

Injekční terapie gonartrózy: současný stav a inovativní možnosti

Tomáš Trč¹, Milan Kokavec², Pavel Dufek³, Alberto Marco Meroni⁴, Pavel Kostiuk⁵, Lucie Kotlářová⁶, Zdeněk Procházka⁵, Jiří Slíva⁷

¹Klinika dětské a dospělé ortopedie a traumatologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika, ²Ortopedická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu detských chorôb, Bratislava, Slovenská republika, ³Schoen Klinik, Hamburg, Spolková republika Německo, ⁴Oddělení ortopedie a traumatologie, Niguarda Hospital, Milano, Itálie, ⁵Edukafarm, Jesenice u Prahy, Česká republika, ⁶InPharm Clinic, Jesenice u Prahy, Česká republika, ⁷Ústav farmakologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Osteoartróza je chronické progresivní onemocnění se stoupající prevalencí. V léčbě se po vyčerpání možností perorální farmakoterapie doporučuje intrartikulární terapie. Účinnost dosud užívaných intraartikulárních léčiv, jako jsou kortikoidy, je předmětem odborných diskusí; doporučení odborných společností se ve vztahu k nim liší. Z role, kterou hraje v etiopatogenezi osteoartrózy selhávání chondrocytů, zvláště syntézy složek extracelulární matrix, vychází koncepce intraartikulární aplikace kolagenu a kyseliny hyaluronové v kombinaci s dalšími biogenními látkami. Tyto metody představují perspektivní terapeutickou strategii.

Etiopatogeneze gonartrózy

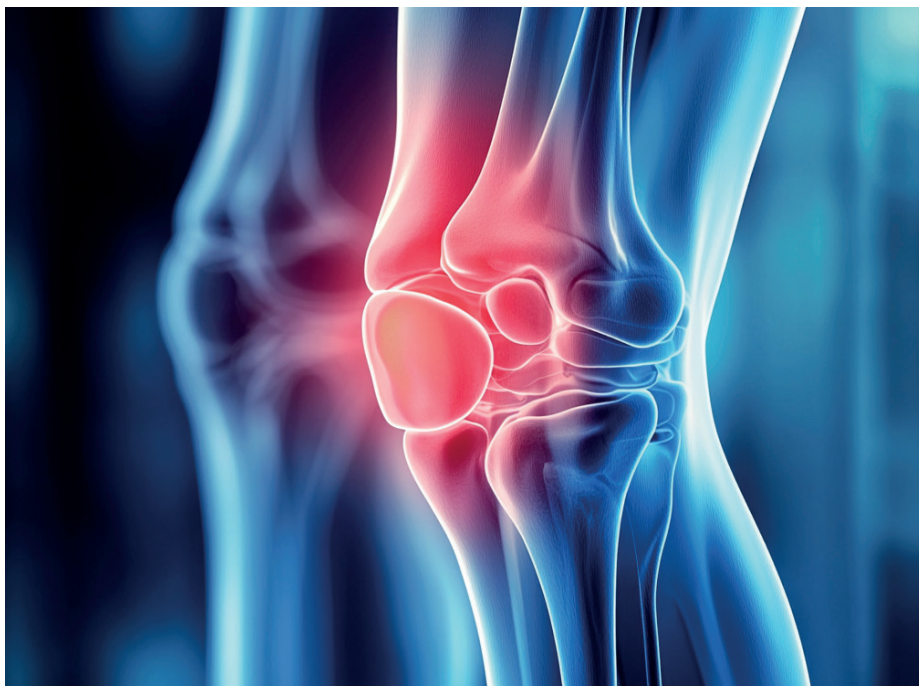
Osteoartróza (OA) představuje nejčastější chorobu periferních kloubů. Riziko rozvoje tohoto onemocnění stoupá s věkem, a proto se výskyt tohoto onemocnění s prodloužením střední délky života zvyšuje. Etiopatogeneze OA je komplexní, obvykle jde o kombinaci degenerativních, zánětlivých a reparačních procesů, postihujících kloubní chrupavku, v které dochází ke snížení obsahu proteoglykanů a poruše syntézy kolagenu v chondrocytech. Dochází i ke změnám v dalších strukturách kloubu, např. v synovii a subchondrální kosti. Základním degenerativním procesem jsou změny v chrupavce, která mění svou strukturu, měkne a její povrch ztrácí integritu, vznikají v ní fisury, snižuje se její odolnost a dochází k úbytkům hmoty chrupavky. Vznikají clustery chondrocytů, které produkují zánětlivé cytokiny a proteolytické enzymy. V dalších stadiích počet chondrocytů klesá, snižuje se i jejich aktivita, pokud jde o produkci kolagenu, což přispívá k progresi onemocnění. V současné době se předpokládá, že iniciálním procesem, který spouští degeneraci chrupavky, je snížená produkce proteoglykanů v extracelulární matrix chrupavky. Následkem jejich úbytku je matrix méně odolná vůči působení proteolytických en-



V současné době se předpokládá, že iniciálním procesem, který spouští degeneraci chrupavky, je snížená produkce proteoglykanů v extracelulární matrix chrupavky.

zymů, což má následek akceleraci progresu OA. Další změnou je zvýšení obsahu vody v chrupavce, ztenčení vláken sítě kolagenu II. typu a zvýšení obsahu kolagenu I. typu, charakteristického pro jizvení. Zvyšuje se aktivita katabolických enzymů jako jsou metaloproteinázy. Dynamická rovnováha anabolismu a katabolismu chrupavky se posouvá na stranu katabolismu. Degradované fragmenty matrix mají prozánětlivé účinky, v chrupavce se rozvíjí zánětlivý proces. Na progresi onemocnění se podílí kromě chrupavky i další složky kloubu včetně synovie, vazů, kosti i svalových úponů.^{1,2}

