

Klinická studie: Hydrolyzovaný kolagen (CHondroGrid) v léčbě tendinopatie rotátorové manžety

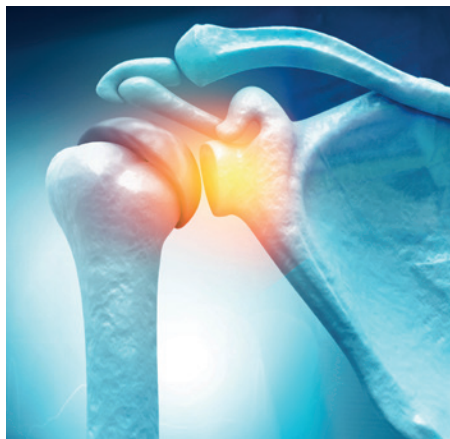
Mezi nejčastější patologické stavy způsobující bolest a omezení funkce ramenního kloubu patří tendinopatie rotátorové manžety. Vzhledem k tomu, že jde o multifaktoriální onemocnění, představuje často značný terapeutický problém. Proto se hledají nové možnosti léčby. V časopise *JSES International* byla nově publikována multicentrická klinická studie¹ zaměřená na účinnost a bezpečnost injekčního podávání lyofilizovaného hydrolyzátu kolagenu (přípravku CHondroGrid) u pacientů s tímto onemocněním.

Úvod

Zatímco dříve se u bolestivých patologických procesů postihujících šlachy rozlišovala onemocnění zánětlivé etiologie (tendinitidy) od poškození degenerativního původu (tendinózy), v současné době se upřednostňuje souhrnné označení tendinopatie. Toto označení více odpovídá multifaktoriální povaze většiny případů a lépe odráží klinické hledisko bolesti a omezené funkce. Platí to i pro tendinopatii rotátorové manžety (rotator cuff tendinopathy, RCT), tedy onemocnění, které je velmi častou příčinou bolesti ramenního kloubu. Rotátorová manžeta je označení pro skupinu šlach svalů, které zajišťují stabilitu ramene a správné nastavení hlavice pažní kosti pro ideální pohyb v kloubu. Toto onemocnění, jak ukázal výzkum, má multifaktoriální původ, v němž hraje důležitou roli dezorganizace kolagenu extracelulární matrix (ECM) a změny v morfologii buněk pojiva. Výskyt RCT stoupá po 50. roce věku.

V současné době se v konzervativní terapii RCT využívají kromě fyzioterapie nesteroidní antirevmatika (NSA), periartikulární injekce kyseliny hyaluronové (HA) a/nebo kortikosteroidů, případně plazmy bohaté na krevní destičky. Účinnost těchto metod je různorodá a ne vždy uspokojivá.² Proto se hledají nové terapeutické možnosti s odlišnými mechanismy působení. V posledních letech se začíná prosazovat v léčbě bolestivých onemocnění pohybového aparátu (kloubů, šlach a dalších vazivových struktur) injekční kolagen.³⁻⁵

Před několika lety se začala uplatňovat v léčbě bolestivých kloubních onemocnění



Tendinopatie rotátorové manžety je častou příčinou bolestí ramene.

s výbornými výsledky intraartikulární injekční aplikace přípravku **CHondroGrid**, který obsahuje lyofilizovaný hydrolyzátní boviního kolagenu s nízkou molekulovou hmotností (< 3 kDa). Výrobce přípravku je farmaceutická společnost Bioteck (Bioteck S.p.A., Arcugnano, Itálie). V nově zveřejněné studii byl tento přípravek poprvé použit u pacientů s RCT. Autoři zjišťovali účinnost a bezpečnost periartikulárních subakromiálních injekcí **CHondroGridu** při snižování bolestivosti a zlepšování funkce ramenního kloubu u pacientů s tímto onemocněním.

