

REPRINT

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

Ortopedie 2008;2:25-30

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

Double-blind, randomised, placebo controlled, multi-centre study verifying the effect of Geladrink Forte preparations in patients with knee osteoarthritis

Karel Pavelka, Radim Bečvář, J. Böhmová, Z. Dvořák, K. Šírová, Z. Urbanová, V. Vlasáková
Revmatologický ústav Praha, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2, tel.: 234 075 111, e-mail: pavelka@revma.cz

Souhrn:

Do studie bylo zařazeno celkem 144 pacientů s osteoartrózou kolenních kloubů. Na začátku studie nebyly mezi skupinami žádné rozdíly, co se týče demografických ukazatelů a závažnosti onemocnění. Průměrné trvání nemoci bylo 8 let, průměrná bolest kolem 60 mm na VAS a Lequesnův index 12. V hodnotě základní ukazatel (pain intensity difference – PID) došlo na konci k signifikantně vyššímu poklesu u Geladrinku Forte oproti placebo ($29 \pm 3,0$ mm vs. $19,0 \pm 3,0$ mm, $p = 0,0427$). Rozdíl nebyl signifikantní u kolagenního hydrolyzátu oproti placebo ($25 \pm 3,6$ vs. $19,0 \pm 3,0$, $p = 0,12$) v populaci ITT. Při hodnocení pacientů, kteří dokončili studii, byl rozdíl oproti placebo významný jak u Geladrinku Forte ($p = 0,016$), tak u kolagenního hydrolyzátu ($p = 0,04$). Rozdíly u algofunkčního indexu nebyly významné. Pacienti u Geladrinku Forte užívali o 40 % méně záchranné medicíny. V toleranci léčených skupin nebyly žádné rozdíly. Složený přípravek Geladrink Forte je účinný v léčbě bolestivé gonartrózy.

Klíčová slova: gonartróza, bolest, Geladrink® Forte

Summary:

A total of 144 patients were included in the study osteoarthritis of knee joint. In the beginning there were no differences between the groups concerning demographic parameters or the severity of the disease. The average duration of the disease was 8 years; the average pain was around 60 mm on VAS and Lequesne index 12. There was a significantly greater decline in the value of the basic parameters (pain intensity difference – PID) at the end in Geladrink Forte compared to the placebo (29 ± 3.0 mm compared to 19.0 ± 3.0 mm, $p = 0.0427$). The difference was not significant in collagenous hydrolysate compared to the placebo (25 ± 3.6 against 19.0 ± 3.0 , $p = 0.12$) in population ITT. The difference during the evaluation of the patients who completed the study compared to the placebo was significant in Geladrink Forte ($p = 0.016$) as well as in collagenous hydrolysate ($p = 0.04$). Differences in the algo-functional index were not significant. Patients on Geladrink Forte used 40% less emergency medication. There was no difference in the tolerance of the treatment groups. The Geladrink Forte composite preparation is efficient in the treatment of painful knee osteoarthritis.

Key words: Knee osteoarthritis, pain, Geladrink® Forte

Ortopedie 2008;2:25-30.

Úvod

Osteoartróza (OA) je onemocnění synoviálních kloubů, které je charakterizováno ztrátou kloubní chrupavky, subchondrální kostní remodelací, formováním osteofytů a zánětem synoviální membrány (1). Jde o nejčastější kloubní onemocnění, které postihuje až 12% populace (2). Kauzální léčba OA není v současnosti k dispozici, a proto se terapie OA soustřeďuje na zmírnění či odstranění bolesti, udržení funkce a potenciálně též na zpomalení či zastavení rentgenové progresy.

Evropská liga proti revmatismu (EULAR)

publikovala svoje návody na léčbu OA kolenních (3) a kyčelních kloubů (4). Zdůrazňuje v nich několik obecných principů, mezi které patří nutnost edukace pacienta, individuální terapeutický plán pro každého pacienta a kombinace farmakologické a nefarmakologické léčby. Lékem první volby v léčbě bolesti je vzhledem k bezpečnosti a ceně stále doporučován paracetamol. Nicméně jeho analgetická účinnost je u OA často nedostatečná a je nutné užít nesteroidní antiревmatika (NSA). Tyto léky však mají celou řadu nežádoucích účinků, především gastrointestinálních (5).

Selektivní COX-2 inhibitory mají sice lepší GIT bezpečnostní profil, ale nedořešená je otázka trombotických, kardiovaskulárních a renovaskulárních nežádoucích účinků. Poslední práce ukazují, že je přítomen u všech NSA, nejen tedy již u COX-2 selektivních (7, 8). EMEA tedy doporučuje NSA v co nejnižších dávkách po co nejkratší dobu.

