

Studija: 95 odsto verovatnoće dejstva preparata **Geladrink Forte** kod bolesti artroza

Dvostruko slepo, randomizovano, placebom kontrolisano, multicentrično ispitivanje sa potvrđenim delovanjem sredstva Geladrink Forte kod pacijenata sa osteoartrozom kolena.

K. Pavelka, R. Bečvář, J. Böhmová, Z. Dvořák, K. Šírová, Z. Urbanová, V. Vlasáková

REZIME

Ključni termini:

gonartroza, bol, glukosamin sulfat, hondroitin sulfat, kolagenski hidrolizat.

Cilj ispitivanja:

Prodiranje delovanja Geladrinka (glukosamin sulfat 1500 mg, hondroitin sulfat 800 mg, kolagenski hidrolizat 3300 mg) u odnosu na placebo kod bolne gonartroze.

Metodologija:

Randomizovana, kontrolisana ispitivanja u trajanju od 3 meseca plus 1 mesec praćenja. Tri grane: a) Geladrink (dnevna serija), b) kolagenski hidrolizat (3300 mg), c) placebo. Paracetamol u dozi do 3 g dnevno kao zaštitno lečenje. Primarnim pokazateljima bila je promena bolova prilikom hoda za VAS između konačne i polazne vrednosti.

Pacijenti – bolna gonartroza II. –III. st., VAS > 40 mm.

Rezultati:

U ispitivanje bilo je uključeno ukupno 144 pacijenata. Na početku ispitivanja nije bilo između grupa nikakve razlike što se tiče demografskih pokazatelja niti značajnijih oboljenja. Prosečno trajanje bolesti bilo je 8 godina, prosečan bol oko 60 mm za VAS i Lequesnov indeks 12. U vrednosti osnovni pokazatelj (pain invisity difference – PID) došlo je na kraju do signifikantno većem padu kod Geladrinka u odnosu na placebo ($29 \pm 3,0$ mm vs $19,0 \pm 3,0$ mm, $p = 0,0427$). Razlika nije bila signifikantna kod kolagenskog hidrolizata u odnosu na placebo ($25 \pm 3,6$ vs $19,0 \pm 3,0$, $p = 0,12$) u populaciji ITT. Prilikom ocenjivanja pacijenata, koji su bili do kraja ispitivanja, bila je razlika u odnosu na placebo značajna kao kod Geladrinka ($p = 0,016$) tako i kod kolagenskog hidrolizata ($p = 0,04$). Razlike kod algofunkcionalnog indeksa nisu bile značajne. Pacijenti kod Geladrinka koristili su za 40 % manje zašitnog lečenja. U toleranciji lečenih grupa nije bilo nikakvih razlika.

Zaključak:

Složeno sredstvo Geladrink delotvorno je u lečenju bolne gonartroze.

Dvostruko slepo, randomizovano, placebo kontrolisano, multicentrično ispitivanje sa potvrđenim delovanjem sredstva Geladrink Forte kod pacijenata sa osteoartrozom kolena.

K. Pavelka, R. Bečvář, J. Böhmová, Z. Dvořák, K. Štřová, Z. Urbanová, V. Vlasáková

Uvod:

Osteoartroza (OS) je bolest sinovialnih zglobova, koju karakteriše gubitak zglobne hrskavice, subhondralna promena kostiju, formiranjem osteofita i upalom sinovialne membrane (1). Radi se o najčešćem oboljenju zglobova, koje pogađa čak 12 % populacije (2). Kauzalno lečenje OA nije istovremeno na raspolaganju i zato se terapija OA usredsređuje na smirenje ili otklanjanje bolova, održavanje funkcije i potencijalno takođe na usporavanje ili zaustavljanje rendgenske progresije.

Evropska liga protiv reumatizma (EULAR) publikovala je svoja uputstva za lečenje OA kolena (3) i karlično-butnih zglobova (4). Ističe u njima nekoliko opštih principa, među kojima spada neophodnost edukacije pacijenata, individualan terapijski plan za svakog pacijenta i kombinaciju farmakološkog i nefarmakološkog lečenja. Lek prvog izbora u lečenju bolesti jeste s obzirom na bezbednost i cenu stalno preporučivan paracetamol. Ipak njegovo analgetičko delovanje je u OA često nezadovoljavajuće i neophodno je upotrebiti nesteroidni antireumatik (NSA). Ovi navedeni lekovi, međutim imaju ceo niz neželjenih učinaka, pre svega gastrointestinalnih (5). Selektivni COX-2 inhibitori imaju doduše bolji GIT profil bezbednosti, ali nerešeno je pitanje trombotičkih, kardiovaskularnih i renovaskularnih neželjenih učinaka. Poslednji radovi pokazuju, da je prisutan u svim NSA, ne samo sada već COX-2 selektivno (7, 8). EMEA sada preporučuje NSA u što najmanjim dozama, i što najkraće vreme.

U grupi tzv. SYSADOA (*Symptomatic slow activity drugs in OA*) jesu uključeni glukosamin (GS), hondroitin sulfat (CS), hialuronska kiselina i diacerhein. Mehanizam njihovog delovanja nije direktan uticaj na upalu preko ciklooksigenaznog puta i pojave prostaglandina, nego drukčije delovanje i to većinom direktno u metabolizam hrskavice (hondrocita) ili sinovialne membrane (sinoviocita). Međutim, u nizu slučajeva nije poznat tačan metabolizam delovanja. Tipično je za celu grupu kinetika delovanja–spor nastup delovanja, ali i trajanje efekta i nakon prestanka terapije. SYSADOA jeste s obzirom na mogući mehanizam učinka takođe prikladan kandidat za tzv. strukturu modifikacije lekova. Neka ispitivanja sa glukosaminom (9, 10) i hondroitin sulfatom (11) ovaj efekat su takođe već potvrdila.

