

ข้อโต้แย้งเกี่ยวกับประสิทธิผลของกลูโคซามีน

นพคุณ ธรรมธัชชาเรี*

บทคัดย่อ

การทบทวนนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผล และความคุ้มค่าของการใช้กลูโคซามีนในระบบสุขภาพ ซึ่งมีการใช้กันอย่างกว้างขวาง โดยเฉพาะในระบบสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ โดยข้อบ่งชี้ที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้คือ ใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อมทุกชนิด

วิธีการศึกษาด้านประสิทธิผล กระทำโดยการสืบค้นจากฐานข้อมูลที่เป็นการศึกษาแบบ meta-analysis และ randomized controlled trial ที่ติดตามผลในผู้ป่วยเป็นเวลอย่างน้อย ๑๒ เดือน ย้อนหลังเป็นเวลา ๕ ปี โดยไม่รวมการศึกษาที่เก่ากว่านี้เพื่อลด publication bias ผลการศึกษาส่วนใหญ่สรุปในแนวทางเดียวกัน คือ กลูโคซามีนให้ผลการรักษาแตกต่างจากยาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (statistical non-significance) ในการรักษาโรคข้อเสื่อม เมื่อวัดด้วย WOMAC pain, WOMAC function, RMDQ, ค่าคะแนนคุณภาพชีวิต EQ-5D และขนาดช่องว่างของข้อจากภาพเอกซเรย์ ในด้านความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ การใช้กลูโคซามีนทั้งที่ผลิตในประเทศ และยาต้นแบบทำให้เกิดต้นทุนเพิ่มขึ้นสูงกว่าเกณฑ์ความคุ้มค่าทางการแพทย์ของไทย จากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่พบจึงสรุปได้ว่า กลูโคซามีนมีประสิทธิผลน้อยและไม่คุ้มค่ากับการจ่ายในระบบประกันสุขภาพของประเทศ

Abstract

Controversial issues on efficacy of glucosamine Noppakun Thammatacharee*

*Health Insurance System Research Office

Objective: The purpose of this study was to review the efficacy and cost-effectiveness of Glucosamine.

Method: A review of meta-analysis, randomized controlled trial with at least 12-month follow-up in patients and cost-effectiveness analysis of Glucosamine between 2005-2010 was undertaken. The review did not consider old studies because there was evidence suggesting publication bias.

Results: Compared with placebo Glucosamine was no more effective than placebo (statistical non-difference) in people with osteoarthritis on WOMAC pain and WOMAC function, RMDQ and EQ-5D scores also showed no or small effect on narrowing the joint space width. Both generic and innovative Glucosamine had ICER greater than one time Thai GDP per capita.

Conclusion: Available evidence suggests that Glucosamine has low effect, therefore low cost-effectiveness. Up until now it is still a controversial issue among prescribers and health insurers, especially the in the Civil Servant Medical Benefit Scheme that whether it should be included the cost of treatment in public health insurance system.

Key word: Glucosamine

บทนำ

กลูโคซามีน (Glucosamine) ได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นยาในประเทศไทยทั้งสิ้น ๔๕ ตำรับ พบว่ามีการใช้กันอย่าง

กว้างขวาง โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีสิทธิในระบบสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ ซึ่งมีข้อโต้แย้งมาก ในประเด็นหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนประสิทธิผลของยานี้ ผลลัพธ์

*สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย



กลูโคซามีนที่ผู้ผลิตมักกล่าวว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาข้อ
เสื่อม คือกลูโคซามีนซัลเฟตในรูปแบบของ crystalline form โดย
มีข้อบ่งชี้ใช้ได้ขึ้นทะเบียนดังนี้

“ใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อมทุกชนิด (All forms of de-
generative osteoarticular disease) บรรเทาอาการปวด
ของโรคข้อกระดูกเสื่อมทุกชนิด ทั้งที่เป็นข้อเสื่อมแบบปฐมภูมิ
(Primary) ที่เกิดจากการเสื่อมของข้อเอง และข้อเสื่อมแบบ
ทุติยภูมิ (Secondary) ที่มีการเสื่อมของข้อมาจากสาเหตุอื่น
ในระยะเริ่มแรกและเรื้อรัง เช่น Cervical arthrosis, Cox-
ofemoral arthrosis, Gonarthrosis, Dosal Arthrosis, Lum-
bosacral arthrosis, Scapulohumeral arthrosis, Periar-
thrititis, Lumbago, Fractures, Osteoarticular dystrophies,
Chronic and subacute arthritis”

