

**MUDr. M. Olejárová, CSc.,**  
Revmatologický ústav,  
Praha

*Chondroitin sulfát je polysacharid obsažený v agrekanu mezibuněčné hmoty kloubní chrupavky, který patří do skupiny tzv. pomalu působících léků osteoartrózy (SYSADOA). Jeho klinická účinnost byla studována v řadě klinických studií a v posledních letech byly prezentovány i výsledky studií, které svědčí pro jeho strukturální efekt, tedy schopnost brzdit progresi rozvinuté osteoartrózy (OA).*

# Studie prevence progrese osteoartrózy

## (Study on Osteoarthritis Progression Prevention - STOPP)

Studie STOPP byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá klinická studie fáze III, která byla navržena ke zhodnocení účinnosti dvouleté terapie perorálním chondroitin sulfátem (CHS) v dávce 800 mg oproti placebo u pacientů s OA kolenních kloubů. Primárním cílem bylo stanovení tzv. strukturu-modifikujícího efektu CHS pomocí měření minimální šířky kloubní štěrbinu cílového kolenního kloubu validizovanou automatickou obrazovou analýzou digitálních rentgenových snímků. Do studie bylo zařazeno celkem 622 pacientů obou pohlaví ve věku 45–80 let s tibiofemorální OA, definovanou klinickými a radiografickými kritérii. Po randomizaci bylo celkem 309 pacientů léčeno CHS a 313 placebem. Studie se účastnila centra ze čtyř evropských zemí (Francie, Belgie, Švýcarsko a Rakousko) a Severní Ameriky. Při zařazení do studie byly u každého pacienta stanoveny symptomatické klouby, tj. klouby s bolestí na vizuální analogové škále >30 mm. Pokud byly symptomaticky postiženy oba kolenní klouby, za cílový kloub byl zvolen kloub s užší šířkou kloubní štěrbinu. Pokud byla šířka štěrbin stejná, byl vybrán kloub symptomaticky horší.

Pacienti dostávali CHS v dávce 800 mg nebo placebo jednou denně po dobu dvou let. RTG snímky kolen byly zhotoveny při vstupu do studie a dále po 12, 18 a 24 měsících. Primárním kritériem účinnosti byla v této studii změna minimální šířky kloubní štěrbinu, analyzovaná pomocí digitalizovaných RTG snímků, snímkovaných v projekci Lyon Schuss. Sekundárními kritérii účinnosti byla bolest měřená na Huskissonově vizuální analogové škále, algofunkční index WOMAC a celková spotřeba paracetamolu a autorizovaného nesteroidního anti-revmatika. Celková účinnost a tolerance byly nezávisle na sobě hodnoceny lékařem i pacientem pomocí vizuální analogové škály a semikvantitativní verbální škály. Analýza „per protocol“,

tedy analýza skupiny, jež dokončila celé dvouleté sledování, zahrnovala data celkem 217 pacientů na placebo a 206 na CHS.

Data z obou statistických analýz - analýzy celé populace (ITT) a analýzy subpopulace, která dokončila studii (PP) - prokázala, že CHS vedl v prvním roce studie ke snížení celkové bolesti. Analýza ITT ukázala statisticky významné snížení bolesti v měsících 3, 6 a 9 při léčbě CHS oproti placebo ( $p < 0,01$ ). Při analýze PP byl efekt CHS oproti placebo statisticky významný v měsících 6 a 9 ( $p < 0,05$ ). Podobně i snížení bolesti, hodnocené indexem WOMAC, v ITT analýze favorizovalo CHS oproti placebo v měsících 3, 6 a 9 ( $p < 0,01$ ). Ačkoliv snížení bolesti WOMAC nebylo v analýze PP až tak výrazné, rozdíly mezi CHS a placebem byly statisticky významné v měsíci 6 ( $p < 0,05$ ).

