

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Ravimiamet, Ravimiinfo Bülletään; pk 150, Tartu 50002; e-mail: sam@sam.ee
Ravimiinfo bülletäänid on kättesaadavad veebiaadressil <http://www.sam.ee/bulletin/index.html>

Sõltumatu väljaanne
Detsember 2004 nr. 37

Selles numbris:

Glükoosamiin osteoartroosi ravis	229
Hormoonasendusravi ohutus	231

GLÜKOOSAMIIN OSTEOARTROOSI RAVIS

Osteoartroosi definitsioon ja üldiseloomustus

Osteoartroos (OA, ingl k *osteoarthritis*), on nn katusdiagnoos, mille all mõistetakse gruppi haigusi erineva etioloogia, kuid sarnase bioloogilise, morfoloogilise ja kliinilise lõpptulemusega. OA on kõige levinum liigeshaigus: OA haiged moodustavad 60...70 % kõigist reumatoloogilistest haigetest. OA põeb 10...12% täiskasvanud elanikkonnast. Vanusega haigestumise sagedus suureneb, 50...60 aastastest on osteoartroos 27%-l ja üle 70 aastastest 80...90%-l. OA ei kahjusta ainult liigeskõhre, vaid haarab liigest tervikuna, sh subkondraalset luud, ligamente, liigeskapslit, sünoviaalmembraani ja periartikulaarseid lihaseid. Liigesekõhre ja kõhrealuse luu degradatsiooni ja sünteesi tasakaal on häiritud, ülekaalus on kõhre destruktsioon koos põletikuliste episoodide ehk reaktiivse sünoviidiga. Kõhrkude kaob, tekib subkondraalne skleroos ning proliferatiiv-fibroossed muutused luukoes ja sünoviaalkestas. Lõpptulemuseks on liigesjäikus. Põhilised OA kliinilised vormid on koksartroos, gonartroos, interfalangeaalligeste polüosteoartroos, omartroos, labajalaliigeste OA ja spondüloos.

Liigesekõhre metabolismi häire ja kõhrkoe lammutamine

Liigesekõhre normaalse homeostaasi puhul on anabolism ehk kõhre maatriksi komponentide süntees ja katabolism ehk kõhre maatriksi komponentide degradatsioon tasakaalus. Anaboolsed ained TGF-beeta (*transforming growth factor beta*) ja IGF (*insulin-like growth factor*) stimuleerivad proteoglükaanide ja kollageeni sünteesi. Kataboolsed ained, eeskätt TNF-alfa (*tumor necrosis factor alfa*), soodustavad maatriksi molekulide degradatsiooni. Sünoviaalrakkude aktiveerumisel suureneb TNF-alfa, tsütokiin IL-1 ja degradeerivate ensüümide (nagu metalloproteasid prokollageenaasi ja kollageenaasi, stromelüsiini ja želatinaasi) ekspressioon. Sel puhul saab ülekaalu kõhre destruktsioon. On leitud, et interleukiin-1 beeta hulk suureneb osteoartrootilise protsessi aktiveerumise ja kõhre suurenenud lagunemise korral, inhibeerides kondrotsüütide proliferat-

siooni ja indutseerides rakkude hävingut. Aktiveeritud OA puhul kõhrkoe lagunemine kiireneb. Kõhrerakkude kahjustuse ja kõhrkoe suurenenud lammutamisega kaob kõhre elastsus, ta muutub kuivaks, karedaks ja praguneb. Kõhre aluselt hakkab luukude tihenema ja areneb osteoskleroos. Toimub liigeste kulumine, vananemine ja deformatsioon. Seepärast nimetatakse OA õigustatult liigeste kulumise haiguseks.

Osteoartroosi medikamentoosne ravi

OA medikamentoosse ravi eesmärk võib olla sümptomite leevendamine või haiguse kulu modifitseerimine. Sümptomaatiliseks loetakse ravi paratsetamooli, mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) ja opioididega. Haiguse kulgu modifitseerivad ravimid (*DMOARD – Disease-Modifying OA Drug*) OA puhul seni ei ole. Sellele kohale kandideerivad glükoosamiin, kondroitiinsulfaat,

hüaluroonhape *diacerhein* (ravim, mis toimib arvata-vasti IL-1 inhibeerimise teel), mida seni on käsitletud kui aeglaselt toimivaid sümptomaatilisi ravimeid (*SYSDOA - Symptomatic Slow-Acting Drugs of OA*).