Do skupiny tzv. SYSADOA (Symptomatic slow activity drugs in OA) jsou řazeny glukosamin (GS), chondroitin sulfát (CS), kyselina hyaluronová a diacerhein.

Mechanismus jejich účinku není přímé ovlivnění zánětu přes cyklooxygenázovou cestu a vznik prostaglandinů, nýbrž jiný zásah většinou přímo do metabolismu chrupavky (chondrocytů) či synoviální membrány (synoviocyty). V řadě případů však přesný metabolismus účinku není znám. Typická je pro celou skupinu kinetika účinku – pomalý nástup účinku, ale přetrvávání efektu i po vysazení léčby. SYSADOA jsou vzhledem k možnému mechanismu účinku také horkými kandidáty na tzv. strukturu modifikující léky. Některé studie s glukosaminem (9, 10) a chondroitin sulfátem (11) tento efekt také již potvrdily.

I když EULAR Doporučení, která byla připravena na principech „Medicíny založené na důkazech“, SYSADOA doporučují, např. ACR je s výjimkou kyseliny hyaluronové značně rezervovanější. V zájmu objektivnosti je nutné kontrolovat, že existují i negativní studie s GS a CS (11). Rovněž tak velká, nezávislá studie sponzorovaná NIH GAIT nepotvrdila účinnost GS a CS, ale ani jejich kombinace. Nicméně u predefinované skupiny pacientů s větší bolestí byla kombinace GS a CS účinnější než placebo, a dokonce účinnější než NSA (Celebrex) (12).

Geladrink je složený preparát obsahující 3300 mg kolagenního hydrolyzáta (Gelita), 1500 mg GS a 800 mg CS. Jde o volně prodejný preparát distribuovaný jako dietní doplněk. Nicméně jsme se rozhodli provést rigorózní randomizovanou, kontrolovanou studii k ověření účinnosti této slibné kombinace.

Cíle

Primárním cílem studie bylo potvrdit statisticky významný rozdíl vícesložkového přípravku Geladrinku Forte (hlavní složky v denní dávce: kolagenní peptidy GELITA® 3300 mg, glukosamin sulfát 1500 mg, chondroitin sulfát 800 mg) oproti placebo na základě hodnocení bolesti při chůzi (20 m) na VAS dle Huskissona v čase návštěvy T0 (před začátkem terapie) a v T2 (tzn. v 90. dnu léčby – po ukončení terapie).

Sekundární cíle byly následující:

- porovnat účinnost léčby stejným způsobem jako u primárního cíle pro testovaný přípravek a aktivní komparátor, kterým byl kolagenní hydrolyzát v denní dávce 10 g
- porovnání funkce sledovaných kloubů postižených OA (hodnoceno pomocí Lequesnova algofunkčního indexu) mezi léčebnými skupinami
- porovnání změn biochemických parametrů (vysoce senzitivní CRP, chondrex, močový pyridinolin a deoxy pyridinolin) od baseline (T0) mezi léčebnými skupinami
- srovnání hodnocení léčby pacientem a lékařem po ukončení léčby (T2) mezi léčebnými skupinami
- hodnocení bolestivosti u dalších kloubů za pomoci VAS
- hodnocení carry-over efektu 30 dnů po ukončení terapie (T3)
- spotřeba paracetamolu v průběhu studie

Metodologie

Vstupní kritéria zahrnovala:

- femoro-tibiální osteoartróza kolena II. a III. stadia diagnostikovaná a klasifikovaná v souladu s kritérii Kellgrena-Lawrence
- klinické symptomy OA přetrvávající během posledních tří měsíců
- bolest při chůzi na Huskissonově škále (VAS) ≥ 40 mm (bolest v průběhu denních aktivit)
- Lequesnovův index ≥ 8 bodů
- věk 50–75 let

Kritéria pro nezařazení:

- izolovaná patelo-femorální OA (nebo predominantní)
- femoro-tibiální osteoartróza kolena I. a IV. stadia diagnostikovaná a klasifikovaná v souladu s kritérii Kellgrena-Lawrence (viz příloha A)
- genu varum nebo valgum $> 8^\circ$
- chirurgický zákrok kolena v předcházejících šesti měsících před začátkem studie
- sekundární osteoartróza (artritis, metabolická artropatie, Pagetova

choroba)

- SYSADOA užívaná v posledních třech měsících
- intraartikulární aplikace steroidů v průběhu posledního měsíce
- užívání nějakého kortikoidu v průběhu posledních 3 měsíců (intranazální a inhalační kortikoidy pro léčbu astma a sinusitid bylo dovoleno)

