

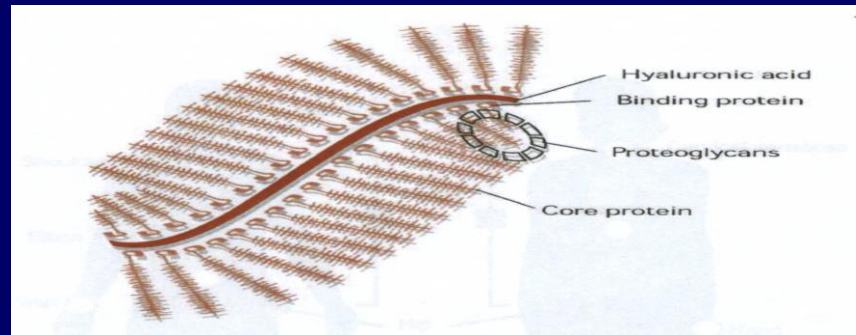
ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΓΛΥΚΟΖΑΜΙΝΩΝ?

Μιχάλης Πολυχρονιάδης
Ρευματολόγος
3ο Νοσοκομείο ΙΚΑ



Γλυκοζαμίνη

- Αμινοσακχαρίτης MB 179,17 ενσωματωμένος στις γλυκοζαμινογλυκάνες της θεμελίου ουσίας του αρθρικού χόνδρου.
- Διεγείρει σύνθεση πρωτεογλυκανών (binding blocks)
- Μειώνει την παραγωγή καταστρεπτικών ενζύμων όπως MPPS, COX1, COX2, PGE2, NO

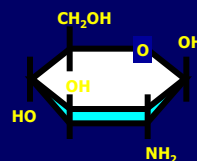


Αναβολική και αντικαταβολική δράση

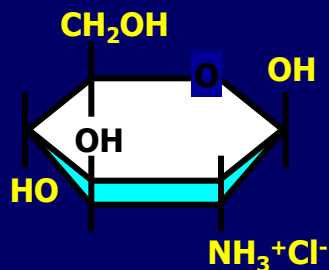
Σκευάσματα γλυκοζαμινών

- Διατροφικά συμπληρώματα (Dietary supplements) στις ΗΠΑ
- Συνταγογραφούμενα φάρμακα (DMOADS) στην Ευρώπη .

ΑΛΑΤΑ ΓΛΥΚΟΖΑΜΙΝΗΣ

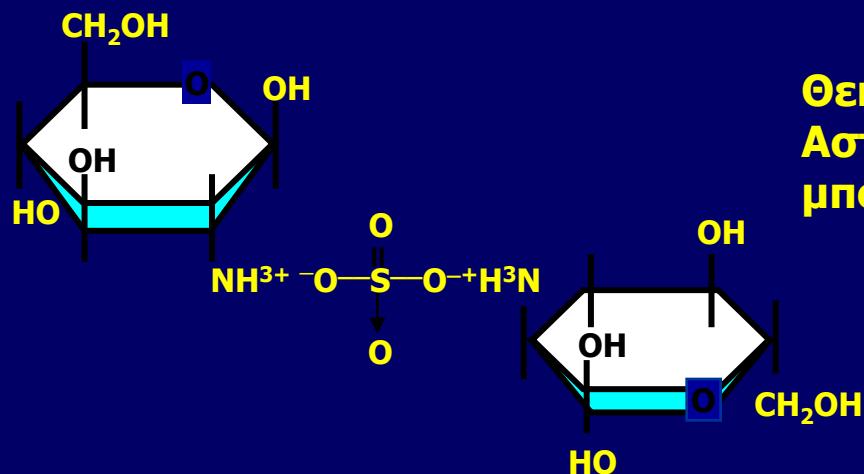


Glucosamine (base)
Mw = 179.17



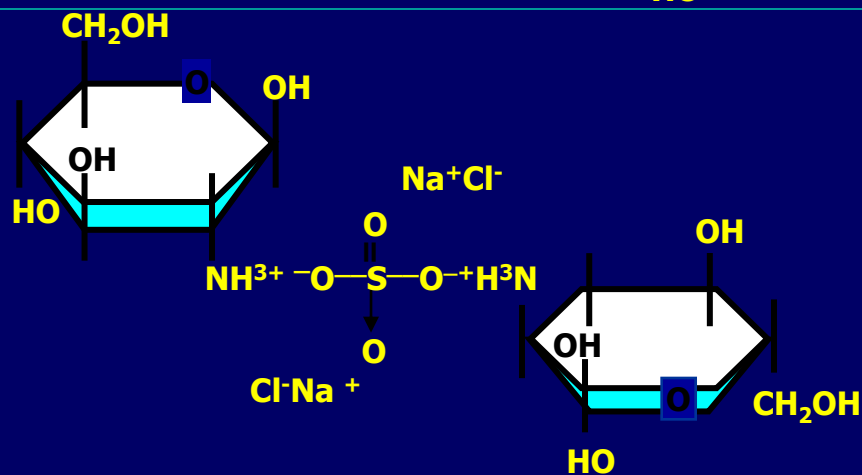
Υδροχλωρική γλυκοζαμίνη, MB=215.56

Στις ΗΠΑ ως διαιτητικό συμπλήρωμα, κυρίως μαζί με θειϊκή χονδροϊτίνη και τελευταία σταδιακά και σε ορισμένες χώρες της Ευρώπης ως φάρμακο.



Θειϊκή Γλυκοζαμίνη, MB=456.43

Ασταθής μορφή (Υγροσκοπική). Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί όπως είναι.