Glükoosamiinsulfaat

Glükoosamiinsulfaat on loodusliku aminomonosahhariid-glükoosamiini sool, mida esineb ka inimese organismis. Glükoosamiinil on oluline osa kõhre biokeemilises koostises, kuna see kuulub sünoviaalvedeliku ja kõhremaatriksi glükoosaminoglükaanide polüsahhariidahela koostisesse. Farmakoloogilised uuringud on näidanud, et eksogeenne glükoosamiin on glükoosaminoglükaanide ja seega ka kõhrerakkude proteoglükaanide sünteesi substraat. Glükoosamiini kasutavad ka sünoviotsüüdid hüaluroonhappe biosünteesiks sünoviaalvedelikku, mille määrdeainele sarnasel toimel on osa kõhre elastsuse ja toitefunktsiooni tagamisel.

OA korral on glükoosamiini ja proteoglükaanide biosüntees häiritud ja on arvatud, et eksogeenne glükoosamiin korvab endogeense aine puuduse. Lisaks osalemisele liigeskõhre metabolismis on glükoosamiinsulfaadil *in vitro* omadus pärssida kõhre lagundavate ensüümide nagu kollageenaasi ja fosfolipaas A2 aktiivsust, superoksiidradikaalide teket ning lüsosomaalsete ensüümide toimet. Largo ja kaasautorite poolt OA haigete liigestest võetud kondrotsüütidega tehtud katsed näitasid, et glükoosamiinsulfaat inhibeerib osteoartriitilistes kondrotsüütides põletikumediaatori IL-1 beeta poolt indutseeritud NF (*nuclear factor*) kappa B aktivatsiooni (1). Lisaks on glükoosamiinil *in vitro* neutrofiilide funktsiooni pidurdav toime. Erinevalt MSPVA-dest ei inhibeeri glükoosamiinsulfaat prostaglandiinide sünteesi, mistõttu ei ole tal mao- ja kaksteistsõrmiksoolehaavandeid põhjustavat toimet. Glükoosamiinil ei ole toimet südame-vereringe ega hingamissüsteemile, kesknärvisüsteemile ega autonoomsesse närvisüsteemi. Loomkatsetes vähendas glükoosamiini intravenoosne manustamine katseloomade glükoositaluvust, ent tervetel vabatahtlikel (2) ega II tüüpi diabeediga patsientidel (3) läbiviidud uuringud ei näidanud sellist toimet inimesel.

Glükoosamiini kasutamine

Glükoosamiini kasutatakse OA ravis suukaudselt 1,5 grammi 1 kord päevas. Suukaudsel manustamisel imendub glükoosamiinsulfaat kiiresti ja peaaegu täielikult. Süsteemne biosaadavus on ühekordse suukaudse annuse järel 25 %. See on tingitud

esmasest maksapassaažist, kus üle 75% glükoosamiinist metaboliseeritakse. Poolväärtusaeg on 58 tundi. Toime algab 1...2 nädala järel ning empiiriliselt soovitatakse ravimit kasutada 3-kuuliste kuuridena, mida võib korrata 2-kuuliste intervallidega või sümptomite taasilmumisel. Kõrvaltoimeid on harvad. Võib esineda ebamugavustunnet või valu mao piirkonnas, kõhupuhitust, -kinnisust ja -lahtisust. Üksikutel haigetel tekib ülitundlikkusreaktsioone (nahasügelus, nahalööve ja bronhospasm), uimasust ja peavalu. Raseduse esimesel trimestril on ravim vastunäidustatud. Üldine vastunäidustus on ülitundlikkus glükoosamiini või abiainete suhtes.

Glükoosamiiniga tehtud kliinilised uuringud

Mitmed kliinilised uuringud on tõestanud, et glükoosamiinil on sümptomaatiline toime: liigesvalu väheneb ja liigese liikuvus paraneb (4). Toime tugevus on ligikaudu võrdne ibuprofeeni 1200mg päevaannusega. Ravimiga on läbi viidud ka 2 kontrollrühmaga kliinilist uuringut, mis hindasid glükoosamiini toimet OA röntgenoloogilisele progressioonile gonartroosiga haigetel.

Esimeses, 212 patsiendil tehtud kolmeaastases topeltpimedas uuringus (5) oli enamikul patsientidest uuringu alguses kerge põlveliigese OA II röntgenstaadiumis Kellgreni ja Lawrence järgi. Glükoosamiinil oli platseebost parem sümptomaatiline efekt valu ja liikuvuse osas ning liigespilu ahenes platseeborühmas 0,31 mm võrra (95% usaldusvahemik -0,48...-0,13), samal ajal kui ravirühmas liigespilu olulist ahenemist ei leitud (-0,06mm, 95% usaldusvahemik -0,22...0,09). Liigespilu ahenemist rohkem kui 0,5 mm võrra esines 30% patsientidest platseeborühmas ja 15%-l ravirühmas. Kõrvaltoimete osas ei leitud erinevusi.