I kad EULAR preporuke, koje su bile pripremljene na principima "Medicina koja je zasnovana na dokazima", SYSADOA preporučuje, npr. ACR je sa izuzetkom hialuronske kiseline, u znatnoj meri uzdržaniji. U interesu objektivnosti neophodno je računati s time, da postoje i negativna ispitivanja sa GS i CS (11). Takođe i velika, nezavisna ispitivanja koja su sponzorirana od strane NIH GAIT nije potvrdila delovanje GS i CS, ali i njihove kombinacije. Ipak u predefinisanoj grupi pacijenata sa većim bolovima, bila je kombinacija GS i CS delotvornija od placeba i čak delotvornija nego NSA (celebrex) (12).

Geladrink je složen preparat koji sadrži 3300 mg kolagenskog hidrolizata (Gelita), 1500 mg GS i 800 mg CS. Radi se o preparatu koji je u slobodnoj prodaji, koji se distribuira kao dietno dopunsko sredstvo. Ipak smo odlučili da izvršimo rigorozno randomizovano, kontrolisano ispitivanje zbog provere delovanja ove uspešne kombinacije.

Cilj:

Primarni cilj ovog ispitivanja bio je da se potvrdi statistički značajna razlika preparata sa više komponenata Geladrink-a Forte (glavna komponenta u dnevnoj dozi: kolagenni peptidi GELITA® 3300 mg, glukosaminsulfat 1500 mg, hondroitinsulfat 800 mg) u odnosu na placebo na osnovu ocenjivanja bolova prilikom hoda (20 m) na VAS prema Huskissonu za vreme posete T0 (pre početka terapije) i u T2 (tzn. u 90. dana lečenja – nakon završene terapije).

Sekundarni ciljevi bili su sledeći:

- Uporediti efikasnost lečenja na isti način kao kod primarnog cilja za testiranje preparata i aktivan komparator, koji je bio kolagenski hidrolizat u dnevnoj dozi 10g
- Uporediti funkcionalnost posmatranih zglobova koji su oboleli od OA (ocenjeno pomoću Lequesne algofunkcionalnog indeksa) između lečenih grupa;
- Uporediti promene biohemijskih parametara (ultrasenzitivan CRP, hondreks, mokraćni piridinolin i deoksipiridinolin) od bazelina (T0) između lečenih grupa;
- Upoređivanje ocenjivanja lečenja od strane pacijenata i lekara nakon završenog lečenja (T2) između lečenih grupa;
- Ocenjivanje bolova u ostalim zglobovima uz pomoć VAS
- Ocenjivanje carry-over efekta 30 dana nakon završene terapije (T3)
- Potrošnja paracetamola za vreme trajanja ispitivanja

Metodologija:

Ulazni kriterijumi obuhvatali su:

- Femoro-tibialnu osteoartrozu kolena II. i III. stadija koja je diagnostikovana i klasifikovana u skladu sa kriterijumima *Kellgrena-Lawrence*.
- kliničke simptome OA koji su preživeli tokom poslednja tri meseca.
- bolovi prilikom hoda na Huskisson skali (VAS) ≥ 40 mm (bolovi u toku dnevnih aktivnosti).
- *Leques Index* ≥ 8 bodova.
- Starost između 50-75 godina.

Kriterijumi za nemogućnost klasifikacije:

- Izolovana patello-femoralna OA (ili predominantna).
- Femoro-tibialna osteoartroza kolena I. i IV. stadija dijagnostikovana i klasifikovana. u skladu sa kriterijumima *Kellgrena-Lawrence* (vidi: prilog A).
- genu varum ili valgum $> 8^\circ$
- hirurški zahvat kolena u predhodnih šest meseci pre početka ispitivanja.
- sekundarna osteoartroza (arthritis, metabolička artropatija, Pagetova bolest).
- SYSADOA korišćena u poslednja tri meseca.
- intraartikularna aplikacija steroida u toku poslednjeg meseca.
- korišćenje nekog od kortikoida u toku poslednja 3 meseca (intranazalno i inhalacijski kortikoidi za lečenje astme i sinusitid ako je dozvoljeno).

Dizajn ispitivanja

Ispitivanje je bilo multicentrično, paralelno, randomizovano i dvostruko slepo. Sto pedeset pacijenata bilo je randomizovano u pet centara (reumatološkim radilištima) u Republici Češkoj i podeljeni u pojedinim lečenim grupama u srazmeri 1:1:1 (Geladrink Forte : Kolagenski hidrolizat : Placebo).

Studija: 95 odsto verovatnoće dejstva preparata **Geladrink Forte** kod bolesti artroza

Pacijenti su bili randomizovani u jednoj od 3 grane: 1. Geladrink Forte (kolagenski peptidi 3300 mg, glukosamin sulfat 1500 mg, hondroitin sulfat 800 mg), 2. Kolagenski peptidi 3300 mg, 3. placebo. Paracetamol korišćen je kao zaštita lečenja u maksimalnoj dozi 2g/dn. Pre stvarnog lečenja proticao je *wash-out* period za NSAID, koji je zavisio od vrste leka, koji je bio dosada davan i bilo je najmanje 5 poluvremena eliminacije korišćenog leka. Dvostruko zaslepljeno lečenje trajalo je 90 dana – T2 (sa kontrolom posle 45. dana – T1) i sledilo je 30 dnevno praćenje i ocenjivanje preživljavanja efekta lečenja (efekat *carry-over*) – T3.

Primarno je bila mereno delovanje lečenja na osnovu ocenjivanja pojave bolova prilikom hoda (20m po ravnom) na VAS prema Huskissonu. Među sekundarne parametre spadalo je upoređivanje funkcionalnosti posmatranih zglobova koji su oboleli od osteoartroze (ocenjivano pomoću Lequesnovog algofunkcionalnog indeksa), ocenjivanje efekta *carry-over* 30 dana posle završetka terapije (T3) i potrošnja paracetamola za vreme ispitivanja. Upoređivanje promena biohemijskih parametara (ultrasenzitivan CRP, hondreks, mokraćni piridinolin i deoksipiridinolin) od baselina (T0) između lečenih grupa bio je cilj da se izvrši objektivna ocena učinaka pojedinih lečenja. Neželjeni učinci i oboljenja praćeni su, ali s obzirom na to, da materije koje su korišćene u studiji, pokazale su se u prethodnim ispitivanjem da su veoma dobro podnošljive, nije bilo izvršeno statističko ocenjivanje.