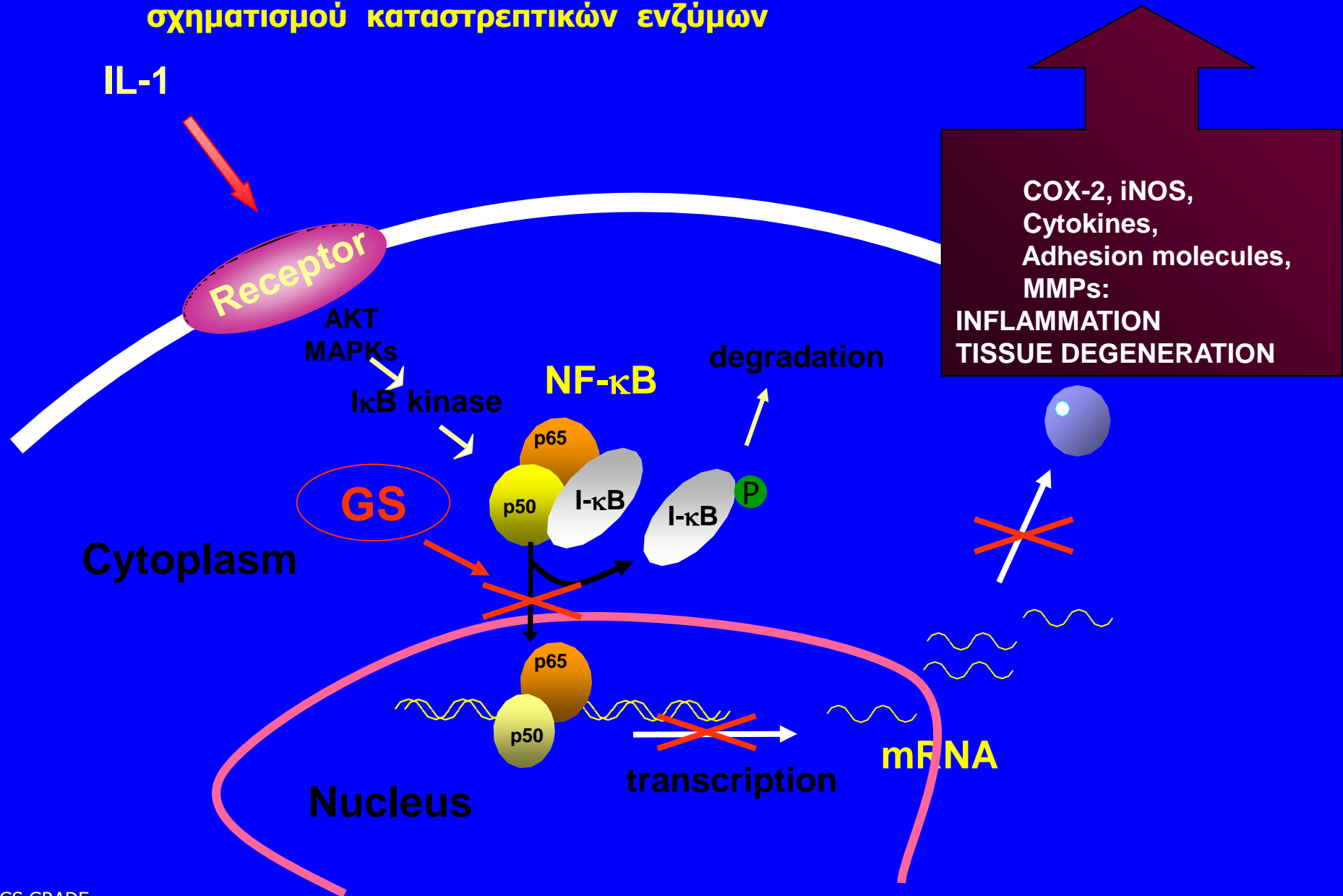
Σταθερή θειϊκή γλυκοζαμίνη, MB=573.31

(Κρυσταλλική Θειϊκή γλυκοζαμίνη)
Συνταγογραφούμενο φάρμακο, τροποποιητικό της ΟΑ φάρμακο (DMOAD) αναλογία γλυκοζαμίνης-Ιόντων CL,Na 2:1:2:2 (μορφή Rottapharm)

Διαφορές γλυκοζαμινών

- Φαρμακολογικές διαφορές
- Φαρμακοκινητικές διαφορές
- Διαφορές σε κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας (Μεγάλη ετερογένεια μεταξύ τους)

Ο ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ GS : Αναστολή του μηχανισμού ενδοκυττάριας μετάδοσης σήματος από την IL-1 και της επαγόμενης έκφρασης γονιδίων, αναστολή σχηματισμού καταστρεπτικών ενζύμων



Θειϊκή Γλυκοζαμίνη

- ΔΡΑΣΗ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΘΕΙΟΥ

Είναι απαραίτητο για την σύνθεση των γλυκοζαμινογλυκανών και η μείωση της συγκέντρωσής του οδηγεί σε μείωση της σύνθεσής τους.

- Είναι παρόμοια η συγκέντρωση του θείου σε πλάσμα και αρθρικό υγρό
- Διεγείρει μεσολαβητές όπως γλουταθειόνη συνένζυμο Α.