Pokud jde o lokalizaci OA, nejčastější formou je postižení kolenního kloubu – gonartróza. Většinou jde o primární typ onemocnění, ale k jeho vzniku může přispívat řada rizikových faktorů. Jedním z hlavních je vyšší věk. U starších jedinců je snížena mitotická a metabolická aktivita chondrocytů, což má negativní důsledky pro vlastnosti chrupavky. Dalším rizikovým faktorem je ženské pohlaví: ženy jsou postiženy častěji, i symptomatologie je u žen výraznější. Genetické faktory hrají při vzniku gonartrózy také svou důležitou roli, předpokládá se, že se podílejí na přibližně třetině případů. Může jít o mutace např. genů pro produkci různých typů kolagenu. Významným



rizikovým faktorem vzniku gonartrózy je obezita. Ke vzniku onemocnění přispívají i úrazy postihující integritu některých částí kolenního kloubu, i jeho dlouhodobé přetěžování. Gonartróza představuje u většiny pacientů pomalu probíhající proces. První stadium představují klinicky němé procesy jako je narušený metabolismus chrupavky. Klinické projevy se objeví obvykle až při rozvoji reaktivních změn v okolních kloubních tkáních (např. kloubním pouzdře, synoviální tekutině nebo subchondrální kosti). Typické rentgenové změny, na nichž je stávající diagnostika gonartrózy založena (především zúžení kloubní štěrbiny), se vyvíjejí až po biochemických a klinických změnách jako poslední. Diagnostiku gonartrózy může upřesnit vyšetření magnetické rezonance (MRI), indikované při podezření na léze měkkých struktur uvnitř kloubu, např. defekty chrupavky.^{1,2}

Léčba gonartrózy: obecná pravidla, perorální terapie

Přes relativně pokročilý stav poznání etiopatogeneze gonartrózy není dosud k dispozici vysloveně kauzální léčba, která by zcela zabránila progresi tohoto onemocnění. Některá užívaná léčiva působí symptomaticky, jiná jsou zaměřena na parciální ovlivnění některých složek patogenetického procesu. Léčba gonartrózy by měla být komplexní a individualizovaná. Léčebné možnosti lze rozdělit na nefarmakologické

Nejčastější formou artrózy je postižení kolenního kloubu – gonartróza.

(edukace, režimová opatření), farmakologické (perorální a intraartikulární) a v pokročilých případech chirurgické.

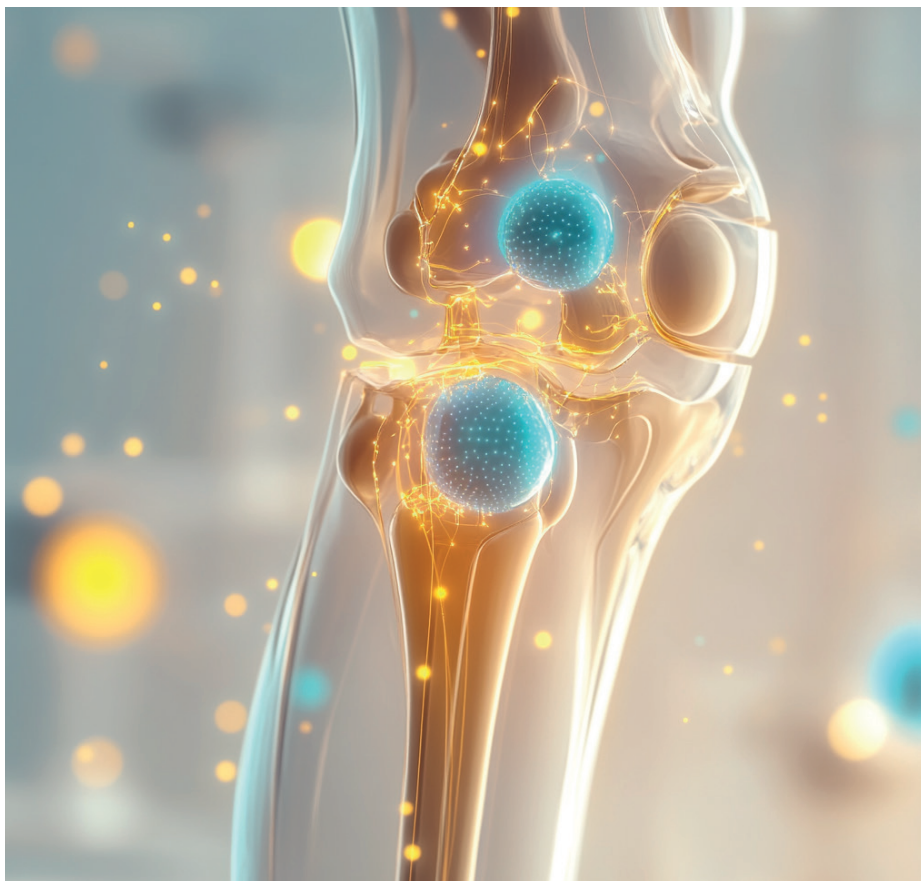
Pracovní skupina ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) doporučuje provádět léčbu gonartrózy v několika definovaných krocích: u nejlehčího stupně se kromě nefarmakologických postupů doporučuje paracetamol a chondroprotektiva, v druhém kroku (závažnější stavy) se doporučují perorálně podávaná nesteroidní antiflogistika (NSA), při přetrvávání obtíží intraartikulární kortikosteroidy a kyselina hyaluronová (podrobněji viz níže). Ve třetím kroku slabé opioidy a duloxetin (selektivní inhibitor zpětné rezorpce serotoninu a epinefrinu, SNRI), ve čtvrtém kroku jsou indikovány chirurgické výkony, v případě jejich kontraindikace opioidy.³ Existují však značné diskrepance mezi doporučenými postupy jednotlivých odborných revmatologických společností, ať už jde o národní nebo mezi-

národní společnosti, jako je např. European League Against Rheumatism (EULAR),⁴ European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO),⁵ American College of Rheumatology (ACR),⁶ Osteoarthritis Research Society International (OARSI).⁷

