

2024

ORTOPÉDIA

REPRINT

Injekční terapie gonartrózy: současný stav a inovativní možnosti

Prof. MUDr. Tomáš Trč, MBA, Prof. MUDr. Milan Kokavec, PhD., MPH,
Prof. Dr. habil. Pavel Dufek, Prof. Alberto Marco Meroni,
MUDr. Pavel Kostiuik, CSc., PharmDr. Lucie Kotlářová,
PharmDr. Zdeněk Procházka, Doc. MUDr. Jiří Slíva, PhD.



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 Lékařské fakulty Univerzity Komenského a Národního ústavu dětských chorob, 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 University Karlovy, Praha, Česká republika

Injekční terapie gonartrózy: současný stav a inovativní možnosti



Injection therapy for gonarthrosis: current status and innovative options

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 Lékařské fakulty Univerzity Komenského a Národního ústavu dětských chorob, 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 University Karlovy, Praha, Česká republika

SOUHRN

Gonartróza je nejčastějším typem osteoartrózy. Možnosti farmakoterapie gonartrózy lze rozdělit na perorální a intraartikulární. Nejpoužívanějšími léčivými podávanými intraartikulárně jsou kortikosteroidy a kyselina hyaluronová. K novějším metodám intraartikulární léčby patří aplikace plazmy bohaté na trombocyty a mezenchymálních kmenových buněk, experimentálně jsou využívána některá biologická a další léčiva. Intraartikulární aplikace kolagenu je novým postupem, vycházejícím z role poruchy syntézy kolagenu v etiopatogeneze gonartrózy. Tato metoda se v dosavadních klinických studiích jeví jako účinná a bezpečná a představuje inovativní a perspektivní terapeutickou strategii.

Klíčové slová: gonartróza, léčba osteoartrózy, intraartikulární injekce, injekční kolagen

SUMMARY

Gonarthrosis is the most common type of osteoarthritis. Pharmacotherapy of gonarthrosis can be divided into oral and intraarticular. The most commonly used drugs administered intraarticularly are corticosteroids and hyaluronic acid. Newer methods of intraarticular treatment include application of plasma rich in platelets and mesenchymal stem cells, some biological and other drugs are used experimentally. Intraarticular application of collagen is a new procedure based on the role of collagen synthesis disorder in the etiopathogenesis of gonarthrosis. This method appears to be effective and safe in clinical studies and represents an innovative and promising therapeutic strategy.

Key words: knee osteoarthritis, treatment of osteoarthritis, intraarticular injection, injectable collagen

ÚVOD

Osteoartróza (OA) představuje nejčastější chorobu periferních kloubů. Riziko rozvoje tohoto onemocnění stoupá s věkem, a proto se jeho výskyt s prodlužováním střední délky života zvyšuje.

ETIOPATOGENEZE GONARTRÓZY

Etiopatogeneze OA je komplexní, obvykle jde o kombinaci degenerativních, zánětlivých a reparačních procesů, postihujících kloubní chrupavku, v které dochází ke snížení chrupavky. Vznikají clustery chondrocytů, které produkují zánětlivé cytokiny a proteolytické enzymy. V dalších stádiích 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 de-

generaci chrupavky, je snižená produkce proteoglykanů v extracelulární matrix chrupavky. Následkem jejich úbytku je matrix méně odolná vůči působení proteolytických enzymů, 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, kostí 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 např. o mutace genů pro produkci různých typů kolagenu. Významným rizikovým faktorem vzniku gonartrózy je obezita. Ke vzniku onemocnění přispívají i úrazy postihující integritu 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 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 (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 nejllehčího 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 mezinárodní 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 slowacting Drugs in Osteoarthritis). Je třeba připomenout, že tato perorální léčiva jsou spojena s určitými riziky a problémy. Například 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. Předmětem diskuzí je i účinnost těchto látek, studie vykazují konfliktní výsledky. Převládá názor, že glukosamin sulfát a chondroitin sulfát mohou do určité míry 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, kterou 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 používa-

ných 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 především velikostí molekuly; u nejčastěji užívaných léčiv tato doba není dlouhá.¹¹ Například polčas rozpustných kortikosteroidů v kloubu je pouze jedna až čtyři hodiny.¹²