Μελέτες::PETER m.Van Krahn et all 1990 Ολλανδία

John Hoffer et all JUL 2001 Μόντρεαλ Καναδάς

ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗ ΓΛΥΚΟΖΑΜΙΝΗ

ΑΥΞΗΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟΥ
ΟΞΕΟΣ ΣΕ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΑΡΘΡΙΚΟΥ ΥΜΕΝΑ

12 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική
αρθροπλαστική γόνατος

Σε 6 παρασκευάσματα καλλιέργεια με 5mM GHCL και
GLN-Ac

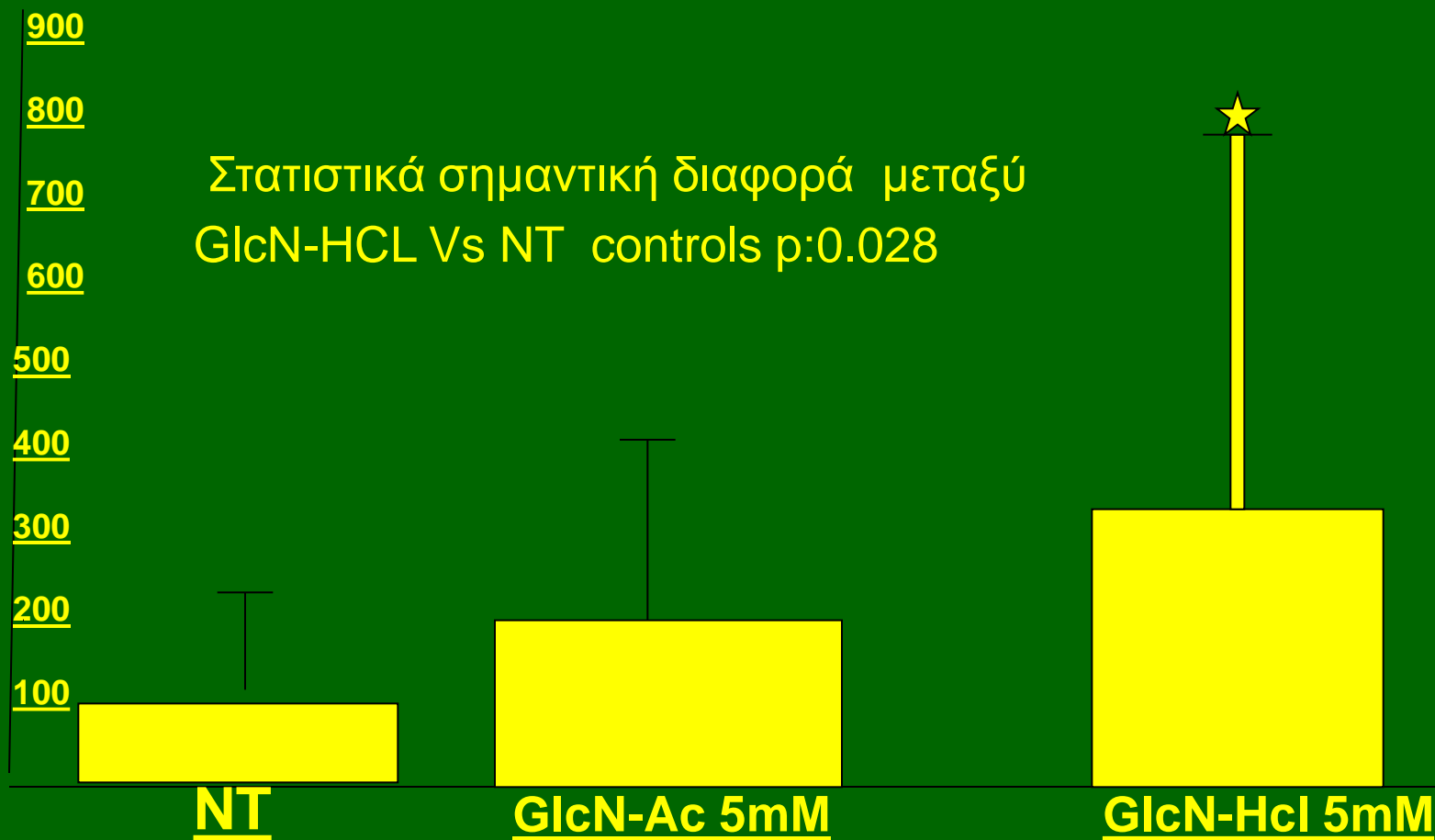
Σε 6 παρασκευάσματα καλλιέργεια με 0.5 και 5mM
GHCL καθώς και με 0.5 και 5mM γλυκόζης

Αποτέλεσμα: Στατιστικά σημαντική διαφορά με
GHCL και γλυκόζη σε σχέση με NT controls $p:0.028$

Ej.Uitterlinden et all Rotterdam Holland 2008

Υαλουρονικό οξύ μετά από προσθήκη 5mM GlcN-Ac η GlcN-HCL σε καλλιέργεια αρθρικών υμένων ανθρώπου

% Αυξηση υαλουρονικού οξέος σε σχέση με controls



- **Φαρμακοκινητικές διαφορές-Βιοδιαθεσιμότητας**

Η υδροχλωρική γλυκοζαμίνη

- καθαρότητα 99% (έναντι 74% της θειϊκής)
- βιοδιαθεσιμότητα 81,3% (έναντι 47,8% της θειϊκής)
 - 1500mg της υδροχλωρικής αντιστοιχούν σε 2608mg της θειϊκής
- ιονίζεται 100% στο όξινο περιβάλλον του στομάχου
- απορροφάται στο έντερο (όπως και η θειϊκή γλυκοζαμίνη)
- μετατρέπεται σε θειϊκή στα χονδροκύτταρα

