

Nové možnosti šetrné léčby bolestí pohybového aparátu: **injekce s obsahem kolagenu**

Alberto Marco Meroni¹, Jiří Slíva², Dušan Kollár³, Vladimír Medek⁴

¹Oddělení ortopedie a traumatologie, Milán, Itálie

²Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

³Ortopedické oddělení, Fakultní nemocnice s poliklinikou, Nové Zámky

⁴Ortopedické oddělení, Hradecká poliklinika III, Hradec Králové

Bolestivé patologické stavy pohybového aparátu, například onemocnění zánětlivé a degenerativní etiologie, patří mezi nejčastější důvody, proč postižení vyhledají lékaře. Vzhledem k tomu, že řada běžně užívaných léčiv ovlivňujících zánětlivý proces a bolest (např. nesteroidní antirevmatika) je zatížena nežádoucími účinky, hledají se šetrnější, bezpečnější terapeutické možnosti, jak působit proti bolestivým patologickým procesům pojivové tkáně. Protože jednou z nejvýznamnějších příčin bolesti pohybového aparátu je ochablost vnitřních a vnějších stabilizačních kloubních systémů, je jednou z racionálních možností lokální injekční aplikace přípravků s obsahem kolagenu.

KLÍČOVÁ SLOVA: bolestivá onemocnění pohybového aparátu, léčba bolesti, kolagen, injekce s obsahem kolagenu

Úvod

Hlavním příznakem onemocnění muskuloskeletálního systému bývá zánětlivá nociceptivní bolest, nezřídka s neuropatickou složkou. Bolesti pohybového systému mají celou řadu příčin, mezi kterými, zejména ve vyšším věku, dominují degenerativní změny. V rámci farmakoterapie bolesti se aktuálně uplatňuje řada léčiv vzájemně se lišících svým mechanismem účinku stejně tak jako i bezpečnostním profilem: neopioidní analgetika (analgetika/antipyretika a nesteroidní antiflogistika (NSA)) a opioidy. Své nezastupitelné místo zde mají rovněž adjuvantní analgetika, mezi něž lze v širším kontextu zařadit též např. chorobu modifikující protirevmatické látky (DMARDs), glukokortikoidy, cíleně působící léčiva (syn. biologika), chondroprotektiva a řadu dalších^{2, 7, 9-11}. Bohužel však žádná z uvedených terapeutických modalit není spolehlivě účinná u všech nemocných a je třeba indikaci jejich podání zvažovat rovněž v kontextu možných kontraindikací a rizik nežádoucích účinků. Navíc jsou zde limitace pro jejich využití též z pohledu přítomných komorbidit a komedikací (potenciál lékových interakcí).

Uvedené faktory jsou důvodem snahy pro hledání nových terapeutických modalit, které by mohly efektivně rozšířit stávající medikamentózní armamentárium. Vzhledem k pestré etiologii bolesti jistě nelze v blízké budoucnosti předpokládat zavedení naprosto spolehlivě působícího léčiva, které by bylo zcela prosto rizik nežádoucích účinků. Cílem je proto snaha o poskytnutí takové léčby, která bude přinejmenším spolehlivou alternativou ke stávajícím terapeutickým postupům. Jeden z nadějných přístupů zahrnuje lokálně podávané injekční přípravky s



obsahem kolagenu. Dosavadní zkušenosti s nimi jsou hlavním tématem tohoto sdělení.