จากข้อมูลการเบิกจ่ายยาในระบบสวัสดิการรักษ
พยาบาลข้าราชการของโรงพยาบาลรัฐที่เป็นผู้ให้บริการรายใหญ่
(มีจำนวนผู้ป่วยนอกที่ใช้สิทธิสวัสดิการข้าราชการ เกินกว่า
หนึ่งแสนครั้ง/ปี) จำนวน ๒๖ แห่ง ในรอบ ๑๐ เดือนแรกของ
ปีงบประมาณ ๒๕๕๒ พบว่ามีการเบิกจ่ายกลูโคซามีนคิดเป็น
มูลค่าสูงถึงกว่า ๓๘๐ ล้านบาท หรือคิดเป็นร้อยละ ๓ ของ
มูลค่ายาที่มีการเบิกจ่ายของกลุ่มโรงพยาบาลดังกล่าว^(๑) ส่งผล
ให้เกิดคำถามว่ามีการใช้ยาดังกล่าวฟุ่มเฟือยและไม่คุ้มค่าหรือไม่

การศึกษาครั้งนี้จึงทำการทบทวนวรรณกรรม เพื่อตอบ
คำถามหลักดังต่อไปนี้

๑. กลูโคซามีนมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคข้อเสื่อม
บรรเทาอาการปวดและชลอข้อเสื่อมได้ตามที่ระบุในการขึ้น
ทะเบียนหรือไม่

๒. ความคุ้มค่าของกลูโคซามีนเป็นอย่างไร และนโยบาย
ของระบบประกันสุขภาพในต่างประเทศที่มีต่อกลูโคซามีน

เป็นอย่างไร

วิธีการสืบค้นข้อมูล

การสืบค้นในส่วนของประสิทธิผล จำกัดอยู่ในการศึกษา
ชนิด meta-analysis และ randomized controlled trials
(RCT) ที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ ระหว่างปีคศ. ๒๕๐๕-๒๐๑๐
ทำการสืบค้นในระหว่างวันที่ ๓๑ สิงหาคม ถึง ๑ กันยายน
๒๕๕๓ จากฐานข้อมูล Pubmed และ Cochrane โดยใช้ key-
words คือ Glucosamine and osteoarthritis มี inclusion
criteria คือ เป็นการศึกษาที่มีการติดตามผลในผู้ป่วยเป็น
เวลาไม่ต่ำกว่า ๑๒ เดือน

ในส่วนของประเมินความคุ้มค่า ใช้ keywords ว่า
Glucosamine and cost-effectiveness จากฐานข้อมูล
Pubmed และ Cochrane และในส่วนของใช้กลูโคซามีน
ในระบบประกันสุขภาพในต่างประเทศ สืบค้นจาก Google
โดยมี keywords คือ Glucosamine and osteoarthritis
ร่วมกับรายชื่อองค์กรที่ดูแลระบบประกันสุขภาพในประเทศ
ต่างๆ และได้ทำการสืบค้นต่อแบบ personal file จากผู้
เชี่ยวชาญ

เนื้อหาที่ทบทวน

๑. ประสิทธิภาพของกลูโคซามีนในการรักษาโรคข้อเสื่อม

ผลการศึกษาส่วนใหญ่ได้ข้อสรุปในแนวทางเดียวกัน
(ตารางที่ ๒) คือ กลูโคซามีนให้ผลการรักษา แตกต่างจากยา
หลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (statistical non-signifi-
cance, NS) เมื่อวัดประสิทธิผลด้วยค่าคะแนนแบบ Western
Ontario and McMaster Universities (WOMAC) pain
และ WOMAC function ในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม^(๒-๕) และ

ตารางที่ ๑ ผลการสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์

Keywords ที่ใช้	PubMed	Cochrane	เข้าเกณฑ์
Glucosamine and osteoarthritis	32	12	9
Glucosamine and cost-effectiveness	2	2	2