Uspořádání studie

Do této multicentrické, observační prospektivní studie byla zapojena dvě ortopedická centra: Poliambulatorio Arcella (Padova, Itálie) a Ortopedické a traumatologické oddělení nemocnice San Martino (Belluno, Itálie). Pacienti s bolestmi ramenního kloubu, u kterých byla jako příčina potíží diagnostikována RCT, byli do studie zařazováni v průběhu roku 2021. Věkové rozpětí skupiny bylo 18 až 70 let. Mezi kritéria pro zařazení do studie patřila přetrvávající bolest ramene po dobu nejméně tří měsíců, nereagující na konzervativní léčbu (NSA a/nebo fyzioterapie) a klinická diagnóza RCT nebo natržení rotátorové manžety detekované magnetickou rezonancí. Mezi vylučovací kritéria patřila například léčba subakromiálními injekcemi kortikosteroidů nebo kyseliny hyaluronové v předchozích třech měsících, kompletní přerušení integrity (přetržení) rotátorové manžety, dále kalcifikující tendinitida, předchozí operace ramene, instabilita ramenního kloubu, adhezivní kapsulitida, infekční nebo onkologické onemocnění ramene, symptomatické onemocnění krční páteře, revmatoidní artritida, dna.

Pacientům byly aplikovány periartikulární subakromiální injekce přípravku **CHondroGrid** (celkem dvě aplikace s odstupem 9–17 dní). Tento přípravek byl před aplikací upraven podle instrukcí výrobce, tedy rozpuštěním 4 mg lyofilizovaného produktu ve 2 ml vody pro přípravu injekcí (aqua pro injectione). Pacientům byly pod ultrazvukovou kontrolou injekčně aplikovány 2 ml takto připraveného **CHondroGridu** do

subakromiální burzy těsně nad postiženou šlachou prostřednictvím laterálního nebo zadního přístupu. Všichni pacienti poskytli informovaný souhlas s léčbou přípravkem **CHondroGrid**.

Hlavními sledovanými parametry byly změny v závažnosti bolesti a míra obnovy funkce kloubu. Dále byla sledována spokojenost pacientů s výsledným efektem a případný výskyt vedlejších účinků léčby. Závažnost bolesti a funkční postižení kloubu byly sledovány pomocí vizuální analogové škály (VAS) v klidu, při pohybu a v noci, dále prostřednictvím specializovaných dotazníků zaměřených na bolest a poruchu funkce ramene Constant Score (CS) a Simple Shoulder Test (SST). Dotazníky CS a SST obsahují otázky charakterizující funkci postiženého ramene, jeho pohyblivost, zda je pacient schopen pracovat celou pracovní dobu ve svém zaměstnání, zda mu stav kloubu dovoluje pohodlný spánek a podobně. Toto hodnocení bylo prováděno těsně před první (T0) a druhou (T1) injekcí **CHondroGridu**, dále po jednom měsíci (T2) a šesti měsících (T3) od aplikace druhé injekce. Míra spokojenosti pacientů s léčbou byla zjišťována na konci sledování (T3).