Mechanismus účinku kolagenových injekcí

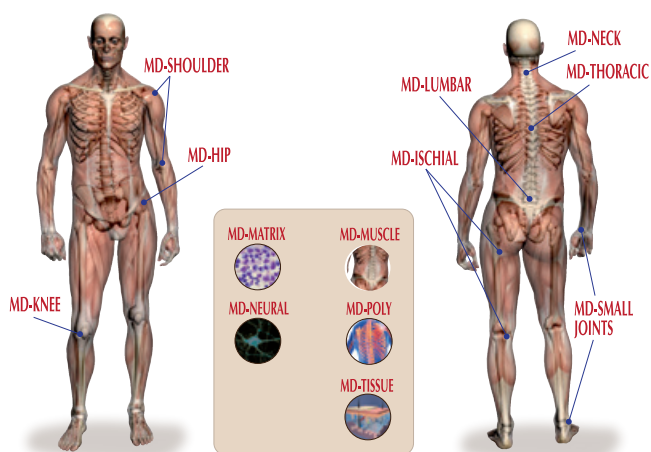
Lokální injekční aplikace přípravků s obsahem kolagenu (tzv. MD přípravky, Guna, Itálie) v České republice dostupných jako zdravotnické prostředky (tj. nejsou vázány na lékařský předpis; k dostání jsou v lékárnách) představuje inovativní možnost šetrné léčby bolestivých onemocnění pohybového systému. Jejich mechanismus účinku se liší od chondroprotektiv, jejichž účinek je zaměřen na kloubní chrupavku (strukturní modifikace, potlačení zánětu a oxidačního stresu, antiapoptotický úči-

nek apod.), zatímco kolagenové injekce působí komplexněji. Obsahují tropokolagen, který indukuje receptorové integriny fibroblastů a spouští kaskádu růstových faktorů nezbytných pro tvorbu nového kolagenu v pojivové tkáni v oblasti aplikace. Tento mechanismus vede poškozenou tkáň k opravě a remodelaci prostřednictvím nových kolagenových vláken. Výsledkem je zpevnění těch tkání, v nichž je kolagen základní stavební jednotkou, např. kloubních pouzder, vazů, šlach, kostí, chrupavek, svalů⁶.

Jednou z příčin bolestí pohybového aparátu je ochablost vnitřních a vnějších stabilizačních kloubních systémů, která může vzniknout např. na podkladě úrazů, vadného držení těla, degenerativních změn či revmatických chorob. Následkem ochablosti podpůrných systémů vzniká například kloubní hypermobilita především v nefyziologických směrech a dochází k předčasnému opotřebením různých struktur včetně dalšího opotřebením podpůrných systémů a progresivní degenerace chrupavky. Hypermobilní a ochablé komponenty stabilizačních systémů působí stimulací lokálních receptorů bolesti. Proto jejich zpevnění lokální aplikací kolagenu představuje nejen regenerační, ale také analgetický efekt. Injekční suplementace kolagenu má strukturální účinek, zlepšuje profil kolagenových vláken a zpevňuje tím přirozenou oporu (bio-scaffold) těchto systémů, zpevňuje kloubní pouzdra, vazy, šlachy a přispívá ke zpevnění ochablých a hypermobilních kloubních systémů. Zlepšuje tím nejen mobilitu kloubů, ale navíc přispívá i k uvolnění svalstva v dané oblasti. Tím tyto přípravky podporují odstraňování příčin bolesti. Suplementace kolagenu může zpomalit progresi onemocnění také u degenerativních stavů provázených fyziologickou down-regulací metabolismu kolagenu⁶.

Transport kolagenu a doplňujících složek do cílové oblasti je založen na patentem chráněném „collagen injectable drug delivery system“. V místě, do kterého je kolagenový přípravek aplikován, se vytváří dočasná kolagenová matrix a z ní se obsažené složky postupně uvolňují do cílové oblasti. Tento proces zajišťuje prolongovaný účinek.

Indikace a typy kolagenových injekcí



K indikacím injekcí s obsahem kolagenu patří například bolesti zad degenerativního původu, kořenová bolest v oblasti krční a hrudní páteře, artralgie velkých i drobných kloubů horních a dolních končetin, syndrom bolestivého ramene, bolest způsobená osteoporózou hrudní páteře, syndrom karpálního tunelu a epikondylitidy. K dispozici jsou specifické přípravky pro určité indikace (např. pro koxartrózu MD-Hip, pro gonartrózu MD-Knee, pro syndrom zmrzlého ramene MD-Shoulder, pro lumbalگو MD-Lumbar, pro neuropatickou bolest MD-Neural, pro svalové bolesti MD-Muscle). Přípravky

se vzájemně odlišují přidanou složkou, většinou fytotherapeutického charakteru, např. s protizánětlivým, regeneračním či antioxidačním účinkem.