Stručně se zmíníme o používaných perorálních léčivech. Patří k nim analgetika silná i slabá (nejpoužívanější je paracetamol), nesteroidní antiflogistika (NSA) a skupina pomalu působících chondroprotektiv, tzv. SYSADOA (symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis). Je třeba připomenout, že tato perorální léčiva jsou spojena s určitými riziky a problémy. Např. u jinak běžně používaného paracetamolu může při vyšších dávkách hrozit riziko hepatorenální toxicity. U perorálního podávání NSA jsou rizika všeobecně známá, jde např. o gastrointestinální, kardiovaskulární renální a muskuloskeletální nežádoucí účinky (za bezpečnější se považuje přerušovaná lokální aplikace NSA). Léčiva ze skupiny SYSADOA, např. glukosamin sulfát, chondroitin sulfát, diacerein, výtažek z avokáda a sóji (ASU) se sice nevyznačují při dodržování doporučeného dávkování významnými nežádoucími účinky, předmětem kritiky je však různorodá kvalita komerčně vyráběných přípravků a jejich problematická biologická dostupnost. Převládá názor, že glukosamin sulfát a chondroitin sulfát může zlepšovat bolestivost a funkci v některých případech gonartrózy.³ V případě neúčinnosti nefarmakologické a perorální terapie je dalším krokem v léčbě gonartrózy možnost intraartikulární terapie, které se budeme zabývat podrobněji.

Intraartikulární terapie: role farmakokinetiky a placebo efektu

Intraartikulární aplikace léčiv má u pacientů s OA řadu výhod ve srovnání s perorální léčbou. K těmto výhodám patří vyšší biologická dostupnost v cílovém místě, snížená systémová expozice, a tedy i větší bezpečnost. Předmětem kontroverzí je však účinnost jednotlivých používaných léčiv. Z těchto důvodů se často liší i doporučení odborných společností, pokud jde o intraartikulární léčbu OA.^{8,9} Problémem je například také farmakokinetika léčiv, především doba, po kterou aplikovaná látka zůstává v kloubu.¹⁰ Tento parametr je ovlivněn přede-



vším velikostí molekuly.¹¹ Například polčas rozpustných kortikosteroidů v kloubu je pouze 1–4 hodiny.¹² Dlouhodobá zkušenost s intrartikulární léčbou ukazuje, že tato cesta aplikace je doprovázena významným placebo efektem, ať už jde o bolestivost nebo funkci postiženého kloubu.¹³ Je v současnosti všeobecně přijímanou skutečností, že tento placebo efekt doprovázející intraartikulární aplikaci může být významný.¹⁴ Výsledky placebem kontrolovaných studií ukazují, že rozdíly mezi aplikací např. kortikosteroidů a skupinou placebo jsou někdy minimální; velikost placebo efektu by mohla vysvětlovat časté malé rozdíly mezi skupinami.¹⁵ Určitý efekt přináší samotný intraartikulární vpich, a jak ukázala jedna z metaanalýz, může pouze aplikace fyziologického roztoku přinést zlepšení takových parametrů, jako je vizuální analogová škála bolesti (VAS) nebo index WOMAC.^{10,16}

Běžně používaná intraartikulární léčiva

Nejpoužívanějšími léčivy podávanými intraartikulárně u gonartrózy jsou kortikosteroidy a kyselina hyaluronová. Tato léčiva jsou obvykle indikována u pacientů, jejichž stav se nezlepšil po perorální léčbě (parace-

tamol, NSA). Účinnost a bezpečnost těchto intrartikulárně podávaných léčiv však někdy zpochybňovány¹⁷ a názory odborné komunity nejsou v tomto směru jednotné. Důležité je také zjištění, že pacienti s gonartrózou reagují na léčbu individuálně. Jednotlivé podskupiny pacientů se tedy mohou ve své reakci lišit. Vzhledem k tomu, že gonartróza není jednotné onemocnění, a podíl jednotlivých etiopatogenetických faktorů a průběh onemocnění není uniformní, existují různé individuální typy reakcí na léčbu.¹⁸ Léčba by měla být zvážena také z hlediska nákladů a potenciálního rizika poškození, zejména pokud je účinnost dané terapie sporná.

Kortikosteroidy

Intraartikulární aplikace kortikosteroidů u pacientů s gonartrózou má dlouhou tradici, užívá se více než 50 let. Je založeno na protizánětlivém efektu těchto léčiv, který vede k dočasnému analgetickému účinku. Tento efekt je však krátkodobý, a nebývá doprovázen zlepšením funkce. Pokud jde o opakovanou aplikaci kortikosteroidů, účinnost postupně klesá a např. při aplikaci jednou za 3 měsíce byl po dvou letech efekt srovnatelný s placebem, nezanedbatelná je i jejich chondrotoxicita.³

Americká akademie ortopedických chirurgů (AAOS) konstatovala ve svých doporučeních nedostatek přesvědčivých důkazů pro podporu používání kortikosteroidů při léčbě OA a také sporný poměr mezi přínosy a možným škodlivým vlivem této léčby.¹⁹ Doporučení AAOS bylo učiněno na základě šesti klíčových studií, z nichž čtyři byly placebem kontrolované studie, které hodnotily bolest po dobu nejméně 4 týdnů. Výsledky těchto studií byly rozporné a studie zahrnovaly chyby v designu. Proto AAOS konstatovala, že neexistují přesvědčivé důkazy na podporu použití kortikosteroidů u gonartrózy.¹⁹ Guidelines OARSI se k použití intraartikulárních kortikosteroidů u gonartrózy staví příznivěji,²⁰ ale byla publikována i jejich kritika, která poukazuje na nejednoznačnost dostupných studií.²¹ Metaanalýza Cochrane ukázala, že se může z některých studií jevit, že intraartikulární aplikace kortikosteroidů představuje určitý přínos, ale efekt je relativně krátkodobý.²² Přesto některá guidelines jejich použití doporučují (např. britský National Institute for Health and Care Excellence, NICE), tato doporučení však podle některých autorů nejsou dostatečně podložena.²³