Dlouhodobá zkušenost s intraartikulární 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 je významnější než při jiných cestách podávání léčiv.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 je obvykle indikována u pacientů, jejichž stav se nezlepšil po perorální léčbě (paracetamol, NSA). Účinnost a bezpečnost těchto intraartikulárně podávaných léčiv jsou 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 založena 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 tři 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 čtyř 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 Guideliny 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 dvou 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 (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 tímlepší 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 přinášejí systematický přehled a metaanalýza randomizovaných studií z roku 2020, srovnávající intraartikulární aplikaci HA s perorálním užíváním NSA.³¹ Výsledky ukázaly, že injekce HA přinášejí výraznější zmírnění bolesti a funkce kolena ve srovnání s perorálními NSA. Rozdíl nebyl příliš velký, ale statisticky významný; HA měla však oproti NSA nižší riziko nežádoucích účinků. Efekt HA bývá relativně krátkodobý (maximálně do šesti měsíců po poslední aplikaci).²⁹ Vzhledem k metodické různorodosti klinických studií, například pokud jde typ aplikované HA, zaujímají odborné společnosti v doporučených postupech ohledně použití HA u gonartrózy různé postoje. Z odborných společností, které aplikaci HA u pacientů s gonartrózou ve svých guideline doporučují, uvádíme OARSI (Osteo-

arthritis Research Society International) a EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology).³² Stanovisko American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) je odlišné: nepovažuje dosavadní studie za natolik přesvědčivé, aby v této indikaci rutinní užívání HA doporučovala.³³ Metaanalýzy studií vyznívají často pozitivněji, například systematický přehled studií z roku 2018 konstatuje, že použití intraartikulárních HA s molekulovou hmotností mezi 1 500 a 6 000 kiloDaltonů (kDa) může být u pacientů s gonartrózou prospěšné.³⁴ Jak bylo uvedeno, určitým omezením je relativní krátkodobost účinku.

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 pětikrát více trombocytů než nezpracovaná krevní plazma. Získává se centrifugací několika mililitrů 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 HA nebo placebem. V některých studiích byla účinnost PRP a HA srovnatelná, v jiných byla PRP účinnější v potlačení bolestivosti a zlepšení funkčnosti kloubu než HA. Obdobným způsobem vyzněly i metaanalýzy, včetně poslední z roku 2021, která konstatuje, že u pacientů s gonartrózou je obvykle PRP účinnější než HA ve snížení hodnot WOMAC a VAS.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 (oproti HA) pro-

jevila jen v polovině studií. Pokud jde o nežádoucí účinky, metaanalýza z roku 2021 konstatuje, že jsou často mírné a lokálně omezené, 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 dřene 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 liposucí jako součást tzv. stromální vaskulární frakce (SVF, 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 aplikace MSC u gonartrózy. Jejich závěry byly rozporné, některé vyznívaly skepticky s tím, že kvalita studií není vždy dostatečná.³⁹ 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 deset 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 projevila protektivní vliv MSC na kloubní chrupavku. Autoři metaanalýz konstatují, že zahrnuté studie byly na nestejně metodické úrovni, většinou s malým počtem pacientů, s různými metodami kultivace a uchování MSC. Autoři uvádějí, že bezpečnost a účinnost této metody musí být hodnocena pomocí větších randomizovaných studií, dříve, než bude zavedena do běžné klinické praxe. Ačkoli nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí příhody, které by mohly být přičítány autologním nebo alogenním MSC podávaným intraartikulárně, maligní transformace zůstává potenciálním rizikem pro jakoukoli buněčnou terapii. Část studií s MSC má spornou metodu hodnocení bezpečnosti.⁴³

EXPERIMENTÁLNÍ TYPY LÉČBY

Předpoklad, že progres OA může být důsledkem nerovnováhy katabolických a anabolických faktorů, a také vzhledem ke zkušenostem s účinností biologických léčiv u některých chorob pojiva, vedl k myšlence použití léčiv tohoto typu OA. Výsledky klinických studií dosud většinou tuto účinnost přesvědčivě nepotvrdily. Dalším aspektem je nákladnost a problematika případných nežádoucích účinků tohoto typu léčby. Zmíníme některé koncepce, které se v této oblasti studují. Jednou z nich je blokáda prozánětlivého cytokinu IL1beta. Antagonista IL1beta 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. Byl též testován další inhibitor TNF etanercept, ve studii se je-



vil, pokud jde o VAS, účinnější než HA, ale rozdíly se v průběhu následného sledování snížily. K dalším studovaným možnostem intraartikulární biologické léčby gonartrózy patří růstové faktory, např. rekombinantní kostní morfogenetický protein 7 (rhBMP7) či rekombinantní fibroblastový růstový faktor 18 (FGF 18) sprifermin. Ke zkoumaným možnostem intraartikulární léčby gonartrózy patří také například směs obsahující lidské amniotické a chorioidní membrány, nízkomolekulární frakce lidského sérového albuminu, geneticky modifikované chondrocyty a další.²¹