Klinické studie

Výhodou uvedených kolagenových přípravků je absence nežádoucích účinků (zejm. gastrointestinálních a kardiovaskulárních) typických např. pro nesteroidní antirevmatika, používaná tradičně v těchto indikacích. Byť lokální reakce v místě vpichu nelze zcela vyloučit, jejich výskyt je vzácný. Systémové nežádoucí účinky, včetně alergií, ani lékové interakce (farmakokinetické/farmakodynamické) nebyly zaznamenány. Kolagenové injekce je možno podávat jak samostatně, tak v kombinaci s jinými léčivy. Kombinace kolagenových injekcí s analgetiky či NSA umožňuje snížení těchto léčiv, a tím i omezení jejich nežádoucích účinků⁶.

V placebem kontrolované klinické studii, do které bylo zařazeno 53 pacientů s osteoartrózou kolene, byla zjišťována účinnost a bezpečnost injekční intraartikulární aplikace kolagenu. Pacienti byli léčeni a sledováni 6 měsíců, během nichž jim bylo aplikováno 12 intraartikulárních injekčních aplikací (polymerizovaný kolagen či placebo) a byla sledována aktivita onemocnění (Lequesne index) a funkce/bolestivost postiženého kloubu (WOMAC, VAS). Výsledky ukázaly, že podávání kolagenu vedlo ve sledovaných parametrech ve srovnání s placebem k významnému zlepšení, které mělo setrvalý charakter. Léčba byla hodnocena jako účinná a bezpečná¹.

Účinnost kolagenových injekcí potvrdila nedávno skončená poregistrační zaslepená klinická studie v Revmatologickém ústavu v Praze, do níž bylo zařazeno 97 pacientů s bolestmi zad (low back pain), přičemž v kontrolní skupině byl použit stále často užívaný trimekain, jehož terapeutická účinnost je srovnatelná s komerčněji více využívaným (zejména v zahraničí) lidokainem. Výsledky ukázaly, že pro dosažení dlouhodobé a v obou skupinách srovnatelné úlevy od bolesti zad bylo ve skupině s trimekainem spotřebováno dvojnásobné množství záchranné medikace (paracetamolu) než ve skupině s kolagenovými injekcemi. Kolagenové injekce umožnily omezení či vysazení původní analgetické a protizánětlivé terapie (NSA, kortikosteroidy). V průběhu podávání kolagenových přípravků se nevyskytly žádné závažné nežádoucí účinky⁸.

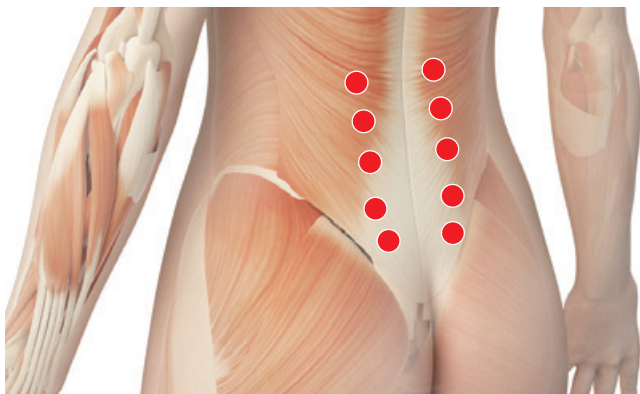
V další, prospektivní randomizované kontrolované studii (studie JOINT) byla porovnáována účinnost podávání přípravku s obsahem kolagenu (přípravku Guna MD-Knee) s aplikací přípravku s obsahem hyaluronátu sodného u 60 pacientů s osteoartrózou kolene (tzv. studie neinferiority). Výsledky ukázaly, že při vyšetření po 3 a 6 měsících po ukončení léčby se v obou skupinách (oproti výchozímu stavu) signifikantně zlepšily hodnoty aktivity onemocnění hodnocené dle Lequesnova funkčního indexu a bolesti (dle vizuální analogové škály bolesti). Mezi oběma skupinami nebyl v těchto parametrech významný rozdíl; totéž platilo pro kvalitu života. Spotřeba záchranné analgetické medikace byla v obou skupinách srovnatelná. Oba typy přípravků byly dobře tolerovány. Podle autorů studie je výhodou MD kolagenových přípravků jejich významně nižší cena oproti přípravku s obsahem hyaluronátu. Cílené farmakoekonomické zhodnocení v podobě např. cost-effectiveness či cost-utility analýzy však dosud nebylo provedeno. Terapeutická účinnost společně s příznivým bezpečnostním profilem těchto přípravků by mohly vést k nižší spotřebě NSA, jejichž nežádoucí účinky jsou zásadním prvkem omezujícím účinnost léčby osteoartrózy⁸.