Výsledky

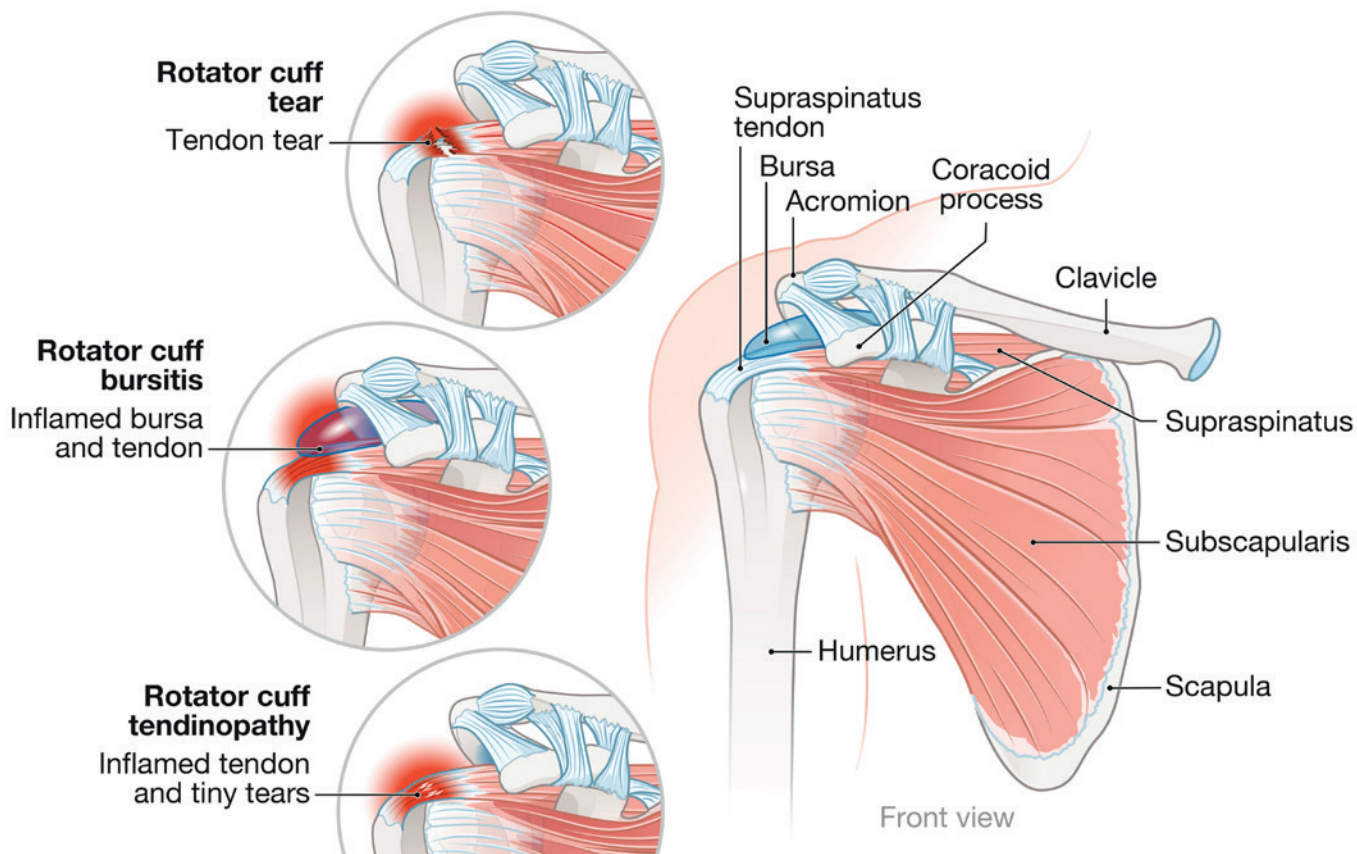
Na počátku bylo do studie zařazeno 73 pacientů s tendinopatií rotátorové manžety, která se projevovala bolestmi a omezením pohyblivosti ramene. Během sledovaného období byli z této skupiny vyřazeni dva pacienti: jeden se rozhodl podstoupit operaci postiženého kloubu a další dostal injekci kortikosteroidů, čímž přestal vyhovovat kritériím pro tuto studii. Proto výslednou skupinu tvořilo 71 pacientů, z toho 43 žen. Průměrný věk sledované populace byl 53,3 ($\pm 11,6$) roku. V 61 % (42 pacientů) byla onemocněním (RCT) postižena dominantní paže.

Výsledky sledování ukázaly, že pokud jde o účinnost léčby, aplikace přípravku **CHondroGrid** významně snížila bolestivost a zlepšila funkci kloubu již po první injekci. Bolest v klidu (hodnocená škálou VAS) se po první aplikaci **CHondroGridu** snížila v průměru o 44 % a pokles bolestivosti dále pokračoval, po jednom měsíci sledování činil pokles v průměru 71 % a po šesti měsících 91 %. Bolest při pohybu se po první injekci snížila v průměru o 30 %, noční bolest o 37 %. Po jednom měsíci pak bolest při pohybu poklesla v průměru o 64 % a noční bolest o 72 %. Při dalším vyšetření po šesti měsících se bolest při pohybu snížila o 71 % a

noční bolest o 87 %. Pokud jde o zlepšování funkce postiženého kloubu hodnocené pomocí dotazníků CS a SST, došlo k průměrnému zlepšení o 12 % (CS) a 19 % (SST) po první aplikaci a o 21 % (CS) a 32 % (SST) při kontrole po jednom měsíci. Při kontrole po šesti měsících se funkčnost kloubu zlepšila o 32 % (CS) a 61 % (SST). Zlepšení všech skóre v každém ze sledovaných bodů bylo statisticky významné. Průměrná spokojenost pacientů hodnocená po šesti měsících (T3) byla 84 %.