Za primarnu analizu korišćena je populacija prema principu *Intention-To-Treat* (ITT). Kao posledica toga bili su pacijenti analizirani bez obzira na otklone od plana, tj. otklone od studijskog protokola. Ovaj princip korišćen je zato, jer s obzirom na plan i organizaciju ispitivanja radi se o konzervativnom pristupu. Populacija pacijenata bez ozbiljnog otklona od protokola (PPS) korišćena je za sekundarnu analizu, da bi se mogla demonstrirati osetljivost glavnih rezultata ispitivanja na takve otklone.

U skladu sa primarnim ciljem bio je detaljno ocenjen intenzitet bolova prilikom hoda na 20m (VAS). Bili su brojani smanjeni intenziteti bolova na VAS s obzirom na vrednost pre lečenja, tzv. veličina PID (*pain intensity difference*). U svim posetama (T1, T2, T3) bio je za *PID* izvršen *Wilcoxon* test za utvrđivanje statističke značajnosti razlike između lečenih grupa.

Rezultati:

Značajne razlike za posmatrane veličine pre početka lečenja između lečenih grupa nisu nađene (za: starost, telesnu visinu, težinu, jačinu bolova prilikom hodanja na 20m – VAS, Lequesnov algofunkcionalni indeks, jačine bolova ostalih zglobova za VAS, ocenjivanjem od strane lekara i pacijenata, konkomitantno lečenje prilikom ulaza u ispitivanje, relevantno prethodno lečenje pre ulaska u ispitivanje, biohemijski parametri). Takođe zastupljenost pacijenata sa raznim stepenom OA bilo je veoma slično. U grupi Geladrink-a Forte i kolagenskog hidrolizata bilo je zastupljeno više muškaraca u odnosu prema grupi placebo (vidi: tabelu br.1). Bitan značaj prilikom ocenjivanja to međutim verovatno nema.

U ispitivanje bilo je uključeno ukupno 150 pacijenata, pri čemu za statističku obradu je bilo na raspolaganju 144 pacijenata.

Osnovna statistika pokazuje određeno smanjenje intenziteta bolova u smislu porasta *PID* na T1 (45 dana), koji je veći za Geladrink i kolagenski hidrolizat nego za placebo. Statistička značajnost na nivou značajnosti $\alpha = 0.05$ ipak nije. Razlike aktivnih lečenih grupa od placebo jesu za T2 (90 dana) ovde u upoređenju sa posetom T1 izraženo više i za razliku Geladrink–placebo dostiže statističku

*Studija: 95 odsto verovatnoće dejstva preparata **Geladrink Forte** kod bolesti artroza*

značajnost na nivou značajnosti $\alpha = 0.05$, kada je p-vrednost 0.0427 (vidi: grafikon br.1). Populacija pacijenata bez ozbiljnog odklona od protokola (PPS, broj subjekata = 123) u T2 bila je korišćena za sekundarne analize. Prosečne vrednosti PID za Geladrink (32mm) i kolagenski hidrolizat (29 mm) bile su veće nego za placebo (20 mm) (vidi:grafikon br.2). Kao razlika Geladrink – placebo tako razlika kolagenski hidrolizat – placebo jesu statistički značajne na nivou značajnosti $\alpha = 0.05$ za ovu izabranu grupu pacijenata. Ocenjivanje preživljavanja efekta lečenja posle 30 dana od završetka lečenja (T3) nije donelo više statistički značajne razlike između grupa.

Intenzitet bolova ostalih zglobova (na VAS) se u toku lečenja smanjivao, za kolagenski hidrolizat bila je granična, ipak razlike između lečenih grupa nisu statistički značajne na nivou značajnosti $\alpha = 0.05$

Lequesnov algofunkcionalni indeks pada u toku ispitivanja u svim eksperimentalnim grupama. Razlike između pojedinih grupa nisu statistički značajne.

Veliki deo pacijenata pokazuje poboljšanje kako u ocenjivanju lekara, tako i u sopstvenom ocenjivanju. Poboljšanje u grupi Geladrink Forte je u oba slučaja za nešto veći nego u ostalim grupama (68,8% za Geladrink Forte vs. 58,3% za placebo), sa statističkog gledišta međutim ove razlike nisu značajne (tabela br.2).

Eksperimentalnim subjektima bilo je omogućeno da koriste paracetamol kao paralelno lečenje (zaštitno lečenje). Pacijenti su koristili paracetamol relativno malo. Ipak broj dana kod Geladrinka bio je manji nego kod placeba (18 vs 31). To znači redukciju zašitnog lečenja za 40 % (vidi: tabelu br. 3).

Prilikom posete T0 i posete T2 (pre i posle završenog lečenja) bili su izabrani uzorci za određivanje mokraćnog piridinolina, deoksipiridinolina, hondreksa i ultrasenzitivnog CRP u nastojanju da se objektivizuju zaključci ovog ispitivanja. Kod CRP i hondreksa nisu verovatno nikakve promene u zavisnosti sa lečenjem niti nikakve razlike između lečenih grupa.