-Haupt et al Glucosamine hydrochloride in knee OA J.Rheumatol. 1999

-Owens et al Recent advances in Glucosamine and Chondroitin Supplementation J Knee Surg 2004 17:185-193

-E.C.Huskiison Glucosamine and Chondroitin for osteoarthritis The Journal of International Medical Research 2008 36(6) 6

Φαρμακοκινητικές διαφορές

ΘΕΙΚΗ ΓΛΥΚΟΖΑΜΙΝΗ

- Χορήγηση 1500 mg → Αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα εντός 3 ωρών σε 10μM/L.
- Παρόμοια συγκέντρωση σε πλάσμα και αρθρικό υγρό
- Χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου 15 h

Μελέτες Persiani και συνεργατών:

Βιοδιαθεσιμότητα και φαρμακοκινητικές μετά από χορήγηση αυξανόμενων δόσεων G-sulphate από το στόμα:
osteoarthritis cartilage DEC 2005

Συγκεντρώσεις σε πλάσμα και αρθρικό υγρό σε οστεοαρθρικούς ασθενείς μετά χορήγηση G-sulphate σε θεραπευτική δόση: osteoarthritis cartilage JUL 2007

Φαρμακοκινητική μελέτη σύγκρισης διαφορετικών μορφών γλυκοζαμίνης GS vs GHCL vs GHCL+chondroitin sulfate

Τυχαιοποιημένη, ανοικτή 3 οδών διασταυρούμενη μελέτη σε 12 εθελοντές υγιείς

	G-Sulfate 1500 mg UID (once-a-day, liquid form)	G-HCl 500 mg TID (solid form)	G-HCl 500 mg TID +Chondroitin 400 mg TID (solid form)
C_{ssmax} ng/ml μM	1624±327* 9.1±1.8*	798±92 4.5±0.5	589±53 3.3±0.3
AUC_{ss} μM.h	76.5±23*	21.4±7.6	13.7±5.4

*P<0.05 vs. G-HCl and vs. G-HCl + chondroitin

Μελέτες GAIT και GUIDE

- Δύο πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές ελεγχόμενες με placebo κλινικές μελέτες διαφορετικών σκευασμάτων γλυκοζαμίνης(G-HCL,GS).
- Διάρκεια 6 μήνες (καθορισμένο χρονικό διάστημα από EMEA για την δράση ενός φαρμάκου)
- Συγκριτικό φάρμακο: Celecoxib ή Ακεταμινοφαίνη

¹Clegg D et al, NEJM 2006;354:795-808

²Herrero-Beaumont G et al, Arthritis Rheum 2007;56:555-67

ΜΕΛΕΤΗ GAIT

Εκπόνηση από NIH

1.583 ασθενείς με ΟΑ γόνατος
1.500 mg GlcN-HCL, 1.200 mg
θειϊκή χονδροϊτίνη, συνδυασμός
αυτών, celecoxib 200mg ή
placebo για 6 μήνες.

Κριτήρια Womac και OMERACT-OARSI

Αποτελέσματα GAIT

Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των groups γλυκοζαμίνης, χονδροϊτίνης και του συνδυασμού τους σε σχέση με placebo (placebo 60;1%, GlcN –HCL 63.9%, θειϊκή χονδροϊτίνη 65.4%, συνδυασμός 66.6% , celecoxib 70,1. **Στατιστικά σημαντική διαφορά** στην μέση ως βαρεία OA με τον συνδυασμό γλυκοζαμίνης-χονδροϊτίνης 79.2 Vs 54.3% placebo p:0.002

Μελέτη GUIDE

- 318 ασθενείς έλαβαν 1500mg GS(n:106), ακεταμινοφαίνη3gm/ημέρα(n:108),placebo n:104
- Κριτήρια WOMAC και Lequense index.
- Αποτελέσματα: **Στατιστικά σημαντική διαφορά** στους 6 μήνες στο Lequense score, GS έναντι placebo p:0.032 (μείωση κατά 3.1 βαθμούς έναντι 1.9 με placebo.
- **Στατιστικά σημαντική διαφορά** GS έναντι placebo κατά Womac (39.6% Vs 21.2% p:0,004).

ΘΕΙΙΚΗ ΓΛΥΚΟΖΑΜΙΝΗ-ΜΕΛΕΤΕΣ 3 ΕΤΩΝ

Τροποποιητική δράση στην ΟΑ

- Τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές συγκριτικές μελέτες συνεχούς χορήγησης 1500 mg άπαξ ημερησίως θειϊκής γλυκοζαμίνης έναντι placebo
- 106 άτομα σε γλυκοζαμίνη και 106 σε placebo στο Βέλγιο
- 101 άτομα σε γλυκοζαμίνη και 101 σε placebo στη Τσεχία
- Ασθενείς >50 ετών ή 45-70 ετών αντίστοιχα με ιδιοπαθή οστεοαρθρίτιδα του γόνατος (έσω πλάγιο διαμέρισμα) σύμφωνα με τα κριτήρια του ACR

