

ข้อมูลและหลักฐานประกอบความเห็น

ก. ข้อมูลเบื้องต้น

Glucosamine เป็นสารที่สกัดมาจาก chitosan ซึ่งพบได้ในเปลือกกุ้งและปู

ตาม WHO ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose) Index 2007¹ glucosamine จัดเป็นสารเคมีในกลุ่ม M01AX (Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids) โดยมีรหัส M01AX05 ตัวอย่างสารเคมีอื่นในกลุ่มนี้ได้แก่ nabumetone (M01AX01), nimesulide (M01AX17), diacerein (M01AX21) และ chondroitin sulfate (M01AX25) เป็นต้น (รายละเอียดตาม appendix 1 ท้ายบท) ส่วน MIMS Classification² จัดให้ glucosamine เป็นยาในกลุ่ม Antirheumatic, Anti-inflammatory Analgesics ซึ่งเป็นกลุ่มเดียวกับ NSAIDs ชนิดต่าง ๆ ในสหรัฐอเมริกา glucosamine ถูกจัดเป็นสารในกลุ่ม nutraceuticals ตาม Gold Standard Clinical Pharmacology CD-ROM³ ซึ่งหมายเหตุคุณสมบัติของ nutraceuticals ระบุว่า “ในสหรัฐอเมริกาสารเหล่านี้ไม่จัดเป็นยา

ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์สนับสนุนประสิทธิภาพ และสารเหล่านี้ไม่อยู่ภายใต้การควบคุมคุณภาพที่เข้มงวดเหมือนกับยา ดังนั้นจึงอาจพบความแตกต่างที่เด่นชัดระหว่างสารเหล่านี้ได้ทั้งด้าน ความแรงและความบริสุทธิ์”

“In the US, **nutraceuticals** are marketed under the Dietary Supplement and Health Education Act of 1994 (DSHEA). Consequently, **scientific data** supporting claimed benefit(s) are **not always available** for nutraceuticals as they are for traditional pharmaceuticals since nutraceuticals **are not** regulated as **drugs**. Consumers should also note that **rigid quality control standards are not required** for nutraceuticals and **substantial variability** can occur in both the **potency** and the **purity** of these products.”

ในสหภาพยุโรปบางประเทศเช่นอิตาลี เยอรมันนีและสเปน รวมทั้งในประเทศไทย glucosamine ขึ้นทะเบียนเป็นยา โดยตำรับแรก ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยในปีพ.ศ. 2541 ปัจจุบันมีทะเบียนตำรับมากกว่า 30 ทะเบียน⁴ (แสดงรายละเอียดไว้ใน Appendix 2 ท้ายบท) มีจำหน่ายทั้งในรูปแบบเม็ด capsule และ tablet ยาผงเพื่อชงดื่ม และยาฉีด⁴ มีทั้งชนิด crystalline form และ non-crystalline form⁴ นอกจากนี้ยังประกอบด้วยเกลือแตกต่างกันหลายชนิด⁴ เช่น hydrochloride, sulfate, sulfate

¹ Available at <http://www.whooc.no/atcddd/indexdata base/>

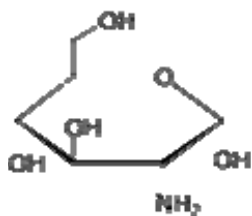
² Viartril-S Monograph in MIMS CliniConsult Thailand 3rd Issue 2007 CD ROM

³ Glucosamine in Drug Monograph. Gold Standard Clinical Pharmacology CD-ROM Ver 2.25 Expired November 2007.

⁴ สืบค้นทะเบียนยา glucosamine จาก website บัญชียาหลักแห่งชาติ 2547 สืบค้นได้จาก <http://wwwapp1.fda.moph.go.th/ed2547/?url=14>

sodium chloride หรือ sulfate potassium chloride เป็นต้น ปริมาณ glucosamine ในยาแต่ละรูปแบบหรือคนละบริษัทจึงอาจแตกต่างกันไป ซึ่งรูปแบบของยาและชนิดของเกลืออาจมีผลต่อประสิทธิภาพของ glucosamine ที่แตกต่างกันในแต่ละงานวิจัยซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

Glucosamine เป็นสารธรรมชาติในกลุ่ม 6-carbon amino sugar ที่พบในร่างกายมนุษย์ซึ่งมีมากมายหลายชนิด³



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของ glucosamine⁴

Glucosamine เป็นหน่วยการสร้าง (building block) ของ mucopolysaccharides (เช่น chondroitin sulfate, keratan sulfate, heparan sulfate และ hyaluronic acid)

Connective tissue (เนื้อเยื่อยึดเสริม⁵, เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน⁵, เนื้อเยื่อยึดต่อ⁵) ต่าง ๆ ในร่างกายมนุษย์ประกอบด้วย collagen, elastin และ ground substance (เนื้อพื้น⁵) ซึ่งพบได้ใน stratum corneum ของหนังแท้ (dermis), เอ็นกล้ามเนื้อ (tendons), เอ็นยึด (ligaments), กระดูกอ่อน (cartilage) และ

เมทริกซ์ของกระดูก (bone matrix)³ เนื้อพื้นมีสาร mucopolysaccharides เป็นองค์ประกอบบางส่วน จึงมีทฤษฎีในการใช้ glucosamine เพื่อเพิ่มการสร้างเนื้อพื้น³ ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ที่เสื่อมสลายไปเนื่องจากวัยหรือการใช้งาน

บริษัทผู้ผลิต⁶ ระบุคุณสมบัติ (Indication/Activity) ของยาไว้ดังนี้ “Selective symptom – and structure - modifying drug in Osteoarthritis”

ข้อบ่งใช้ของ glucosamine ตามที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้ในประเทศไทย ระบุไว้ดังนี้⁷

ใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อมทุกชนิด (All forms of degenerative osteoarticular disease) ทั้งที่เป็นข้อเสื่อมแบบปฐมภูมิ (Primary) ที่เกิดจากการเสื่อมของข้อเอง และข้อเสื่อมแบบทุติยภูมิ (Secondary) มีการเสื่อมของข้อมาจากสาเหตุอื่น เช่น

- Cervical arthrosis
- Coxofemoral arthrosis
- Gonarthrosis
- Dorsal Arthrosis
- Lumbosacral arthrosis
- Scapulohumeral arthrosis
- Periarthritis
- Lumbago
- Fractures
- Osteoarticular dystrophies

⁵ ศัพท์บัญญัติ อังกฤษ-ไทย ฉบับราชบัณฑิตยสถาน รูปแบบซีดีรอม รุ่น ๑.๑ ราชบัณฑิตยสถาน ในพระบรมมหาราชวัง

⁶ Products by therapeutic area in Rottapharm Website. Available at <http://www.rotta.com>

⁷ ข้อบ่งใช้ของยา Viartil-S Hard Capsule สืบค้นได้จาก <http://wwwapp1.fda.moph.go.th/temp/4800290.doc>

- Chronic and subacute arthritis

ไม่พบเอกสารที่ระบุข้อบ่งใช้ของ glucosamine จาก website ของ US FDA, UK eMC (Electronic Medicine Compendium) และ EMEA (European Medicines Agency)

ในแง่คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่เป็นกลไกการออกฤทธิ์ของยา เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษตาม MIMS ระบุไว้ 4 ประการ ดังนี้คือ

1. กระตุ้นการสังเคราะห์ของสารมิวโคโพลีแซคคาไรด์ (stimulation of the biosynthesis of the mucopolysaccharides)
2. กระตุ้นการสังเคราะห์ของเนื้อเยื่อมีเซนไคม์ในกระดูก (stimulation of the biosynthesis of bone mesenchymal tissues)
3. เพิ่มการสะสมแคลเซียมในกระดูก (improvement of the bone calcium uptake)
4. เพิ่มการผลิตไขข้อ (increasing synovial fluid production)

Glucosamine เป็นยาที่ได้รับความนิยมมากในประเทศไทย มีปริมาณการนำเข้า/ผลิตทั้งสิ้น เม็ด ในปี พ.ศ.2549 มีมูลค่าการผลิต/นำเข้า (ราคา ณ โรงงาน/ราคานำเข้า) รวม 915.6 ล้านบาทต่อปี⁸ (เฉพาะชื่อการค้า Viatri-

S มีมูลค่าจำหน่ายปี 2549 43.78 ล้านบาท สูงเป็นอันดับที่ 16 ของประเทศไทย⁹) มีผู้ผลิต/จัดจำหน่ายทั้งสิ้น 30 ราย มีทะเบียนตำรับยารวม 79 ตำรับ

Glucosamine sulfate (capsule 250 mg) ชนิด original product (Rotta Pharm) มีราคาจัดซื้อเฉลี่ยของกระทรวงสาธารณสุข¹⁰ เท่ากับ 5.75 บาทต่อเม็ด ส่วนยา generic มีราคาจัดซื้อเฉลี่ยระหว่าง 1.87-4.70 บาทต่อเม็ด ขนาดยาตาม defined daily dose¹ เท่ากับ 1.5 กรัมต่อวัน (6 เม็ด) จึงมีต้นทุนค่ายาระหว่าง 337-1,035 บาทต่อการใช้ยา 30 วัน ขึ้นกับยี่ห้อที่ใช้ ส่วนยาในรูปแบบ oral powder 1500 มก. Sachet (3.95 กรัมต่อซอง) มีต้นทุนค่ายาระหว่าง 860-1,086 บาทต่อการใช้ยา 30 วัน

glucosamine ทั้งหลายที่มีจำหน่ายในประเทศไทยเป็นชนิด glucosamine sulphate (Appendix 1)

ข. คำแนะนำจาก American College of Rheumatology

⁹ IMS DATA

¹⁰ ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข <http://dmsic.moph.go.th/price/prepare.php?data=glucosamine&method=drug&name=GLUCOSAMINE%20CAP%20250%20mg>. มค.-มีย. 2550

⁸ รายงานประจำปีสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ในปีค.ศ. 2000¹¹ อนุกรรมการสาขาโรคข้อเสื่อมของ American College of Rheumatology ได้ออกคำแนะนำเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมของสะโพกและข้อเข่า (จนถึงเดือนพฤศจิกายน ค.ศ. 2007 ยังคงเป็นคำแนะนำบับล่าสุดอยู่) ในคำแนะนำดังกล่าวจัดให้ glucosamine (และ chondroitin sulfate) เป็นการรักษาในกลุ่ม agents under investigation (สารที่อยู่ในระหว่างการวิจัยตรวจสอบ) โดยให้คำแนะนำว่าแม้จะมีการศึกษาหลายการศึกษาที่สนับสนุนประสิทธิภาพของ glucosamine ในการบรรเทาอาการปวดข้อในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม แต่ยังไม่ถือเป็นการกระทำก่อนเวลาอันควรหากจะมีการแนะนำให้ใช้ glucosamine ในโรคดังกล่าว ทั้งนี้เพราะยังมีข้อควรพิจารณาอีกหลายประการเกี่ยวกับระเบียบวิธีวิจัยที่ใช้ในการศึกษาประสิทธิภาพของ glucosamine เช่น การขาดวิธีการวัดผลการรักษาที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน (standardized outcome assessments) โดยแนะนำให้รอผลการวิจัยที่ทำอย่างเป็นทางการโดย NIH (National Institute of Health) ซึ่งงานวิจัยดังกล่าวคือ

Glucosamine/chondroitin Arthritis Inter-vention

Trial (GAIT) ได้เสร็จสิ้นลงบางส่วนและตีพิมพ์แล้วในเดือนกุมภาพันธ์ 2006

"While a number of studies support the efficacy of both glucosamine and chondroitin sulfate for palliation of joint pain in patients with **knee OA**, the subcommittee believes that it is **premature** to make specific recommendations about their use at this time because of methodologic considerations, including lack of standardized case definitions and standardized outcome assessments, as well as insufficient information about study design in a number of these published reports. **A pivotal clinical trial being planned by the NIH should help define the role of these agents, singly and in combination, in the treatment of patients with knee OA.**"

¹¹ Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Arthritis Rheum. 2000 Sep;43(9):1905-15.