ตารางที่ ๒ ผลการศึกษาประสิทธิผลของยา glucosamine ในงานที่สืบค้น

การศึกษา (ปีที่พิมพ์)	ชนิดของการศึกษา	ตำแหน่งข้อ	จำนวนตัวอย่าง	ยาที่ใช้เปรียบเทียบ	วิธีวัดผลลัพธ์	ผลการศึกษา
Sawitzke et al (2010)	RCT	Knee	662	Glucosamine vs placebo	WOMAC pain WOMAC function	NS
Wilkens et al (2010)	RCT	Lumbar	250	Glucosamine vs placebo	RMDQ EQ-5D	NS
Lee et al (2009)	Meta-analysis	Knee	1,502	GS vs placebo	JSW	NS (1 year)
Small/moderate (3 years)	RCT	Hip	222	GS vs placebo	WOMAC pain WOMAC function	NS
Rozendaal et al (2009)*					JSW	
Rozendaal et al (2008)					JSW	
Sawitzke et al (2008)	RCT	Knee	572	Glucosamine vs placebo	JSW	NS
Kawasaki et al (2008)	RCT	Knee	142	GH vs placebo	JSW	NS
Messier et al (2007)	RCT	Knee	89	GH vs placebo	WOMAC function WOMAC pain	NS

GH = Glucosamine Hydrochloride, GS = Glucosamine Sulfate

NS = Statistically non-significant difference

*Subgroup analysis

†รวมทั้ง Glucosamine และผลิตภัณฑ์อื่น (Chondroitin) ด้วย

ข้อสะโพก^(๖) สำหรับการรักษาโรคข้อเสื่อมที่เอว เมื่อวัดด้วย Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ) และค่าคะแนนคุณภาพชีวิต EuroQoL-5 (EQ-5D) ก็ให้ผลในทำนองเดียวกัน^(๘)

ในด้านประสิทธิผลต่อการชะลอการเสื่อมของข้อเมื่อวัดด้วยช่องว่างของข้อจากภาพเอกซเรย์ (joint space width, JSW) พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ glucosamine มีอัตราการแคบลงของช่องว่างของข้อ แตกต่างน้อยถึงปานกลางจากผู้ใช้ยาหลอก^(๓) หรือไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ^(๓,๔,๖,๗,๙)

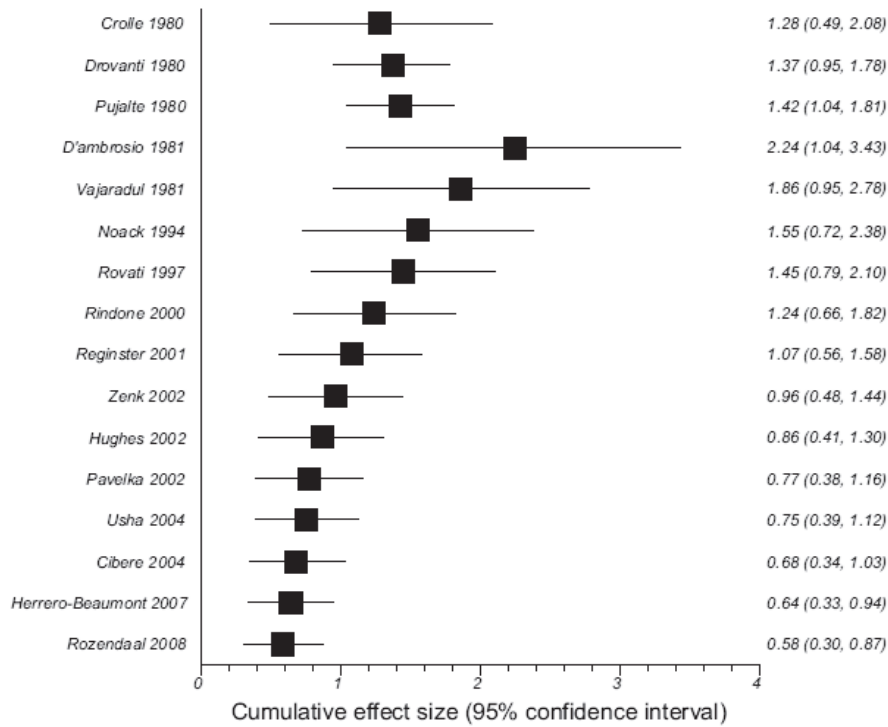
อย่างไรก็ตามพบว่า มีผลการศึกษาหนึ่งชิ้นที่แสดงประสิทธิผลของ glucosamine ว่าดีกว่ายาหลอก^(๑๐) โดยใช้ผลจากการติดตามกลุ่มตัวอย่างบางส่วนที่เคยทำการศึกษาในปี ๒๐๐๑ และ ๒๐๐๒ (N=๒๓๕ จากทั้งหมด N=๓๔๐) ไม่ถูกต้องตาม