Vrednosti piridinolina i deoksipiridinolina za pojedine lečene grupe navedene su u grafikonu br. 3. Kod piridinolina bio je očigledan pad nivoa posle terapije kod svih grupa. Kod placebo bio je ipak u proseku najmanji (-3,4 nmol/mmol). Kod Geladrinka Forte bio je zabeležen statistički značajan pad u odnosu na placebo (prosečan pad = -7,0 nmol/mmol) i to na nivou značajnosti $\alpha = 0.05$, kada p-vrednost = 0.036. Kolagenski hidrolizat imao je u proseku sličan pad kao Geladrink Forte (-7,3 nmol/mmol), ali statistička značajnost u odnosu na placebo nije bila dokazana (vrednosti nivoa piridinolina kod kolagenskog hidrolizata pokazivali su veću disperziju). Veoma je slična situacija bila kod deoksipiridinolina. Pacijenti, koji su zadržali Geladrink Forte pokazali su statistički značajan pad nivoa deoksipiridinola (u proseku za -1,5 nmol/mmol) u odnosu prema placebo (-0,6 nmol/mmol) i to na nivou značajnosti $\alpha = 0.05$, kada je p-vrednost = 0.0174 (grafikon br.4)

Diskusija:

Farmakoterapija bolova kod OA stalno se oslanja na slabe i jake analgetike, nesteroidne antireumatike (NSA) i koksibe. Više od polovine pacijenata onda koristi NSA i to dugotrajnije, iako je rizik pacijenata sa simptomatičnom OA (starost, polimorbidnost, polipragmazija) jesu nekoliko puta veće nego kod drugih indikacija.

Lekovi iz grupe SYSADOA mogli bi predstavljati polazna sredstva za lečenje OA. Osim simptomatičnog učinka na bolove i funkcije imaju povoljan efekat na metabolizam hrskavice i

*Studija: 95 odsto verovatnoće dejstva preparata **Geladrink Forte** kod bolesti artroza*

potencijalni uticaj na usporavanje rentgenske progresije (9, 10). Najdiskutabilniji preparat u prethodnim godinama bio je iz cele grupe glukosamin (13). Prilikom ocenjivanja glukosamina je međutim neophodno razlikovati glukosamin sulfat i glukosamin hidrohlorid. Razvoj novih tehnologija omogućio je bolja farmakokinetička ispitivanja, koja pokazuju čak 3x veću biološku pristupačnost glukosamin sulfata nego glukosamin hidrohlorida (14). Diskutovalo se i o ulozi sulfatovih grupa na uticaj metabolizma hondrocitima (15). Na osnovu *in vitro* ispitivanja, bio je predložen na nov način i mehanizam učinka. Glukosamin inhibira IL-1 indukovanu gensku ekspresiju i to inhibiciju NF kappa B na nivou hondrocita i sinoviocita (16), koji vodi do istovremenom smanjenju COX-2 sinteze, PGE₂, NO i dalje i IL-1 indukovane sinteze metaloproteinaze (16).

Evidencija o kliničkom delovanju glukosamina jeste kontroverzna. Odražavaju se ovde problemi skoro svih farmakoloških i analgetičkih delovanja kod OA: heterogenost bolesti, razni mehanizmi pojave bolova, kolebanje aktivnosti, merenje bolova kao subjektivnog pokazatelja, veliki placebo efekat, neophodnost davanja zaštitnog lečenja, etički problemi dugotrajnih ispitivanja, složenost morfološkog ocenjivanja progresije OA (17). Ipak je neophodno da konstatujemo, da ukoliko su bili upotrebljeni elementi medicine koji su postavljeni na dokazima, ocenjivani GS bio pozitivan i preparat bio preporučen (prva i druga *Cochran* analiza (18)), Preporučeni EULAR za lečenje OA zglobova u kolenima (3).

Gubitak hondroitin sulfata iz hrskavice je sastavni deo procesa starenja kod osteoartroze. Ova činjenica stvara i racionalnu osnovu za davanje ekzogenog CS. Čini se, da eksogeni CS je delimično apsorbovan u formi visokomolekularnog polisaharida, zajedno sa derivatima koji polaze od delimične depolimerizacije i desulfatacije (19). Simptomatičko delovanje CS bilo je potvrđeno i u metaanalizi *B. Leeba* (20) i *T. McAllindona* (21) i takođe u Preporuci EULAR za lečenje OA zglobova kolena (3). Dva nezavisna, randomizovana ispitivanja prokazala su i usporavajući efekat CS na progresiju OA (11, 22). Novo završeno ispitivanje STOPP (23) takođe je potvrdilo strukturu modifikujućeg efekta CS.

Glukosamin i hondroitin sulfat bili su pretežno testirani kao monoterapija. Prva, moderna, kvalitetna ispitivanja, koja su vrednovala kombinaciju GS + CS u odnosu na placebo, monoterapiju GS i CS i protiv aktivnom komparatoru (celebreks) bila su ispitivanja GAIT. Analiza primarnog pokazatelja inače nije pokazala efekat kombinacije GS + CS u odnosu na placebo, ipak kod grupe pacijenata sa većim bolovima bila je ova kombinacija srazmerno veoma efikasna (12). Rezultati našeg novijeg ispitivanja potencijal kombinacije GS + CS potvrđuju.

Problematikom upotrebe **kolagenskog hidrolizata kod OA** su se bavili u svojim objavljenim radovima *Moskowitz* (23) i *Bello* (24). Bile su identifikovana 4 otvorena i 3 dvostruko slepa ispitivanja (25). Bilo je dokazano, da se oralno aplikovani kolagenski peptidi značajno 14-C akumuliraju u hrskavici (26). U *in vitro* ispitivanjima su kolagenski peptidi stimulisali stvaranje i sekreciju kolagena-2 u kulturi bovinih hondrocita (27).

Najveća dvostruko slepa, randomizovana ispitivanja bila su publikovana godine 2000 (23). U njima je bilo uključeno 389 pacijenata sa bolnom gonartrozom, koji su bili lečeni 24 nedelje 10 g kolagenskog hidrolizata ili placebo. Na nivou cele grupe nije bila signifikantna razlika između lečenom grupom i placebo, i kad je bio očigledan trend u korist kolagenskog hidrolizata. Bile su međutim utvrđene razlike u rezultatima u pojedinim državama. Dok je u Nemačkoj bila signifikantna razlika ($p=0,016$) između grupa koje su lečene kolagenskim peptidima i placebo, u SAD to nije bilo tako. Postojala je i razlika u prekidu lečenja (Nemačka 7 %, SAD 42 %), koji može imati uticaj na statističke rezultate. Razlike između pojedinih država nisu bile uspešno objašnjene.

