

Waldemar HŁADKI¹
Jacek LORKOWSKI²
Ireneusz KOTELA³

Skuteczność leczenia objawów choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego doustnym preparatem glukozaminy

Effectiveness of management of knee osteoarthritis symptoms after oral glucosamine therapy

¹Klinika Krakowska
Przychodnia Specjalistyczna, Kraków
Gabinet ortopedyczno-urazowy
Kierownik: Prof. dr hab. med. Waldemar Hładki

²Klinika Medycyny Ratunkowej i Obrażeń
Wielonarządowych
II Katedry Chirurgii Ogólnej CM UJ, Kraków
Kierownik Katedry:
Prof. dr hab. med. Kazimierz Rembiasz

³Klinika Ortopedii i Traumatologii
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA
w Warszawie
Kierownik Kliniki:
Prof. nadzw. dr hab. med. Ireneusz Kotela

Słowa kluczowe:

staw kolanowy
choroba zwyrodnieniowa
glukozamina

Key words:

knee joint
osteoarthritis
glucosamine

W pracy przedstawiono wyniki leczenia choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego doustnym podawaniem glukozaminy -preparatu Arthryl. Na podstawie oceny wyników leczenia 215 chorych ze zwyrodnieniem I i II stopnia wg Kellgrena-Lawrence stwierdzono zmniejszenie spoczynkowych dolegliwości bólowych i ograniczenie dolegliwości bólowych w trakcie chodzenia u części chorych. Skutkowało to poprawą jakości życia tych chorych. Doustna terapia preparatami glukozaminy wydaje się skutecznym sposobem leczenia w początkowych stadiach choroby zwyrodnieniowej w aspekcie ograniczenia bólu i poprawy sprawności stawu kolanowego.

Wstęp

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest jednym ze najczęstszych schorzeń cywilizacyjnych. Niesie ze sobą także wysokie koszty społeczne. Wśród wszystkich postaci choroby zwyrodnieniowej jedną z najczęstszych i najbardziej dokuczliwych jest zwyrodnienie stawów kolanowych. Stanowi czwartą co do częstości przyczynę inwalidztwa u kobiet i ósmą u mężczyzn w populacji USA. Częstość występowania tego schorzenia waha się od 7-14% u osób w wieku 45-49 lat do 40% kobiet i prawie 30% mężczyzn w wieku 55-64 lat. Zapadalność w USA wynosi 240 przypadków na 100 tysięcy osób. U chorych tych występują dolegliwości bólowe, mają znaczne ograniczenie zdolności lokomocyjnych, a ich komfort życia ulega znacznemu obniżeniu [1-4]. Choroba zwyrodnieniowa stawów stanowi z punktu widzenia patofizjologii i patomorfologii grupę zmian patologicznych o różnorodnym charakterze, które objawiają się poprzez degenerację i utratę chrząstki stawowej, postępujące zmiany w kości podchrzęstnej oraz w tkankach miękkich. Aktywacja produkcji proteoglikanów prowadzi z kolei do obrzęku chrząstki. To rozpoczyna proces zwyrodnienia poprzez zmniejszenie uwodnienia chrząstki, zmniejszenia zawartości proteoglika-

This study presents efficiency and results of treatment oral glucosamine (Arthryl) in case of knee osteoarthritis. On base of estimation treatment results of 215 patients with knee joint osteoarthritis in I and II degree according Kellgren-Lawrence score authors observed decrease of rest pain and limitation of pain in the course of walking in part of these patients. It was effective improvement of quality of life in this group of patients. Oral therapy of glucosamine is an effective way of treatment in mild osteoarthritis disease. There is in aspect of limitation of pain and improvement of ability of knee joint.