หลักการ intent to treat* อย่างไรก็ตามมีข้อสังเกตว่าระเบียบวิธีการวิจัยของการศึกษาดังกล่าวพบว่า ๕ ปีหลังจากหยุดยา กลุ่มที่ได้รับ glucosamine เป็นเวลา ๑ ปี ได้รับการเปลี่ยนข้อเข่าน้อยกว่า**

การศึกษาแบบ meta-analysis ของ Towheed et al.^(๑๑) ซึ่งทบทวนงานวิจัยที่ทำการศึกษาแบบ RCT ทั้งในระยะเวลาสั้นและยาว จำนวน ๒๕ การศึกษา ในผู้ป่วย ๔,๙๖๓ ราย ตั้งแต่ปี ค.ศ. ๑๙๘๐ - ๒๐๐๘ ได้ตั้งข้อสังเกตว่า ผลการศึกษาเกี่ยวกับ glucosamine ในอดีต มีทั้งผลการศึกษาที่ระบุว่าได้ผลและไม่ได้ผล ไม่เป็นไปในทางเดียวกันโดยไม่ทราบสาเหตุ และในการศึกษา cumulative meta-analysis ของขนาดของประสิทธิผล (effect size) ลดลงเรื่อยๆ ในแต่ละปีที่ผ่านมา เนื่องจากมีการรวบรวมงานวิจัยที่คุณภาพดีขึ้นในการศึกษา

*เป็นเทคนิคการวิเคราะห์ข้อมูลการทดลองทางคลินิกที่ต้องการเปรียบเทียบประสิทธิผลของสิ่งที่ทดลอง โดยมีหลักการสำคัญคือ 1) หลังจากกลุ่มตัวอย่างได้รับการสุ่มเพื่อแบ่งกลุ่มแล้วทุกรายจะต้องอยู่ในกลุ่มที่แบ่งไว้จนครบการศึกษา 2) ไม่มีการตัดผู้ป่วยออกจากการทดลองแม้ว่าผู้ป่วยรายนั้นขาดหายจากการติดตาม ต้องมีการคำนวณค่าแทนข้อมูลผลที่สูญหาย

**งานวิจัยชิ้นดังกล่าวได้รับทุนสนับสนุนจากบริษัทผู้ผลิตและจำหน่าย glucosamine



รูปที่ ๑ Cumulative meta-analysis ของกลูโคซามีนซัลเฟตในการลดอาการปวดจากโรคข้อเสื่อม