Design studie

Studie byla multicentrická, paralelní, randomizovaná a dvojitě slepá. Sto čtyřicet čtyři pacientů bylo randomizováno v pěti centrech (revmatologických pracovištích) v České republice a rozdělení jednotlivých léčebných skupin bylo v poměru 1:1:1 (Geladrink Forte:Kolagenní hydrolyzát:Placebo). Pacienti byli randomizováni do jedné ze 3 větví: 1. Geladrink Forte (kolagenní peptidy 3300 mg, glukosamin sulfát 1500 mg, chondroitin sulfát 800 mg), 2. kolagenní peptidy 3300 mg, 3. placebo. Paracetamol byl použit jako záchranná medikace v maximální dávce 2 g/den. Před vlastní medikací probíhala wash-out perioda pro NSAID, která byla závislá na druhu léku, který byl doposud podáván, a byla nejméně 5 poločasů eliminace užívaného léku. Dvojitě zaslepená léčba pak probíhala 90 dnů – T2 (s kontrolou po 45. dnu – T1) a následovalo 30denní sledování a hodnocení přetrvávání efektu léčby (carry-over efekt) – T3.

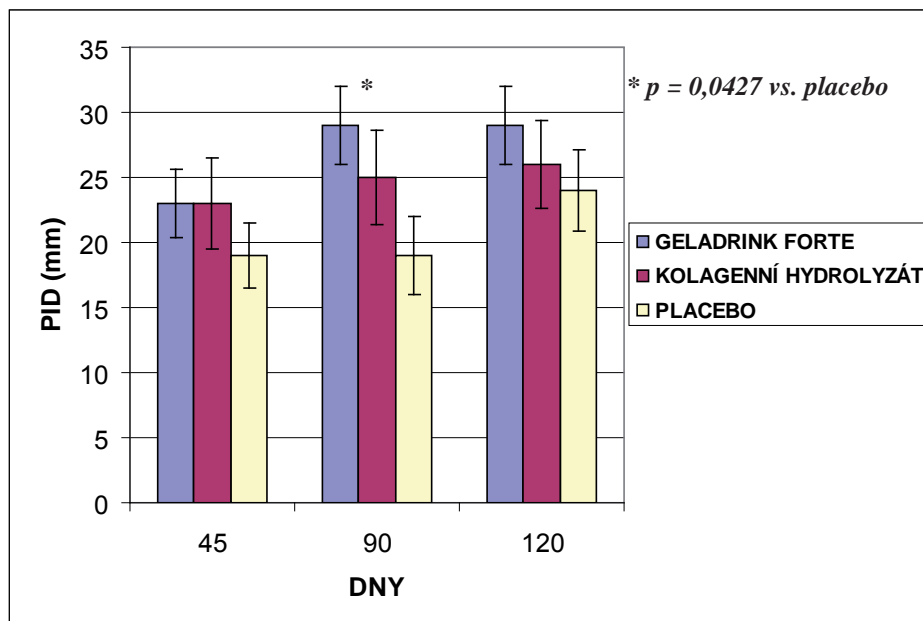
Primárně byla měřena účinnost medikace na základě hodnocení bolestivosti při chůzi (20 m po rovině) na VAS dle Huskissona. Mezi sekundární parametry patřilo porovnání funkce sledovaných kloubů postižených osteoartrózou (hodnoceno pomocí Lequesnova algofunkčního indexu), hodnocení carry-over efektu 30 dnů po ukončení terapie (T3) a spotřeba paracetamolu v průběhu studie. Porovnání změn biochemických parametrů (vysoce senzitivní CRP, chondrex, močový pyridinolin a deoxy pyridinolin) od baseline (T0) mezi léčebnými skupinami mělo za cíl objektivizovat hodnocení účinku jednotlivých medikací. Nežádoucí účinky a příhody byly sledovány, ale vzhledem k tomu, že látky použité ve studii vykazovaly v předchozích studiích velmi dobrou snášenlivost, nebylo prováděno statistické hodnocení.

Pro primární analýzu byla použita populace dle principu Intention-To-Treat (ITT). V důsledku toho byli pacienti analyzováni bez ohledu na odchylky od plánu, tj. odchylky od studijního protokolu. Tento princip byl použit proto, že vzhledem k plánu a uspořádání studie jde o konzervativní přístup. Populace pacientů bez závažné odchylky od protokolu (PPS) byla použita pro sekundární analýzy, aby bylo možné demonstrovat citlivost hlavních výsledků studie na takové odchylky.

V souladu s primárním cílem byla podrobně hodnocena intenzita bolesti při chůzi na 20 m (VAS). Bylo zaznamenáno snížení intenzity bolesti na VAS vzhledem k hodnotě před léčbou, tzv. veličina PID (pain intensity difference). Ve všech návštěvách (T1, T2, T3) byl pro PID proveden Wilcoxonův test pro zjištění statistické významnosti rozdílů mezi léčebnými skupinami.