ค. ผลการศึกษาของ NIH Glucosamine/ chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT)

12 จากรายงานของ GAIT (2006) ซึ่งเป็น multicenter, randomized, double-blind, placebo- and celecoxib-controlled trial ซึ่งเป็นงานวิจัยที่ให้ทุนโดย the National Center for Complementary and Alternative Medicine และ the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NO1AR92236) งานวิจัยนี้ศึกษาผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อม (knee osteoarthritis) ที่มีการเปลี่ยนแปลงของข้อเข่าจากภาพรังสี (tibiofemoral osteophytes of at least 1 mm) และมีอาการของโรคข้อเข่าเสื่อม จากผู้ป่วยที่เข้ารับการคัดกรองจำนวน 3,238 คน ผ่านเข้าสู่กระบวนการวิจัยทั้งสิ้น 1,583 คน ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีอาการปวดน้อย (mild) จำนวน 78% และผู้ป่วยที่ปวดปานกลางถึงปวดมาก (moderate to severe) จำนวน 22% ทั้งหมดเป็นผู้ป่วยอายุมากกว่า 40 ปี อายุเฉลี่ย 58.6 ปี เป็นหญิง:ชาย ประมาณ 3:2 และส่วนใหญ่เป็นคนอ้วน มี BMI เฉลี่ย 31.7 แบ่งผู้ป่วยเป็น 5 กลุ่ม โดยให้ glucosamine

hydrochloride 500 มก. วันละ 3 ครั้ง หรือ sodium chondroitin sulfate 400 มก. วันละ 3 ครั้ง หรือ glucosamine + chondroitin วันละ 3 ครั้ง หรือ celecoxib 200 มก. วันละครั้ง หรือให้ยาหลอก (placebo) ติดตามผลที่ 4, 8, 16 และ 24 สัปดาห์หลังการรักษา ผู้ป่วยทุกกลุ่มได้รับอนุญาตให้ใช้ acetaminophen ได้หากมีอาการปวด (สูงสุดไม่เกิน 4 กรัมต่อวัน) ทำการวิจัยระหว่างวันที่ 29 พฤศจิกายน 2000 ถึงวันที่ 8 กรกฎาคม 2004 มีผู้ป่วยที่ถอนตัวจากการรักษาร้อยละ 20.5 ซึ่งกระจายไปในแต่ละกลุ่มในสัดส่วนใกล้เคียงกันแต่ถอนตัวจากกลุ่ม glucosamine มากที่สุดคือร้อยละ 23.7 และน้อยที่สุดในกลุ่ม celecoxib คือร้อยละ 16.4 ผลการศึกษาหลัก (primary outcome) ที่ต้องการวัดคือ "การตอบสนองต่อการรักษา" ซึ่งหมายถึง (กำหนดขึ้นโดยใช้ความเห็นร่วมกันของกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ) การลดลงของคะแนน WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) เฉพาะส่วนที่วัดความเจ็บปวด (WOMAC pain score) โดยมีคะแนนรวมในส่วนนี้ลดลงร้อยละ 20 จึงจะนับเป็นกรณีที่ได้ผล ส่วนผลการศึกษาของ (secondary outcomes) ยังมีอีกหลายประการเช่น การลดลงของคะแนน WOMAC เฉพาะส่วนที่วัดความแข็งตึง (stiffness) และการเคลื่อนไหวของข้อ (function) การประเมินผลการรักษาในภาพรวม (global assessment) ด้วย visual analog scale โดยผู้ป่วยและแพทย์ผู้รักษา การวัดคุณภาพ

¹² 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 Feb 23;354(8):795-808.

ชีวิตของผู้ป่วย และปริมาณการใช้ยาแก้ปวด (acetaminophen) เป็นต้น ต่อมาเมื่อมีการตีพิมพ์เกณฑ์การวัดผลการตอบสนองต่อการรักษาโรคข้อเสื่อมโดย OMERACT (the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) และ OARSI (Osteoarthritis Research Society International) task force ในเดือนพฤษภาคม 2004 คณะผู้วิจัยก็นำเกณฑ์ดังกล่าวมาเป็นองค์ประกอบในการวัดผลการศึกษารองด้วย ซึ่งเกณฑ์ดังกล่าวกำหนดให้ “การตอบสนองต่อการรักษา” หมายถึง การดีขึ้นของความเจ็บปวดหรือการเคลื่อนไหวของข้อทั้งการเปลี่ยนแปลงแบบสัมบูรณ์ (absolute) โดยการวัดเป็นเปอร์เซ็นต์ที่ดีขึ้น และการเปลี่ยนแปลงแบบสัมพัทธ์ (relative) โดยการวัดด้วย visual analog scale วิธีการคำนวณค่าทางสถิติในงานวิจัยนี้ใช้วิธี intention to treat analysis และใช้ค่าที่แสดงนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.017 (98.3% confidence) แทนที่จะเป็น 0.05 (95% confidence) เนื่องจากเป็นการวัดผลที่มีการเปรียบเทียบกระบวนการรักษาหลายวิธี (multiple comparisons) ผลการศึกษาสรุปได้ดังนี้คือ

1. ในกลุ่มผู้ป่วยทั่วไปที่มีความเจ็บปวดข้อในระดับน้อย ปานกลาง และมาก ปะปนกัน ทั้ง glucosamine, chondroitin และ glycosamine + chondroitin ให้ผลการศึกษาหลัก (จำนวนผู้ป่วยที่มี WOMAC pain score ลดลงร้อยละ 20) ไม่แตกต่างจากยาหลอก

โดยมีผลการรักษาแตกต่างจากยาหลอกคิดเป็น 3.9% (P = 0.30), 5.3% (P = 0.17) และ 6.5% (P = 0.09) ตามลำดับ

“Analysis of the **primary outcome** measure revealed that the rate of response to glucosamine and chondroitin sulfate, either alone or in combination, was **not significantly higher than** the rate of response to **placebo.**”

2. เมื่อวัดผลการรักษาด้วยเกณฑ์ของ OMERACT-OARSI glucosamine, chondroitin และ glycosamine + chondroitin ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากยาหลอก เช่นเดียวกัน โดยมีผลการรักษาแตกต่างจากยาหลอกคิดเป็น 3.7% (P = 0.35), 6.6% (P = 0.09) และ 8.7% (P = 0.02) ตามลำดับ

“The **OMERACT-OARSI response rates** showed a similar pattern, with differences between the placebo group and the **glucosamine, chondroitin sulfate, and combined-treatment groups not reaching significance.**”

3. ในส่วนของผลการศึกษารอง (secondary outcomes) อื่น ๆ ได้แก่ WOMAC stiffness score, WOMAC function score, Health Assessment Questionnaire (HAQ) Alternative Disability score, HAQ Pain score, Patient's global assessment of response to therapy score, Patient's global assessment of disease status score, Physician's global assessment of disease status, Joint swelling, effusion, or both on clinical examination และ No. of 500-mg tablets of acetaminophen พบว่า glucosamine, ให้ผลการศึกษารอง ไม่แตกต่างจากยาหลอกในทุกกรณีที่วัด

“For the **secondary outcome** measures, there were **no significant differences** between the placebo group and the glucosamine groups.”

4. เมื่อแยกวิเคราะห์หากลุ่มผู้ป่วยที่ปวดน้อย (mild) และกลุ่มปวดปานกลางถึงปวดมาก (moderate to severe) ก็ไม่พบว่า glucosamine ให้ผลการรักษาใด (ทั้ง primary และ secondary outcomes ทุกชนิดที่วัด) ที่แตกต่างจากยาหลอก

5. ผลการรักษาหลักที่ให้ผลแตกต่างจากยาหลอกพบได้เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ปวดปานกลางถึงปวดมากที่ให้ glucosamine ร่วมกับ chondroitin เท่านั้น

“Results for the **primary outcome** in this stratum (**moderate-to-severe pain** stratum), which included 22 percent of the patients in the trial, indicated that **combined treatment** was significantly **more effective** than placebo (24.9 percentage points higher, $P = 0.002$).”

ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ปวดปานกลางถึงปวดมากซึ่งได้รับ celecoxib, glucosamine หรือ chondroitin ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากยาหลอก

“As compared with placebo, however, **celecoxib** (difference, 15.1 percentage points; $P = 0.06$), **glucosamine** (difference, 11.4 percentage points; $P = 0.17$), and **chondroitin** sulfate (difference, 7.1 percentage points; $P = 0.39$) were **not significantly better**.”

6. ในการวิจัยนี้กลุ่มยาหลอกให้ผลการรักษาหลักสูงถึงร้อยละ 60.1 ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด ร้อยละ 61.7 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ปวดน้อย และร้อยละ 54.3 ในกลุ่มผู้ป่วยที่

ปวดปานกลางถึงปวดมาก ซึ่งผู้วิจัยสันนิษฐานว่า อาจเกี่ยวข้องบางส่วนกับไบแอส (bias) และความคาดหวัง (expectation) ของผู้ป่วย และการที่กลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีอาการน้อย

“Elevated rates of response to placebo have been reported in other osteoarthritis trials and may relate, in part, to patients’ biases and expectations and to the enrollment of patients with relatively mild symptoms of osteoarthritis.”