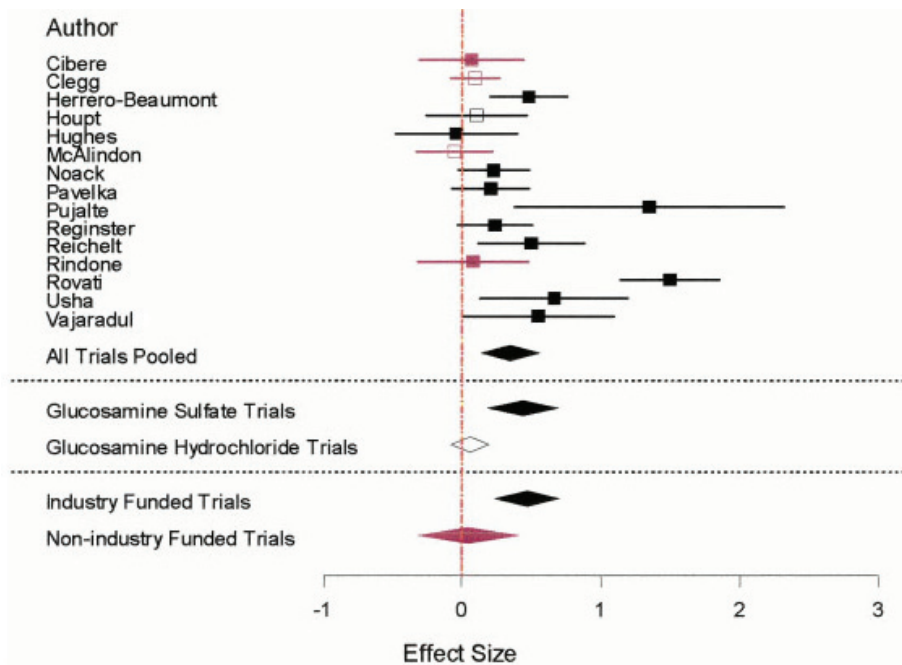


Figure 3. Summary effect sizes with 95% confidence intervals. Trials represented in black are industry funded. Trials represented in red are non-industry funded. Solid squares represent trials of glucosamine sulfate. Open squares represent trials of glucosamine hydrochloride. Studies

รูปที่ ๒ ขนาดของผลจากงานวิจัย ที่ได้ทุนจากบริษัทฯ และการใช้เกลือที่ต่างกันของกลูโคซามีน

ใหม่^(๑๒) (รูปที่ ๑)

นอกจากนั้น งานวิจัยที่มีส่วนร่วมจากบริษัทฯ เช่น ในรูปของการสนับสนุนทุนวิจัย การมีส่วนร่วมในการวิจัย และมีความสัมพันธ์กับผู้ทำวิจัย ขนาดของผลมักจะได้สูงกว่างานที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับบริษัทฯ^(๑๓) อย่างไรก็ตาม ถ้าแยกพิจารณาแต่ผลจากงานที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับบริษัทฯ (จากรูปที่ ๒ งานของ Cibere และ Rindone) แล้ว สรุปได้ว่า ประสิทธิภาพของกลูโคซามีนในการลดอาการปวดไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

๒. ความคุ้มค่าของการใช้กลูโคซามีนและนโยบายของระบบประกันสุขภาพในต่างประเทศต่อกลูโคซามีนเป็นอย่างไร

ในเรื่องต้นทุนประสิทธิผล พบการศึกษาเกี่ยวกับความคุ้มค่าของกลูโคซามีนที่ได้รับการตีพิมพ์ ๒ การศึกษา^(๑๒,๑๓) การศึกษาแรก^(๑๒) อาศัยแบบจำลอง Markov โดยใช้ข้อมูลจากผลการศึกษาของ Reginster และคณะ^(๑๔) และ Pavelka และคณะ^(๑๕) ส่วนในประเทศไทย Chaiyakunapruk และคณะ^(๑๖) ได้นำแบบจำลองเดียวกันนี้มาปรับค่าในส่วนของการรักษาและค่ายาตามบริบทของระบบสุขภาพไทย โดยพบว่าในการใช้กลูโคซามีนรวมกับการรักษาซึ่งเป็นมาตรฐาน (เช่นการให้ยา NSAID หรือ COX-II) จะทำให้ต้นทุนเพิ่มขึ้น (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) โดยการใช้กลูโคซามีนที่ผลิตในประเทศคิดเป็นมูลค่า ๗๗๔,๑๒๕ บาทต่อหนึ่งปีสุขภาพ (quality-adjusted life year, QALY) ที่ดีขึ้น ในขณะที่ยาต้นแบบ Viatril-S[®] ทำให้เกิดต้นทุนเพิ่มขึ้นเป็น ๒,๖๑๒,๖๐๕ บาทต่อปีสุขภาพ ซึ่งค่าดังกล่าวสูงกว่าเกณฑ์ความคุ้มค่าทางการแพทย์ของไทย (ค่าที่ ๑ GDP per capita คือ ๑๐๐,๐๐๐ บาทต่อปี) ส่วนอีกการศึกษา^(๑๓) ที่เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยโดยตรงใน RCT ของ Reginster และคณะ^(๑๔) และ Pavelka และคณะ^(๑๕) พบว่า ประสิทธิภาพเมื่อวัดด้วยค่าอรรถประโยชน์ (utility) แตกต่างจากพาราเซตามอลอย่างไม่มีนัยสำคัญ