Výsledky

Významné rozdíly pro sledované veličiny před začátkem medikace mezi léčebnými skupinami nebyly nalezeny (pro věk, tělesnou výšku, hmotnost, intenzitu bolesti při chůzi na 20 m – VAS, Lequesnův algofunkční index, intenzitu bolesti ostatních kloubů na VAS, hodnocení



Graf 1 PID (v mm) pro kontroly v T1, T2 a T3 (45, 90, 120 dnů) (ITT)

Pozn.: Svislými úsečkami jsou vyznačeny směrodatné chyby (SE) pro průměrné hodnoty PID.

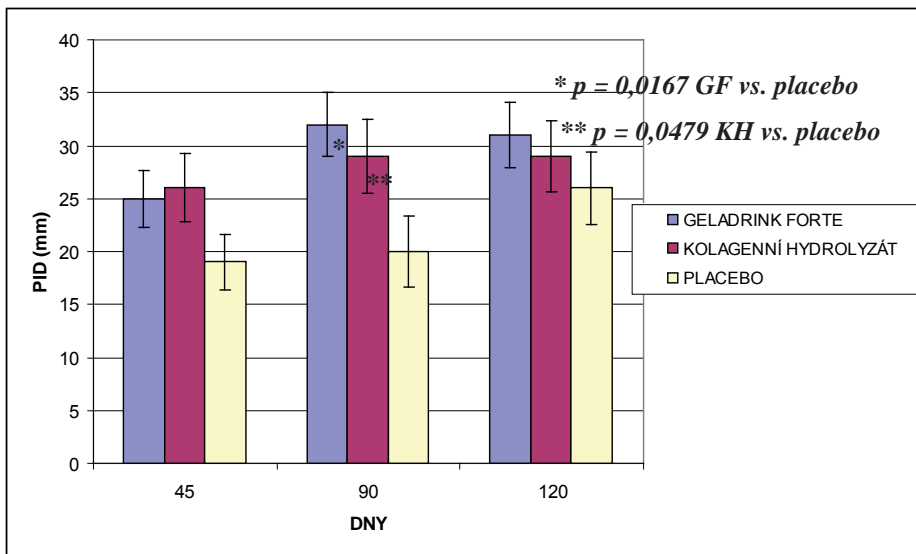
lékařem a pacientem, konkomitantní léčbu při vstupu do studie, relevantní předchozí léčbu před vstupem do studie, biochemické parametry). Také zastoupení pacientů s různým stupněm OA bylo velmi podobné. Ve skupině Geladrinku Forte a kolagenního hydrolyzátu bylo zastoupeno více mužů oproti skupině placebo (tab. 1). Zásadní význam při hodnocení to však pravděpodobně nemá.

Do studie bylo zařazeno celkem 150 pacientů, přičemž pro statistické zpracování bylo k dispozici 144 pacientů.

Základní statistiky ukazují určité snížení intenzity bolesti ve smyslu nárůstu PID na T1 (45 dnů), který je větší pro Geladrink i kolagenní hydrolyzát než pro placebo. Statistická významnost na hladině významnosti $\alpha = 0.05$ však není. Rozdíly aktivních léčebných skupin od placeba

	GELADRINK FORTE	KOLAGENNÍ HYDROLYZÁT	PLACEBO	CELKEM
	N = 48	N = 48	N = 48	N = 144
Demografické veličiny				
Věk v letech (SD)	65 (7)	63 (8)	66 (7)	65 (7)
Pohlaví (%)				
Muž	13 (27,1%)	13 (27,1%)	6 (12,5%)	32 (22,2%)
Žena	35 (72,9%)	35 (72,9%)	42 (87,5%)	112 (77,8%)
Faktory související s onemocněním léčeným ve studii				
Klasifikace podle Kellgrenova-Lawrence				
Stupeň II.	29 (60,4%)	25 (52,1%)	32 (66,7%)	86 (59,7%)
Stupeň III.	19 (39,6%)	23 (47,9%)	16 (33,3%)	58 (40,3%)
Lequesne algofunkční index (SD)	12,0 (2,0)	11,9 (2,5)	12,4 (2,4)	12,1 (2,3)
Trvání onemocnění v letech (SD)	8,2 (8,7)	6,3 (6,1)	6,3 (6,7)	7,0 (7,3)
Bolest při chůzi v mm VAS (SD)	60,5 (11,5)	60,4 (11,8)	62,2 (13,9)	61,1 (12,4)
Ostatní klouby, bolest v mm VAS (SD)	46,8 (17,2)	44,8 (19,8)	45,8 (20,6)	45,8 (19,1)
Další faktory, které mohou ovlivnit účinek léčby				
Výška v cm (SD)	169 (9)	167 (8)	164 (8)	167 (8)
Hmotnost v kg (SD)	83 (12)	84 (13)	79 (12)	82 (12)