ต้องไม่ลืมว่าผู้ป่วยกลุ่มที่เรียกว่า “กลุ่มยาหลอก” สามารถใช้ acetaminophen ได้เมื่อมีอาการปวด (เช่นเดียวกับผู้ป่วยกลุ่มเปรียบเทียบอื่น ๆ อีก 4 กลุ่ม) ซึ่งเป็นวิธีการรักษามาตรฐาน ตามที่บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 และ standard treatment guidelines ต่าง ๆ ได้แนะนำไว้ จึงอาจสันนิษฐานเพิ่มเติมว่าในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมมีการใช้ acetaminophen เป็น rescue drug (ยาช่วยเหลือ) เมื่อมีอาการปวด ร่วมกับการได้ยาหลอกที่ผู้ป่วยมีไบแอสและความคาดหวังในผลการรักษา (ในกรณีนี้คือ glucosamine, chondroitin และ celecoxib) จะให้ผลการรักษาที่ต้องการเกินกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมดโดยไม่ต้องใช้ยาอื่นใดอีก อีกประการหนึ่งเพื่อให้ผู้ป่วยกลุ่มยาหลอกได้รับยาที่ไม่แตกต่างจากกลุ่มอื่น ผู้ป่วยย่อมได้รับยาลักษณะเหมือนกับ glucosamine, chondroitin หรือ glucosamine+chondroitin 2 แคปซูลวันละ 3 ครั้ง ร่วมกับยาลักษณะเหมือนกับ celecoxib 1 แคปซูลวันละ 1 ครั้ง รวมเป็นเม็ดยาลักษณะ

ต่าง ๆ กันจำนวนหลายเม็ดต่อวัน ซึ่งน่าจะมีผลต่อไขข้อและความคาดหวังของผู้ป่วยจึงช่วยบรรเทาอาการปวดให้กับผู้ป่วยจำนวนมากได้

7. ผลลัพธ์เกี่ยวกับความสามารถของ glucosamine (และ chondroitin) ในการเพิ่มความกว้างของ joint space ในงานวิจัยนี้ยังไม่เสร็จสิ้น โดยคาดว่าจะได้รับการตีพิมพ์ในระยะเวลาอันใกล้นี้ จนถึงเดือนมกราคม 2551 งานวิจัยดังกล่าวยังไม่ได้รับการตีพิมพ์

ข้อสังเกตอีกประการหนึ่งของการวิจัย GAIT คือประเด็นของ product selection คือการได้มาซึ่ง glucosamine hydrochloride และ sodium chondroitin sulfate เพื่อนำมาใช้ในงานวิจัยนี้ Barnhill และคณะ (2006)¹³ ซึ่งทำงานให้กับ Clinical Research Pharmacy Coordinating Center ของรัฐ ได้รายงานผลการตรวจวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ chondroitin ในท้องตลาดด้านความบริสุทธิ์ ความแรง และคุณภาพ เพื่อนำมาใช้ในงานวิจัย GAIT ผลการวิเคราะห์พบว่า ไม่มีผลิตภัณฑ์ chondroitin ชนิดใดเลยในท้องตลาดที่มีคุณภาพเพียงพอจะนำไปใช้ในงานวิจัย GAIT เนื่องจากมีความ

แรง (potency) ไม่คงที่ ซึ่งเป็นปัญหาที่พบกับสาร nutraceuticals อื่น ๆ ในท้องตลาดเช่น glucosamine³ ด้วยเช่นกัน

RESULTS: No commercially available chondroitin product was deemed appropriate for use in GAIT. Samples of sodium chondroitin powder from two suppliers exhibited similar disaccharide and glycosaminoglycan content. Each contained approximately 2% hyaluronic acid and 8%-9% unsulfated disaccharide. Potency was inconsistent across groups, which might have resulted from different analytical methods and choice of reference standard. Mean **potency** obtained by five separate methods ranged from **82.2% to 95.5%** for one supplier, **92.5% to 110.1%** for another, and **95.1% to 112.5%** for a commercially obtained reference standard.

ในงานวิจัย GAIT จึงต้องทำการเตรียม

แคปซูลของ glucosamine hydrochloride และ sodium chondroitin sulfate ขึ้นใช้เองโดย Clinical Research Pharmacy Coordinating Center

"Capsules containing 250 mg of glucosamine hydrochloride, 200 mg of sodium chondroitin sulfate, the two in combination, and matching placebo were manufactured, distributed, and placed on a shelf-life–stability program throughout the study at the Pharmacy Coordinating Center."

ดังนั้นการซื้อหาสารเหล่านี้ในท้องตลาดมาใช้ อาจไม่ได้ผลตามที่ปรากฏในงานวิจัย เนื่องจากความหลากหลายของมาตรฐานของสารเหล่านั้นอันแตกต่างจากมาตรฐานของสารที่ใช้ในงานวิจัยที่ถูกควบคุมคุณภาพอย่างใกล้ชิด

¹³ Barnhill JG, Fye CL, Williams DW, Reda DJ, Harris CL, Clegg DO. Chondroitin product selection for the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. J Am Pharm Assoc (Wash DC). 2006 Jan-Feb;46(1):14-24.

ง. ข้อบกพร่องของงานวิจัยอื่น ๆ ก่อนหน้า GAIT

ระหว่างปีค.ศ. 1999-2004 ก่อนงานวิจัย GAIT มีงานวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ glucosamine เกิดขึ้น^{14,15,16,17,18} จำนวนไม่น้อย ซึ่งมีหลายงานวิจัยที่ระบุว่า glucosamine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการของโรคข้อเสื่อม โดยมีอยู่หนึ่งการวิจัยที่ระบุว่า glucosamine ช่วยเพิ่มความกว้างของ joint space ได้จากภาพรังสี¹⁴ แต่การวิจัยเหล่านี้ได้รับการวิจารณ์ว่ามีข้อบกพร่อง

¹⁴ Houpt JB, McMillan R, Wein C, Paget-Dellio SD. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 1999; 26:2423-30.

¹⁵ Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2001;357:251-6.

¹⁶ Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Intern Med 2002;162: 2113-23.

¹⁷ Cibere J, Kopec JA, Thorne A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled glucosamine discontinuation trial in knee osteoarthritis. Arthritis Rheum 2004;51:738-45.

¹⁸ McAlindon T, Formica M, LaValley M, Lehmer M, Kabbara K. Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis: results from an Internet-based randomized double-blind controlled trial. Am J Med 2004;117:643-9.

(flaw)¹⁰ ซึ่งทำให้ไม่สามารถนำผลการวิจัยเหล่านั้นมาประยุกต์เป็นคำแนะนำอย่างเหมาะสมได้ ข้อบกพร่องดังกล่าวที่ได้รับการอุดช่องโหว่ในงานวิจัย GAIT ประกอบด้วย¹⁰

ก. การไม่ได้คำนวณค่าทางสถิติด้วยวิธีการ intention to treat analysis

ข. การมีผู้ป่วยในการศึกษาจำนวนน้อย

ค. การสนับสนุนงานวิจัยจากบริษัทผู้ผลิตบางบริษัทซึ่งอาจส่งผลให้เกิดไบแอส (และเกิดสมมุติฐานที่กล่าวว่าประสิทธิภาพของยาสัมพันธ์กับชนิดของเกลือที่ประกอบขึ้นเป็น glucosamine เฉพาะเกลือบางชนิดเท่านั้นที่มีประสิทธิภาพหรือแม้แต่ยาจากบางบริษัทเท่านั้นที่มีประสิทธิภาพ)

ง. การไม่ได้ปิดบัง (masking) เม็ดยาที่ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มได้รับอย่างเพียงพอ ทำให้สูญเสียการประเมินผลแบบปราศจากอคติ

"Several studies have evaluated the efficacy of glucosamine and chondroitin sulfate. Some have demonstrated efficacy but have been criticized as having flaws, which were addressed in the design of GAIT, such as the failure to adhere to the intention-to-treat principle, the enrollment of small numbers of patients, potential bias related to sponsorship of the study by the manufacturers of the dietary supplements, and inadequate masking of the study agent."

โดยทั่วไปงานวิจัยเหล่านั้นมักศึกษาผู้ป่วยที่มีอาการน้อย (ได้แก่งานวิจัยของ

Reginster¹³, Pavelka¹⁴, Cibere¹⁵ และ McAlindon¹⁶) และมักไม่สามารถแสดงให้เห็นว่า glucosamine มีประสิทธิภาพหากวัดด้วย WOMAC pain score¹⁹ เช่นงานวิจัยของ Reginster¹³ และ Pavelka¹⁴ (ดูรายละเอียดใน Appendix 3 ท้ายบท) ซึ่งต้องใช้การวัดผลวิธีอื่น ๆ (Lequesne index) จึงจะแสดงได้ว่า glucosamine มีประสิทธิภาพ

“In general, these studies have recruited patients with lower levels of knee pain and failed to show improvement in WOMAC pain scores. However, in some instances, benefits of glucosamine have been demonstrated with the use of other outcome measures.”

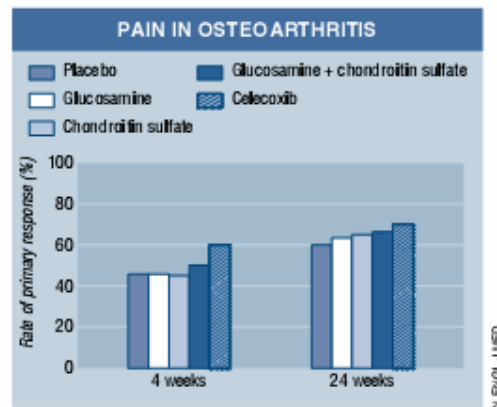
จ. ความเห็นและข้อสรุปต่าง ๆ ภายหลังการตีพิมพ์งานวิจัย GAIT

ถึงปัจจุบันมีงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์และอ้างอิง GAIT เป็นจำนวนมาก ในช่วงแรก ๆ ของการตีพิมพ์ มีบทความสำคัญที่นางานวิจัย GAIT มาสรุปเพื่อสื่อไปยังประชาชนที่ใช้หรือประสงค์จะใช้ glucosamine 3 เรื่องคือ Tonks, A. (2006)²⁰; Journal Watch (2006)²¹ และ Hochberg, M. C. (2006)²²

¹⁹ Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, Hochberg MC, Wells G. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD002946.pub2. DOI:10.1002/14651858.

²⁰ Alison Tonks. What's new in the other general journals. BMJ 2006;332:536-537.

Tonks, A (2006)¹⁸ สรุปในหัวเรื่องว่า “Popular dietary supplements don't relieve knee pain caused by arthritis” โดยใช้รูปด้านล่างแสดงผลการรักษาที่ 4 และ 24 สัปดาห์ ซึ่งเห็นได้ชัดเจนว่า glucosamine (แท่งสีขาว) ให้ผลการรักษา (primary outcome) ไม่แตกต่างจากยาหลอก (แท่งแรกซ้ายมือ)



ซึ่งบทความนี้กล่าวว่าชาวอเมริกันใช้เงินมากกว่า 700 ล้านดอลลาร์ต่อปีในการซื้อหา glucosamine และ chondroitin มาใช้บรรเทาอาการของโรคข้อเสื่อม

ใน Journal Watch (2006) โดย Allan S. Brett, MD.¹⁹ ให้การวิเคราะห์ไว้ว่า การที่ glucosamine + chondroitin ให้ผลเหนือกว่ายาหลอกในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการปวดปานกลาง

²¹ Allan S. Brett, MD. Glucosamine and Chondroitin Sulfate for Knee Osteoarthritis. Published in Journal Watch February 28, 2006

²² Hochberg MC. Nutritional supplements for knee osteoarthritis--still no resolution. N Engl J Med. 2006 Feb 23;354(8):858-60.