Teises, 202 patsiendiga uuringus (6) olid tulemused sarnased: liigespilu ahenes platseeborühmas (-0,19 mm kolme aastaga, 95% usaldusvahemik -0,29...-0,09), ent ei muutunud oluliselt ravirühmas (0,04 mm, 95% usaldusvahemik -0,06...0,14). Kergema OA puhul oli efekt suurem, raskema OA puhul väiksem. Mõlemal uuringul on metodoloogilisi puudusi, sh röntgenogrammide hindamise standardiseerimise osas. Erinevatelt neist on kolm hiljutist uuringut (7,8,9) vastavalt 202, 80 ja 137 põlve OA-ga patsiendil andnud sümptomaatilise toime osas negatiivse tulemuse. Võimalikuks toime puudumise põhjuseks peetakse suhteliselt raske OA-ga patsientide suuremat osakaalu neis uuringuis. Ravimi toime edasiseks selgitamiseks on pooleli suur USA Riikliku Terviseinstituudi korraldatav kolme grupiga (platseebo,

glükoosamiin, tselekoksiib) kliiniline uuring (GAIT, *Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial*), mille tulemused selguvad 2005. aastal.

Glükoosamiinsulfaati sisaldavad ravimid

Eestis on registreeritud kaks glükoosamiinsulfaati sisaldavat ravimit (ATC kood M01AX05):

Arthryl	Pulber suukaudse lahuse valmistamiseks, 1,5g, 20 või 30 tk	1,5 g hind 10.20 EEK
Glucadol	Kaetud tablett, 500mg, 60 või 120 tk	1,5 g hind 9.15 kuni 9.90 EEK

Ravimpreparaadid sisaldavad glükoosamiinsulfaati kontrollitud koguses. Glükoosamiinsulfaati on

väiksemas koguses erinevates toidulisandites, ent mitmetes riikides läbiviidud kvaliteediuuringud (10) on näidanud, et glükoosamiini sisaldus toidulisandites varieerub ning sageli ei vasta pakendil toodule.

Kokkuvõte

Glükoosamiinsulfaat suukaudselt 1,5 g päevas on näidustatud kerge ja mõõduka raskusega osteoartroosi sümptomaatiliseks raviks.

Kahe seni läbiviidud pikaajalise uuringu tulemused viitavad sellele, et glükoosamiinil võib olla ka haiguse kulgu mõjutav toime.

Ravimi pikaajaliste toimete kindlakstegemiseks võrreldes teiste OA ravimitega on vaja edasisi uuringuid.

Kasutatud kirjandus

1. Largo R jt. *Glucosamine inhibits IL-1beta - induced NFkappa B activation in human osteoarthritic chondrocytes. Osteoarthritis Cartilage* 2003;11(4):290-8.
2. Tannis AJ jt. *Effect of glucosamine supplementation on fasting and non-fasting plasma glucose and serum insulin concentrations in healthy individuals. Osteoarthritis and Cartilage* 2004;12(6):506-11.
3. Scroggie DA jt. *The effects of glucosamine-chondroitin supplementation on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial. Arch Intern Med* 2003;163(13):1587-90.
4. Richy F jt. *Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. Arch Intern Med* 2003;163(13):1514-22
5. Reginster JY jt. *Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet* 2001;357:251-6.
6. Pavelka K jt. *Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomised, placebo-controlled, double-blind study. Arch Intern Med* 2002;162:2113-23.
7. McAlindon T jt. *Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis – results from an internet-based double-blind controlled trial. Am J Med* 2004;117(9):643-9.
8. Hughes R, Carr A. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. Rheumatology* 2002;41:279-84.
9. Cibere J jt. *Randomized, double-blind, placebo-controlled glucosamine discontinuation trial in knee osteoarthritis. Arthritis Rheum* 2004;51(15):738-45.
10. Russell AS jt. *Active ingredient consistency of commercially available glucosamine sulfate products. J Rheumatol* 2002; 29(11):2407-9

HORMOONASENDUSRABI OHUTUS MENOPAUSIS JA POSTMENOPAUSIS

Euroopa Ravimiameti (*European Medicines Agency, EMEA*) moodustatud hormoonasendusravi spetsialistide töörühm hindas 2003. aastal hormoonasendusravis (HAR) kasutatavate östrogeeni ja östrogeeni kollaskehahormooniga kombineeritult sisaldavate ravimite kasutegurit ja riske lähtudes *Women's Health Initiative (WHI)*, *Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)* ja *Million Women Study (MWS)* uuringutest.

Uuringute kokkuvõttena võib väita, et hormoonasendusravi on efektiivne menopausi sümptomite ravis. Lisaks vähendab HAR luumassi kadu (või suurendab luu mineraalset tihedust) ja aitab vältida luumurdude teket postmenopausis naistel.