nów. Proces zwyrodnieniowy przebiega z towarzyszącym procesem zapalnym w obrębie błony maziowej, które spowodowane jest naciekiem komórek zapalnych (głównie neutrofilii i monocytów) oraz uwolnieniem wolnych metabolitów tlenu i cytokin zapalnych. Konsekwencją tego jest ból o różnym nasileniu, występujący znacznie wcześniej niż bierne ograniczenie zakresu ruchu w stawach, spowodowane procesem zwyrodnieniowym [1,2,5] (rycina 1, 2). Jakość życia takich chorych ulega znacznemu ograniczeniu, pojawia się niepełnosprawność utrudniająca samodzielne funkcjonowanie. Ze względu na zapalne podłoże tego procesu istotnym elementem zmniejszenia dolegliwości związanych z objawami choroby zwyrodnieniowej stawów jest zatem długotrwałe stosowanie środków przeciwbólowych i przeciwzapalnych które niestety prowadzi do niepożądanych zmian narządowych i dysfunkcji w obrębie wątroby, nerek, układu krążenia, czy przewodu pokarmowego i może być przyczyną powikłań z zagrożeniem życia włącznie. Część tych chorych przyjmuje doustne preparaty chondroprotektoryjne. Przydatnym narzędziem w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego mogą być preparaty zawierające siarczan glukozaminy, będący fizjologicznym składnikiem chrząstki stawowej. Są to leki bezpieczne, nie

Adres do korespondencji:
Prof. dr hab. med. Waldemar Hładki
Klinika Krakowska
Przychodnia Specjalistyczna
ul. Mehoffera 6, Kraków
e-mail: whladki@interia.pl

stymulują powstawania wrzodów w obrębie żołądka i dwunastnicy. Stosuje się je zazwyczaj przez 6-8 tygodni, powtarzając kurację 2 razy w roku. Przynoszą istotne zmniejszenie bólów oraz poprawę funkcjonalną [6-10]. Takim lekiem jest preparat Arthryl, proszek do przygotowania roztworu doustnego produkowany przez firmę Rottapharm.

Material i metodyka

Badaną grupę stanowiło 215 chorych z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych leczonych przez jednego specjalistę ortopedę w przychodni specjalistycznej w latach 2008-2011 z początkowymi zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego. U każdego chorego wykonano badanie podmiotowe i przedmiotowe przez lekarza specjalistę ortopedę, przechodzili diagnostykę radiologiczną i ultrasonograficzną stawu kolanowego. Staw kolanowy oceniano radiologicznie wg pięciostopniowej skali Kellgrena-Lawrenca, oceniającej zwężenie szpary stawowej i obecność osteofitów, torbieli zwyrodnieniowych i sklerotyzacji podchrzęstnej [4]. U chorych stwierdzono 1 stopień zmian zwyrodnieniowych (minimalne zwężenie, możliwość występowania osteofitów) oraz 2 stopień zmian zwyrodnieniowych - zmiany łagodne (zauważalne zwężenie i osteofity). W badaniu ultrasonograficznym ocenianym wg skali Outerbridge'a, chorzy prezentowali 1 stopień uszkodzenia chrząstki stawowej – spluszowacenie i zmiękczenie (obrzęk) oraz 2 stopień – pęknięcia i fragmentacja niepełnej grubości (szczeliny <1.25 mm), [11]. Na tej podstawie ustalano rozpoznanie i stopień zaawansowania choroby zwyrodnieniowej. Oceniano stopień nasilenia dolegliwości bólowych w czasie spoczynku, w trakcie chodu poziomego i pochyłego (po schodach) wykorzystując skalę wzrokowo analogową VAS Huskissona [12]. Pacjenci przyjmowali doustnie wg standardu zaproponowanego przez farmakologów klinicznych 20 saşetek preparatu po 1500 mg siarczanu glukozaminy (I seria). Jeżeli podczas pierwszej kontrolnej wizyty następowało odczuwalne przez chorego zmniejszenie dolegliwości bólowych leczenie stosowano nadal w schemacie 40 saşetek (II seria), miesiąc przerwy - kontrolne badanie, kolejne 40 saşetek (III seria) i kontrolne badanie. Jeżeli podczas pierwszej kontrolnej wizyty chory nie zgłaszał zauważalnej przez niego poprawy od-

powano od leczenia proponując zastrzyki dostawowe preparatów kwasu hialuronowego. W trakcie leczenia doustną glukozaminą pacjenci w badanej grupie nie stosowali leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych.

Wyniki

W grupie 215 pacjentów znalazło się 156 (72,5%) kobiet i 59 (27,5%) mężczyzn. Średni wiek chorych wyniósł 53,6 lat w tym dla kobiet 51,1 lat i dla mężczyzn 58,4 lat. Ocenę radiologiczną i ultrasonograficzną przedstawiono w tabeli I. Ocenę badania pacjentów przed podaniem leku, po przyjęciu I serii, II serii i III serii przedstawiono w tabeli II.