Od zveřejnění výše uvedených doporučení vzrostly obavy ohledně škodlivých katabolických účinků, které mají kortikosteroidy na chrupavku.²⁴ Například výsledky jedné ze studií naznačují, že podávání injekcí glukokortikoidů před artroplastikou kolena může zvýšit riziko pooperační infekce.²⁵ Jiná studie ukázala, že pacienti s gonartrózou, kteří byli léčeni intraartikulárními kortikosteroidy, měli významně větší ztrátu objemu chrupavky než ti, kterým byl podáván intraartikulární fyziologický roztok po dobu 2 let.²⁶ Tento výsledek je znepokojivý, protože z něj vyplývá, že chondrotoxicita kortikosteroidů může zvyšovat riziko nutnosti operativního řešení.^{27,28}

Kyselina hyaluronová

Kyselina hyaluronová (hyaluronic acid, HA) je tělu vlastní látka, která je součástí synovie i kloubní chrupavky. Umožňuje plynulý a nebolestivý pohyb kloubu, působí především jako lubrikant. Jednou ze složek patogenezy OA je snížení obsahu HA v postiženém kloubu a změna její kvality způsobená depolymerizací, což vede ke zhoršení lubrikační schopnosti. Injekční podávání HA u pacientů s osteoartrózou je založeno především na mechanickém působení, tedy doplnění obsahu této látky v kloubu (viskosuplementace). Předpokládá se, že se tím

nejen usnadní pohyb kloubních ploch (a tím zlepši funkce), ale vytvoří se ochranná vrstva kolem kloubních nocireceptorů a sníží se tak bolestivost při pohybu. Intraartikulární aplikace HA s různou molekulární hmotností je ve všeobecné ortopedické praxi tradičně využíváno. Jak ukazují metaanalýzy, řada klinických studií prokázala, že intraartikulární podávání HA (často ve formě série několika aplikací) může vést u pacientů s gonartrózou ke snížení bolestivosti a zlepšení funkce postiženého kloubu.²⁹ Metaanalýzy uvádějí, že HA je obvykle účinnější a bezpečnější než NSA nebo injekční kortikosteroidy.³⁰ Zajímavá zjištění přináší systematický přehled a metaanalýza randomizovaných studií z roku 2020, srovnávající intraartikulární aplikaci HA s perorálním užíváním NSA.³¹ Výsledky ukázaly, že injekce HA přináší výraznější zmírnění bolesti a funkce kolena ve srovnání s perorálními NSA. Rozdíl byl statisticky významný; HA měla oproti NSA nižší riziko nežádoucích účinků. Trvání efektu HA bývá většinou do 6 měsíců po poslední aplikaci.²⁹ Z odborných společností, které aplikaci HA u pacientů s gonartrózou ve svých guidelines doporučují, uvádíme OARS (Osteoarthritis Research Society International) a EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology).³² Stanovisko některých společností (např. American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS) je odlišné,³³ ale metaanalýzy studií vyznívají většinou pozitivně, například systematický přehled studií z roku 2018 konstatuje, že použití intraartikulárních HA může být u pacientů s gonartrózou prospěšné.³⁴

Novější typy terapie: plazma bohatá na trombocyty, kmenové buňky

Plazma bohatá na trombocyty

Plazma bohatá na trombocyty (PRP – platelet rich plasma) je produkt autologní plazmy (ACP, autologous conditioned plasma), který má čtyřikrát až pětkrát více trombocytů než nezpracovaná krevní plazma. PRP se získává centrifugací několika ml krve odebrané pacientovi (odstraní se přitom erytrocyty). Trombocyty v PRP produkují různé látky, např. cytokiny a růstové faktory. Předpokládá se, že po intraartikulární aplikaci do kloubu postiženého OA mohou tyto látky nastartovat protizánětlivý, případně hojivý proces v kloubu. Obecně lze říci, že nedostatek kvalitních studií a zmatek vyplývající jak z biologické složitosti,

tak z nedostatku standardizace mezi různými protokoly PRP znesnadňují závěry o účinnosti této léčby.³⁵

U pacientů s gonartrózou byla PRP obvykle porovnávána s monoterapií HA nebo placebem. V některých studiích byla účinnost PRP a monoterapie HA srovnatelná, v jiných byla PRP účinnější v potlačení bolestivosti a zlepšení funkčnosti kloubu. Obdobným způsobem vyzněly i metaanalýzy.³⁶ U dalších kritérií účinnosti, např. pacientem hodnocené škály IKDC (Subjective International Knee Documentation Committee scale), která hodnotí komplexně vliv na funkci kolenního kloubu, se vyšší efektivita PRP projevila jen v polovině studií. Pokud jde o nežádoucí účinky, metaanalýza z roku 2021 konstatuje, že může jít o bolest (nejčastěji dočasná mírná až střední artralgie), alergickou reakci či vystupňovanou zánětlivou reakci v místě vpichu.³⁶ Jiná metaanalýza se zabývala délkou účinku a strukturálním působením PRP u pacientů s gonartrózou.³⁷ Autoři konstatovali, že PRP může v některých případech zpomalovat progresi OA kolene, ale účinek je dočasný. Většinu studií zabývajících se účinností PRP představují kazuistické a preklinické studie. Problémem je skutečnost, že existuje několik rozdílných protokolů výroby PRP; v metodách zatím neexistuje shoda, která by pomohla určit zlatý standard. Liší se také dávkovací schéma PRP v různých studiích. Než bude možné vyvodit jednoznačnější závěry o účinnosti PRP, jsou zapotřebí další standardizované, kvalitní studie.²¹

Mezenchymální kmenové buňky

Intraartikulární podávání mezenchymálních kmenových buněk (MSC, mesenchymal stem cells), které lze získat např. z kostní dřeně nebo tukové tkáně, mohou představovat perspektivní metodu léčby OA, a to pro svůj potenciál diferencovat se v různé buněčné linie, včetně schopnosti diferencovat se v chondrocyty. Předpokládá se, že mechanismem účinku MSC je produkce mediátorů. Schopnost přímého vlivu na narušení chrupavky a podpora její regenerace, není dosud dostatečně podložena.³⁸ MSC z tukové tkáně se získávají liposukcí jako součást tzv. stromální vaskulární frakce (SVE, stromal vascular fraction). Existují různé léčebné protokoly, proto bývá často problém porovnávat studie mezi sebou nebo je souhrnně hodnotit.