ถึงมากเป็นเรื่องกระตุ้น (ให้เกิดการวิพากษ์
วิจารณ์) และควรได้รับการศึกษาเพิ่มเติม

“In this trial, glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate, or combination therapy conferred no benefit in patients with mild knee osteoarthritis. The observed benefit from combined therapy in the subgroup with moderate-to-severe symptoms is **provocative and deserves further study.**”

Hochberg, M. C. (2006)²⁰ กล่าวไว้ใน
บทบรรณาธิการของ The New England Journal
of Medicine เกี่ยวกับการนำผลงานวิจัยนี้ไปให้
คำแนะนำกับผู้ป่วยไว้ดังนี้

ก. แพทย์ควรบอกผู้ป่วยว่า
glucosamine hydrochloride และ
chondroitin sulfate ชนิดที่เป็นยาเดี่ยว
ไม่มีประสิทธิภาพในการบรรเทา
อาการปวดในผู้ป่วยที่เป็นโรคข้อเข่า
เสื่อม เนื่องจากบรรเทาอาการปวดได้
ไม่แตกต่างจากยาหลอก

“On the basis of the results from GAIT, it
seems prudent to tell our patients with
symptomatic osteoarthritis of the knee that
neither glucosamine hydrochloride nor
chondroitin sulfate alone has been shown
to be more efficacious than placebo for the
treatment of knee pain.”

ข. ถ้าผู้ป่วยเลือกที่จะใช้สารอาหาร
เหล่านี้ในการควบคุมอาการของ
ตนเอง (หมายถึงผู้ป่วยไปซื้อมาใช้เอง
ไม่ใช่โครงการหลักประกันสุขภาพที่รัฐ
เป็นผู้จ่าย) ผู้ป่วยควรซื้อ glucosamine
sulfate มาใช้มากกว่า glucosamine
hydrochloride

“If patients choose to take dietary
supplements to control their symptoms,
they should be advised to take

glucosamine sulfate rather than
glucosamine hydrochloride.”

อย่างไรก็ตามคำแนะนำข้างต้นไม่
น่าจะเป็นคำแนะนำที่สมเหตุสมผลด้วย
เหตุผลดังต่อไปนี้คือ 1. งานวิจัย GAIT
ให้คำตอบแต่เพียงว่า glucosamine
hydrochloride ไม่ได้ผล โดยไม่มีข้อมูล
เกี่ยวกับ glucosamine sulfate จึงควร
สรุปได้แต่เพียงว่าในปัจจุบัน
glucosamine sulfate ยังไม่ได้รับการ
ยืนยันประสิทธิภาพจากงานวิจัยที่มี
กระบวนการวิจัยเข้มงวดเช่นเดียวกับ
งานวิจัย GAIT 2. นักเภสัชวิทยาจาก
PDR²³ ระบุว่าไม่น่าเป็นไปได้
(unlikely) ที่เกลือของ glucosamine แต่
ละชนิด (hydrochloride หรือ sulfate)
จะมีผลต่อฤทธิ์ (action) หรือ เภสัช
จลนศาสตร์ (pharmaco-kinetics) ของ
glucosamine สิ่งที่เราควรทำความเข้าใจ
คือ sulfate ใน glucosamine ที่นำมาใช้
เป็นยาจับอยู่ในรูปของแอนไอออน
(anion) ในขณะที่ sulfate ในสาร
mucopoly-saccharide ที่เป็นเนื้อพื้น
เช่น keratan sulfate และ heparan
sulfate จับอยู่ในรูปของ ester ซึ่งไม่
เกี่ยวข้องกัน สิ่งที่น่าไปใช้เป็นหน่วย

23 Glucosamine in PDRHealth. Available at
[http://www.pdrhealth.com/drug_info/nmdrugprofiles/nut
supdrugs/glu_0122.shtml](http://www.pdrhealth.com/drug_info/nmdrugprofiles/nut
supdrugs/glu_0122.shtml)

การสร้างที่แท้จริงคือ glucosamine 3. glucosamine sulphate เมื่อเข้าสู่ร่างกายแอนไอออน sulphate จะถูกแยกออกจาก glucosamine อย่างรวดเร็ว (desulfated) หลังจากนั้น glucosamine จะถูกย่อยสลายเป็นโมเลกุลขนาดเล็ก และในที่สุดกลายเป็นคาร์บอนไดออกไซด์ น้ำและยูเรีย²⁴

“The counter anion of the glucosamine salt (i.e. chloride or sulfate) is unlikely to play any role in the action or pharmacokinetics of glucosamine. Further, the sulfate in glucosamine sulfate supplements should not be confused with the glucosamine sulfate found in such GAGs (glycosaminoglycans) as keratan sulfate and heparan sulfate. In the case of the supplement, sulfate is the anion of the salt. In the case of the above GAGs, sulfate is present as an ester. Also, there is no glucosamine sulfate in chondroitin sulfate.”

“Glucosamine sulfate is rapidly desulfated following oral or parenteral administration; glucosamine is metabolized (predominantly in the liver) to smaller molecules and ultimately to carbon dioxide, water, and urea”

ค. ผู้ป่วยที่มีอาการปวดรุนแรง การใช้ chondroitin sulfate ร่วมกับ glucosamine sulfate อาจให้ผลเสริมฤทธิ์กัน

“For those with severe pain, that taking chondroitin sulfate with glucosamine sulfate may have an additive effect.”

เช่นเดียวกันที่คำแนะนำนี้ไม่น่าจะเป็นคำแนะนำที่สมเหตุสมผล เนื่องจาก

งานวิจัย GAIT สรุปว่า chondroitin sulfate ร่วมกับ glucosamine hydrochloride อาจให้ผลเสริมฤทธิ์กัน แต่ในบทบรรณาธิการนี้กลับเปลี่ยนผลงานวิจัยจาก glucosamine hydrochloride เป็น glucosamine sulfate โดยที่ไม่มีหลักฐานใดสนับสนุน

ง. หากประสงค์จะใช้ยาควรทดลองใช้ไม่เกิน 3 เดือน เนื่องจากเป็นระยะเวลาสั้นเพียงพอที่จะทราบถึงประสิทธิผลของยา หากใช้ยาไป 3 เดือนแล้วไม่ได้ผล ควรหยุดใช้ยาดังกล่าว

“Three months of treatment is a sufficient period for the evaluation of efficacy; if there is no clinically significant decrease in symptoms by this time, the supplements should be discontinued.

ข้อสังเกต คำแนะนำข้างต้นเป็นประโยชน์ต่อผู้ซื้อยามาใช้ด้วยตนเอง เพื่อช่วยลดค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยหากยาไม่ได้ผล แต่หากเป็นระบบประกันสุขภาพที่เป็นการให้เปล่าจากรัฐ เช่น ระบบเบิกจ่ายของราชการ หรือระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าหากยานี้ได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ แพทย์และผู้ป่วยอาจไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำดังกล่าว เนื่องจากไม่ได้เป็นผู้รับภาระค่าใช้จ่ายด้วยตนเอง ไม่ว่าจะได้ผลหรือไม่ได้ผล เมื่อเริ่มใช้ glucosamine แล้วอาจใช้

24 Glucosamine in Drugdex Drug Evaluation. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 134. Thomson Micromedex 2007.

อย่างต่อเนื่องไปเรื่อย ๆ เกิดเป็น ค่าใช้จ่ายที่ไม่คุ้มค่าขึ้นในระบบ

จ. ไม่มีหลักฐานว่าสารเหล่านี้ ช่วย ป้องกันโรคข้อเสื่อมในผู้ที่มีสุขภาพดี หรือในผู้ป่วยที่ปวดเข่าแต่มีภาพรังสีที่ปกติ

“Furthermore, there is no evidence that these agents prevent osteoarthritis in healthy persons or in persons with knee pain but normal radiographs.”

คำแนะนำข้างต้นเป็นคำแนะนำที่ควร ให้ความสนใจอย่างยิ่ง เนื่องจากการใช้ glucosamine อย่างไม่สมเหตุผล ประการหนึ่งในประเทศไทยคือการใช้ ในลักษณะของ preventive measure ในผู้ที่เกรงว่าข้อเข่าจะเสื่อม หรือเกรง ว่าข้อเข่าที่เสื่อมอยู่จะยิ่งเสื่อมหนักขึ้น หากใช้ glucosamine จะช่วยฟื้นฟูสภาพ ของการเสื่อมนั้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วยที่มีอาการไม่มากและภาพรังสี ของ ข้อ ยัง เป็น ป ร ก ตี อ ยู่ ซึ่ง ประสิทธิภาพในประเด็นนี้ยังคงต้องรอ ผลการวิจัยที่จะให้คำตอบที่ชัดเจน ต่อไป

จ. ความเห็นและข้อสรุปต่าง ๆ ก่อนการ ตีพิมพ์งานวิจัย GAIT

Felson, D. T. (2006)²⁵ ทำการทบทวน เอกสารต่าง ๆ เกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยข้อ

²⁵ Felson DT. Clinical practice. Osteoarthritis of the knee. N Engl J Med. 2006 Feb 23;354(8):841-8. Review.

เข่าเสื่อม โดยกล่าวถึง glucosamine และ chondroitin sulfate ว่าเอกสารที่ได้รับการตีพิมพ์ มักเป็นเอกสารที่แสดงถึงประสิทธิภาพของสาร ทั้งสองจึงมีลักษณะที่เรียกว่า publication bias²³ เมื่อนำเอกสารเหล่านั้นมาทำการ วิเคราะห์ร่วมกันแบบ meta-analysis เช่น งานวิจัยของ McAlindon²⁶ ย่อมได้ ประสิทธิภาพของ glucosamine ที่เกินธรรมดา (inflated)²³ ภายหลังจากการตีพิมพ์งานวิจัยชนิด meta-analysis ดังกล่าวในปี ค.ศ. 2000 มี งานวิจัยเพิ่มขึ้นอีก 4 ชิ้น ในจำนวนนี้มีงานวิจัย 2 ชิ้น (ชิ้นแรกมีผู้เข้ารับการวิจัย 274 คน²⁷ ชิ้นที่สองมีผู้เข้ารับการวิจัย 205 คน¹⁶) ซึ่งมี ขนาดใหญ่เพียงพอที่จะตรวจพบประสิทธิภาพ ของ glucosamine ได้ หากผลการรักษามีขนาด ปานกลาง แต่พบว่า glucosamine ไม่มี ประสิทธิภาพในการป้องกันการกำเริบทันที (disease flare) ของอาการปวดข้อเมื่อติดตาม ผลนาน 6 เดือนเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยที่ใช้ glucosamine อยู่เป็นประจำ²⁵ และไม่สามารถ บรรเทาอาการปวดของโรคข้อเข่าเสื่อมได้ เมื่อ

²⁶ McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA. 2000 Mar 15;283(11):1469-75.