INOVATIVNÍ BIOLOGICKÝ PŘÍSTUP: INTRAARTIKULÁRNÍ APLIKACE KOLAGENU

Vlákna kolagenu jsou hlavní složkou kloubní chrupavky a dalších intraartikulárních struktur kloubu, např. synoviální membrány. Kloubní chrupavka je v průběhu osteoartrózy postižena progresivně probíhající převahou degradace extracelulární matrix následkem kombinovaného působení matrixových metaloproteináz (MMPs) a metaloendopeptidáz (ADAMTS, A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs), které jsou aktivovány zánětlivými mediátory, jako

jsou interleukin lalfa (IL-1 alfa), IL6 a TNFbeta.⁴⁴

Zjištění, že degrační proces při OA postihuje nejen extracelulární matrix, ale i kolagen jako hlavní součást chrupavky a dalších kloubních struktur⁴⁵ bylo základem pro koncepci aplikace kolagenu jako součásti intraartikulární léčby OA. Ve studiích in vitro, pokud byly buňky synovie nebo chrupavky přímo exponovány kolagenu, 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 Již delší dobu jsou k dispozici přípravky pro perorální suplementaci kolagenu; předmětem diskuse je různorodost jejich složení, průběh procesu štěpení v gastrointestinálním traktu a vstřebávání fragmentů do oběhu, otázky biologické dostupnosti těchto fragmentů a jejich účinku v postiženém kloubu. Tyto problémy odpadají při intraartikulární aplikaci, kdy je kolagen aplikován přímo do kloubu. 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 ko-

lagenu 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} Například v jedné z těchto studií,⁴⁹ kontrolované placebem, 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 šesti měsících přetrvával, a rozdíl oproti placebo byl významný. Navíc se ve skupině placeba během sledování zvýšila produkce markerů aktivity OA, zatímco ve skupině kolagenu nikoli, což svědčí pro ochranný vliv injekčně podaného kolagenu na kloubní chrupavku. V jiné studii (z roku 2020)⁵⁰ byl hodnocen dlouhodobý účinek intraartikulárně aplikovaného kolagenu I. typu (celkem šest injekcí v týdenních odstupech) u 309 pacientů s gonartrózou druhého a třetího stupně podle KellgrenLawrencovy klasifikace, pokud jde o prevenci a/nebo oddálení totální náhrady kolenního kloubu. Pacienti byli sledováni 60 měsíců a stav postiženého kloubu, pokud jde o bolestivost a funkci, byl po léčbě natolik dlouhodobě zlepšen, že nemuseli ve sledovaném období podstoupit tuto

operaci. Pouze u pěti pacientů (1,6 %) byla indikována artroskopie, u sedmi pacientů (2,3 %) korekční tibialní osteotomie a u dvou pacientů (6 %) rekonstrukce předního zkříženého vazů (ACL).

V jedné z dalších studií, o které pojednáme podrobněji,⁵¹ byl aplikován lyofilizovaný hydrolyzovaný kolagen (přípravek CHondroGrid). Studie měla dvě části: v laboratorní části byly chondrocyty získané od pacientů s OA kultivovány tímto přípravkem. Výsledky ukázaly, že po kontaktu s kolagenovými štěpy chondrocyty produkují zvýšené množství kolagenu II. typu, charakteristického pro chrupavku, a naopak snížené množství kolagenu I. typu, charakteristického pro fibrotickou tkáň, tedy pro jizvení. V klinické části studie byl hodnocen účinek intraartikulárního podávání hydrolyzovaného kolagenu u pacientů ve věku od 35 až 72 let s gonartrózou prvního až čtvrtého stupně podle klasifikace Kellgrena a Lawrence. Pacienti byli léčeni třemi intraartikulárními injekcemi přípravku do postiženého kolene (odstup mezi první a druhou aplikací byl 15 dní, mezi druhou a třetí injekcí 30 dní). Závažnost onemocnění a výsledky léčby byly hodnoceny s použitím Lequesnova indexu, skóre WOMAC a škály VAS v klidu a při pohybu. Hodnocení proběhlo před aplikací první injekce (výchozí hodnota), před aplikací druhé injekce (reakce na první injekci), před aplikací třetí injekce (reakce na druhou injekci) a poslední kontrola proběhla šest měsíců po třetí injekci (tedy více než sedm měsíců od počátku studie).