W badanej grupie chorych wszyscy skarżyli się na dolegliwości bólowe podczas chodu pochyłego, prawie połowa cierpiała także na dolegliwości bólowe podczas chodu poziomego a bóle spoczynkowe zgłaszało dodatkowo 17% pacjentów. Dolegliwości te oceniali oni średnio od 2,6 pkt. do 3,7 pkt. w skali VAS w zależności od wyżej opisanej aktywności. Po przyjęciu 20 saşetek glukozaminy (I seria) bóle spoczynkowe wystąpiły u prawie 11% chorych, bóle chodzie poziomym zgłosiło prawie 40%, a ból w chodzie pochyłym wystąpił nadal u ponad 85% badanych. Nasilenie bólu w skali VAS średnio obniżyło się o 0,2 pkt. Brak poprawy lub poprawę w stopniu niezadowolającym zgłosiło 67 pacjentów, którzy zrezygnowali ze stosowanej terapii. Pozostałe 148 osób kontynuowało leczenie. Po II serii leczenia prawie 13% chorych odczuwało nadal ból spoczynkowy ale był on o połowę mniejszy od

zgłaszanego podczas poprzedniej kontroli. Prawie 32% pacjentów odczuwało ból podczas chodu poziomego, który w skali VS zmniejszył się o 1,7 pkt, ponad 33% pacjentów zgłaszało bóle podczas chodzenia pochyłego, ale odczucie bólu zmniejszyło się o 1,4 pkt w skali VAS. Podczas badania kontrolnego po III serii leczenia przeprowadzonego u chorych po 5 miesiącach terapia przyniosła poprawę w aspekcie zmniejszenia liczby chorych z dolegliwościami bólowymi we wszystkich ocenianych powyżej parametrach, w szczególności obniżenie odczuwania bólu przez leczonych pacjentów. Ból spoczynkowy dotyczył już tylko nieco ponad 8% pacjentów. Prawie dwa razy więcej osób miało bóle podczas chodu poziomego, a ponad ¼ chorych zgłaszała nadal ból podczas chodu pochyłego. Odczucie nasilenia bólu w badanych parametrach było jednak niewielkie i oscylowało wokół 1 pkt w skali VAS.

Omówienie

Choroby zwyrodnieniowe i zapalne narządu ruchu są główną przyczyną inwalidztwa w Stanach Zjednoczonych a drugą, co do częstości w Europie. Częstość występowania choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych określa się na 2 do 18% populacji [1,2]. Częściej, bo w około 75%, występuje u kobiet wskutek przeciążeń o różnej etiologii, natomiast u mężczyzn tło zmian jest częściej urazowe [2]. Choroba zwyrodnieniowa stawów jest przewlekłym procesem destrukcji chrząstki stawowej i podchrzęstnej warstwy kostnej współistniejącym z procesami naprawczymi – zwiększeniem masy kostnej w warstwie

Tabela I
Ocena radiologiczna i ultrasonograficzna stawów kolanowych

Stopień zmian zwyrodnieniowych	skala Kellgrena-Lawrenca		skala Outerbridge'a	
	liczba chorych	%	Liczba chorych	%
stopień 2	120	55,8	104	48,4
stopień 3	95	44,2	111	51,6

Tabela II
Dolegliwości bólowe przed leczeniem, po 3 tygodniach leczenia, po 3 miesiącach leczenia i po zakończeniu leczenia (5 miesięcy)

ból – skala VAS(śr.)	przed leczeniem			po I serii			po II serii			po III serii		
	N	%	Vas	N	%	Vas	N	%	Vas	N	%	Vas
	215			215			148			148		
ból w spoczynku	37	17,2	2,6	23	10,7	2,4	19	12,8	1,2	12	8,1	0,7
ból w chodzie poziomym	107	49,8	3,3	82	38,2	3,2	47	31,8	1,5	26	17,6	0,9
ból w chodzie pochyłym	215	100	3,7	183	85,1	3,3	49	33,1	1,9	39	26,4	1,3



Rycina 1 i 2

Łagodnie zaawansowane zwyrodnienie stawu kolanowego. Zdjęcie Rtg w projekcji AP i bocznej.