Register et al Βελγιο-Λιέγη Lancet 2001
Pavelka et al Τσεχία Arch.Int.Med 2002

Κύρια ερευνητική παράμετρος

Η μέτρηση του αρθρικού διαστήματος

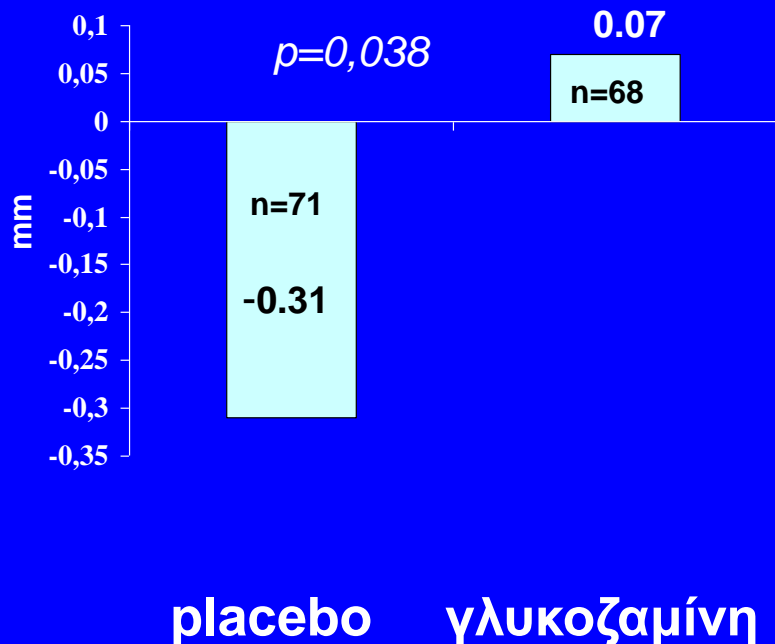
του έσω μηροκνημιαίου διαμερίσματος του γόνατος (ψηφιακή ανάλυση)



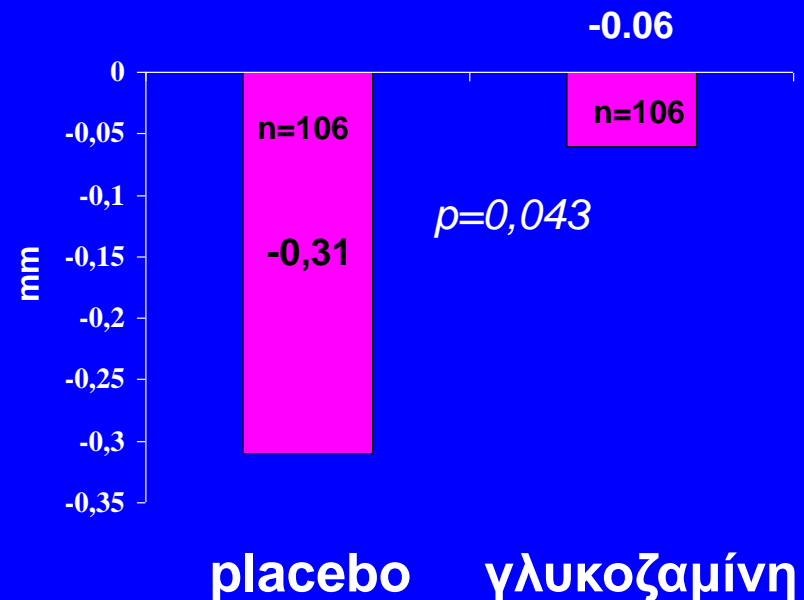
ΘΕΙΪΚΗ ΓΛΥΚΟΖΑΜΙΝΗ: Τροποποιητική δράση στην ΟΑ