Tab. 1



Graf 2 PID (v mm) pro kontroly v T1, T2 a T3 (45, 90, 120 dnů) (PPS)

Pozn.: Svislémi úsečkami jsou vyznačeny směrodatné chyby (SE) pro průměrné hodnoty PID osteoarthritis. N. Eng. J. Med. 2006;354:2184-2185.

jsou pro T2 (90 dnů) zde v porovnání s návštěvou T1 vyjádřeny více a pro rozdíl Geladrink – placebo dosahují statistické významnosti na hladině významnosti $\alpha = 0.05$, kdy p-hodnota je 0.0427 (graf 1). Populace pacientů bez závažné odchylky od protokolu (PPS, počet subjektů = 123) v T2 byla použita pro sekundární analýzy. Průměrné hodnoty PID pro Geladrink (32 mm) a kolagenový hydrolyzát (29 mm) byly vyšší než pro placebo (20 mm) (graf 2). Jak rozdíl Geladrink – placebo tak rozdíl kolagenový hydrolyzát – placebo, jsou statisticky významné na hladině významnosti $\alpha = 0.05$ pro tuto vybranou skupinu pacientů. Hodnocení přetrvávání efektu léčby po 30 dnech od ukončení medikace (T3) nepřineslo již statisticky významné rozdíly mezi skupinami.

Intenzita bolesti ostatních kloubů (na VAS) se v průběhu medikace snižovala, pro kolagenový hydrolyzát byla hraniční, přesto rozdíly mezi léčebnými skupinami nejsou statisticky významné na hladině významnosti $\alpha = 0.05$.

Lequesnův algofunkční index klesá během studie u všech studijních skupin. Rozdíly mezi jednotlivými skupinami nejsou statisticky významné.

Velká část pacientů vykazuje zlepšení jak v hodnocení lékařem, tak v hodnocení

vlastním. Zlepšení ve skupině Geladrink Forte je v obou případech o něco větší než v ostatních skupinách (68,8% pro Geladrink Forte vs. 58,3% pro placebo), z hlediska statistického však tyto rozdíly nejsou významné (tab. 2).

Studijním subjektům bylo umožněno užití paracetamolu jako souběžné léčby (záchranné medikace). Pacienti užívali paracetamol relativně málo. Nicméně počet dní bez záchranné medikace u Geladrinku byl nižší než u placebo (18 vs. 31). Znamená to redukci záchranné medikace o 40% (tab. 3).

Při návštěvě T0 a návštěvě T2 (před a po ukončení medikace) byly odebrány vzorky pro stanovení močového pyridinolinu, deoxyypyridinolinu, chondrexu a vysoce senzitivního CRP ve snaze objektivizovat závěry této studie. U CRP a chondrexu nejsou patrné žádné změny v souvislosti s léčbou ani žádné rozdíly mezi léčebnými skupinami.

Hodnoty pyridinolinu a deoxyypyridinolinu pro jednotlivé léčebné skupiny jsou uvedeny v grafu 3. U pyridinolinu byl patrný pokles hladin po léčbě u všech skupin. U placebo byl však

a) Souhrn změn v hodnocení lékařem při návštěvě T2 vzhledem k návštěvě T0 (ITT)			
	GELADRINK	FORTEKOLAGENNÍ HYDROLYZÁT	PLACEBO
Zlepšení	31(64.6%)	28(58.3%)	28(58.3%)
Beze změny	15(31.3%)	16(33.3%)	17(35.4%)
Zhoršení	2(4.2%)	4(8.3%)	3(6.3%)
Celkem	48(100%)	48(100%)	48(100%)

b) Pacienti se zlepšením v hodnocení lékařem: rozdíly mezi léčebnými skupinami (ITT)			
	p-hodnota	95% IS	
GELADRINK FORTE – PLACEBO	0.6749	-15.3%	-27.8%
GELADRINK FORTE – KOLAGENNÍ HYDROLYZÁT	0.6749	-15.3%	-27.8%
KOLAGENNÍ HYDROLYZÁT – PLACEBO	1.0000	-19.7%	-19.7%

c) Souhrn změn v hodnocení pacientem při T2 vzhledem k T0 (ITT)			
	GELADRINK	FORTEKOLAGENNÍ HYDROLYZÁT	PLACEBO
Zlepšení	33(68.8%)	30(62.5%)	28(58.3%)
Beze změny	10(20.8%)	14(29.2%)	15(31.3%)
Zhoršení	5(10.4%)	4(8.3%)	5(10.4%)
Celkem	48(100%)	48(100%)	48(100%)

d) Pacienti se zlepšením v hodnocení pacientem: rozdíly mezi léčebnými skupinami (ITT)			
	p-hodnota	95% IS	
GELADRINK FORTE – PLACEBO	0.3963	-10.8%	-31.6%
GELADRINK FORTE – KOLAGENNÍ HYDROLYZÁT	0.6674	-14.8%	-27.3%
KOLAGENNÍ HYDROLYZÁT – PLACEBO	0.8347	-17.5%	-25.8%