podchrzęstnej i tworzeniem wyrośli na granicy chrzęstno-kostnej. Cechami patomorfologicznymi są ubytki chrząstki stawowej i tkanki kostnej ze współistnieniem cech, na ogół mało aktywnego, procesu zapalnego obejmującego torebkę stawową i okoliczne tkanki miękkie. Zmiany radiologiczne pojawiają się najwcześniej w okolicach największego obciążenia i mają charakter zagęszczenia utkania warstwy podchrzęstnej kości – sklerotyzacji podchrzęstnej. Z czasem dołącza się zwężenie szpary stawowej, co jest wynikiem uszkodzenia chrząstki stawowej. Wchodzący w skład Arthrylu siarczan glukozaminy jest substancją wykorzystywaną w procesie powstawania proteoglikanów, które składają się na elementarną substancję chrząstki stawowej. Pochodzący z zewnątrz siarczan glukozaminy stanowi element budulcowy do biosyntezy proteoglikanów, która nie przebiega prawidłowo w chorobie zwyrodnieniowej stawów. Pozytywnie oddziałuje to na procesy fizjologiczne, które zapewniają normalną czynność i właściwości biologiczne, chemiczne i fizjologiczne chrząstki [5]. Prawie w całej postaci lek przenika z przewodu pokarmowego. Blisko 3/4 leku rozkładane jest w wątrobie. Doustne stosowanie glukozaminy wg opisanego w metodyce sposobu skutkowało zmniejszeniem lub ustąpieniem dolegliwości bólowych i poprawą sprawności u znacznej liczby pacjentów. Efekt ten utrzymywał się po zakończeniu leczenia. W omawianym materiale siarczan glukozaminy zastosowano u 215 chorych ze znaczną

przewagą kobiet nad mężczyznami, którzy mieli zmiany zwyrodnieniowe stawu kolanowego w I i II stopniu zaawansowania zmian, także obustronnie. Brak efektu po pierwszej serii zastosowanej terapii zgłosiło 67 (32%) chorych. U tych chorych leczenie przerwano. 51 z nich zdecydowało się na terapię dostawowym podaniem kwasu hialuronowego. Po terapii doustnej zastosowanej u 148 pacjentów ból spoczynkowy w stawie kolanowym zgłosiło 10% mniej pacjentów po zakończonym leczeniu a nasilenie bólu w tej grupie chorych było niewielkie. Dolegliwości bólowe podczas chodu poziomego zgłosiło po leczeniu ponad 50% mniej pacjentów również z obniżeniem nasilenia bólu do 1 pkt. Liczba pacjentów z bólami stawu kolanowego w trakcie czynnościach lokomocyjnych – chodu pochylego po zakończeniu leczenia zmniejszyła się o prawie 60% a odczuwalne natężenie bólu obniżyło się prawie o 2,5 pkt w tej grupie chorych. Istotnym wydaje się fakt, że w trakcie prowadzonej terapii chorym nie przepisywano leków przeciwbólowych. W naszej obserwacji wykazano, że leczenie doustnym preparatem glukozaminy - Arthryl poprawiło w badanej grupie jakość życia części pacjentów. Mimo, że w literaturze można znaleźć odmienne opinie o skuteczności preparatów glukozaminy w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego [13,14], autorzy na podstawie uzyskanych wyników uważają, że terapia ta może być skuteczna u części pacjentów z nie zaawansowaną choro-

bą zwyrodnieniową, co potwierdzają także inne doniesienia [9,10,15-17]. Sposób oddziaływania glukozaminy na organizm jest bardziej złożony niż wcześniej sądzono, choćby jej różnych postaci chemicznych i jest tematem badań naukowych [5,7,8,18]. Wydaje się, że skuteczność leku jest uzależniona od indywidualnego metabolizmu pacjenta w trakcie terapii i oczywiście stopnia zaawansowania choroby. Podsumowania dotychczasowych badań nad leczeniem choroby zwyrodnieniowej stawów w tym stawu kolanowego dokonał powołany przez EULAR specjalny komitet ekspertów. Podkreślono konieczność indywidualizacji leczenia z uwzględnieniem wieku pacjenta, zaawansowania schorzenia, chorób współistniejących i ewentualnych objawów zapalenia [3,6,19]. W opinii ekspertów stosowanie siarczanu glukozaminy przynosi obiecujące rezultaty, a skuteczność tej terapii powinna to być tematem dalszych badań [8,19,20].