Μεταβολή της μέσης τιμής του μεσάρθριου διαστήματος

1. Σε όσους ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη



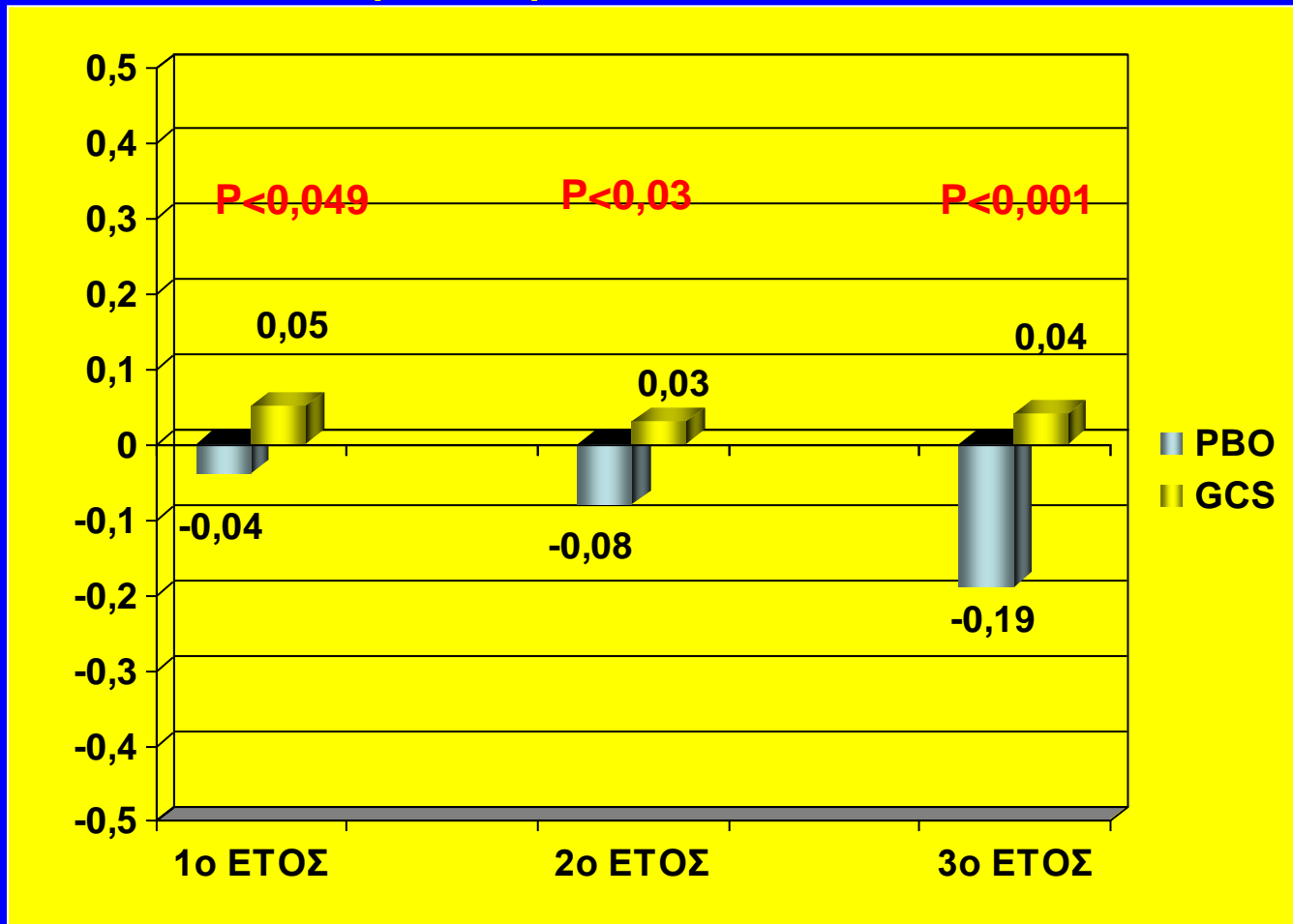
2. Στο σύνολο των ασθενών



ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ ΤΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΟΑ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΘΕΪΙΚΗΣ ΓΛΥΚΟΖΑΜΙΝΗΣ

εκτίμηση στένωσης ανά έτος θεραπείας

(n=202), intent-to-treat



Υδροχλωρική Γλυκοζαμίνη

Μελέτη Houpt

118 ασθενείς 58 G-HCL, 60 placebo

Διάρκεια 8 εβδομάδων(-2,0,4,8)

Ερωτηματολόγιο womac και καθημερινό ημερολόγιο με ερωτήσεις

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

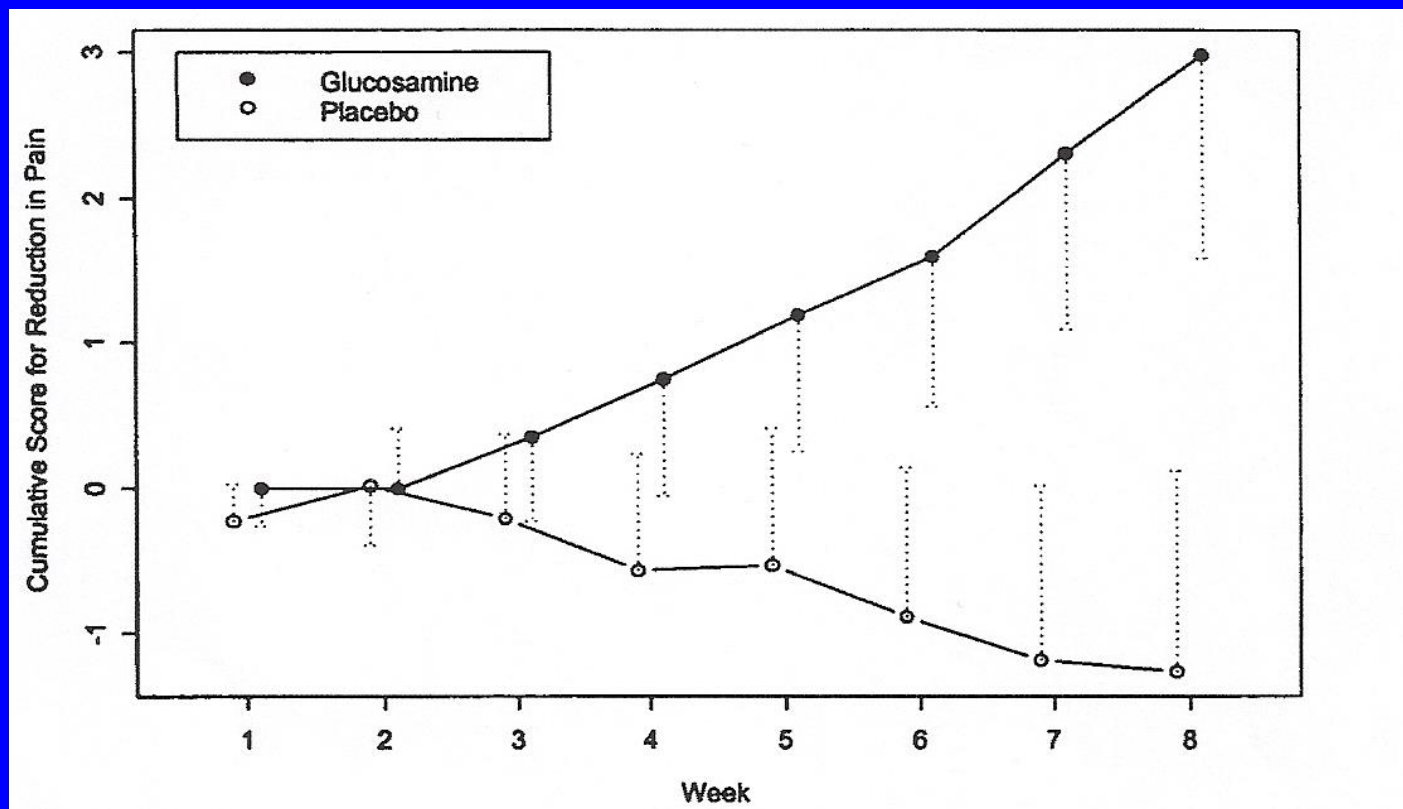
- Μη στατιστικά σημαντική διαφορά στο womac score (0-8 εβδομάδες)
- Στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της G-HCL στο pain score από το καθημερινό ημερολόγιο και την φυσική εξέταση γόνατος
p:0.018, p:0.026(5-8 εβδομάδες)