Výsledky ukázaly, že přípravek byl pacienty dobře snášen, a již po jediné dávce se snížila průměrná bolestivost postiženého kloubu a zlepšila se pohyblivost a funkce. Hodnoty VAS v klidu i při pohybu se po první injekci významně zlepšily, po druhé injekci a šest měsíců od třetí injekce zůstávaly stabilní. Obdobně se vyvíjely hodnoty Lequesnova algofunkčního indexu. Hodnoty všech hodnocených složek skóre WOMAC (bolest, ztuhlost, funkce kloubu) se po první injekci významně zlepšily, následovalo další významné zlepšení po druhé injekci. Důležité je, že hodnoty všech parametrů zůstávaly zlepšené i více než po sedmi měsících od počátku studie: pokles hodnot WOMAC a jednotlivých jeho složek byl setrvalý, oproti výchozím hodnotám byl pa-

trný pokles o více než 70 %, bolestivost (VAS) v pohybu byla snížena o 55 %, bolestivost v klidu byla na konci sledování snížena o 100 %. Tři intraartikulární aplikace tohoto přípravku přineslo tedy účinné zlepšení všech hodnocených parametrů, bolestivosti, pohyblivosti a kloubní funkce. Významné zlepšení nastalo většinou již po první injekci a přetrvávalo déle než sedm měsíců od zahájení léčby. Autoři porovnávali výsledky dosažené aplikací lyofilizovaného hydrolyzovaného kolagenu (použitého v jejich studii) s výsledky aplikace jiných typů kolagenu (aplikovaného v jiných studiích) a konstatovali, že jimi použité přípravek vedl u pacientů s gonartrózou k výraznějšímu poklesu hodnot algofunkčních indexů, přičemž k dosažení tohoto zlepšení bylo zapotřebí jen tří aplikací, přičemž zlepšení bylo dlouhodobé.

Prospěšné a dlouhodobé působení intraartikulárně podávaného lyofilizovaného hydrolyzátu kolagenu u pacientů s gonartrózou bylo potvrzeno i v další studii, publikované v roce 2021.⁵² Do retrospektivní multicentrické studie bylo zařazeno 70 pacientů ve věku od 22 do 80 let s OA kolene, jejíž závažnost se pohybovala od prvního do čtvrtého stupně KellgrenLawrencovy klasifikace. Pacienti byli léčeni intraartikulární injekční aplikací kolagenu, celkem třemi injekcemi podle stejného schématu jako v minulé studii. Výsledky ukázaly, že medián hodnot VAS v klidu poklesl významně již po první injekci a bolestivost kloubu se dále snižovala po druhé injekci opět významně, ještě v šestém měsíci od poslední injekce byla stále významně nižší než na počátku studie. Hodnoty VAS při pohybu významně poklesly po první injekci, ještě dále významně klesaly po druhé injekci, a hodnoty zůstávaly stabilní v průběhu šestiměsíčního dalšího sledování. Obdobně se vyvíjely hodnoty Lequesnova indexu a skóre WOMAC i jeho jednotlivých komponent. To znamená, že ještě po více než sedmi měsících od zahájení léčby byly hodnoty všech sledovaných parametrů významně nižší než ve výchozím stavu (o 50 až 80 %). Přípravek byl pacienty dobře tolerován. I v této studii se potvrdila dlouhodobá účinnost a bezpečnost lyofilizovaného hydrolyzovaného kolagenu. Účinek

podávání kolagenu na parametry bolestivosti a funkce kolenního kloubu (VAS, Lequesnov index, WOMAC) byl v této⁵² i předchozí studii⁵¹ větší než v jiných studiích s odlišným typem kolagenu, což může být dáno tím, že lyofilizovaný hydrolyzáat kolagenu s molekulovou hmotností nižší než 3 kDa je v této indikaci (gonartróza) výhodnou formou kolagenové terapie. Výsledky dosavadních studií na téma použití intraartikulárně podávaného kolagenu u pacientů s osteoartrózou jsou shrnuty v publikovaném přehledu z roku 2023.⁵³