Zaključak

Izvršena dvostruko slepa, randomizovana, kontrolisana ispitivanja dokazala su simptomatsku efikasnost složenog hranljivog sredstva Geladrink na bolove u odnosu na placebo. Razlika između isprobanim preparatom i placebom čini **cca** 10,0 mm, što odgovara veličini učinka u ispitivanjima sa nesteroidnim antireumaticima. U ovom ispitivanju međutim nije bila utvrđena nikakva razlika u uticaju na funkciju. Ali je utvrđena manja **potrošnja** dopunskog analgetika u grubom za 40 %. **Prilikom lečenja zatim nisu bili primećeni nikakvi neželjeni efekti.**

Literatura:

1. Pelletier JP., Martell-Pelletier J.: Therapeutic targets in osteoarthritis: from today to tomorrow with new imaging technology. *Ann Rheum. Dis.* 2003 a;62 Suppl:ii79-ii82.
2. Lawrence R., Helmick G., Arnett PF et al.: Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998;41:478-788.
3. Jordan KM., Arden NK., Doherty M., et al.: EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee OA: report of ESCISIT. *Ann. Rheum. Dis.* 2003;62:1145-55.
4. Zhang W., Doherty M., Arden N., et al.: EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis report of ESCISIT. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:669-681.
5. Fries J., Williams CA., Block DA.: Nonsteroidal anti-inflammatory drug associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am. J. Med.* 1991;91:213-221.
6. Solomon DH., Glynn RJ., Levin R., et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.* 2002;162:1099-1104.
7. Gettigan P., Henry D.: Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA* 2006;296:(doi:10.1001)jama.296.13.jrv60011.
8. Cannon C., Curtis SP., Fitzgerald GA. et al.: Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with OA and rheumatoid arthritis in MEDAL programme. *Lancet* 2006 DOI:10.1016/S0140-6736(00)69666-9.
9. Pavelka K., Gatterová J., Olejárová M. a spol.: Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee OA: 3 years, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arch. Intern. Med.* 2002;162:2113-2123.
10. Reginster JY., Deroisy R., Rovati LS., et al.: Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:251-56.
11. Michel B., Stucki G., Frey D. et al.: Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee. *Arthritis. Rheum.* 2005;52:779-786.
12. Clegg DO., Reda DJ., Harris CL. et al.: Glucosamine and chondroitin sulfate for knee osteoarthritis. *N. Eng. J. Med.* 2006;354:2184-2185.
13. Herrero-Beaumont GH., Rovati LC.: Use of crystalline glucosamine sulfate in osteoarthritis. *Future Med.* 2006;1:397-414.
14. Persiani S., Roda E., Rovati LS et al.: Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cart.* 2005;13:1041-1049.

15. Hoffer LJ., Kaplan LN., Hamadech MJ et al.: Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulfate. *Metabolism* 2001;50:767-770.
16. Piepoli T., Zanelli T., Letari O. et al.: Glucosamine sulfate inhibits IL-1 β stimulated gene expression at concentrations found in humans after oral intake. *Arthritis Rheum.* 2005;52(Suppl9),1326.
17. Brandt K., Mazzuea SA.: Lessons learned from nine clinical trials of disease – modifying osteoarthritis drugs. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3349-3359.
18. Towheed TE., Maxwell L., Anastassiades TP et al.: Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *The Cochrane database of Systematic Reviews.* Issue2.Art. No:CD002946:pub2.DOI:10.1002(14651858(2005)).
19. Ronca F., Palmieri L., Panicucci P. et al.: Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cart.* 1998;6(Suppl):A14-21.
20. Leeb BF., Schweitzen M., Montag K. et al.: A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 2000;27:205-11.
21. McAllindon TE., La Valley MP., Gulin JP.: Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469-75.
22. Uebelhardt D., Malaise M., Marcalongo R. et al.: Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cart.* 2004;12:269-276.
23. Moskowitz RW.: Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. *Sem. Arthrit. Rheum.* 2000;30:87-99.
24. Bello AE., Oesser S.: Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006;11:2221-32.
25. Adam M.: Therapie der Osteoarthrose – Welche Wirkung haben Gelatinepreparate? *Therapiewoche* 1991;41:2456-61.
26. Oesser S., Adam M., Babel E.: Oral administration of ¹⁴C – labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). *J. Nutr.* 1999;129:1891-95.
27. Oesser S., Seifert J.: Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue. Res.* 2003;311:393-99.

Tab.br.1:

	GELADRINK FORTE	KOLAGENSKI HIDROLIZAT	PLACEBO	UKUPNO
	N = 48	N = 48	N = 48	N = 144
Demografske veličine				
Starost u godinama (SD)	65 (7)	63 (8)	66 (7)	65 (7)
Pol (%)				
<i>Muškarci</i>	13 (27.1%)	13 (27.1%)	6 (12.5%)	32 (22.2%)
<i>Žene</i>	35 (72.9%)	35 (72.9%)	42 (87.5%)	112 (77.8%)
Faktori koji zavise od obolenja koje je lečeno prilikom ispitivanja				
Klasifikacija prema Kellgrena-Lawrence				
Stepen II.	29 (60.4%)	25 (52.1%)	32 (66.7%)	86 (59.7%)
Stepen III.	19 (39.6%)	23 (47.9%)	16 (33.3%)	58 (40.3%)
Lequesne algofunkcijski indeks (SD)	12.0 (2.0)	11.9 (2.5)	12.4 (2.4)	12.1 (2.3)
Trajanje oboljenja u godinama (SD)	8.2 (8.7)	6.3 (6.1)	6.3 (6.7)	7.0 (7.3)
Bolovi prilikom hoda u mm VAS (SD)	60.5 (11.5)	60.4 (11.8)	62.2 (13.9)	61.1 (12.4)
Ostali zglobovi, bolovi u mm VAS (SD)	46.8 (17.2)	44.8 (19.8)	45.8 (20.6)	45.8 (19.1)
Ostali faktori koji mogu uticati na efikasnost lečenja				
Visina u cm (SD)	169 (9)	167 (8)	164 (8)	167 (8)
Visina u cm (SD)	83 (12)	84 (13)	79 (12)	82 (12)