Bylo publikováno několik systematických přehledů studií, které se pokusily kriticky posoudit použití intraartikulární ap-

likace MSC u gonartrózy. Jejich závěry byly rozporné, některé vyznívaly jiné skepticky, s tím, že kvalita studií není vždy dostatečná.⁴¹ Některé metaanalýzy vyzněly optimističtěji. Do metaanalýzy klinických studií účinnosti a bezpečnosti MSC, publikované v roce 2020,⁴⁰ bylo zahrnuto 19 studií týkajících se gonartrózy. Metaanalýza ukázala povzbudivé výsledky s významným zlepšením hodnot VAS, WOMAC a relativně nízkou mírou nežádoucích účinků. Autoři další metaanalýzy z roku 2020⁴¹ konstatují, že aplikace MSC ve studiích vedla ke snížení bolestivosti kolenního kloubu, neovlivnila však zásadně funkci kloubu. Vyšetření magnetickou rezonancí nepotvrdilo signifikantní vliv MSC na regeneraci chrupavky. K dispozici je ještě jiná metaanalýza z roku 2020,⁴² do které bylo zahrnuto 10 randomizovaných kontrolovaných studií u pacientů s gonartrózou. V této metaanalýze se projevila účinnost MSC ve snížení bolestivosti i zlepšení funkce kolenního kloubu, v některých studiích se projevil protektivní vliv MSC na kloubní chrupavku. Autoři metaanalýz konstatují, že zahrnuté studie byly na stejné metodické úrovni, většinou s malým počtem pacientů. Autoři uvádějí, že bezpečnost a účinnost této metody musí být hodnocena pomocí větších randomizovaných studií, dříve, než bude zavedena do běžné klinické praxe. Maligní transformace zůstává potenciálním rizikem pro jakoukoli buněčnou terapii. Část studií s MSC má spornou metodu hodnocení bezpečnosti.⁴³

Experimentální typy léčby

Zkušenosti s účinností biologických léčiv u některých chorob pojiva vedly k myšlence použití těchto léčiv u OA, ale výsledky klinických studií dosud většinou tuto účinnost přesvědčivě nepotvrdily. Dalším aspektem je nákladnost a problematika nežádoucích účinků tohoto typu léčby. Zmíníme několik studovaných koncepcí. Antagonista prozánětlivého cytokinu IL-1β anakinra byl v jedné studii dobře snášen, ale účinnost u OA se nepotvrdila. Další testovaný způsob je blokáda cytokinu TNF (tumor necrosis factor), který je spojen s degradací chrupavky kolenního kloubu. Antagonista TNF infliximab byl zkoumán jako potenciální léčivo pro OA, zatím však nejsou důkazy přesvědčivé. K dalším studovaným možnostem intraartikulární biologické léčby gonartrózy patří růstové faktory, např. rekombinantní fibroblastový růstový faktor 18 (FGF 18) sprifermin.²¹

Inovativní biologický přístup: intraartikulární aplikace biogenních látek

Injekční kolagen

Vlákná kolagenu jsou hlavní složkou kloubní chrupavky a dalších intraartikulárních struktur. Kloubní chrupavka je v průběhu osteoartrózy postižena progresivně probíhající převahou degradace následkem kombinovaného působení matrixových metaloproteináz a metaloendopeptidáz.⁴⁴ Zjištění, že degradační proces při OA postižuje kolagen jako hlavní součást chrupavky a dalších kloubních struktur,⁴⁵ bylo základem pro koncepci aplikace kolagenu jako součásti intraartikulární léčby OA. Ve studiích in vitro, pokud byly buňky synovie nebo chrupavky přímo exponovány kolagenem, zvýšila se v nich produkce kyseliny hyaluronové a snížilo uvolňování prozánětlivých mediátorů.⁴⁶ Dále studie ukázaly, že kolagen snižuje u OA degradaci chrupavky a významně zvyšuje produkci kolagenu typu II v chondrocytech.⁴⁷ Přípravky pro perorální suplementaci kolagenu jsou před-

mětem diskusí, pokud jde o různorodost jejich složení, průběh štěpení v gastrointestinálním traktu a vstřebávání fragmentů do oběhu, i problém biologické dostupnosti těchto fragmentů a jejich účinku v postiženém kloubu. Tyto problémy odpadají při intraartikulární aplikaci. K dispozici jsou injekční přípravky s různými typy kolagenu, například u nás dostupné tzv. **MD přípravky** (Guna, Itálie), obsahující vepřový tropokolagen s molekulovou hmotností 300 kDa a přípravek **CHondroGrid** (Bioteck, Itálie), obsahující lyofilizovaný hydrolyzát bovinního kolagenu o molekulové hmotnosti nižší než 3kDa.