การศึกษาความคุ้มค่าของกลูโคซามีนที่เป็น full economic evaluation จากงานวิจัยต่างๆที่แสดงในตารางที่ ๓ มีข้อสังเกตว่า การคำนวณในการศึกษาของ Scholtissen et

ตารางที่ ๓ เปรียบเทียบค่าต้นทุนที่เพิ่มขึ้น (ICER) ต่อปีสุขภาพ (QALY) จากงานวิจัยของประเทศต่างๆ

Author (year)	Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) ต่อปีสุขภาพ (QALY)
Scholtissen S. et al (2010)	€ 3,617.47
Segal L. et al. (2010)	AU\$ 2,900
Black C. et al. (2009)	£ 21,335
Chaiyakunapruk N. et al. (2010)	774,125 บาท (generic) 2,612,605 บาท (original)

al.^(๑๓) และ Segal et al.^(๑๗) ใช้ราคาของกลูโคซามีนที่ถูกกว่าพาราเซตามอล จึงสรุปว่ากลูโคซามีนมีความคุ้มค่ามาก

ในประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น สหรัฐอเมริกา ออสเตรเลีย แคนาดา ญี่ปุ่น และประเทศแถบยุโรป กลูโคซามีนจัดเป็นอาหารเสริมซึ่งไม่จำเป็นต้องมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์สนับสนุนประสิทธิผลและไม่มี การควบคุมคุณสมบัติด้านความแรงและความบริสุทธิ์ของผลิตภัณฑ์ ขณะเดียวกันก็ไม่สามารถเบิกค่าใช้จ่ายจากการบริโภคน้ำกลูโคซามีนได้ในระบบประกันสุขภาพ

ในสหราชอาณาจักร กลูโคซามีนชนิดเกลือไฮโดรคลอไรด์เท่านั้นที่มีการขึ้นทะเบียนเป็นยา แต่หลังจาก National Institute of Clinical Excellence (NICE*) guideline^(๑๘) แนะนำว่าไม่ควรใช้กลูโคซามีนทุกรูปแบบในโรคข้อเสื่อม ทำให้ระบบบริการสุขภาพแห่งชาติ (National Health Service, NHS) ในอังกฤษ สกอตแลนด์ และไอร์แลนด์เหนือ ออกประกาศไม่แนะนำให้แพทย์สั่งจ่ายกลูโคซามีนแก่ผู้ป่วย เนื่องจากไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ด้านประสิทธิผลและความคุ้มค่า^(๑๙-๒๑)

ในประเทศสวีเดน องค์กรที่พิจารณายาในระบบ

*เป็นองค์กรอิสระในสหราชอาณาจักร ที่มีบทบาทหน้าที่ในการให้ข้อเสนอแนะทางปฏิบัติระดับชาติ กำหนดมาตรฐานคุณภาพบริการ และบริหารฐานข้อมูลระดับชาติในการส่งเสริมสุขภาพของประชาชน รวมถึงการป้องกันโรคและรักษาพยาบาล



สวัสดิการสุขภาพ (The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, TLV) ได้ประกาศยกเลิกการเบิกจ่ายกลูโคซามีนทุกรูปแบบ ด้วยเหตุผลจากการทบทวนงานวิจัยที่มีคุณภาพ ไม่พบว่า กลูโคซามีนมีประโยชน์อย่างชัดเจนทางการแพทย์^(๒๓)

ในระหว่างการทบทวนเอกสาร มีการตีพิมพ์ผลการศึกษา meta-analysis^(๓๐) ของกลูโคซามีนซัลเฟตว่า ได้ผลจริงแต่ขนาดของผล (effect size) น้อยมากเมื่อเทียบกับยาหลอก รวมทั้งผลทางคลินิกไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตามพบว่ามีการศึกษาล่าสุด เกี่ยวกับ long term use ของกลูโคซามีน (LEGS) โดย University of Sydney^(๓๑) ซึ่งได้รับทุนการวิจัยจากรัฐบาลออสเตรเลีย (National Health and Medical Research Council of Australia; NHMRC และ Commonwealth of Australia) กำลังทำการติดตามผลการรักษานานเป็นเวลา ๓ ปี และจะสรุปผลการศึกษาในปี ๒๕๕๕ ซึ่งคงต้องรอดูต่อไปว่าข้อสรุปจะเป็นไปในทางใด