Tab.br.2:

a) Suma promena u ocenjivanju od strane lekara prilikom posete T2 sobzirom na posetu T0 (ITT)

	GELADRINK FORTE	KOLAGENSKI HIDROLIZAT	PLACEBO
Poboljšanje	31 (64.6%)	28 (58.3%)	28 (58.3%)
Bez promene	15 (31.3%)	16 (33.3%)	17 (35.4%)
Pogoršanje	2 (4.2%)	4 (8.3%)	3 (6.3%)
Ukupno	48 (100%)	48 (100%)	48 (100%)

b) Pacijenti sa poboljšanjem koje je ocenjeno od strane lekara: razlike između lečenih grupa (ITT)

	p-vrednost	95% IS
GELADRINK FORTE - PLACEBO	0.6749	-15.3% - 27.8%
GELADRINK FORTE - KOLAGENSKI HIDROLIZAT	0.6749	-15.3% - 27.8%
KOLAGENSKI HIDROLIZAT - PLACEBO	1.0000	-19.7% - 19.7%

c) Suma promena u ocenjivanju od strane lekara pacijenata kod T2 sobzirom na T0 (ITT)

	GELADRINK FORTE	KOLAGENSKI HIDROLIZAT	PLACEBO
Poboljšanje	33 (68.8%)	30 (62.5%)	28 (58.3%)
Bez promene	10 (20.8%)	14 (29.2%)	15 (31.3%)
Pogoršanje	5 (10.4%)	4 (8.3%)	5 (10.4%)
Ukupno	48 (100%)	48 (100%)	48 (100%)

d) Pacijenti sa poboljšanjem u ocenjivanju samih pacijenata: razlike između lečenih grupa (ITT)

	p-vrednost	95% IS
GELADRINK FORTE - PLACEBO	0.3963	-10.8% - 31.6%
GELADRINK FORTE - KOLAGENSKI HIDROLIZAT	0.6674	-14.8% - 27.3%
KOLAGENSKI HIDROLIZAT - PLACEBO	0.8347	-17.5% - 25.8%

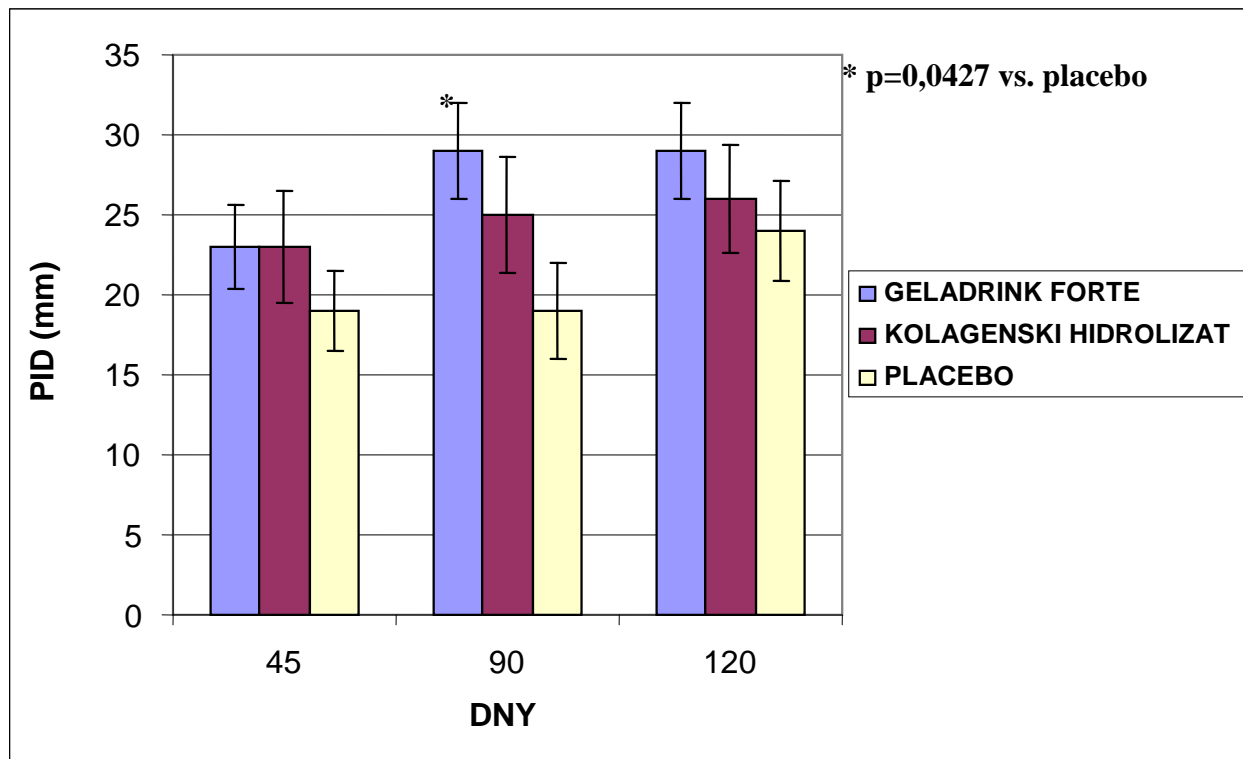
Studija: 95 odsto verovatnoće dejstva preparata **Geladrink Forte** kod bolesti artroza

Tab.br.3:

Potrošnja paracetamola (dani, kada je bio upotrebljavan paracetamol za praćeno razdoblje) izražena vrednost medianom (ITT).