Tab. 2

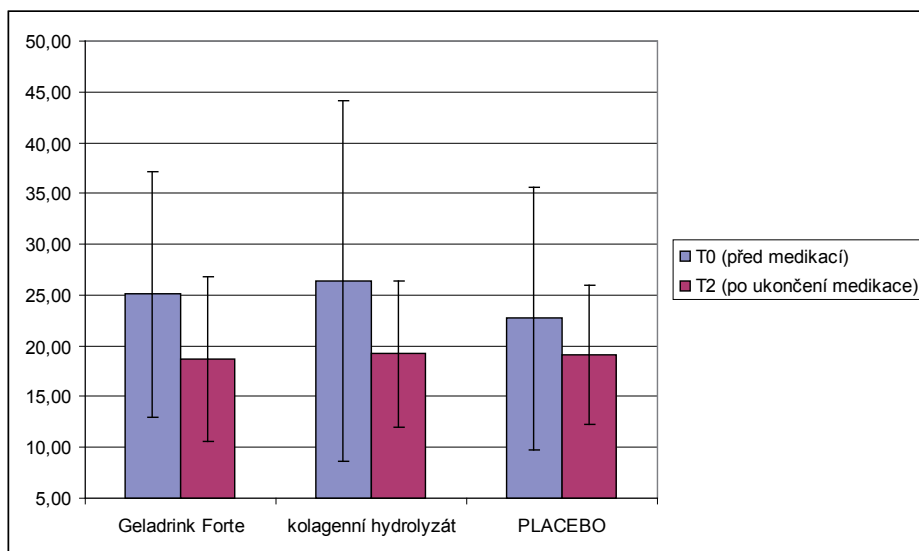
	GELADRINK FORTE	KOLAGENNÍ HYDROLYZÁT	PLACEBO
	medián	medián	medián
T0 - T1 (tbl)	18	23	31
T1 - T2 (tbl)	22	25	37

Tab. 3

v průměru nejmenší (-3,4 nmol/mmol). U Geladrinku Forte byl zaznamenán statisticky významný pokles oproti placebo (průměrný pokles = -7,0 nmol/mmol), a to na hladině významnosti $\alpha = 0.05$, kdy p-hodnota = 0.036. Kolagenní hydrolyzát měl v průměru podobný pokles jako Geladrink Forte (-7,3 nmol/mmol), ale

vyšší než v jiných indikacích.

Léky ze skupiny SYSADOA by mohly představovat výhodný prostředek léčby OA. Kromě symptomatického účinku na bolest a funkci mají příznivý efekt na metabolismus chrupavky a potenciální vliv na zpomalení rentgenové progresy (9, 10). Nejdiskutovanějším preparátem v minulých



Graf 3 Hodnoty pyridinolinu (nmol/mmol) pro jednotlivé léčebné skupiny před a po ukončení medikace – ITT

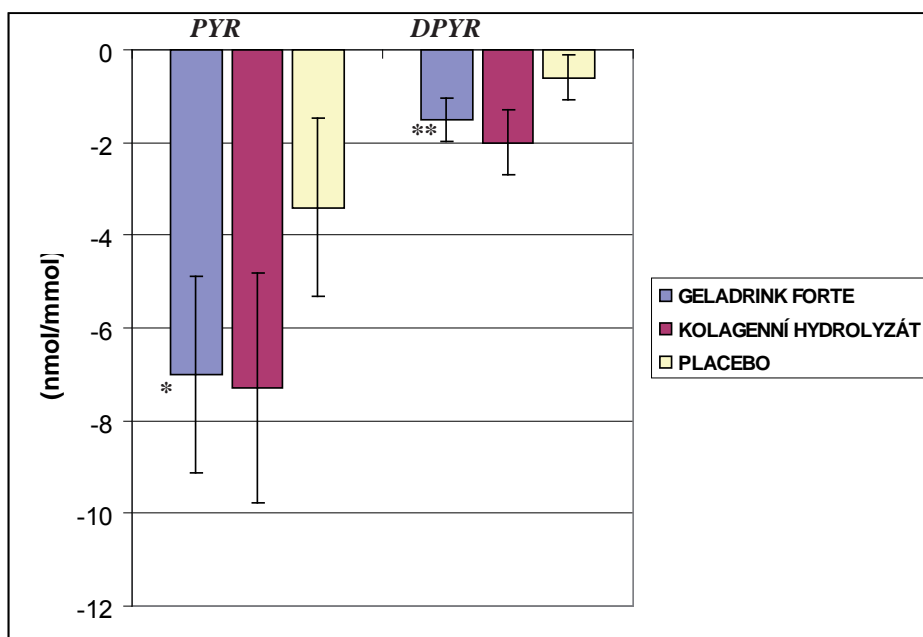
statistická významnost oproti placebo nebyla prokázána (hodnoty hladin pyridinolinu u kolagenního hydrolyzátu vykazovaly větší rozptyl). Velmi podobná situace byla u deoxyypyridinolinu. Pacienti, kteří obdrželi Geladrink Forte, vykazovali statisticky významný pokles hladin deoxyypyridinolu (v průměru o -1,5 nmol/mmol) oproti placebo (-0,6 nmol/mmol), a to na hladině významnosti $\alpha = 0.05$, kdy p-hodnota = 0.0174 (graf 4).