Wnioski

1. Leczenie doustne, siarczanem glukozaminy (preparatem Arthryl) w łagodnie zaawansowanej chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego może być skuteczną terapią jej objawów klinicznych.

2. W badanej grupie uzyskano u części pacjentów istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych zarówno podczas spoczynku oraz chodu poziomego i pochylego.

Piśmiennictwo

1. Lee JA. Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego u dorosłych. Przywracanie czynności i zmniejszanie objawów chorobowych. Wytyczne Institute for Clinical Systems Integration, Minneapolis. Medycyna po dyplomie 1998; 7: 105-113.
2. Lee A, Tsang CK, Din HK, Wong WC, Mong SY. GP management of osteoarthritis pain in Hong Kong. Aust Fam Physician 2008; 37: 874-877.
3. Pendleton A, Aren N, Dougados M, Doherty M, Bonnrarh B, Bijlsma JW, Clezean F, Cooper C, Dieppe PA, Gunter KP, Hanselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Kaklamani PM, Leeb B, Leguesne H, Lohmander S, Mazieres B, Hala EM, Pavelka K, Serni U, Swoboda B, Verbruggen AA, Weseloh G, Zimmermann-Gorska I. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2000; 59: 936-944.
4. Racewicz A, Badurski J. Choroba zwyrodnieniowa stawów (OA) – klasyfikacja, kryteria diagnostyczne, ocena kliniczna przebiegu choroby i leczenie w próbach klinicznych, wymogi techniczne wykonywania zdjęć radiologicznych. Postępy Osteoartrologii 1996; 8:11-16.

5. Nagaoka I, Igarashi M, Sakamoto K. Biological activities of glucosamine and its related substances. *Adv Food Nutr Res* 2012; 65: 337-352.
6. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Peat G, Bierme-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B, Herrero-Beaumont G, Leeb BF, Lohmander LS, Mazieres B, Pavelka K, Punzil T, So AK, Tuneer T, Watt I, Bijlsma JW. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCIT. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 483-489.
7. Heisel J, Kipshoven C. Treatment of osteoarthritis with crystalline glucosamine sulfate. Results of the IDEAL-study. *MMW Fortschr Med* 2011; 153, Suppl 3: 95-100.
8. Black C, Clar C, Henderson R, MacEachern C, McNamee P, Quayyum Z, Royle P, Thomas S. The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 52: 1-148.
9. Kirkham SG, Samarasinghe RK. Review article: Glucosamine. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2009; 17: 72-76.
10. Vangsness CT Jr, Spiker W, Erickson J. A review of evidence-based medicine for glucosamine and chondroitin sulfate use in knee osteoarthritis. *Arthroscopy* 2009; 25: 86-94.
11. Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg* 1961; 43B: 752-757.
12. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; 11: 1127-1131.
13. Bruyère O. Large review finds no clinically important effect of glucosamine or chondroitin on pain in people with osteoarthritis of the knee or hip but results are questionable and likely due to heterogeneity. *Evid Based Med* 2011; 16: 52-53.
14. Distler J, Anguelouch A. Evidence-based practice: review of clinical evidence on the efficacy of glucosamine or chondroitin in the treatment of osteoarthritis. *J Am Acad Nurse Pract* 2006; 18: 487-493.
15. Gruenewald J, Petzold E, Busch R, Petzold HP, Graubaum HJ. Effect of glucosamine sulfate with or without omega-3 fatty acids in patients with osteoarthritis. *Adv Ther* 2009; 26: 858-871.
16. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2010; 30: 357-363.
17. Shikhman AR, Brinson DC, Valbracht J, Lotz MK. Differential metabolic effects of glucosamine and N-acetylglucosamine in human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17: 1022-1028.
18. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, Bradley JD, Bingham CO 3rd, Weisman MH, Jackson CG, Lane NE, Cush JJ, Moreland LW, Schumacher HR Jr, Oddis CV, Wolfe F, Molitor JA, Yocum DE, Schnitzer TJ, Furst DE, Sawitzke AD, Shi H, Brandt KD, Moskowitz RW, Williams HJ. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 795-808.
19. Henrotin Y, Mobasheri A, Marty M. Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? *Arthritis Res Ther* 2012; 30:201. [Epub ahead of print]
20. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeistra S, Brand KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwok K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis - part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 476-499.