²⁷ Cibere J, Kopec JA, Thorne A, Singer J, Canvin J, Robinson DB, Pope J, Hong P, Grant E, Esdaile JM. Randomized, double-blind, placebo-controlled glucosamine discontinuation trial in knee osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2004 Oct 15;51(5):738-45.

วัดผลจาก pain subscale ของ the Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) Osteoarthritis Index (Likert version)¹⁶

“Publication bias was found as part of a meta-analysis of published trials evaluating these treatments, and this suggests that efficacy results from only published reports may be **inflated**. Four trials published since this meta-analysis, including two that were large enough to detect modest treatment effects, have shown **no efficacy of glucosamine**.^{15, 23”}

ตั้งแต่ปี 2005 BMJ Clinical Evidence จัดให้ glucosamine เป็นวิธีการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมในกลุ่ม Unknown Effectiveness (Description: for which there are currently insufficient data or data of inadequate quality.) หมายถึงไม่สามารถจัดเป็นยาที่มีประโยชน์อย่างแท้จริง (beneficial) หรืออาจมีประโยชน์ (likely to be beneficial) โดยการรักษาอื่น ๆ ในกลุ่ม Unknown Effectiveness คือ chondroitin และ acupuncture เป็นต้น ซึ่งผู้เขียนสรุปความเห็นจาก systematic review 4 เรื่องกับ RCT ขนาดใหญ่ 1 เรื่องล่าสุดคือ GAIT Trial ที่ได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น ณ ปัจจุบัน BMJ Clinical Evidence Sept 2007 (Search Date Oct 2006)²⁸ ซึ่งได้รวมงานวิจัย GAIT เข้าไว้ในส่วนของการวิเคราะห์แล้ว BMJ Clinical Evidence ยังคงจัดให้ glucosamine เป็นวิธีการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมในกลุ่ม Unknown Effectiveness เช่นเดิมโดยสรุปไว้ในส่วนของ

²⁸ David Scott and Anna Kowalczyk. Osteoarthritis of the knee. BMJ clinical evidence. Web publication date: 01 Sep 2007 (based on October 2006 search)

clinical guide ไว้ว่าด้วยข้อมูลการวิจัยให้ผลขัดแย้งกัน ขณะนี้จึงยังไม่สามารถหาข้อสรุปด้านประสิทธิผลของ glucosamine ได้

“There is conflicting evidence on the effectiveness of glucosamine for osteoarthritis of the knee. Until this conflict is clearly resolved conclusions regarding its effectiveness cannot be drawn”

Cochrane Systematic Review (2005)¹⁷

สรุปไว้ในหัวข้อ Implications for practice ไว้ว่าในการทบทวนเอกสารเมื่อธันวาคม 1999 มีการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ทั้งสิ้น 12 งานวิจัย จำนวนผู้ป่วย 2,029 คน พบว่า glucosamine sulphate 1,500 มก./วัน มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกอย่างชัดเจนทั้งในแง่การลดความเจ็บปวด (pain) และเพิ่มการเคลื่อนไหวของข้อ (function) ซึ่งวัดผลโดยใช้ Lequesne index

“The previous review (December 1999) with 16 studies (12 included in meta-analysis) and 2029 patients showed that glucosamine sulphate taken orally in amounts of 1500 mg/day produced a 60% (percent change from baseline) benefit in pain and increase in function of 33% (percent change in Lequesne index from baseline) in osteoarthritis without side effects.”

ข้อสรุปดังกล่าว อาจช่วยส่งเสริมให้ glucosamine sulphate เป็นที่นิยมใช้อย่างกว้างขวางในเวลาต่อมา

ต่อมาในปี 2005 ผู้วิจัยได้เพิ่มงานวิจัยเข้าไปในการทบทวนเอกสารเป็น 20 งานวิจัย จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 2,570 คน พบว่าประโยชน์ (benefit) ที่ได้ลดลงอย่างมาก (ความเจ็บปวดลดลงจาก 60% เหลือ 28% หน้าที่การทำงาน

ของข้อลดลงจาก 33% เหลือ 21% เมื่อวัดด้วย Lequesne index)

"Inclusion of eight new studies reduces the overall benefit of pain to 28% and function to 21% in the Lequesne index."

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลเฉพาะงานวิจัยที่มีการออกแบบดีที่สุด และวัดผลด้วย WOMAC index ไม่พบว่า glucosamine มีประสิทธิภาพแต่อย่างใด ไม่ว่าจะใช้ glucosamine ชนิด sulphate หรือ hydrochloride หรือใช้ glucosamine sulphate จากบริษัท Rotta (ประเทศอิตาลี) หรือไม่

"If only the best designed studies are included, the benefit in pain and WOMAC function is no longer present as shown in this update which includes 20 studies and 2570 patients. WOMAC outcomes of pain, stiffness and function did not show a superiority of glucosamine over placebo for both Rotta and non-Rotta preparations of glucosamine."

มีงานวิจัยบางชิ้นที่มีการแนะนำ (suggest) ว่า glucosamine sulfate ของบริษัท Rotta อาจช่วยลดอัตราการเสื่อมสภาพของข้อเมื่อติดตามผลด้วยภาพรังสีของข้อเข่าเมื่อใช้ยาติดต่อกันนาน 3 ปี ซึ่งยังต้องการงานวิจัยอื่น ๆ เพิ่มเติมในอนาคต

"Some studies suggest the Rotta preparation of glucosamine sulfate may slow radiological progression of OA of the knee over a three year period. The ability of glucosamine to improve symptoms and delay radiological progression of OA affecting other joint sites also needs further research."

Glucosamine เป็นสารที่มีความปลอดภัยสูง

"Glucosamine was as safe as placebo."

ช . ข้อมูลที่ใช้ตรวจสอบความสมเหตุสมผล (validation studies) ของคำกล่าวอ้างเกี่ยวกับคุณสมบัติของยาในแง่ต่าง ๆ นอกเหนือจากที่กล่าวมาแล้ว

1. กรณีกลไกการออกฤทธิ์ของ glucosamine ที่กล่าวอ้างว่าช่วยสร้างเสริมกระดูกอ่อนในข้อ

Laverty และคณะ (2005)²⁹ ศึกษาความเข้มข้นของ glucosamine HCl ในน้ำไขข้อของม้า 8 ตัว ภายหลังการให้สารดังกล่าวโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือโดยการป้อนผ่านทางอาหาร (NG intubation) ใช้ glucosamine HCl ในขนาด 20 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. (ใกล้เคียงกับ DDD 1,500 มก. ต่อวันในมนุษย์) ผลการศึกษาสรุปได้ว่า การให้ glucosamine HCl ทางหลอดเลือดดำให้ระดับความเข้มข้นในซีรัมสูงกว่าการให้ glucosamine HCl ทางปากประมาณ 50 เท่า โดยมี oral bioavailability เท่ากับ 5.9% ทั้งนี้ระดับความเข้มข้นของ glucosamine ในน้ำไขข้อมีปริมาณต่ำกว่าระดับที่จะมีผลกระตุ้นการสร้างคอนโดรไคต์ถึง 500 เท่า ดังนั้นกลไกการออกฤทธิ์ของ glucosamine หากจะมีผลต่อการซ่อมแซมกระดูกอ่อนจริง

²⁹ Laverty S, Sandy JD, Celeste C, Vachon P, Marier JF, Plaas AH. Synovial fluid levels and serum pharmacokinetics in a large animal model following treatment with oral glucosamine at clinically relevant doses. Arthritis Rheum. 2005 Jan;52(1):181-91. Validation Studies.

ย่อมไม่ได้เกิดขึ้นจากการเพิ่มระดับของ glucosamine ในข้อ

“CONCLUSION: Clinically relevant dosing of glucosamine HCl in this large monogastric animal model results in serum and synovial fluid concentrations that are at least 500-fold lower than those reported to modify chondrocyte anabolic and catabolic activities in tissue and cell culture experiments. We conclude that the apparent therapeutic benefit of dietary glucosamine on pain and joint space width in humans and animals may be secondary to its effects on nonarticular tissues”

ก่อนหน้างานวิจัยนี้ Hoffer และคณะ (2001)³⁰ ได้ให้สมมุติฐานว่า ประสิทธิภาพของ glucosamine ไม่เกี่ยวข้องกับความเข้มข้นของ glucosamine ในกระแสเลือดหรือในข้อ แต่อยู่ที่การเพิ่มความเข้มข้นของ sulphate ในเลือดและในข้อ เพื่อนำไปใช้สร้าง glycosaminoglycan (GAGs) ดังนั้นจึงทำนายว่า glucosamine HCl จะไม่ได้ผลในทางคลินิก หากเป็นเช่นนั้นจริงการรักษาโรคข้อเสื่อมควรมุ่งไปที่การให้สาร sulphate เพิ่มเติมแก่ผู้ป่วย โดยไม่ต้องพึ่งพา glucosamine ที่มีราคาแพง

“Glucosamine sulfate is a controversial osteoarthritis remedy that is presumed to stimulate articular cartilage glycosaminoglycan synthesis by increasing glucosamine concentrations in the joint space. However, this is not plausible because even large oral doses of the product have no effect on serum glucosamine concentrations. We propose instead that sulfate could mediate the clinical benefit attributed to this treatment. This hypothesis is clinically relevant because it predicts that nonsulfate salts of glucosamine will be ineffective.”

³⁰ Hoffer LJ, Kaplan LN, Hamadeh MJ, Grigoriu AC, Baron M. Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulfate. *Metabolism*. 2001 Jul;50(7):767-70.

2. กรณีกลไกการออกฤทธิ์ของ glucosamine ที่กล่าวอ้างว่าช่วยเสริมการสังเคราะห์น้ำไขข้อ²

ข้อกล่าวอ้างดังกล่าวเป็นสมมุติฐานที่ไม่ได้รับการยืนยันจากงานวิจัยทางคลินิก

McCarty (1998)³¹ ตีพิมพ์สมมุติฐานในวารสาร *Medical Hypotheses* อ้างว่ามีกรณีรายงาน (Anecdotal reports) ที่พบว่า glucosamine ในขนาดสูงช่วยบรรเทาอาการของโรคข้อเสื่อมได้อย่างรวดเร็ว ดังนั้นทรรศนะดั้งเดิม (traditional view) ที่กล่าวว่า glucosamine ส่งเสริมการสร้างกระดูกอ่อนจึงไม่น่าจะอธิบายปรากฏการณ์ข้างต้นได้ จึงเสนอว่ากลไกน่าจะเกิดจากการที่ glucosamine กระตุ้นการสังเคราะห์ hyaluronic acid ในน้ำไขข้อ

“Anecdotal reports of rapid symptomatic response to high-dose glucosamine in osteoarthritis are not credibly explained by the traditional view that glucosamine promotes synthesis of cartilage proteoglycans. An alternative or additional possibility is that glucosamine stimulates synovial production of hyaluronic acid (HA), which is primarily responsible for the lubricating and shock-absorbing properties of synovial fluid.”