Prospěšné působení intraartikulární aplikace kolagenu u pacientů s gonartrózou se potvrdilo v randomizovaných, kontrolovaných studiích, které ukázaly výrazné klinické zlepšení všech hodnocených parametrů.^{48,49} Např. v jedné z těchto studií⁴⁹ přinesla aplikace kolagenu pacientům statisticky velmi signifikantní klinické zlepšení ve srovnání s placebem, a to ve všech hodnocených parametrech (VAS, index WOMAC, Lequesnův index). Efekt kolagenu byl setrvalý, při kontrole po 6 měsí-

cích přetrvával, a rozdíl oproti placebo byl významný. V jiné studii⁵⁰ byl hodnocen dlouhodobý účinek intraartikulárně aplikovaného kolagenu (celkem 6 injekcí v týdenních odstupech) u pacientů s gonartrózou 2.-3. stupně, pokud jde o prevenci a/ nebo oddálení totální náhrady kolenního kloubu. Pacienti byli sledováni 60 měsíců a stav postiženého kloubu byl po léčbě natolik dlouhodobě zlepšen, že nemuseli ve sledovaném období podstoupit tuto operaci. V jedné z dalších studií⁵¹ byl aplikován lyofilizovaný hydrolyzovaný kolagen (přípravek **CHondroGrid**). Studie měla dvě části: v laboratorní části byly chondrocyty získané od pacientů s OA kultivovány s tímto přípravkem. Výsledky ukázaly že po kontaktu s kolagenovými štěpy chondrocyty produkují zvýšené množství kolagenu II. typu, charakteristického pro chrupavku. V klinické části studie byl hodnocen účinek intraartikulárního podávání hydrolyzovaného kolagenu u pacientů s gonartrózou 1. až 4. stupně. Pacienti byli léčeni třemi intraartikulárními injekcemi přípravku do postiženého kolene (odstup mezi 1. a 2. aplikací byl 15 dní, mezi 2. a 3. injekcí 30 dní). Výsledky ukázaly, že již po jediné dávce se signifikantně snížila průměrná bolestivost postiženého kloubu a zlepšila se pohyblivost a funkce, hodnoty VAS a Lequesnova indexu po druhé injekci a 6 měsíců od 3. injekce zůstávaly stabilní, hodnoty skóre WOMAC se po 2. injekci dále signifikantně zlepšovaly. Hodnoty všech parametrů zůstávaly zlepšené i více než 7 měsíců od počátku studie: pokles hodnot WOMAC a jednotlivých jeho složek byl oproti výchozím hodnotám o více než 70 %, bolestivost (VAS) v pohybu byla snížena o 55 %, bolestivost v klidu byla na konci sledování snížena o 100 %. Prospěšné a dlouhodobé působení intraartikulárně podávaného lyofilizovaného hydrolyzovaného kolagenu u pacientů s gonartrózou bylo potvrzeno i v retrospektivní studii,⁵² do níž bylo zařazeno 70 pacientů ve věku od 22 do 80 let s gonartrózou 1. až 4. stupně. Pacienti byli léčeni opět třemi intraartikulárními injekcemi kolagenu. Medián hodnot VAS v klidu i při pohybu, Lequesnova indexu a skóre WOMAC poklesl významně již po 1. injekci a dále se snižoval po 2. injekci. Ještě po více než 7 měsících od zahájení léčby byly hodnoty všech sledovaných parametrů významně nižší než ve výchozím stavu (o 50 až 80 %). Přípravek byl pacienty dobře tolerován. Výsledky dosavadních studií na téma použi-



tí intraartikulárně podávaného kolagenu u pacientů s osteoartrózou jsou shrnuty v publikovaném přehledu z roku 2023.⁵³

Kombinace kyseliny hyaluronové s aminokyselinami a chondroprotektivem

Intraartikulární aplikace kyseliny hyaluronové lze v současnosti, díky relativně dlouhodobým klinickým zkušenostem, považovat za osvědčenou součást léčby gonartrózy. Z nových poznatků o multifaktoriální etiologii tohoto onemocnění vychází koncepce kombinace kyseliny hyaluronové s dalšími látkami, které by přímo v kloubu ovlivnily více etiopatogenetických faktorů současně a doplňovaly, resp. prohlubovaly tak účinky HA. Takovou inovativní koncepci představuje kombinovaný přípravek **Algyl GGP**, obsahující kromě HA další biogenní (tělu vlastní) látky, které rozšiřují spektrum prospěšného působení na postižený kloub: chondroprotektivum N-acetylglukosamin a aminokyseliny glycin a prolin. Shrňme v přehledu hlavní účinky složek tohoto přípravku.

Kyselina hyaluronová je jednou z hlavních složek synoviální tekutiny a chrupavky. Přispívá k lubrikaci kloubních ploch, uspořádání proteoglykanů v extracelulární matrix chrupavky i dalších kloubních struktur a k udržování nezářetlivého prostředí v kloubu. Zlepšuje elasticitu a viskozitu nitrokloubního prostředí, „obalením“ nociceptorů snižuje bolestivost kloubu. Stimuluje aktivitu chondrocytů ke zvýšení endogenní syntézy glukosaminoglykanů a jejich depozici v extracelulární matrix. N-acetylglukosamin (NAG) má jako chondroprotektivum v léčbě OA výhody oproti jiným formám glukosaminu. Je účinnější a neovlivňuje metabolismus glukózy, a proto je i bezpečnější. Po intraartikulární aplikaci zůstává relativně dlouho v kloubu a přispívá k obnově chrupavky. Inhibuje matrixové metaloproteinázy, aktivuje chondrocyty k syntéze fyziologických složek ECM a snižuje produkci prozářetlivých cytokinů.⁵⁴

Během progresu OA se snižují v pojivu hladiny aminokyselin, především glycinu a prolinu, které tvoří složky kolagenu. Glycin je nenahraditelnou součástí kolagenu, je důležitý pro jeho správné skládání a stabilitu. Je složkou proteoglykanu-4 (lubricinu), který se tvoří v synoviálních fibroblastech, a je důležitý pro lubrikaci kloubů. Působí protizánětlivě a antioxidačně. Prolin je aminokyselina také nezbytně potřebná pro syntézu

kolagenu. U pacientů s OA je produkce prolinu snižována. Prolin má protizánětlivé a imunomodulační účinky, působí proti progresi OA. Podporuje proliferaci a diferenciaci chondrocytů, usnadňuje regeneraci kloubní chrupavky a přispívá k regulaci rovnováhy kostního metabolismu.⁵⁵