Procento pacientů odpovídajících na léčbu v měsíci 6 (definované snížením bolesti na vizuální škále o nejméně 40, 60 nebo 80%) bylo statisticky významně vyšší ve skupině CHS než ve skupině placebo: 53 versus 45% ( $p = 0,04$ ) pro 40% odpověď, 41 versus 32% ( $p = 0,03$ ) pro 60% odpověď a 29 versus 18% ( $p = 0,001$ ) pro 80% odpověď. Dále by patrný trend snížení spotřeby NSA u CHS na konci druhého roku o přibližně 17%, je však třeba uvést, že dávky NSA užívané ve studii STOPP byly po dobu celých dvou let velmi malé. Bezpečnost byla dobrá nebo výborná u obou skupin - placebo i CHS.

*Post hoc* analýzy bolesti ukázaly další zajímavé zjištění pro pacienty léčené CHS s různým body mass indexem (BMI). U pacientů s BMI v rozmezí 25–30 byl rozdíl mezi CHS a placebem velmi výrazný, zatímco u pacientů s BMI <25 tento rozdíl patrný nebyl. Toto zajímavé pozorování by mělo být v budoucnu v dalších studiích prověřeno a dále studováno, a proto jej nelze nyní klinicky interpretovat, jelikož vyžaduje další ověření.

Při hodnocení strukturálního efektu, tedy analýze RTG snímků, bylo zjištěno, že u pacientů léčených CHS se štěrbina během dvou let zúžila v průměru o  $0,10 \pm 0,03$  mm, přičemž u pacientů na placebo bylo zúžení štěrbinu signifikantně významnější a dosahovalo v průměru  $0,24 \pm 0,03$  mm ( $p < 0,001$ ).

Tatáž data ze studie STOPP byla recentně podrobena další analýze pomocí aktualizované metodologie, zajišťující vyšší kvalitu výsledků. Reanalýza rentgenových snímků přinesla obdobně zajímavé výsledky s lineární korelací 0,98. Vývoj křivky šířky štěrbinu v čase favorizoval v analýzách ITT i PP chondroitin sulfát oproti placebo a potvrdil tak výsledky iniciální analýzy. Podobně i analýzy ITT i PP šířky štěrbinu prokázaly signifikantně lepší výsledky u skupiny CHS oproti placebo v měsících 12 a 24. Zvláště patrné to bylo u populace ITT, kdy se štěrbina po dvou letech zúžila u CHS o 0,07 mm, tedy významně méně, než u skupiny placebo, kde se zúžila o 0,31 mm ( $p < 0,0001$ ). Podobně při analýze PP byla po dvou letech šířka štěrbinu u CHS užší o 0,11 mm, což byl nález významně lepší než u placebo, kde se zúžila o 0,39 mm ( $p < 0,0001$ ).

Výsledky studie STOPP ukázaly, že CHS snižuje bolest a potvrdily tak jeho účinnost jako symptomatického pomalu působícího léku OA (SYSADOA), přičemž efekt byl statisticky významný v prvním roce léčby. CHS byl ve studii dobře tolerován a vedl k menší potřebě NSA. Výsledky strukturální analýzy potvrdily, že CHS podávaný v dávce 800 mg denně po dobu dvou let brání progresi OA a lze jej tedy prezentovat jako strukturu modifikující lék OA.

Chondroitin sulfát je v současné době doporučován jako symptomatický i strukturální lék OA několika mezinárodními autoritami, jako je Evropská liga proti revmatismu nebo společnost Osteoarthritis Research Society International.

### Literatura

Kahan A, Vignon E, Uebelhart D, Reginster JY, A randomized controlled trial with chondroitin sulfate involving over 600 patients: STOPP (Study on Osteoarthritis Progression Prevention). 7th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ECCEO), 28–31 March 2007; abstract OC31.

Reginster JY, Kahan A, Vignon E, et al., A two year prospective randomized double blind controlled study assessing the effect of chondroitin 4 & 6 sulfate (CS) on structural progression of knee osteoarthritis (STOPP: Study in Osteoarthritis Progression). Program and abstracts of the American College of Rheumatology 2006 Annual Meeting, 11–15 November 2006; presentation L42.