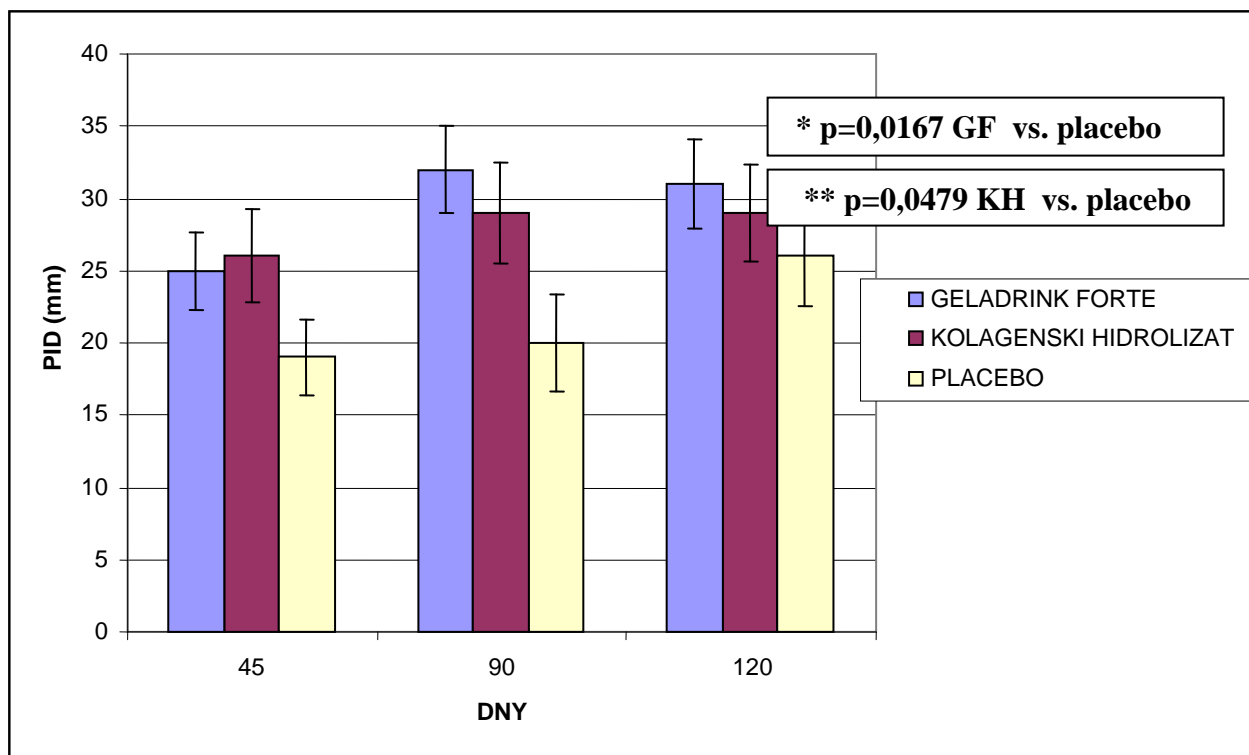
	GELADRINK FORTE	KOLAGENSKI HIDROLIZAT	PLACEBO
	median	median	median
T0 - T1 (tbl)	18	23	31
T1 - T2 (tbl)	22	25	37

Grafikon br.1: PID (u mm) za kontrolu u T1,T2 i T3 (45,90,120 dana) (ITT)



Napomena.:vertikalnim apscisama obeležene su merodavne greške (SE) za prosečne vrednosti PID

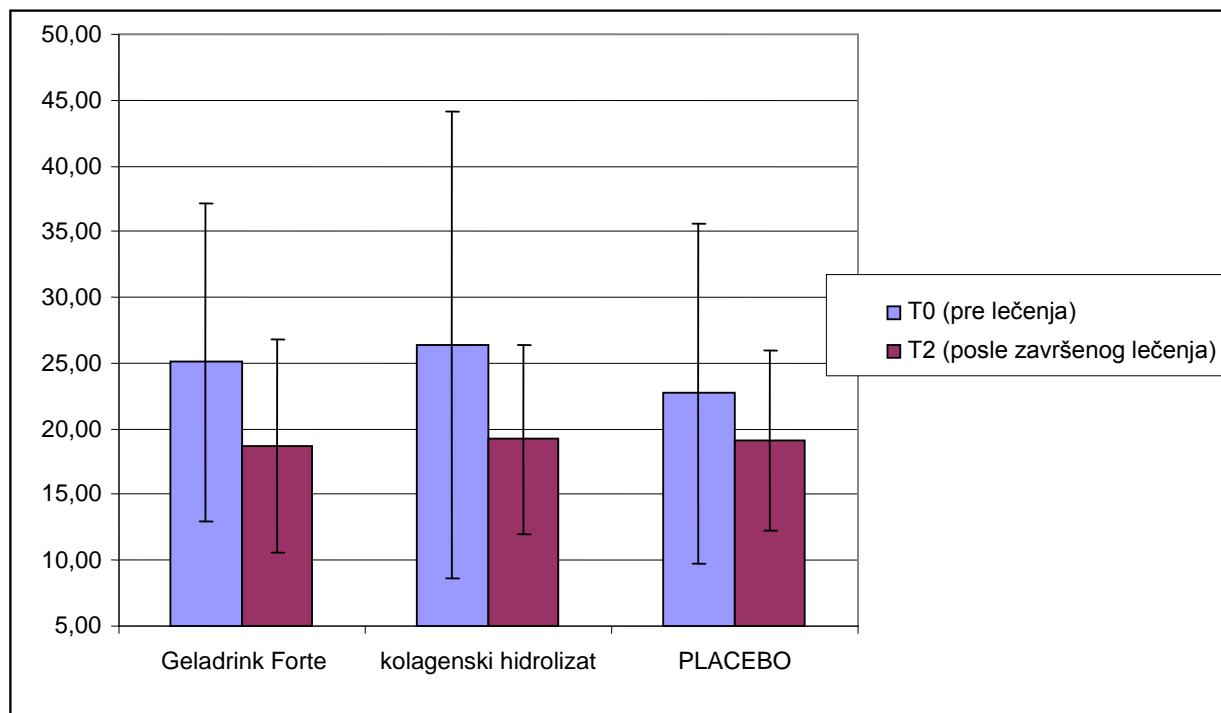
Grafikon br.2: PID (u mm) za kontrolu u T1,T2 i T3 (45,90,120 dana) (PPS)



Napomena.: vertikalnim apscisama obeležene su merodavne greške (SE) za prosečne vrednosti PID osteortritis. N. Eng. J. Med. 2006;354:2184-2185.