Aby bylo možno určit, zda je **CHondroGrid** účinný ve zlepšení funkčnosti a úlevy od bolesti u pacientů s různě závažným postižením funkce ramene, rozdělili autoři pacienty na tři skupiny. V první skupině (nízká počáteční funkčnost ramenního kloubu) bylo 23 pacientů, u nichž byla hodnota skóre SST nižší než 42, ve druhé skupině (střední počáteční funkčnost, hodnota skóre SST mezi 43 a 74) 28 pacientů a ve třetí skupině s relativně nejvyšší počáteční funkčností (SST nad 74) 20 pacientů.

Skóre SST se v první skupině po léčbě zlepšilo o 154 %, zatímco ve druhé o 60 % a ve třetí o 22 %. U dotazníku CS byl trend podobný: v první skupině (nízká počáteční funkčnost) se skóre CS zlepšilo nejvíce, a to o 46 %, v druhé skupině o 31 % a ve třetí o 23 %.



Obr.1. Patologické stavy rotátorové manžety jsou častou příčinou bolesti ramene.

Míra bolestivosti postiženého ramene (v klidu, při pohybu a během noci) se v průběhu studie snižovala ve všech třech skupinách podobně.

Pokud jde o vedlejší účinky léčby, žádné závažné nežádoucí účinky po aplikaci **CHondroGridu** nebyly hlášeny. U dvou pacientů se projevila jen mírná lokální kožní reakce v důsledku vpichu, která podle autorů neměla souvislost se samotným přípravkem a ustoupila po aplikaci sáčku s ledem na místo vpichu.

Diskuse

Tato klinická studie je první studií, která se zabývala účinností a bezpečností hydrolyzovaného kolagenu (přípravku **CHondroGrid**) u pacientů s nejčastějším bolestivým onemocněním šlachy ramenního kloubu — tendinopatií rotátorové manžety. Toto onemocnění má multifaktoriální etiologii, v níž hrají roli jak degenerativní, tak zánětlivé změny extracelulární matrix, jež vedou k poruchám produkce a složení kolagenu v extracelulární matrix. Pro fyziologickou funkci rotátorové manžety mají tyto patologické změny destruktivní následky. Právě z těchto patofyziologických procesů vychází koncepce periartikulární aplikace hydrolyzovaného kolagenu, jehož účinek je založen především na obnově normální produkce kolagenu v chondrocytech. Svoji roli může hrát i antioxidační účinek kolagenu.

Výsledky provedené studie ukázaly, že periartikulární aplikace přípravku **CHondroGrid** vede u pacientů s tímto onemocněním ke snížení bolesti a k funkčnímu zlepšení již po první injekci a další aplikací se tento účinek dále prohlubuje; jak se ukázalo, zlepšování stavu pokračuje ještě šest měsíců od druhé aplikace. Přitom tento prospěšný vliv přípravku se projevil jak u pacientů se závažným postižením, tak u osob s menšími obtížemi. Nejvýraznější byl efekt u pacientů s nejzávažnějším typem postižením rotátorové manžety. Výsledky studie ukazují, že tento způsob léčby umožňuje jak snížit bolest, tak podpořit funkční zlepšení u pacientů s různým stupněm počáteční poruchy funkčnosti ramene. Pacienti byli s léčbou ve velké většině spokojeni.

Tyto výsledky periartikulární aplikace **CHondroGridu** jsou v souladu s předcházejícími studiemi provedenými s tímto přípravkem u pacientů s bolestivými chorobami pohybového aparátu v odlišných

anatomických lokalizacích. Především jde o dvě studie jeho bezpečnosti a účinnosti v léčbě pacientů s gonartrózou.^{6,7} V těchto studiích intraartikulární aplikace **CHondroGridu** snížila bolest postižených kloubů (hodnocenou pomocí VAS a Lequesnova skóre) v průměru o více než 50 % a podle hodnocení indexu WOMAC o 80 %, přičemž efekt byl zjevný ještě více než šest měsíců po poslední injekci.^{6,7} Vzhledem k tomu, že snížení bolesti bylo dosaženo bez významných nežádoucích účinků, představuje tento přípravek podle autorů přínosnou alternativu ke kortikosteroidům. Lokální podávání kortikosteroidů přináší sice protizánětlivé účinky, ale při opakované aplikaci je zatíženo nebezpečím poškození chrupavek a šlach.⁸