PŘÍKLADY ZKUŠENOSTÍ LÉKAŘŮ S KOLAGENOVÝMI INJEKCEMI

Jako příklady uvádíme několik kazuistik z klinické praxe lékařů užívajících v terapii různých onemocnění injekce s obsahem kolagenu⁴.

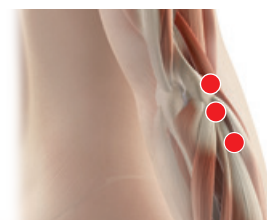
Low back pain

Pacient (42 let) si stěžuje na bolesti ramene a zad. Ve stejnou dobu začátek bolestí L páteře s iritací do pravé dolní končetiny (PDK) s blokádou SI skloubení vpravo. Začátek aplikace obstríků Mesocainem, nasazena medikamentózní léčba Dorsiflex, Ketonal. Na CT LS páteře hernie disku L5/S1, hraničně významné zúžení intervertebrálních foramin L5/S1 bilat, spondylóza a spondyloartróza. Mírné protruze disků L2/L3 a L3/L4. Aplikovány infuzní terapie spasmolytiky, kaudální obstríky, rehabilitace. Subjektivně postupně narůstající bolesti při stání, parestzie až brnění v oblasti laterální strany pravého bérce a stehna, bolesti SI skloubení. Pro přetrvávající obtíže vyšetřen na neurochirurgické ambulanci se závěrem možného operačního zákroku. Po roce pro přetrvávající bolesti a minimální efekt klasické léčby pacientovi doporučena léčba pomocí MD kolagenových injekcí v počtu 10 ampulí. Zahájena v kombinaci MD-Lumbar a MD-Ischial v doporučeném schématu. Již po dvou týdnech nastal ústup bolestí a parestzie PDK. Tento stav vydržel ještě 2 měsíce po ukončení léčby. Po čase se objevily bolesti L páteře s iritací do PDK. Aplikace MD-Lumbar a MD-Ischial 1krát týdně. Pacient udává zlepšení a vynechání klasické medikace.



Epicondylitis, myofasciální syndrom

Pacientka (43 let) si stěžuje na bolesti pravé ruky s pocitem tíže, snížené citlivosti a neschopnosti pracovat s počítačovou myší. Pravačka, denně práce s počítačem 10–12 h, potřebuje při práci trvale vést po ploše pravou ruku a předloktí. Dg. epikondylitis l. dx, doporučena ortéza, kterou ale netolerovala, měla pocit zhoršení tlakové nepohody až bolesti. Absolvovala rehabilitaci, elektroléčbu, laserterapii, dostávala NSA, s přechodným krátkodobým zlepšením stavu. Při kontrole diagnostikován myofasciální syndrom předloktí a ruky vpravo, akcentovaný pracovní zátěží s počítačem, sekundární při poruše statiky a chůze – pelvifemorální nestabilita, sekundární entezopatie SI vlevo, cervikobrachiální iritační syndrom, akcentovaný vpravo, myofasciální úponový syndrom. Aplikována fyzioterapie, rehabilitace, MD kolagenové injekce 2x týdně (MD-Tissue, MD-Matrix, MD-Muscle, MD-Neural, MD-Poly, MD-Thoracic). V oblasti pravé ruky došlo k úpravě napětí fascií a svalstva, pacientka je schopná používat ruku v běžné denní aktivitě.



