulation* 2007, 115: 1634-1642
8. **Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R et al** – Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo, *Osteoarthr Cartil* 2004, 12: 269-276
9. **Rindone JP, Hiller D, Collacott E et al** – Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee, *West J Med* 2000, 172: 91-94
10. **Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC et al** – Longterm effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial, *Lancet* 2001, 357: 251-256
11. **McAlidon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT** – Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis, *JAMA* 2000, 283: 1469-1475
12. **Bourgeois P, Chales G, Dehais J et al** – Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3x400mg/day vs placebo, *Osteoarthr Cartil* 1998, 6: 25-30
13. **Richy F, Bruyere O, Ethgen O et al** – Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis, *Arch Intern Med* 2003, 163: 1514-1522
14. **Mazieres B, Hucher M, Zaim M, Garnerio P** – Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled study, *Ann Rheum Dis* 2007, 66: 639-645
15. **Clegg OD, 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
16. **Pavelka K, Gatterova J, Olejarova 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: 2113-2123
17. **Herrero-Beaumont G, Román Ivorra JA, Trabado MC et al** – Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo controlled study using acetaminophen as a side comparator, *Arthr Rheum* 2007, 56: 555-567
18. **Altman R, Asch E, Bloch D et al** – Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee, *Arthr Rheum* 1986, 29: 1039-1049
19. **Kellgren JH, Lawrence JS** – Radiological assessment of osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 1957, 16: 494-502
20. **Huskisson EC** – Visual analogue scales. In: Melzack R, eds. Pain measurement and assessment, Raven Press, New York, 1983:33-37
21. **Lequesne MG, Mery C, Samson M et al** – Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee: validation-value in comparison with other assessment tests, *Scand J Rheumatol* 1987, 65: 85-89
22. **Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH et al** – Validation of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip and knee, *J Rheumatol* 1988, 15: 1833-1840
23. **Das A, Hammad TA** – Efficacy of a combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight chondroitin sulphate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis, *Osteoarthr Cartil* 2000, 8: 343-50
24. **Toffoletto O, Tavares A, Casarini DE et al** – Pharmacokinetic profile of glucosamine and chondroitin sulfate association in healthy male individuals, *Acta Ortop Bras* 2005, 13: 235-238
25. **Adebawale A, Jianpin D, Liang Z et al** – The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and low molecular weight chondroitin sulfate after single and multiple doses to beagle dogs, *Biopharm & Drugs Disp* 2002, 23: 217-225
26. **Setnikar I, Rovati LC** – Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate. A review *Arzneimittelforschung* 2001, 51: 699-725
27. **Persiani S, Rovati LC, Pastorini E et al** – Pharmacokinetics of glucosamine in man after oral administration of crystalline glucosamine sulfate or glucosamine hydrochloride alone or in combination with chondroitin sulfate, *Osteoarthr Cartil* 2007, 15: C223-C224
28. **Biggee BA, Blinn CM, McAlidon TE et al** – Low levels of human serum glucosamine after ingestion of glucosamine sulphate relative to capability for peripheral effectiveness, *Ann Rheum Dis* 2006, 65: 222-226
29. **Varghese S, Theprungsirikul BS, Sahani S et al** – Glucosamine modulates chondrocyte proliferation, matrix synthesis, and gene expression, *Osteoarthr Cartil* 2007, 15: 59-68.
30. **Tubach F, Ravaud P, Baron G et al** – Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement, *Ann Rheum Dis* 2005, 64: 29-33
31. **Braham R, Dawson B, Goodman C** – The effect of glucosamine supplementation on people experiencing regular knee pain, *Br J Sports Med* 2003, 37: 45-49
32. **Zhang W, Robertson J, Jones A et al** – The placebo effect and its determinants in osteoarthritis – meta-analysis of randomised controlled trials, *Ann Rheum Dis* 2008, 67(Suppl II): 94
33. **Hughes R, Carr A** – A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as a analgesic in osteoarthritis of the knee, *Rheumatology* 2002, 41: 279-284