Grafikon br. 3:

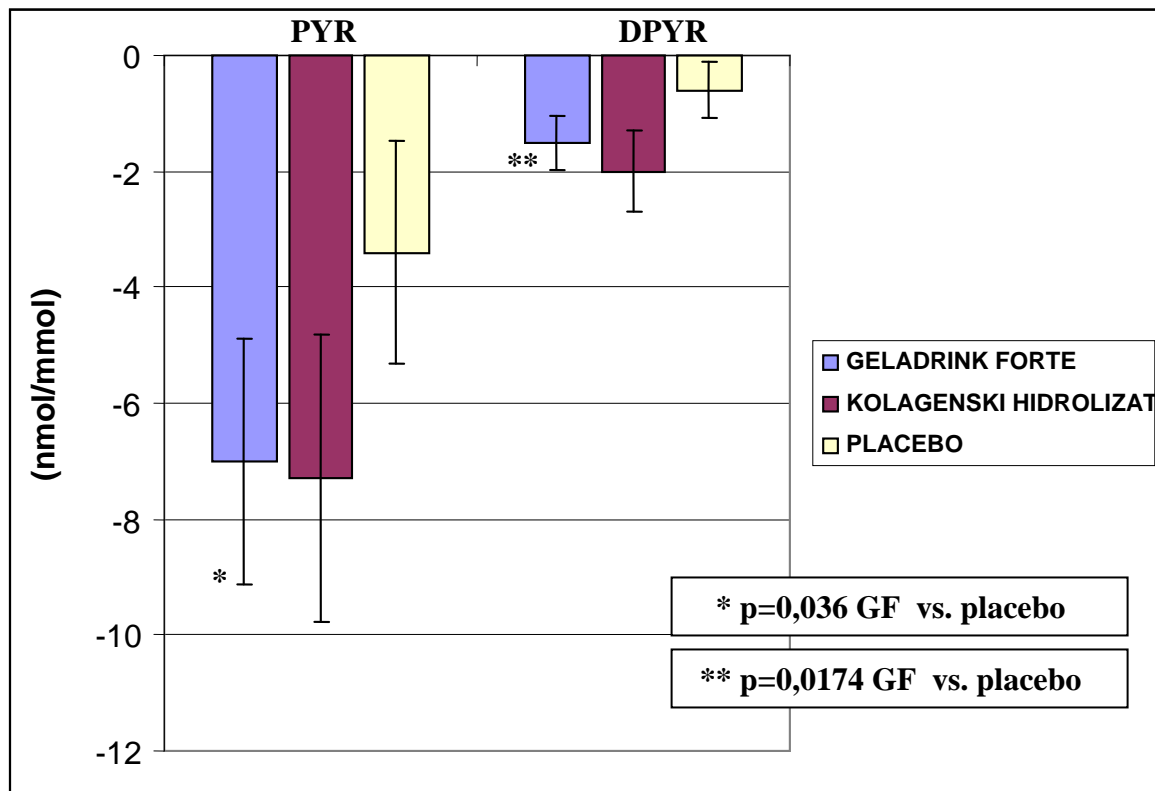
a) Vrednosti piridinolina (nmol/mmol) za pojedine lečene grupe pre i posle završetka lečenja - ITT



Grafikon br. 4. Promene piridinolina i deoksipiridinolina za T2 s obzirom na T0

Studija: 95 odsto verovatnoće dejstva preparata **Geladrink Forte** kod bolesti artroza

(nmol/mmol) - ITT



Napomena.: vertikalnim apscisama obeležene su merodavne greške (SE) za prosečne vrednosti Pyr i Dpyr

Originally published at *Annual European Congress of Rheumatology*, Barcelona, Spain 2007 (EULAR 2007)
<http://abstract.mci-group.com/cgi-bin/mc/delquery.pl?APP=EULAR2007SCIE-abstract&ccode=EULAR2007SCIE&tpcgrp=&topic=&keywords=&ano=&auth=Pavelka&session=&Submit2=Submit>

„EFFICACY OF COMPOSED NUTRIENT (GLUCOSAMIN, CHONDROITIN SULFATE COLLAGEN HYDROLYSATE GELADRINK®) IN SYMPTOMATIC THERAPY OF KNEE OA (RANDOMIZED, DOUBLE BLIND STUDY)“, Karel Pavelka

<http://abstract.mci-group.com/cgi-bin/mc/printabs.pl?APP=EULAR2007SCIE-abstract&TEMPLATE=&keyf=0178&showHide=show&client=>

Reprint published at *Ortopedia 2008* (2:25-30), Prag, Czech Republic

„Dvojitě slepá, randomizovaná, placebem kontrolovaná, multicentrická studie ověřující účinky přípravků Geladrink Forte u pacientů s osteoartrózou kolena“

Karel Pavelka, Radim Bečvář, J. Böhmová, Z. Dvořák, K. Šírová, Z. Urbanová, V. Vlasáková

<http://www.orling.cz/uploads/pdf/reprint-geladrink-1264678025.pdf>

Serbian reprint <http://www.bolesti-zglobova.com/pdf/geladrink-artroza-studija.pdf>