Μείωση του πόνου με την υδροχλωρική γλυκοζαμίνη

Μελέτη HOUP

Open RCT, 8 εβδομάδων, 58 σε glucosamine vs 60 σε placebo

Συνολικό Score μείωσης του πόνου



ΜΕΤΑΑΝΑΛΥΣΕΙΣ-Διαφορές

Μετανάλυση του group της Βοστώνης - 2007

Vlad SC, et al. *Arthritis Rheum* 2007;56(7):2267-77.

15 RCTs (με τα νέα trials)

Υπεροχή της γλυκοζαμίνης σε σύγκριση με το placebo

Βελτίωση του πόνου:

Effect size 0,35 (95% CI 0,14 έως 0,56)

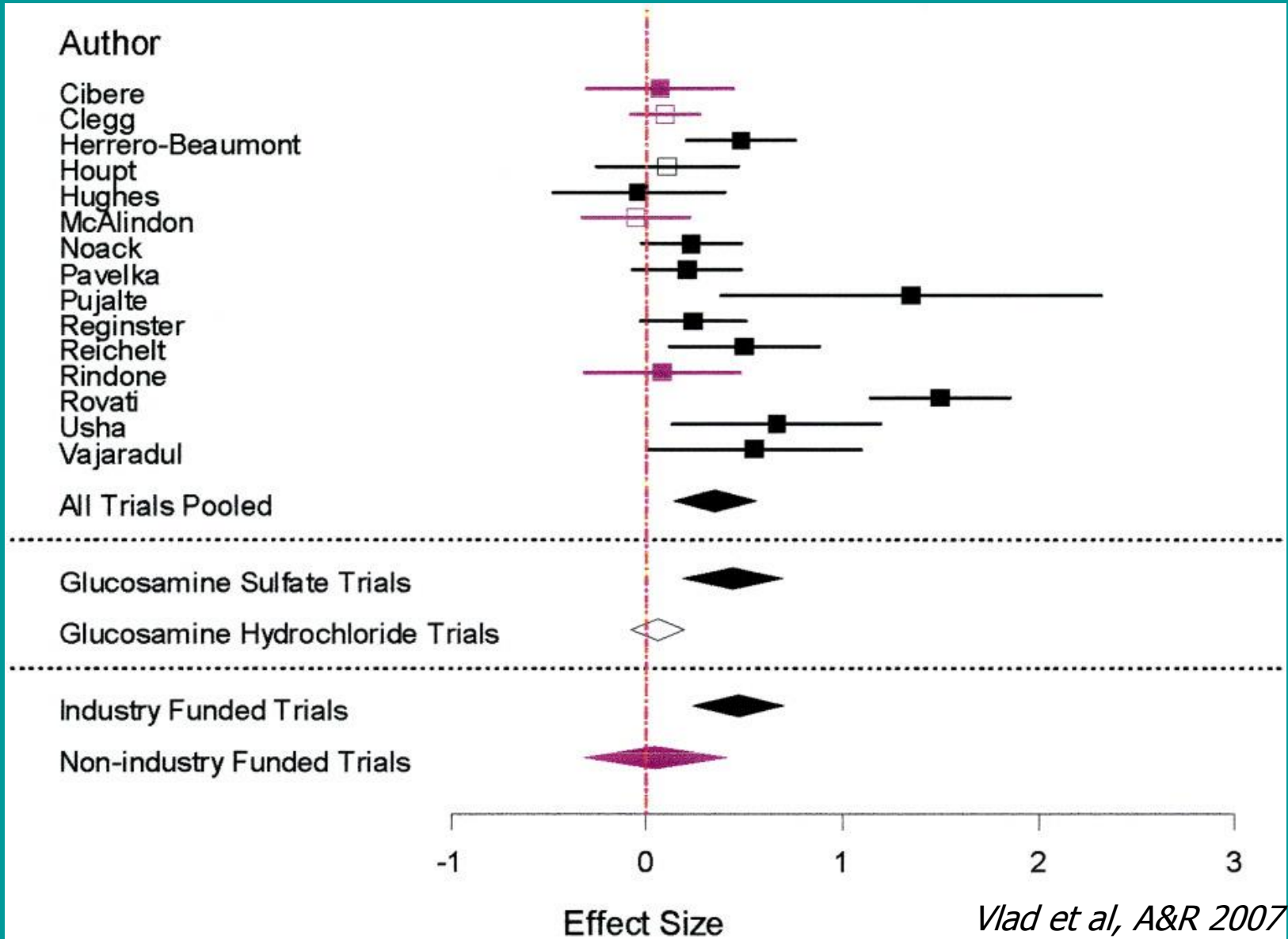
Μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($I^2=80\%$)

Effect size μελετών Υδροχλωρικής Γλυκοζαμίνης 0,06(0,05-0,16)

Effect Size μελετών θειικής Γλυκοζαμίνης 0,44(0,18-0,70)

Effect Size μελετών Rottapharm 0,57(0,25-0,88)

Μεταανάλυση κλινικών μελετών της γλυκοζαμίνης στην ΟΑ γόνατος



Μετανάλυση του group της Λιέγης-2007

Reginster JY. *Arthritis Rheum* 2007;56(7):2105-10.