ข้อสังเกต สมมุติฐานข้างต้นเริ่มต้นจาก anecdotal reports ว่า glucosamine บรรเทาอาการให้กับผู้ป่วยได้อย่างรวดเร็ว หากเกิดรายงานดังกล่าวไม่เป็นความจริง สมมุติฐานที่

³¹ McCarty MF. Enhanced synovial production of hyaluronic acid may explain rapid clinical response to high-dose glucosamine in osteoarthritis. *Med Hypotheses*. 1998 Jun;50(6):507-10. Review.

ตามมาย่อมไม่สมเหตุผลสมผลตามไปด้วย นอกจากนี้สมมุติฐานดังกล่าวยังไม่ได้รับการพิสูจน์แต่อย่างใด ซึ่งต่อมา McCarty และคณะ (2000)³² ยังได้ตั้งตอกย้ำสมมุติฐานเดิมโดยไม่มีข้อพิสูจน์ และเพิ่มสมมุติฐานที่สองว่า การให้ glucosamine ร่วมกับ chondroitin sulfate จะยิ่งช่วยเพิ่มปริมาณ hyaluronic acid ในน้ำไขข้อ ด้วยการออกฤทธิ์เสริมกัน

“The possibility that oral glucosamine and CS (chondroitin sulfate) may interact in a complementary or synergistic fashion to improve synovial fluid HA content in OA should be assessed in clinical studies, and the potential of adjunctive CS administration to improve the clinical response achievable with optimal intakes of glucosamine should likewise be evaluated.”

3. กรณีกลไกการออกฤทธิ์ของ glucosamine ที่กล่าวอ้างว่าช่วยเพิ่มการสะสมแคลเซียมในกระดูก²

ไม่พบงานวิจัยใดใน Pubmed ที่กล่าวถึง glucosamine กับ bone calcium uptake ซึ่งหาก glucosamine มีกลไกดังกล่าวจริง ก็ไม่มีผลต่อการรักษาอาการของโรคข้อเสื่อมแต่อย่างใด

4. กรณีข้อบ่งใช้ของ glucosamine ที่กล่าวอ้างว่าใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อมทุกชนิด²

โดยข้อเท็จจริงงานวิจัยทางคลินิกเกือบทั้งหมดของ glucosamine คือการพิสูจน์ประสิทธิภาพของ glucosamine ในโรคข้อเข่าเสื่อม โดยมีข้อมูลเกี่ยวกับโรคข้อเสื่อมที่ตำแหน่งอื่น ๆ น้อยมาก จะเห็นได้ว่าแม้แต่กรณีของข้อเข่าเสื่อมเองซึ่งมีข้อมูลมากมายจนนำมาวิเคราะห์ในรูปแบบ meta-analysis และ systematic review ได้หลายเรื่องยังมีข้อสรุปเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ glucosamine อย่างคลุมเครือ กล่าวคือค่อนข้างน่าจะไม่ได้ผลมากกว่าที่จะได้ผล ดังนั้นการอ้างถึงการรักษาโรคข้อเสื่อมทุกชนิดจึงเป็นการกล่าวอ้างที่เกินกว่าข้อมูลที่มีอยู่

การระบุข้อบ่งใช้ของ SYSADOA สำหรับโรคข้อสะโพกเสื่อมชนิดปฐมภูมิ จึงอาจจัดเป็นการระบุข้อบ่งใช้เกินกว่าข้อมูลที่มีอยู่ด้วยเช่นกัน

D'Ambrosio และคณะ (1981)³³ ศึกษา glucosamine sulphate ชนิดฉีด (intravenous หรือ intramuscular injection) ในขนาด 400 มก.ต่อวัน ติดต่อกัน 7 วัน หลังจากนั้นให้ glucosamine กินในขนาด 1500 มก.ต่อวัน ติดต่อกันนาน 2 สัปดาห์ ศึกษาในผู้ป่วย chronic degenerative articular disorders จำนวน 30 คน เปรียบเทียบกับยาหลอก ผู้วิจัยสรุปผล

³² McCarty MF, Russell AL, Seed MP. Sulfated glycosaminoglycans and glucosamine may synergize in promoting synovial hyaluronic acid synthesis. Med Hypotheses. 2000 May;54(5):798-802.

³³ D'Ambrosio E, Casa B, Bompani R, Scali G, Scali M. Glucosamine sulphate: a controlled clinical investigation in arthrosis. Pharmatherapeutica. 1981;2(8):504-8.

ว่า glucosamine มีประสิทธิภาพดีในการบรรเทาอาการของโรคข้อเสื่อม เมื่อวัดด้วย Lequesne index แต่ไม่ได้แสดงค่าทางสถิติใด ๆ ให้ปรากฏในบทความย่อ

“It is suggested that parenteral and/or oral treatment with pure glucosamine sulphate should be considered as basic therapy for the **management of primary or secondary degenerative osteoarthritis disorders.**”

เห็นได้ว่าข้อความเกี่ยวกับข้อบ่งใช้ของ glucosamine ที่ขึ้นทะเบียนไว้ในประเทศไทยและที่ปรากฏใน MIMS Monograph² เป็นใจความเดียวกันกับข้อสรุปของงานวิจัยนี้คือ “All forms of degenerative osteoarticular disease. Primary and secondary osteoarthritis.” โดยเอกสารกำกับยา**เพิ่มคำว่า all form เข้าไป และเพิ่มตัวอย่างของ secondary arthrosis เข้าไปอีกมากมาย** ดังแสดงไว้ในกรอบด้านล่าง ซึ่งรวมความไปถึงผู้ป่วยที่มีอาการปวดหลัง ปวดไหล่ หรือปวดต้นคอ เมื่ออ่านโดยรวมย่อมเกิดความเข้าใจว่าใช้ได้กับอาการปวดข้อที่ใดก็ได้ในร่างกาย และ**ยังเพิ่มกรณีข้ออักเสบชนิด subacute และเหตุอื่นซึ่งไม่น่าจะเกี่ยวข้องเช่น peri-arthritis และ fracture เข้าไปด้วย**

- Cervical arthrosis
- Coxofemoral arthrosis
- Gonarthrosis
- Dosal Arthrosis
- Lumbosacral arthrosis
- Scapulohumeral arthrosis
- Periarthritis

- Lumbago
- Fractures
- Osteoarticular dystrophies
- Chronic and subacute arthritis

โปรดสังเกตว่างานวิจัยนี้มีผู้ป่วยเพียง 30 คน แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม มีผู้ป่วยที่ได้รับ glucosamine เพียง 15 คน ดังนั้นข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยาซึ่งอ้างอิงข้อสรุปจากงานวิจัยดังกล่าวจึงตั้งอยู่บนหลักฐานที่ไม่มีน้ำหนักเพียงพอ (insufficient data or data of inadequate quality) ซึ่งผู้วิจัยเองยังใช้คำว่า suggest (แนะนำ) ซึ่งไม่ได้มีความหมายว่าได้รับการพิสูจน์ว่าเป็นเช่นนั้นจริง

จากงานวิจัยชนิด Cochrane Systematic Review โดย Towheed และคณะ (2005)¹⁷ ซึ่งวิเคราะห์งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับ glucosamine ทั้งหมด 20 เรื่อง พบว่า 16 เรื่องวิจัยเฉพาะข้อเข่าเสื่อม มีเพียง 2 เรื่องที่วิจัยข้อเข่า ข้อสะโพก และข้ออื่น ๆ อีก 2 เรื่องไม่ระบุว่าวิจัยข้อบริเวณใดของร่างกาย และใน 20 เรื่องดังกล่าว มี 7 เรื่องที่ระบุว่าวิจัย primary osteoarthritis ส่วนอีก 13 เรื่องไม่ระบุว่าวิจัย primary หรือ secondary osteoarthritis ดังนั้นการที่เอกสารกำกับยาระบุให้ใช้ glucosamine ใน secondary osteoarthritis ตลอดจนให้ใช้ในโรคข้อเสื่อมที่ตำแหน่งอื่นนอกเหนือจากเข่าและสะโพกจึงมีความน่าเชื่อถือต่ำ

5. การศึกษาการใช้ glucosamine ชนิดฉีด ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง

เมื่อค้นใน Pubmed ด้วย keyword glucosamine[tiab] AND ("injections"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "injections"[MeSH Terms] OR injection[Text Word]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] ซึ่งหมายถึงการค้นหาเอกสารที่วิจัย glucosamine ชนิดที่เป็น RCT โดยใช้ glucosamine ชนิดฉีด พบเอกสารทั้งสิ้นเพียง 2 เรื่อง คือ D'Ambrosio และคณะ (1981) ซึ่งได้กล่าวถึงไปแล้วในข้อ 4 ข้างต้น และอีกเรื่องหนึ่งคือ Reichelt และคณะ (1994)³⁴ ซึ่งศึกษา glucosamine sulfate 400 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ สัปดาห์ละ 2 ครั้ง นาน 6 สัปดาห์ วัดผลด้วย Lequesne index เทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วย 155 คน ที่เป็นโรคข้อเข่าเสื่อมและมีการเปลี่ยนแปลงของภาพรังสีข้อเข่า พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษามีคะแนนเฉลี่ยเมื่อเริ่มต้นมากกว่า 10 แต้ม หมายถึงมีอาการรุนแรงมาก (very severe) (โปรดดูคำจำกัดความของคะแนนในกรอบด้านล่าง) ภายหลังจากการรักษา กลุ่มที่ได้รับ glucosamine มีคะแนนลดลงเฉลี่ย 3.3 ในกลุ่มยาหลอกมีคะแนนลดลงเฉลี่ย 2.0

³⁴ Reichelt A, Forster KK, Fischer M, Rovati LC, Setnikar I. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittelforschung*. 1994 Jan;44(1):75-80.

ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อันเป็นข้อสรุปว่า glucosamine ชนิดฉีดมีประสิทธิภาพจริงในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่มีอาการรุนแรงมาก อย่างไรก็ตามเห็นได้ว่า ภายหลังจากผู้ป่วยได้รับ glucosamine ยังคงมีคะแนนเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 8 ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มอาการรุนแรง (severe) แสดงให้เห็นว่า ประสิทธิภาพที่ได้มีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยไม่มากนักเนื่องจากยังคงมีอาการรุนแรง

³⁵
Lequesne Index This includes the measurement of pain (5 questions), walking distance (1 question), and activities of daily living (4 questions), with versions available for the hip and knee. Scores for each question are added together to provide a combined disease severity score. Scores of 1–4 are classified as mild osteoarthritis, 5–7 moderate, 8–10 severe, 11–13 very severe, and 14 as extremely severe osteoarthritis.