Autoři připomínají výhody mechanismu účinku tohoto přípravku, který, jak ukazuje studie, indukuje vyšší biosyntézu kolagenu typu II v chondrocytech, zatímco nativní kolagen není schopen ji podporovat.^{6,9} Díky nízké molekulové hmotnosti kolagenových částic je přípravek **CHondroGrid** rozpustnější a méně viskózní než nativní kolagen, a tím je i biologická dostupnost kolagenových štěpů u tohoto přípravku vyšší.¹⁰⁻¹² Jeho výhoda spočívá také v antioxidačních vlastnostech,¹¹ které jsou důležité z hlediska podílu oxidačního stresu na vzniku onemocnění, jako jsou právě tendinopatie.^{13,14}

Závěr

Výsledky této studie ukázaly, že dvě periartikulární injekční aplikace hydrolyzovaného kolagenu obsaženého v přípravku **CHondroGrid** (Bioteck S.p.A., Arcugnano, Vicenza, Itálie), podané s odstupem přibližně 10 dní, představují bezpečnou léčbu, která umožňuje výrazně snížit bolestivost a zlepšit funkčnost pacientů s tendinopatií rotátorové manžety. Tato studie potvrdila, že přípravek **CHondroGrid** (analogicky s výsledky předchozích studií u pacientů s osteoartrózou kolena), představuje účinnou a bezpečnou modalitu léčby tendinopatie rotátorové manžety a otevírá možnost terapie jiných typů tendinopatií v různých anatomických lokalizacích. ■

Literatura

1. Buda, M, Dlimi S, Parisi M, et al. Subacromial injection of hydrolyzed collagen in the symptomatic treatment of rotator cuff tendinopathy: an observational multicentric pro-

- spective study on 71 patients. *JSES International* 2023;7:799e804.
2. Lin M-T, Chiang C-F, Wu C-H, et al. Comparative effectiveness of injection therapies in rotator cuff tendinopathy: a systematic review, pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil* 2019;100:336-349.e15.
3. Furuzawa-Carballeda J, Lima G, Llorente L, et al. Polymerized-type I collagen Downregulates inflammation and improves clinical outcomes in patients with symptomatic knee osteoarthritis following arthroscopic Lavage: a randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Sci World J* 2012;2012:1-11.
4. Furuzawa-Carballeda J, Munoz-Chable 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.
5. Martin 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 Musculoskelet Disord* 2016;17:94.
6. De Luca P, Colombini A, Carimati G, et al. Intraarticular injection of hydrolyzed collagen to Treat symptoms of knee osteoarthritis. A functional in vitro investigation and a Pilot retrospective clinical study. *J Clin Med* 2019;8:975.
7. Volpi P, Zini R, Erschbaumer F, et al. Effectiveness of a novel hydrolyzed collagen formulation in treating patients with symptomatic knee osteoarthritis: a multicentric retrospective clinical study. *Int Orthop* 2021;45:375-80.
8. Ayub S, Kaur J, Hui M, et al. Efficacy and safety of multiple intra-articular corticosteroid injections for osteoarthritis-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Rheumatology* 2021;60:1629-39.
9. Oesser S, Seifert J. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Res* 2003;311:393-9.
10. De Almagro MC. The Use of collagen Hydrolysates and native collagen in osteoarthritis. *AJBSR* 2020;7:530-2.
11. Leon-Lopez A, Fuentes-Jimenez L, Hernandez-Fuentes AD, et al. Hydrolysed collagen from sheepskins as a source of functional peptides with antioxidant activity. *Int J Mol Sci* 2019;20:3931.
12. Leon-Lopez A, Morales-Penaloza A, Martínez-Juarez VM, et al. Hydrolyzed collagen - sources and applications. *Molecules* 2019;16.
13. Yoshida K, Itoigawa Y, Wada T, et al. Association of superoxide-induced oxidative stress with rotator cuff tears in human patients. *J Orthop Res* 2020;38:212-8.
14. Yuan T, Qian H, Yu X, Meng J, Lai C-T, Jiang H, et al. Proteomic analysis reveals rotator cuff injury caused by oxidative stress. *Ther Adv Chronic Dis* 2021;12:2040622320987057.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.