บทวิจารณ์

จากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีอยู่ในปัจจุบัน เมื่อคำนึงถึงประสิทธิผลและความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์แล้ว การให้เบิกจ่ายกลูโคซามีนในระบบประกันสุขภาพ จึงไม่คุ้มค่ากับการจ่ายของประเทศจนกว่าจะมีหลักฐานใหม่มาโต้แย้งข้อสรุปนี้ การศึกษานี้เป็นการรวบรวมความรู้ในเรื่องประสิทธิผลและความคุ้มค่าของกลูโคซามีนในการรักษาโรคข้อเสื่อม ซึ่งยังมีข้อจำกัดบางประการคือ ไม่ได้รวมการศึกษาระยะสั้นที่ติดตามผู้ป่วยน้อยกว่า ๑๒ เดือน และไม่ได้แยกศึกษาผลของเกลือชนิดต่างๆ รวมทั้งชื่อการค้าที่แตกต่างกัน ซึ่งบริษัทผู้ผลิตกล่าวว่ามีผลต่อการออกฤทธิ์ของกลูโคซามีน

เอกสารอ้างอิง

๑. สำนักงานวิจัยเพื่อพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย (สวปก.). รายงานผลการสำรวจสถานการณ์การใช้ยาและมาตรการควบคุมการสั่งยาของโรงพยาบาลนาร่อง ๓๔ แห่ง ในภาพรวมก่อนเริ่มดำเนินการ. กรมบัญชีกลาง; ๒๕๕๓.
๒. Sawitzke A, Shi H, Finco M, Dunlop D, Harris C, Singer N, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010; Aug 69(8):1459-64.
๓. Lee Y, Woo J, Choi S, Ji J. Effect of glucosamine or chondroitin sulphate on osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2009; Jan(30(3)):357-63.
๔. Kawasaki T, Kurosawa H, Ikeda H, Kim S, Osawa A, Takazawa Y, et al. Additive effects of glucosamine or risedronate for the treatment of osteoarthritis of the knee combined with home exercise: a prospective randomized 18-month trial. *Journal of bone and mineral metabolism* 2008;26(3):279-87.
๕. Messier S. P., S. Mihalko, et al. Glucosamine/chondroitin combined with exercise for the treatment of knee osteoarthritis: a preliminary study. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2007;15(11):1256-1266.
๖. Rozendaal R, Uitterlinden E, van Osch G, Garling E, Willemssen S, Ginai A, et al. Effect of glucosamine sulphate on joint space narrowing, pain and function in patients with hip osteoarthritis; subgroup analyses of a randomized controlled trial. *Osteoarthritis and cartilage* 2009;17(4):427-32.
๗. Rozendaal R, M., B. W. Koes, et al. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis. *Annals of internal medicine* 2008;148(4): 268.
๘. Wilkens P, Scheel I, Grundnes O, Hellum C, Storheim K. Effect of glucosamine on pain-related disability in patients with chronic low back pain and degenerative lumbar osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(1):45.
๙. Sawitzke A, Shi H, Finco M, Dunlop D, Bingham III C, Harris C, et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis & Rheumatism* 2008;58(10):3183-91.
๑๐. Bruyère O, Pavelka K, et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008;16(2):254-260.
๑๑. Towheed TE, Maxwell L, Anastassides TP, Shea B, Houpt T, Robinson V, Hochberg MC, Wells G. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Review). *Cochrane Library*; 2009.
๑๒. 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 Technology Assessment* 2009; Nov;13(52):1-148.
๑๓. Scholtissen S, Bruy_re O, Neuprez A, Severens JL, Herrero-Beau-