Seevastu andmed luumurdude vältimise kohta madala luutiheduse või osteoporoosiga naistel on vähesed.

Samas EMEA töörühm hoiatab, et HAR kasutamisega on seotud mitmed kõrvaltoimed, mille kohta on hiljutistest uuringutest saadud uut olulist teavet.

MWS uuringus hinnati erinevate HAR meetodite mõju rinnavähi ilmnemisele 1 miljonil 50...64 aastasel naisel Ühendkuningriigis. WHIM uuringu tulemused andsid teavet rinnavähi, südamehaiguste ja ajuinfarkti seostest HAR-ga.

MWS uuring leidis, et rinnavähi tõenäosus on östrogeenravi kasutajatel suurem (suhteline risk (*relative risk*, RR) 1,3, 95% usaldusvahemik 1,21...1,40, $p < 0,0001$) võrreldes nende naistega, kes hormoonravi kunagi kasutanud ei ole. Uuringus leiti, et kombineeritud hormoonravi korral östrogeeni ja progestiini on rinnavähi risk veelgi suurem (RR 2,0, 95% usaldusvahemik 1,88...2,12, $p < 0,0001$).

Kõigi hormoonasendusravi meetodite korral on riski suurenemine sõltuvalt ravi kestusest ja väheneb ravi lõpetamise järgselt saavutades viie aasta jooksul mittekasutajatega võrreldava taseme.

WHI ja MWS uuringute tulemuste alusel on näha, et östrogeenravi suurendab ravi kestusest sõltuvalt rinnaja endomeetriumi vähi riski.

MWS uuringus selgus, et rinnavähi risk on kombineeritud hormoonravi korral östrogeenraviga võrreldes suurem. Teisalt teatakse, et kombineeritud ravi vähendab östrogeeni monoterapiaga kaasnevat endomeetriumi vähi riski.

Kombineeritud HAR kasulik toime südamehaiguste riski vähendamisele ei leidnud neis kolmes uuringus vastupidiselt varasematele andmetele kinnitust. Eriti esimesel kasutamisaastal suurendab kombineeritud HAR süvaveenitromboosi riski 2,3 korda. HAR lisab samuti müokardiinfarkti ning ajuinfarkti riski, vastavalt 1,3 ja 1,4 korda. Uuringud ei kinnitanud hüpoteesi, et kombineeritud HAR parandab kognitiivseid võimeid. Selgus, et HAR suurendab dementsuse tõenäosust eakatel (4 aastase ravi puhul oli riskimäärade suhe (*hazard ratio*) 2,05, 95% usaldusvahemik 1,21...3,48, $p = 0,01$).

Kasutatud kirjandus

1. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD jt. Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women – The Women’s Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289(24):3243-53.
2. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR jt. Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women: the Women’s Health Initiative Memory Study: a Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003;289(20):2651-62.
3. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women: the Women’s Health Initiative Memory Study: a Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003;289(20):2663-72.
4. Million Women Study Collaborators. Breast Cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet* 2003;362:419-27.
5. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women’s Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-33.

Kombineeritud hormoonasendusravi tuleb katkestada, kui tekib:

- äkiline valu rindkeres;
 - äkiline hingamisraskus;
 - seletamatu tugev valu jalgasääres;
 - tugev kõhuvalu;
 - tõsine neuroloogiline häire (k.a ebatavaline tugev kauakestev peavalu, äkiline nägemise, kuulmise või kõne häire jt);
 - hepatiit, naha kollasus, maksa suurenemine;
 - raske depressioon;
 - märgatav vererõhu tõus (diastoolne > 100 mmHg, süstoolne > 160 mmHg);
- või ilmnevad 2 või enam järgmistest veeni- või arterihaiguse riskifaktoritest (arteri- või veenihäiguse esimese ringi sugulastel, kehamassiindeks üle 30 kg/m², pikaajaline immobilisatsioon, varikoosete veenide tromboos, diabeet, hüpertensioon, suitsetamine, migreen).

Kokkuvõte

1. Hormoonasendusravi kasu võib pidada ohust suuremaks elukvaliteeti häirivate klimakteeriliste sümptomite ravis.
2. Kasutada tuleb väikseimat toimivat annust ja ravi peaks olema võimalikult lühiaegne.
3. Enne ravi määramist tuleb hinnata arteri- ja veenihäiguste riskitegurite esinemist.
4. Hormoonasendusravi kasu/ohu suhe ei ole soodne osteoporoosi profülaktikaks või raviks osteoporoosi riskifaktorite või osteoporoosiga naistel. Neil näidustustel võib HARi kasutada vaid naistel, kellel teised osteoporoosiravimid on vastunäidustatud.
5. Hormoonasendusravi ei tohi kasu/ohu suhte alusel kasutada tervetel ja kaebusteta postmenopausis naistel.