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 antirevmatik 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 (aplikovaných často v kombinaci s analgetikem) nebo kyseliny hyaluronové. Části pacientů může tato terapie přinést dočasný prospěch. Sporná je její účinnost v delší časové perspektivě, navíc v případě kortikosteroidů je léčba doprovázena škodlivým působením na chrupavku. Pokud jde o intraartikulární aplikaci plasmy bohaté na trombocyty a kmenových buněk, přestože se v některých zemích používají, není tento typ léčby zatím podložen jednoznačnými důkazy. Další způsoby intraartikulárních terapií jsou ve stadiu vývoje a dosud není k dispozici dostatečná klinická evidence. Proto se hledají alternativní bezpečné a účinné léčebné modality. Novou, perspektivní léčebnou možnost představuje intraartikulární aplikace kolagenu. Koncepce této metody vychází ze zásadní biologické role, kterou kolagen má ve fyziologii kloubní chrupavky a ze zjištění, že progresse gonartrózy je doprovázena zvýšeným katabolismem kolagenu v postiženém kloubu. Injekčně aplikovaný kolagen může působit proti tomuto patogenetickému procesu; výzkum například

ukázal, že lyofilizovaný hydrolyzovaný kolagen má schopnost zvyšovat v chondrocytech produkci kolagenu II. typu, a tím přispět k regeneraci chrupavky. Účinnost a bezpečnost intraartikulárně aplikovaného kolagenu u pacientů s gonartrózou potvrdily dosavadní klinické studie, které ukázaly, že zlepšení parametrů bolesti a funkce kolenního kloubu nastupuje poměrně rychle a účinek je dlouhodobý. Intraartikulárně podávaný kolagen se proto jeví jako inovativní obohacení možností léčby gonartrózy.

LITERATURA

- Pavelka K, Olejárová M. Osteoartróza. In: Pavelka K, Vencovský J, Horák P, et al. (eds.) *Revmatologie*. Praha: Maxdorf, 2018:556–594.
- Lespasio MJ, Piuuzzi NS, Husni ME, et al. *Knee osteoarthritis: a primer*. *Perm J* 2017;21:16–183.
- Pavelka K. Osteoartróza. In: Pavelka K, Vencovský J, Šenolt L, et al. (eds.) *Farmakologie revmatických onemocnění*. Praha: Maxdorf, 2017:248–265.
- 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.
- Bruyère O, Honvo G, Veronese 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.
- 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.
- 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.
- Nelson AE, Allen KD, Gollightly 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.
- Nguyen C, Lefèvre-Colau MM, Poiraudou S, et al. *Evidence and recommendations for use of intra-articular injections for knee osteoarthritis*. *Ann Phys Rehabil Med* 2016;59:184–189.
- Saltzman BM, Leroux, Meyer A, Ba-aques 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.
- Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, et al. *Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis*. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:611–619.
- 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.
- Abhishek A, Doherty M. *Mechanisms of the placebo response in pain in osteoarthritis*. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1229–1235.
- 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.
- Kirwan JR, Rankin E. *Intra-articular therapy in osteoarthritis*. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11:769–794.
- Hameed F, Ihm J. *Injectable medications for osteoarthritis*. *PM R* 2012;4:S75–81.
- 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.
- 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).
- 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.
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan LC, et al. *OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis*. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:363–388.
- Jones IA, Togashi R, Wilson MI, et al. *Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis*. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:77–90.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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* 317:1967–1975.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. Deveza 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 LS, Massafra U, Bizzi E, Migliore A. A double blind randomized active-controlled clinical trial on the intraarticular use of Mā-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 Ortop* 2021;45:375–380.
53. Tarantino D, Mottola R, Palermi S, et al. Intra-articular collagen injections for osteoarthritis: a narrative review. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20:4390.

Kontakt:
 prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA Klinika
 dětské a dospělé ortopedie a traumatologie
 2. LF UK a FN v Motole
 V Úvalu 84
 150 06 Praha 5
 Česká republika
 Tel. +420222443 2800
 email: tomas.trc@lfmotol.cuni.cz

(Převzato z: Kokavec M. /ed./ Ortopédia 2024. Bratislava: Re-Public, 2024:56-62.)

KOLAGENOVÉ INJEKCE

*Šetrná a bezpečná léčba
bolesti pohybového aparátu*



CHONDROGRID:

- ✓ Lyofilizovaný hydrolyzát
bovinního kolagenu
- ✓ Pro injekční aplikaci do kloubů
a také vazů, šlach a svalů
- ✓ Ulevuje od bolesti, regeneruje
chrupavku, zlepšuje funkci kloubu
- ✓ Výborný bezpečnostní profil



Zdravotnický prostředek
Zdravotnická pomůcka

www.chondrogrid.cz, www.chondrogrid.sk

Guna MD přípravky:

- ✓ Injekce s obsahem vepřového tropokolagenu
- ✓ Pro aplikaci do vazů, šlach, svalů a také kloubů
- ✓ Analgetický a regenerační účinek na pohybový
aparát
- ✓ Bez nežádoucích účinků
a interakcí



Zdravotnický prostředek
Zdravotnická pomůcka

www.mdkolagen.cz
www.mdkolagen.sk