Účinnost přípravku **Algyl GGP**, obsahujícího patentovaný gel s obsahem kombinace HA, NAG, glycinu a prolinu,⁵⁶ byla ověřena jak ve studii, která porovnávala jeho účinnost s monokomponentní HA,⁵⁷ tak v klinické praxi, která potvrdila nejen jeho účinnost, ale i bezpečnost.⁵⁸ Komplexní složení přípravku **Algyl GGP** přináší několik výhod. Na rozdíl od krátkodobě působících léčiv (jako jsou např. kortikosteroidy) nabízí přípravek nejen viskosuplementační efekt zprostředkovaný kyselinou hyaluronovou, ale díky schopnosti podporovat regeneraci chrupavky a modulaci zánětlivých procesů působí dlouhodobě. Jak ukázaly zkušenosti z ortopedické praxe, je dobře snášen většinou pacientů, což z něj činí bezpečnou alternativu k některým jiným léčebným postupům. Přípravek díky svému racionálnímu složení umožňuje kombinaci několika mechanismů působení jednotlivých komponent, které se vzájemně doplňují. **Algyl GGP** představuje komplexní, účinnou, bezpečnou a dlouhodobě působící terapii bez významných vedlejších účinků. Poskytuje tak naději na zlepšení kvality života pacientů s chronickým degenerativním kloubním onemocněním, jako je OA.

Pokud jde o kombinaci s jinými léčivými užívanými v léčbě osteoartrózy, **Algyl GGP** umožňuje synergické či vzájemně se doplňující působení s přípravky s jinými mechanismy účinku. Pro komplexní přístup k léčbě osteoartrózy jej lze efektivně kombinovat například s injekčními přípravky s obsahem kolagenu. Kombinace tohoto typu nabízejí synergický efekt, podporující nejen regeneraci chrupavky, ale také ochranu a zlepšení viskoelastických vlastností synoviální tekutiny.

Závěr

Gonartróza je nejčastější klinickou formou osteoartrózy. Toto onemocnění významně zhoršuje kvalitu života pacientů a je spojeno s velkými sociálními a zdravotními náklady.

Současné léčebné možnosti jsou velmi omezené. Pokud nejsou účinné nefarmakologické přístupy a perorální farmakoterapie (spojená v případě nesteroidních antirev-

matik s významnými nežádoucími účinky), doporučuje se léčba intraartikulární a v případě jejího selhání chirurgické řešení. Intraartikulární terapie se v současné době omezuje především na podávání kortikosteroidů nebo kyseliny hyaluronové v monoterapii. Z role, kterou hraje v etiopatogenezi selhávání chondrocytů a změny v extracelulární matrix chrupavky, vychází koncepce intraartikulární aplikace kolagenu (**MD přípravky, CHondroGrid**) a kombinace kyseliny hyaluronové s dalšími biogenními látkami (chondroprotektivem a aminokyselinami) v jediném intraartikulárním přípravku (**Algyl GGP**). Tyto metody představují perspektivní, bezpečnou terapeutickou strategii pro léčbu pacientů s artrózou. ■

Literatura

1. Pavelka K, Olejárová M. Osteoartróza. In: Pavelka K, Vencovský J, Horák P, et al. (eds.) *Revmatologie*. Praha: Maxdorf, 2018:556–594.
2. Lespasio MJ, Piuze NS, Husni ME, et al. Knee osteoarthritis: a primer. *Perm J* 2017;21:16–183.
3. Pavelka K. Osteoartróza. In: Pavelka K, Vencovský J, Šenolt L, et al. (eds.) *Farmakologie revmatických onemocnění*. Praha: Maxdorf, 2017:248–265.
4. Jordan KM. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145–55.
5. Bruyère O, Honvo G, Veronesi N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2019;49:337–50.
6. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:220–33.
7. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27:1578–89.
8. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: the chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:701–712.
9. Nguyen C, Lefèvre-Colau MM, Poiraudou S, et al. Evidence and recommendations for use of intra-articular injections articular injections for knee osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med* 2016;59:184–189.
10. Saltzman BM, Leroux, Meyer A, Baaques BA, et al. The therapeutic effect of intra-articular normal saline injections for knee osteoarthritis: a meta-analysis of evidence level 1 studies. *Am J Sports Med* 2017;45:2647–2653.
11. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis—meta-analysis. *Osteoarthritis Cartil* 2011;19:611–619.