6. การใช้ glucosamine ในลักษณะ ของ SYSADOA (Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis) ซึ่งกล่าวว่าช่วยชะลอ การเปลี่ยนแปลงของโรคข้อเสื่อมได้

³⁵ Glossary item in clinicalevidence.com. Referenced from Lequesne M, Mery C, Samson M, et al. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. *Scand J Rheumatol* 1987;65(suppl):85–89.

หลักฐานที่สนับสนุนค่ากล่าวข้างต้นมี
ข้อสงสัยถึง validity และ accuracy ของ
ข้อมูลการวิจัยซึ่งระบุโดยบรรณาธิการของ
วารสาร Lancet (Lancet. 2001;357) ว่าการวัด
joint space ในงานวิจัยดังกล่าวอาจไม่เที่ยงตรง
รวมทั้ง joint-space narrowing จัดเป็น predictor
ที่มีความสำคัญน้อยที่สุดในการวัด outcome
ของโรค OA ดังแสดงรายละเอียดไว้ในบทความ
ต่อไป

Dietary Supplements For Knee Osteoarthritis Ineffective For Most Patients

Published in UAB Insight, Summer 2006

Larry W. Moreland, MD, grant support
National Institutes of Health
<http://www.uabhealth.org/16575/>

A randomized placebo-controlled trial of
glucosamine sulphate found individuals
taking 1500 mg of the supplement once a
day for 3 years had no significant
tibiofemoral joint-space loss, while those
taking placebo experienced progressive
joint-space narrowing (**Lancet.**
2001;357:251-256). An editorial in the same
issue of *Lancet* noted that while important,
results raised a number of questions,
including the accuracy of joint-space
narrowing measurements, which might be
biased because patients experiencing
significant pain cannot fully extend their
knee for imaging, and whether such an
evaluation provides the most meaningful
measure of osteoarthritic severity. The
editorialist notes that compared with pain
and physical function, radiographic severity
is one of the least important predictors of
disease outcome (**Lancet. 2001;357:247-
248**).

แม้ว่าจะมีงานวิจัยที่สนับสนุน
ประสิทธิผลของ glucosamine ในแง่นี้ก็ตาม แต่
ผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่ยังไม่มีเชื่อมั่น³⁶

Using this technique, a structural effect
has been demonstrated with diacerhein,
glucosamine sulfate, and chondroitin
sulfate. In addition, promising results were
recorded with avocado and soya
unsaponifiables in a patient subgroup.
**These results failed to convince the
rheumatological community.** The size of
the effect, together with entrenched
suspicion toward SySADOAs, may explain
this skepticism.

จึงควรรอดผลงานวิจัยอื่น ๆ ที่กำลังจะ
ตีพิมพ์ในประเด็นนี้โดยเฉพาะงานวิจัย GAIT

7. ปัญหาด้าน conflict of interest
และ study design ในปี 2003 McAlindon³⁷ ได้
ชี้ให้เห็นว่าในระยะหลัง ผลงานวิจัยเกี่ยวกับ
glucosamine ไม่ได้ให้ผลการรักษาที่เป็นบวก
อย่างสม่ำเสมออีกต่อไป เนื่องจากมีงานวิจัยที่
ไม่ได้รับทุนสนับสนุนจากบริษัทผู้ผลิตยาเพิ่ม
มากขึ้น แสดงให้เห็นว่า conflict of interest อาจ
มีบทบาทสำคัญในการกำหนด outcome ของ
งานวิจัย นอกจากนี้ยังต้องคำนึงถึง study
design และ patients characteristics อีกด้วย

In contrast to earlier industry-funded trials
of for knee OA, recent studies have
generated negative results. While there

³⁶ Maxime Dougados, Symptomatic slow-acting
drugs for osteoarthritis: what are the facts? Joint Bone
Spine Volume 73, Issue 6, December 2006, Pages 606-
609

³⁷ McAlindon T. Why are clinical trials of glucosamine no
longer uniformly positive? Rheum Dis Clin North Am.
2003 Nov;29(4):789-801.

will be a tendency to assume that these studies were negative because of the absence of any **conflicts of interest**, a number of issues must be taken into consideration before drawing such conclusions. These issues include design issues and important differences in sample characteristics. Ultimately, it is clear that more work needs to be done to clarify issues surrounding the efficacy and utility of the various glucosamine compounds.

8. recommendation โดย EULAR³⁸

(The European League Against Rheumatism)

ในปี ค.ศ.2003 ได้ระบุไว้ใน recommendation

ดังนี้คือ 8. *SYSADOA (glucosamine sulphate, chondroitin sulphate, ASU-avocado soybean unsaponifiable, diacerein and hyaluronic acid) have symptomatic effects and may modify structure.* โดยระบุ

level of evidence ของ glucosamine เป็นระดับ

1A และ strength of recommendation = A ซึ่งมี

ความหมายตามข้อมูลด้านล่าง ซึ่งมี

ความหมายเพียงว่าเป็นข้อมูลจาก meta-analysis

³⁸ Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. 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 Dec;62(12):1145-55.

Table 2 Categories of evidence

Category	Evidence from:
1A	Meta-analysis of RCTs
1B	At least one RCT
2A	At least one controlled study without randomisation
2B	At least one quasi-experimental study
3	Descriptive studies, such as comparative, correlation or case-control studies
4	Expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

Table 3 Strength of recommendation

Category	Directly based on:
A	Category 1 evidence
B	Category 2 evidence or extrapolated recommendation from category 1 evidence
C	Category 3 evidence or extrapolated recommendation from category 1 or 2 evidence
D	Category 4 evidence or extrapolated recommendation from category 2 or 3 evidence

อย่างไรก็ตามข้อมูลที่นำมาเป็นพื้นฐานใน recommendation เป็น meta-analysis ของข้อมูลก่อนปีค.ศ. 1999 ซึ่ง EULAR เองได้ยอมรับว่าอาจมี publication bias (ดังที่ได้กล่าวไว้ในข้อ 7 ข้างต้นเกี่ยวกับ conflict of interest)

Both chondroitin sulphate and glucosamine sulphate have been the focus of a meta-analysis, including all studies up to 1999. This report concluded that trials of chondroitin and glucosamine compounds demonstrated moderate to large effects on pain and disability in OA compared with placebo; however, these effects may have been **exaggerated by publication bias.**

ดังนั้น recommendation ของ EULAR 2003 จึงไม่ใช่หลักฐานที่แน่นอนเพียงพอที่นำมาใช้เพื่อสนับสนุนการบรรจุ glucosamine ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

สรุป

ด้วยหลักฐานที่มีคุณภาพไม่สามารถยืนยันได้ว่า glucosamine มีประสิทธิภาพจริงในการบรรเทาอาการหรือชะลอการเสื่อมของข้อเข่าในผู้ป่วย knee osteoarthritis การใช้ glucosamine ซึ่งมีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูงจึงไม่เกิดความคุ้มค่าและเป็นภาระค่าใช้จ่ายที่จะบั่นทอนความมั่นคงของระบบประกันสุขภาพและสวัสดิการทั้งหลาย เนื่องจากผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมในประเทศไทยมีจำนวนมากและมีจำนวนเพิ่มขึ้นทุกปี โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากมีการนำไปใช้ตามความเชื่อที่ว่า glucosamine สามารถป้องกันข้อเข่าเสื่อมได้ ค่าใช้จ่ายจะยิ่งเพิ่มสูงขึ้นเป็นทวีคูณ เพราะจะไม่สามารถจำกัดการใช้ให้อยู่ในวงแคบตามข้อเสนอแนะของคณะทำงานได้

Appendix 1

แสดงหมวดยาของ glucosamine ตาม WHO ATC/DDD Index 2007

M MUSCULO-SKELETAL SYSTEM

M01 ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS

M01A ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, NON-STEROIDS

M01AX Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids

	DDD	Unit	Adm.route	Notes
M01AX01 Nabumetone	1	g	O	
M01AX02 Niflumic acid	0.75	g	O	
M01AX04 Azapropazone	0.75	g	O	
M01AX05 Glucosamine	1.5	g	O	
M01AX07 Benzydamine	0.15	g	O	
M01AX07 Benzydamine	0.15	g	R	
M01AX12 Glucosaminoglycan polysulfate	50	mg	P	
M01AX13 Proquazone	0.9	g	O	
M01AX13 Proquazone	0.9	g	R	
M01AX14 Orgotein				
M01AX17 Nimesulide	0.2	g	O	
M01AX18 Feprazone				
M01AX21 Diacerein				
M01AX22 Morniflumate				
M01AX23 Tenidap				
M01AX24 Oxaceprol				
M01AX25 Chondroitin sulfate				

Appendix 2

รายการยา glucosamine ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

ชื่อทางการค้า (อังกฤษ)	เลขทะเบียน	ผู้รับอนุญาต	1 หน่วย	ตัวยาสําคัญ	ความแรง
ARIFLEX	1A 2/46 (E)	เม ดิ แ ค ป จำกัด	1 capsule	GLUCOSAMINE SULFATE 2 KCL	664.07 mg.
GLUCOSAMINE SULPHATE 500 mg.	1A 3/46 (E)	เม ดิ แ ค ป จำกัด	1 capsule	GLUCOSAMINE SULFATE 2 KCL	664.07 mg.
GLUCOJOINT - 500	1A 225/46	เม ดิ แ ค ป จำกัด	1 capsule	GLUCOSAMINE SULFATE 2 NACL	628 mg.
ATHRIL	1A 422/46	ที . โ อ . เค มี คอลลิส (1979) จำกัด	1 capsule	GLUCOSAMINE SULFATE 2 NACL	314 mg.
FLEXSA - 500	1A 517/46	เม ดิ แ ค ป จำกัด	1 capsule	GLUCOSAMINE SULFATE 2 KCL	664.05 mg.
FLEXSA - 250	1A 518/46	เม ดิ แ ค ป จำกัด	1 capsule	GLUCOSAMINE SULFATE 2 KCL	332.03 mg
GLUCOJOINT - 250	1A 559/46	เม ดิ แ ค ป จำกัด	1 capsule	GLUCOSAMINE SULFATE 2 NACL	314 mg.
BRAND'S GLUCOSAMINE WITH ESSENCE OF CHICKEN	1A 3/48 (E)	โ อ ลี ค (ประเทศไทย) จำกัด	1 tablet	GLUCOSAMINE SULFATE	400 mg.
GLUCOSA	1A 232/48	บางกอกแล็ป แอนด์ คอสเม ติค จำกัด	1 capsule	GLUCOSAMINE SULFATE SODIUM CHLORIDE	314 mg.
SYNOVEE 250	1A 293/48	ฟาร์มา ซัพ พลาย จำกัด	1 tablet	GLUCOSAMINE SULFATE	314 mg.
SYNOVEE 500	1A 294/48	ฟาร์มา ซัพ พลาย จำกัด	1 tablet	CRYSTALLINE GLUCOSAMINE SULFATE	628 mg.
ARTHROSAMINE 250	1A 306/48	ไฮสทอนเตอร์	1 capsule	GLUCOSAMINE	314.1 mg.