3 RCTs (pilot trials, συνταγογραφούμενο φάρμακο θειϊκής γλυκοζαμίνης)

Υπεροχή της γλυκοζαμίνης σε σύγκριση με το placebo

Βελτίωση του πόνου (WOMAC):

Effect size 0,27 (95% CI 0,12 έως 0,43)

Βελτίωση της λειτουργικότητας (WOMAC):

standardized mean difference 0,33 (95% CI 0,17 έως -0,48)

Χωρίς ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($I^2=0\%$)

Συγκριτικές μελέτες θειϊκής-υδροχλωρικής γλυκοζαμίνης

Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη υδροχλωρικής και θειϊκής γλυκοζαμίνης στη θεραπεία της ΟΑ γόνατος

QIU Gui-xing WENG Xi-Sheng ZHAN Peking China 2005

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της υδροχλωρικής γλυκοζαμίνης στην θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας

Zhang Weibin et al. Chinese Journal of Surgery JULY 2007

Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη υδροχλωρικής Vs θειϊκής γλυκοζαμίνης στην ΟΑ γόνατος

- 142 ασθενείς έλαβαν: 1440mg G-HCL, 1500mg GS αντίστοιχα. Σε δύο ομάδες (τυχαιοποίηση)
Εκτίμηση στις 1,2,3,4,6 εβδομάδες (Lequense Index)
Αποτελέσματα: Παρόμοια αποτελεσματικότητα στα δύο groups. Μη στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση του Lequense Index Score $p > 0.05$ στις 4 και 6 εβδομάδες. Οι συνολικοί δείκτες βελτίωσης 91.4% Vs 90.0% με GHCL και GS αντίστοιχα. Παρόμοια ασφάλεια 4.2% GHCL Vs 7% GS σε δυσάρεστα συμβάματα $p > 0.05$

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της υδροχλωρικής γλυκοζαμίνης στην θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας

- 143 ασθενείς με OA γόνατος η ισχίου ελαβαν για 6 εβδομάδες:
- Group 1:G-HCL 1caps 2 φορές τη μέρα
- Group 2(control) GS 2 caps 3 φορές τη μέρα
- Αποτελέσματα:Στατιστικά σημαντική διαφορά στις 3 εβδομάδες με την G-HCL στον πόνο της πίεσης και την πρωινή δυσκαμψία $p<0.05$.
- Στατιστικά σημαντική διαφορά στις 6 εβδομάδες με υπεροχή της G-HCL στον πόνο στη βάδιση, στην ηρεμία και την πρωινή δυσκαμψία $p<0.05$
- Μη στατιστικά σημαντική διαφορά στο σύνολο δεικτών αποτελεσματικότητας 75.4G-HCL Vs 60.6 GS
- Ίδια ασφάλεια με ελάχιστα δυσάρεστα συμβάματα
- Zhang et all jul 2007



- European Medicines Agency
- *Evaluation of Medicines for Human Use*
- 7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
- Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 86 13
- E-mail: mail@emea.europa.eu <http://www.emea.europa.eu>
- ©EMEA 2006 Reproduction and/or distribution of this document is authorised for non commercial purposes only provided the EMEA is acknowledged
- London, 13 December 2006
- EMEA/405628/2006
- **COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE**
- **(CHMP)**
- **OPINION FOLLOWING AN ARTICLE 29(4)1 REFERRAL FOR**
- Glucomed and associated names
- International Non-Proprietary Name (INN): glucosamine hydrochloride

ANNEX II
SCIENTIFIC CONCLUSIONS AND GROUNDS FOR
AMENDMENT OF THE SUMMARY OF PRODUCT
CHARACTERISTICS, LABELLING AND PACKAGE
LEAFLET PRESENTED BY THE EMEA

- **SCIENTIFIC CONCLUSIONS**
OVERALL SUMMARY OF THE SCIENTIFIC
EVALUATION OF GLUCOMED AND
ASSOCIATED NAMES (see Annex I)

Γενική περίληψη επιστημονικής αξιολόγησης του Glucomed και συναφών ονομασιών(Annex 1)

- «Παρά το γεγονός ότι τα δεδομένα δεν είναι όλα εξ ίσου θετικά συνάγεται το συμπέρασμα ότι η γλυκοζαμίνη, τόσο η υδροχλωρική όσο και η θειϊκή, έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στην συμπτωματική ανακούφιση των ασθενών με ήπια ως μέτρια ΟΑ γόνατος».

Συμπεράσματα

- Δύο μορφές αλάτων γλυκοζαμίνης στην αγορά (θειϊκή και υδροχλωρική)
- Διατροφικά συμπληρώματα και συνταγογραφούμενα φάρμακα
- Διαφορές μεταξύ τους σε φαρμακολογικό φαρμακοκινητικό επίπεδο αλλά και σε κλινικές μελέτες
- Αποδεδειγμένη και αποδεκτή και για τις δύο μορφές δράση στην ΟΑ με βελτίωση των συμπτωμάτων και τροποποίηση της πορείας της νόσου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