12. Larsen C, Ostergaard J, Larsen SW, et al. Intra-articular depot formulation principles: role in the management of postoperative pain and arthritic disorders. *J Pharm Sci* 2008;97:4622–4654.
13. Abhishek A, Doherty M. Mechanisms of the placebo response in pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1229–1235.
14. Bannuru RR, McAlindon TE, Sullivan MC, et al. Effectiveness and implications of alternative placebo treatments: a systematic review and network meta-analysis of osteoarthritis trials. *Ann Intern Med* 2015;163:365–372.
15. Kirwan JR, Rankin E. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11:769–794.
16. Hameed F, Ihm J. Injectable medications for osteoarthritis. *PM R* 2012;4:S75–81.
17. Bedard NA, DeMic DE, Glass NA, et al. Impact of clinical practice guidelines on use of intra-articular hyaluronic acid and corticosteroid injections for knee osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am* 2018;100:827–834.
18. Migliore A, Bizzi E, Herrero-Beaumont J, et al. The discrepancy between recommendations and clinical practice for viscosupplementation in osteoarthritis: mind the gap! *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:1124–1129 (2015).
19. Jevsevar DS. The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee, 2nd edition. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:1885–1886.
20. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan LC, et al. OARSi guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:363–388.
21. Jones IA, Togashi R, Wilson MJ, et al. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:77–90.
22. Jüni P, Hari R, Rutjes AWS, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* CD005328 (2015). doi:10.1002/14651858.CD005328.pub3.
23. National Institute for Health and Care Management. Osteoarthritis: Care and Management in Adults. (update 2022). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>. Accessed 5.3.2024.
24. Wernecke C, Braun HJ, Dragoo JL. The effect of intra-articular corticosteroids on articular cartilage: A systematic review. *Orthop J Sports Med* 2015;3:2325967115581163.
25. Bedard NA, Pugely AJ, Elkins JM, et al. The John N. Insall award: do intra-articular injections increase the risk of infection after TKA? *Clin Orthop Relat Res* 2017;475:45–52.
26. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1967–1975.
27. Cicuttini FM, Jones G, Forbes A, et al. Rate of cartilage loss at two years predicts subsequent total knee arthroplasty: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1124–1127.
28. Hitzl W, Wirth W, Maschek S, et al. Greater lateral femorotibial cartilage loss in Osteoarthritis Initiative participants with incident total knee arthroplasty: a prospective cohort study. *Arthritis Care Res* 2015;67:1481–1486.
29. Chavda S, Rabbani SA, Wadhwa T. Role and Effectiveness of Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Cureus* 2022;26:14:e24503.
30. Peck J, Slovek A, Miro P, et al. A Comprehensive Review of Viscosupplementation in Osteoarthritis of the Knee. *Orthop Rev (Pavia)* 2021;13:25549.
31. Miller LA, Fredericson M, Altman RD, et al. Hyaluronic acid injections or oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Orthop J Sports Med* 2020;8:2325967119897909.
32. Pavone V, Vescio A, Turchetta M, et al. Injection-based management of osteoarthritis of the knee: a systematic review of guidelines. *Front Pharmacol* 2021;12:661805.
33. Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical practice guideline summary: Management of osteoarthritis of the knee (nonarthroplasty), 3rd edition. *J Am Acad Orthop Surg* 2022;30:e721–e729.
34. Vannabouathong C, Bhandari M, Bedi A, et al. Nonoperative treatments for knee osteoarthritis: an evaluation of treatment characteristics and the intra-articular placebo effect: a systematic review. *JBJS Rev* 2018;6:e5.
35. Chahla J, Cinque ME, Piuze NS, et al. A call for standardization in platelet-rich plasma Preparation Protocols and Composition Reporting: a Systematic Review of the Clinical orthopaedic literature. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99:1769–1779.
36. Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA, et al. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Sports Med* 2021;49:249–260.
37. Shen L, Yuan T, Chen S, et al. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* 2017;12:16.
38. Marks PW, Witten CM, Califf RM. Clarifying stem-cell therapy's benefits and risks. *N Engl J Med* 2017;376:1007–1009.
39. Pas HI, Winters M, Haisma HJ, et al. Stem cell injections in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *Brit J Sports Med* 2017;51:1125–1133.
40. Song Y, Zhang J, Xu H, et al. Mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Translat* 2020;24:121–130.
41. Kim SH, Djaja YP, Park YB, et al. Intra-articular injection of culture-expanded mesenchymal stem cells without adjuvant surgery in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Sports Med* 2020;48:2839–2849.
42. Ma W, Liu C, Wang S, et al. Efficacy and safety of intra-articular injection of mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e23343.
43. Toyserkani NM, Jorgensen MG, Tabatabaiefar S, et al. Concise review: A safety assessment of adipose-derived cell therapy in clinical trials: a systematic review of reported adverse events. *Stem Cells Transl Med* 2017;6:1786–1794.
44. Devez LA, Melo L, Yamato TP, et al. Knee osteoarthritis phenotypes and their relevance for outcomes: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2017;25:1926–1941.
45. Mobasheri A, Bay-Jensen AC, van Spil WE, et al. Osteoarthritis year in review 2016: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthritis Cartilage* 2017;25:199–208.
46. Furuzawa-Carballeda J, Muñoz-Chablé OA, Barrios-Payán J, et al. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. I. In vitro study. *Eur J Clin Invest* 2009;39:591–597.
47. Naraoka T, Ishibashi Y, Tsuda E, et al. Periodic knee injections of collagen tripeptide delay cartilage degeneration in rabbit experimental osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R32.
48. Furuzawa-Carballeda J, Muñoz-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.
49. Martin Martin LS, Massafra U, Bizzi E, Migliore A. A double blind randomized active-controlled clinical trial on the intraarticular use of Md-Knee versus sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis („Joint“). *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:94.
50. Borja-Flores A, Macías-Hernández SI, Hernández-Molina G, et al. Long-Term effectiveness of polymerized-type I collagen intra-articular injections in patients with symptomatic knee osteoarthritis: clinical and radiographic evaluation in a cohort study. *Adv Orthop* 2020;2020:9398274.
51. De Luca P, Colombini A, Carimati G, et al. Intra-articular 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:E975.
52. 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;45:375–380.
53. Tarantino D, Mottola R, Palmeri S, et al. Intra-articular collagen injections for osteoarthritis: a narrative review. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20:4390.
54. Shikhman, A. R. et al. 2009. Differential metabolic effects of glucosamine and N-acetylglucosamine in human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:1022–1028.
55. Li, Y. et al. 2016. Alterations of amino acid metabolism in osteoarthritis: its implications for nutrition and health. *Amino Acids* 2016;48:907–914.
56. Intra-articular gel for tissue and cartilage regeneration. International Patent Publication No WO 2024/080954A1, 2024.
57. Gok, O. 2024. Investigation an comparison of the effects of N-acetylglucosamine, glycine, and proline via intraarticular injection on cartilage tissue in a rat osteoarthritis model: an experimental study. Medical Expertise Thesis, Istanbul, 2024.
58. Manufacturer declaration – safety report – Flexon GGP. Istanbul, 2024.

(Upravená verze článku publikovaného ve sborníku ORTOPÉDIA 2024, Bratislava 2024)