		แล็บบอราทอ รีส์ จำกัด		SULFATE SODIUM CHLORIDE	
ARTHROSAMINE 500	1A 307/48	โอสถอินเตอรั แล็บบอราทอ รีส์ จำกัด	1 capsule	GLUCOSAMINE SULFATE SODIUM CHLORIDE	628.2 mg.
KASAMINE - 250	1A 349/48	โอสถอินเตอรั แล็บบอราทอ รีส์ จำกัด	1 capsule	GLUCOSAMINE SULFATE SODIUM CHLORIDE	314.1 mg.
KASAMINE - 500	1A 350/48	โอสถอินเตอรั แล็บบอราทอ รีส์ จำกัด	1 capsule	GLUCOSAMINE SULFATE SODIUM CHLORIDE	628.2 mg.
GLUSA	1A 355/48	เภสัชกรรมศรี ป ระ ะ สิท ธิ จำกัด	1 capsule	CRYSTALLINE GLUCOSAMINE SULFATE	314 mg.
CAXILAX	1A 432/48	บางกอกแล็ป แอนด์ คอสเม ติค จำกัด	1 capsule	GLUCOSAMINE SULFATE SODIUM CHLORIDE	314 mg.
B.O.S	1A 456/48	นิวจีรียูฟาร์ มาซูติคอลล	1 capsule	GLUCOSAMINE SULFATE SODIUM CHLORIDE	314 mg.
GLUSAFEX	1A 481/48	เวส โกฟาร์ มาซูติคอลล	1 capsule	GLUCOSAMINE SULFATE 2 KCL	332 mg.
ARTHRO - S 500	1A 43/49	โอสถอินเตอรั แล็บบอราทอ รีส์ จำกัด	1 capsule	GLUCOSAMINE SULFATE SODIUM CHLORIDE	628.2 mg.
ARTHRO - S 250	1A 44/49	โอสถอินเตอรั แล็บบอราทอ รีส์ จำกัด	1 capsule	GLUCOSAMINE SULFATE SODIUM CHLORIDE	314.1 mg.
VIARTRIL - S (POWDER FOR ORAL SOLUTION)	1C 293/41	ดี ท แอสส์ ม จำกัด	each sachet	CRYSTALLINE GLUCOSAMINE SULFATE	1884 mg.
VIARTRIL - S (POWDER FOR ORAL SOLUTION)	1C 14/46	ดี ท แอสส์ ม จำกัด	each sachet	CRYSTALLINE GLUCOSAMINE	1884 mg.

				SULFATE	
VIARTRIL - S	1C 15/46	ดี ที แอส ลี ม จำกัด	1 capsule	CRYSTALLINE GLUCOSAMINE SULFATE	314 mg.
GLUSAMINE	1C 269/46	ไทยเมจิฟาร์ มาชีวัตติคัล จำกัด	1 capsule	CRYSTALLINE D- GLUCOSAMINE SULFATE	314 mg.
GLUCO-S	1C 271/46	สตาร์แล็บ จำกัด	1 capsule	D-GLUCOSAMINE SULFATE DISODIUM CHLORIDE	314 mg.
GNC GLUCOSAMINE SULFATE 1000	1C 304/46	เอสเอสยูพี โท แทล เวลเนส จำกัด	1 tablet	D-GLUCOSAMINE SULFATE DISODIUM CHLORIDE	1000 mg.
GNC GLUCOSAMINE SULFATE 550	1C 7/47	เอสเอสยูพี โท แทล เวลเนส จำกัด	1 capsule	D-GLUCOSAMINE SULFATE DISODIUM CHLORIDE	550 mg.
ARTRONIL	1C 97/47	บีเจซี เทรดิง จำกัด	1 capsule	GLUCOSAMINE SULFATE SODIUM CHLORIDE	314 mg.
CASEAL CAPSULES	1C 7/48	นีโอ ฟาร์ม จำกัด	1 capsule	D-GLUCOSAMINE SULFATE DISODIUM CHLORIDE	314 mg.
VIARTRIL - S (POWDER FOR ORAL SOLUTION)	1C 262/48	ดีเคเอสเอช (ประเทศไทย) จำกัด	each sachet	CRYSTALLINE GLUCOSAMINE SULFATE	1884 mg.
VIARTRIL - S (POWDER FOR ORAL SOLUTION)	1C 263/48	ดีเคเอสเอช (ประเทศไทย) จำกัด	each sachet	CRYSTALLINE GLUCOSAMINE SULFATE	1884 mg.
CUINE CAPSULES 250 mg. "C.C.P.C."	1C 286/48	ส.เจริญเภสัช เทรตติ้ง จำกัด	1 capsule	CRYSTALLINE GLUCOSAMINE SULFATE	314 mg.
VIARTRIL - S	1C 290/48	ดีเคเอสเอช (ประเทศไทย) จำกัด	1 capsule	CRYSTALLINE GLUCOSAMINE SULFATE	314 mg.

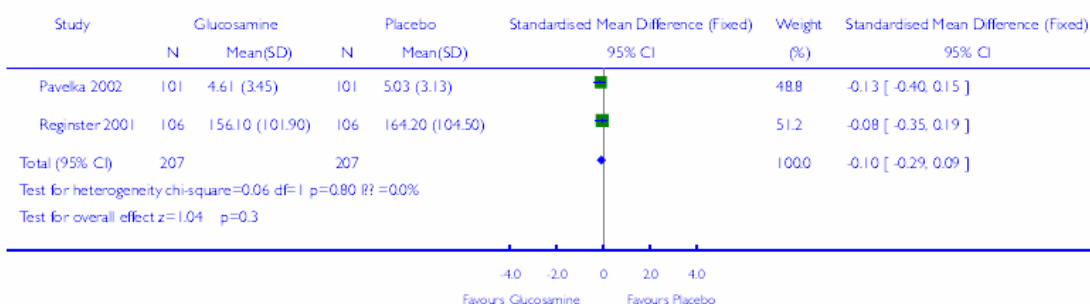
Appendix 3

ผลการรักษาด้วย glucosamine sulfate เมื่อวัดผลด้วย WOMAC score¹⁷

ก. วัดผลด้วย Pain Subscale ไม่พบว่า glucosamine sulfate มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการปวดเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีคะแนนที่ต่างกัน -0.10 โดยมี 95% CI ระหว่าง -0.29 กับ 0.09 (non-significant)

Analysis 04.04. Comparison 04 Glucosamine versus placebo (Rotta preparation), Outcome 04 WOMAC Pain Subscale

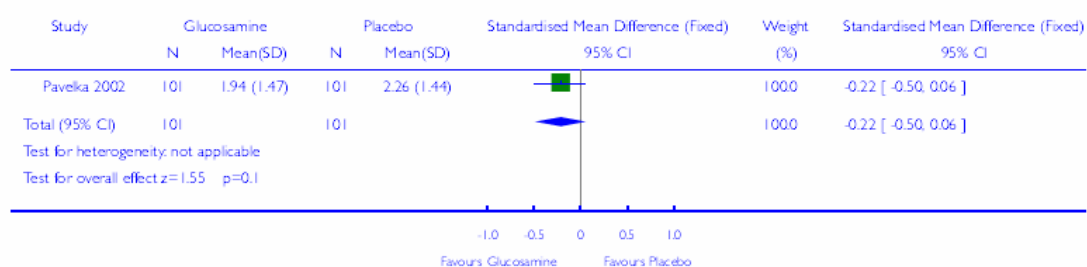
Review: Glucosamine therapy for treating osteoarthritis
Comparison: 04 Glucosamine versus placebo (Rotta preparation)
Outcome: 04 WOMAC Pain Subscale



ข. วัดผลด้วย Stiffness Subscale ไม่พบว่า glucosamine sulfate มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการข้อฝืดเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีคะแนนที่ต่างกัน -0.22 โดยมี 95% CI ระหว่าง -0.50 กับ 0.06 (non-significant)

Analysis 04.05. Comparison 04 Glucosamine versus placebo (Rotta preparation), Outcome 05 WOMAC Stiffness Subscale

Review: Glucosamine therapy for treating osteoarthritis
Comparison: 04 Glucosamine versus placebo (Rotta preparation)
Outcome: 05 WOMAC Stiffness Subscale

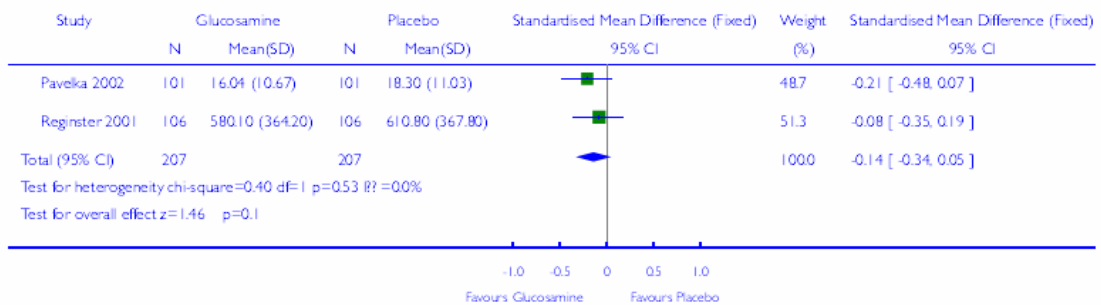


17 Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, Hochberg MC, Wells G. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD002946.pub2. DOI:10.1002/14651858.

ค. วัดผลด้วย Function Subscale ไม่พบว่า glucosamine sulfate มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการข้อฝืดเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีคะแนนที่ต่างกัน -0.14 โดยมี 95% CI ระหว่าง -0.34 กับ 0.05 (non-significant)

Analysis 04.06. Comparison 04 Glucosamine versus placebo (Rotta preparation), Outcome 06 WOMAC Function Subscale

Review: Glucosamine therapy for treating osteoarthritis
 Comparison: 04 Glucosamine versus placebo (Rotta preparation)
 Outcome: 06 WOMAC Function Subscale



ง. วัดผลด้วย Total score ไม่พบว่า glucosamine sulfate มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการใด ๆ ในภาพรวมเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีคะแนนที่ต่างกัน -0.23 โดยมี 95% CI ระหว่าง -0.42 กับ -0.03 (significant)

Analysis 04.07. Comparison 04 Glucosamine versus placebo (Rotta preparation), Outcome 07 WOMAC Total

Review: Glucosamine therapy for treating osteoarthritis
 Comparison: 04 Glucosamine versus placebo (Rotta preparation)
 Outcome: 07 WOMAC Total