Diskuze

Farmakoterapie bolesti u OA se stále opírá o slabá a silná analgetika, nesteroidní antirevmatika (NSA) a koxiby. Nadpoloviční většina pacientů potom užívá NSA, a to i dlouhodobě, přestože rizika pacientů se symptomatickou OA (věk, polymorbidita, polypragmatie) jsou několikanásobně

letech byl z celé skupiny glukosamin (13). Při hodnocení glukosaminu je však nutné rozlišovat glukosamin sulfát a glukosamin hydrochlorid. Vývoj nových technologií umožnil lepší farmakokinetické studie, které ukazují až 3x větší biologickou dostupnost glukosamin sulfátu než glukosamin hydrochloridu (14). Diskutována je i role sulfátových skupin v ovlivnění metabolismu chondrocytů (15). Na základě in vitro studií byl i nově navržen mechanismus účinku. Glukosamin inhibuje IL-1 indukovanou genovou expresi, a to inhibicí NF kappa B na úrovni chondrocytů i synoviocytů (16), které vede k současnému snížení COX-2 syntézy, PGE₂, NO a dále i IL-1 indukované syntézy metaloproteináz (16).

Evidence o klinické účinnosti glukosaminu je kontroverzní. Odráží se zde problémy téměř všech farmak i s analgetickým účinkem u OA: heterogenita choroby, různý mechanismus vzniku bolesti, kolísání aktivity, měření bolesti jako subjektivního ukazatele, vysoký placebo efekt, nutnost podávání záchranné medikace, etické problémy dlouhodobých studií, složitosti morfologického hodnocení progresy OA (17). Nicméně je nutné konstatovat, že pokud byly použity prvky medicíny založené na důkazech, hodnocení GS bylo pozitivní a preparát byl doporučen (první a druhá Cochranská



Graf 4 Změny pyridinolinu a deoxyypyridinolinu na T2 vzhledem k T0 (nmol/mmol) – ITT Pozn.: Svislými úsečkami jsou vyznačeny směrodatné chyby (SE) pro průměrné hodnoty Pyr a Dpyr.

analýza (18), Doporučení EULAR pro léčbu OA kolenních kloubů (3)).

Ztráta chondroitin sulfátu z chrupavky je součástí procesu stárnutí u osteoartrózy. Tento fakt tvoří i racionální základ pro podávání exogenního CS. Zdá se, že exogenní CS je částečně vstřebáván ve formě vysokomolekulárního polysacharidu společně s deriváty pocházejícími z částečné depolymerizace a desulfatace (19). Symptomatická účinnost CS byla potvrzena i v metaanalýze B. Leeba (20) a T. McAllindona (21) a rovněž v Doporučení EULAR pro léčbu OA kolenních kloubů (3). Dvě nezávislé, randomizované studie prokázaly i zpomalující efekt CS na progresi OA (11, 22). Nově dokončená studie STOPP (23) rovněž potvrdila strukturu modifikující efekt CS.

Glukosamin i chondroitin sulfát byly převážně testovány jako monoterapie. První moderní, kvalitní studie, která hodnotila kombinaci GS + CS oproti placebu, monoterapii GS a CS a proti aktivnímu komparátoru (Celebrex), byla studie GAIT. Analýza primárního ukazatele sice neprokázala efekt kombinace GS + CS oproti placebu, nicméně u kohort pacientů s vyšší bolestí byla tato kombinace poměrně vysoce účinná (12). Výsledky naší nové studie potenciál kombinace GS + CS potvrzují.

Problematikou použití **kolagenního hydrolyzátu u OA** se zabývali ve svých přehledných člancích Moskowitz (23) a Bello (24). Byly identifikovány 4 otevřené a 3 dvojslepé studie (25). Bylo prokázáno, že orálně aplikované kolagenní peptidy značené 14-C se akumuluji v chrupavce (26). V in vitro studii pak kolagenní peptidy stimulovaly tvorbu a sekreci kolagenu-2 v kultuře bovinních chondrocytů (27).