- mont G, Rovati L, Hilgsmann M, Reginster JY. Glucosamine sulphate in the treatment of knee osteoarthritis: cost-effectiveness comparison with paracetamol. *Int J Clin Pract* 2010; May; 64(6):756-62.
୧୯. 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.
୨୦. 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.
୨୧. Chaiyakunapruk N, Saokaew S, Pansang S. Cost-Effectiveness Analysis of Glucosamine Sulphate for The Treatment of Osteoarthritis in Thailand. 4th Asia Pacific International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research Sept 5th-7th, 2010 at Phuket, Thailand. (Oral Presentation).
୨୨. Segal L, Day S, Chapman A, Osborne R. Priority setting in osteoarthritis. Victoria: Monash University, Centre for Health Economics; 2004.
୨୩. National Institute for Health and Clinical Excellence. Osteoarthritis: the care and management of osteoarthritis in adult. Clinical guideline 2008; no.59.
୨୪. The National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) in Ireland. Economic evaluation of glucosamine sulfate (DONA) for the treatment of osteoarthritis in the Irish healthcare setting. [online]. 2009. Dublin:NCPE. Available from : http://www.ncpe.ie/u_docs/doc_171.pdf [Accessed 2 September 2010]
୨୫. Scottish Medicines Consortium (SMC). Advice on glucosamine (as hydrochloride), 625mg tablets (Alateris(r)). [online]. 2008. No. 471/08. Lothian:NHS Scotland. Available from : <http://www.scottishmedicines.org.uk/files/glucosamine%20%20Alateris%20FINAL%20May%202008%20for%20website.pdf>. [Accessed 2 September 2010]
୨୬. Mid Essex Area Prescribing Committee. Glucosamine - for osteoarthritis. [online]. 2008. Mid Essex Locality. Available from : <http://www.midessex.nhs.uk/Documents/Key%20Documents/Policies%20and%20Procedures/Medicines%20Management%20Policies%20and%20Procedures/Glucosamine%20Policy%20Statement.pdf>. [Accessed 2 September 2010]
୨୭. Oxfordshire Priorities Forum. Glucosamine (sulphate and hydrochloride salt) for adult osteoarthritis. [online]. 2008. Oxfordshire PCT. Available from : <http://www.oxford>
୨୮. Berkshire Priorities Committee. Minutes of meeting on Glucosamine for OA knee. [online]. 2008. Berkshire. Available from : http://www.berkshire.nhs.uk/priorities/_policies/Minutes-3-September-2008.pdf. [Accessed 2 September 2010]
୨୯. Suffolk PCT Drug & Therapeutics Committee. New Medicine Report. Glucosamine Hydrochloride (Alateris, William Ransom & Son). [online]. 2008. Suffolk. Available from : <http://www.suffolkxtranet.nhs.uk/LinkClick.aspx?fileticket=lgx4Q4L2EJs%3D&tabid=966&mid=1797>. [Accessed 2 September 2010]
୩୦. North Staffordshire Area Prescribing Committee. New Medicine Review and Verdict. Glucosamine hydrochloride (AlaterisTM). [online]. 2008. North Staffordshire. Available from : http://www.medicinesmanagementstoke.nhs.uk/documents/Glucosamine_Ref_JAN08.pdf. [Accessed 2 September 2010]
୩୧. South Staffordshire APC. Glucosamine.[online]. 2008. South Staffordshire. Available from:<http://www.southstaffordshirepct>. [Accessed 2 September 2010]
୩୨. Worcestershire APC. (2008). Recommendations for Prescription of Glucosamine for Osteoarthritis. [online]. Worcestershire APC. Available from :<http://www.worcspt.nhs.uk/publications/policies-and-procedures/medicine-management-pharmacy/area-prescribing-committee.aspx#musculo>. [Accessed 1 September 2010]
୩୩. The Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC). Glucosamine in osteoarthritis. [online]. 2008. Available from : <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/MTRAC>. [Accessed 1 September 2010]
୩୪. The Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits agency. Glucosamine excluded from the reimbursement system. Interim decision from the review of painkillers and anti-inflammatory medicines. THE DECISIONS COME INTO FORCE on 2010-05-15. [online]. 2010. Available from : <http://tlv.se/Upload/Genomgangen/100517-tlv-interim-decision-glucosamine.pdf>. [Accessed 2 September 2010]
୩୫. Wandel S., Juni P. et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010;1-9.
୩୬. The University of Sydney. The LEGS Study; Long-term evaluation of Glucosamine sulfate. [online], 2011. Available from:http://sydney.edu.au/health_sciences/clinical_rehabilitation_sciences/osteoarthritis/LEGS/general_practitioner_info.shtml. [Accessed 28 February 2011].
୩୭. Zhang WG, Nuki, et al. (2010). "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 and Cartilage* 18(4): 476-499.
୩୮. Vlad, S. C., M. P. LaValley, et al. (2007). "Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ?" *Arthritis & Rheumatism* 56(7):2267-2277.