Atletická pubalgie

Pacient (31 let), profesionální fotbalista, si během zimního soustředění stěžuje na bolest nad os pubis. V tréninku mohl pokračovat jen po intermitentní léčbě analgetiky a spasmolytiky. Bolest přetrvávala, začala vyzařovat do pravého třísla. Diagnostikována atletická pubalgie (sports hernia) l. dx. Low grade parciální léze m. obturator externus vpravo. Léčba: MD-Tissue 2x týdně, pak 1x týdně, celkem 10 injekcí s.c. nad os pubis a do oblasti nad pravou inguinou. Nastala regrese nálezu, trhlinka v úponu svalů na os pubis se zhojila, pacient se po léčbě a kontrolním MR vyšetření, které svědčilo o vymizení patologického nálezu, cítil dobře i během tréninku, odehrál bez obtíží ligovou soutěž. (V této souvislosti je možno zmínit rutinní užívání MD kolagenových přípravků lékařem profesionálních fotbalistů španělského klubu Villareal – jde především o přípravky MD-Muscle u svalových mikrotraumat, ale i další přípravky, např. MD-Knee, MD-Shoulder, MD-Matrix, MD-Tissue.)

Diabetická noha

58letý muž, léčí se 10 let pro diabetes mellitus 1. typu (inzulin a perorální antidiabetika). Rozvíjel se periferní typ cévní poruchy, diabetická noha – zánětlivé změny s dvěma kožními defekty na chodidle a deformací nohy po amputaci 4. prstu staršího data. Kultivace z defektů – *Klebsiella sp.*, *Staphylococcus aureus*). Léčba antibiotiky podle citlivosti. Po ústupu sekrece a otoku nohy byla zahájena aplikace MD-Tissue a MD-Matrix (2 týdny 2x týdně, pak 1x týdně) do okolí kožních defektů a chirurgická sanace kožních defektů. Po aplikaci 3. dvojkombinace těchto přípravků (které přispívají k ochraně pojivové tkáně před oxidativním stresem a zlepšují tím jejich hojení) pacient udává výrazný ústup bolestí a únavnosti. Zároveň se zmenšovaly kožní defekty⁴.

O svých zkušenostech s MD přípravky referoval slovenský ortoped MUDr. Alexander Murgaš; má soubor 7637 pacientů ve věku 19 až 90 let, kteří podstoupili léčbu kolagenovými MD injekcemi. Již po 4.–5. aplikaci docházelo ke zmírňování obtíží a ústupu bolestí, signifikantně se zlepšovala kvalita života pacientů a v průběhu léčby se nevyskytovaly žádné závažné nežádoucí účinky. Pokud byla souběžně použita základní analgeticko-antiflogistická léčiva (NSA), došlo ke snížení jejich spotřeby. Kolagenové injekce byly tolerovány i polymorbidními pacienty³.

Zajímavé zkušenosti s kolagenovými injekcemi prezentovala primářka Revmatologického ústavu v Praze MUDr. Hana Jarošová. Ve své praxi aplikovala kolagenové MD injekce více než 4000 pacientů (nejčastěji s bolestmi zad, dále syndromem bolestivého ramene, gonartrózou, koxartrózou a artrózou drobných kloubů rukou), s velmi dobrým účinkem již po 4.–5. aplikaci. Dále léčila pacienty s fibromyálií obstríky MD-Neural a MD-Muscle do spouštěvých bodů s pozitivním, klinicky významným výsledkem na vizuální analogové škále bolesti³.

Závěr

Terapie bolesti pohybového aparátu bývá dlouhodobá a obtížná. Z těchto důvodů by používaná léčiva měla mít optimální vlastnosti nejen z hlediska účinnosti, ale i vysoké bezpečnosti. V ortopedické a revmatologické praxi se často vyskytují polymorbidní pacienti, u kterých je třeba přihlížet i k riziku lékových interakcí a nežádoucím účinkům terapie. Léčiva užívaná běžně k léčbě bolesti (např. analgetika, NSA, kortikosteroidy) jsou sice účinná, ale jsou nezdídkou spojena s rizikem závažných nežádoucích účinků, a proto je jejich dlouhodobé podávání pro pacienty zatěžující, případně kontraindikované. Z těchto důvodů by měla být preferována šetrná léčba, pokud možno bez závažných nežádoucích účinků a lékových interakcí. Optimální je dodání tělu vlastních látek, které přispívají k fyziologické regeneraci opěrného aparátu a k ústupu bolesti. Jako velmi nadějný v souladu s výsledky pilotních studií a dosavadními klinickými zkušenostmi se jeví využití v článku diskutovaných kolagenových injekcí, které je možné podávat samostatně nebo i v kombinaci s jinými léčivy.