Největší dvojslepá, randomizovaná studie byla publikována v roce 2000 (23). Bylo do ní zařazeno 389 pacientů s bolestivou gonartrózou, kteří byli léčeni 24 týdnů 10g kolagenního hydrolyzátu nebo placebem. Na úrovni celé skupiny nebyl signifikantní rozdíl mezi léčenou skupinou a placebem, i když

byl patrný trend ve prospěch kolagenního hydrolyzátu. Byly však zjištěny rozdíly ve výsledcích v jednotlivých státech. Zatímco v Německu byl signifikantní rozdíl ($p = 0,016$) mezi skupinou léčenou kolagenními peptidy a placebem, v USA tomu tak nebylo. Existoval i rozdíl v přerušení léčby (Německo 7%, USA 42%), který může mít vliv na statistické výsledky. Rozdíly mezi jednotlivými státy nebyly úspěšně vysvětleny.

Závěr

Provedená dvojslepá, randomizovaná, kontrolovaná studie prokázala symptomatickou účinnost složeného nutričního přípravku Geladrink na bolest oproti placebu. **Rozdíl mezi zkoušeným preparátem Geladrink Forte a placebem činí asi 10,0 mm, což odpovídá velikosti účinku ve studiích s nesteroidními antirevmatiky.** V této studii však nebyl zjištěn žádný rozdíl ve vlivu na funkci. Byla ale zjištěna menší konzumace přídatného analgetika zhruba o 40%. Při léčbě potom nebyly pozorovány prakticky žádné nežádoucí účinky.

Literatura

- Pelletier JP, Martell-Pelletier J. Therapeutic targets in osteoarthritis: from today to tomorrow with new imaging technology. *Ann Rheum. Dis.* 2003;62(Suppl):79-82.
- 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.
- 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;62:1145-1155.
- 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.
- Fries J, Williams CA, Block DA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am. J. Med.* 1991;91:213-221.
- Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.* 2002;162:1099-1104.
- Gettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA* 2006;296:1633-1644
- 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;368:1771-1781.
- Pavelka K, Gatterová J, Olejárová M, et al. 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;357:251-256.

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, Hamadach 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 stimulated gene expression at concentrations found in humans after oral intake. *Arthritis Rheum.* 2005;52(Suppl9):1326.

17. Brandt K, Mazzuca 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.* 2005;2:2946.

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, Schweitzer M, Montag K, et al. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 2000;27:205-211.

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;283:1469-1475.

22. Uebelhardt D, Malaise M, Marcalongo R, et al. Intermitent 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;11:2221-2232.

25. Adam M. Therapie der Osteoarthrose – Welche Wirkung haben Gelatinepreparate? *Therapiewoche* 1991;41:2456-2461.

26. Oesser S, Adam M, Babel E. Oral administration of 14 C – 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;311:393-399.

klinicky testováno pro KLOUBNÍ ZDRAVÍ

**KLINICKOU STUDIÍ
prokázaná účinnost**

Geladrink[®] FORTE

KLINICKÁ STUDIE dle náročných pravidel

„MEDICÍNY ZALOŽENÉ NA DŮKAZECH“

www.orling.cz/nova_studie_geladrink.html

Dvojitě slepá, randomizovaná, placebem kontrolovaná, multicentrická studie u 150 pacientů s gonartrózou II. a III. stupně užívajících Geladrink FORTE byla provedena autorským týmem vedeným ředitelem Revmatologického ústavu **prof. MUDr. Karlem Pavelkou, DrSc.** na pěti specializovaných pracovištích v Praze, Brně, Pardubicích, Ostravě a v Českých Budějovicích.

Závěr

Provedená dvojslepá, randomizovaná, kontrolovaná studie prokázala symptomatickou účinnost složeného nutričního přípravku Geladrink Forte na bolest oproti placebu. Rozdíl mezi zkoušeným preparátem a placebem činí asi 10,0 mm, **což odpovídá velikosti účinku ve studiích s nesteroidními antirevmatiky (NSA).** V této studii však nebyl zjištěn žádný rozdíl ve vlivu na funkci. Byla ale zjištěna menší konzumace přídatného analgetika zhruba o 40 %. Při léčbě potom nebyly pozorovány prakticky žádné nežádoucí účinky. **Složený přípravek Geladrink FORTE je účinný v léčbě bolestivé gonartrózy.**

Kolagenní peptidy - 3300 mg
regenerují kloubní kolagen

Glukosaminsulfát - 1500 mg
zvyšuje hydrataci chrupavky

Chondroitinsulfát - 800 mg
působí protizánětlivě

MSM - 600 mg
omezuje bolesti svalů

Boswellin[®] - 100 mg
zvyšuje prokrvení tkání

Antioxidanty
chrání kloubní tkáň



www.orling.cz

Tel.: 800 108 999