Literatura

1. Furuzawa-Carballeda J, Munos-Chablé OA, Macías-Hernández SI, et al. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. II. In vivo study. *Eur J Clin Invest* 2009;39:598-606.
2. Hynie S. *Základy farmakologie*. Praha: Triton; 1999.
3. Jarošová H. Aké sú možnosti liečby bolesti pohybového aparátu v rizikových skupinách reumatologických pacientov? *Medikom* 2012;11:24-27.
4. *Kazuistiky. Biotherapeutics*. Praha: Edukafarm; 2012-2016.
5. Martin LS, Massafra U, Bizzi E, et al. A double blind randomized active controlled clinical trial on the intra-articular use of MD-Knee versus sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis ("Joint"). *BMC Musculoskeletal Disorders* 2016;17:94.
6. Milani L. Un nuovo e raffinato trattamento iniettivo delle patologie algiche dell'apparato locomotore. Le proprietà bio-scaffold dell'collagene e suo utilizzo clinico. *Med Biol* 2010;3:3-15.
7. Pavelka K, Rovenský J, et al. *Klinická revmatologie*. Praha: Galén; 2003.
8. Pavelka K, Svobodová R, Jarošová H. MD-Lumbar, MD-Muscle and MD-Neural in the treatment of low back pain. *Physiol Reg Med* 2012;1:3-6.
9. Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. *Čes Revmatol* 2010;18:182-191.
10. Perlík, F. Zvláštnosti farmakoterapie revmatických chorob ve stáří. *Postgrad Med* 2004;6:107-112.
11. Vencovský J. Bezpečnost biologické léčby – doporučení České revmatologické společnosti. *Čes Revmatol* 2009;17:146-160.

Převzato z Ortopedie 3/2017

NEJČASTĚJŠÍ VYUŽITÍ MD INJEKcí V LÉČBĚ BOLESTI POHYBOVÉHO APARÁTU

Stavy způsobené přetěžováním a degenerativním onemocněním kloubů:

- **koxartróza:** MD-Hip+MD-Tissue
- **gonartróza:** MD-Knee+MD-Matrix
- **rhizartróza:** MD-Small Joints
- **bolesti zad:** MD-Lumbar
- **syndrom bolestivého ramene:** MD-Shoulder
- **dorzalgie při skolióze hrudní páteře:** MD-Thoracic +MD-Neural +MD-Muscle
- **epikondylitida:** MD-Shoulder
- **synovitida:** MD dle lokalizace kloubu
- **záněť Achillovy šlachy:** MD-Tissue+MD-Matrix
- **léze menisku:** MD-Knee+MD-Tissue.
- **ischialgie:** MD-Ischial

Způsob aplikace:

Aplikovat je možné **subkutánně**, u svalových poranění **intra-muskulárně** (pouze MD-Muscle), u kloubních problémů **intra-artikulárně, periartikulárně i subkutánně**. Intraartikulárně aplikovat min. 1–2 ampule. Při subkutánní aplikaci postupujeme formou **mezoterapie**, respektive obstríky (= řada mikrovpičů v postižené oblasti). Každým mikrovpičem injektujeme okolo 0,2 ml tekutiny. Jednotlivé typy MD injekcí lze mezi sebou kombinovat.

Pouírazové stavy:

- **hyperextenze krku:** MD-Neck
- **svalové bolesti:** MD-Muscle
- **zmrzlé rameno:** MD-Shoulder+MD-Tissue
- **metatarsalgie:** MD-Small Joints
- **syndrom rotátorové manžety:** MD-Shoulder+MD-Muscle
- **distorze kotníku:** MD-Matrix+MD-Tissue.

Revmatická onemocnění kloubů:

- **revmatoidní artritida s postižením kolenního kloubu:** MD-Knee
- **polyartritida ramene a paže:** MD-Shoulder+MD-Poly
- **osteoartritida prstů ruky:** MD-Small Joints.

Dávkování:

Standardní použití je 1–2 ampule 1–2x týdně první 2 týdny, poté 1 ampule 1x týdně do bolestivých bodů, a to v celkové délce léčby 2 měsíce (1 léčebná kúra = 10 sezení) (6).