

Efektivita injekcie hydrolyzovaného kolagénového peptidu pre liečbu bolesti bočného väzu: randomizovaná kontrolovaná štúdia

Binh Luu Thi 1,2; Lan Tran Thi 3; Minh Hang Hoang Thi 3.

1 Thai Nguyen Krajský ústav zdravotnej starostlivosti, Vietnam.

2 Thai Nguyen Lekárska a farmaceutická univerzita, Vietnam.

3 Thai Nguyen Národná nemocnica, Vietnam.

Abstrakt

Účel: bolesť bočného väzu je muskuloskeletálna porucha spôsobujúca zápal kolena, často postihujúca športovcov. Napriek dostupnosti rôznych druhov liečby pretrváva zlyhanie cielenia liečby na patofyziológiu rozpadu kolagénu. Hydrolyzované kolagénové peptidy môžu pomôcť poškodeným tkanivám v opravných procesoch, ale doposiaľ neboli dostupné žiadne dáta o lokálnej injekčnej aplikácii kolagénových peptidov. Dostupné dáta opisovali iba perorálnu suplementáciu.

Metodika: Randomizovaná kontrolovaná štúdia zhodnotila efektivitu injekcii hydrolyzovaných kolagénových peptidov (Tiss You, Republika San Marino) proti pretrvávajúcej bolesti bočného väzu. 62 pacientov so zápalom potvrdeným ultrazvukovým vyšetrením bolo rozdelených do 2 skupín. Skúmaná skupina (31 pacientov) dostali lieky proti bolesti a injekciu kolagénových peptidov, kým porovnávací kontrolná skupina (31 pac.) dostali lieky proti bolesti a injekciu depo-medrol (dlhodobý pôsobiaci glukokortikoid).

Výsledky: Skúmaná skupina vykázala po 6 mesiacoch štatisticky významné zlepšenie v úľave od bolesti, funkčnom stave, kvalite života, meraného Vizuálnou analógovou škálou bolesti a indexe osteoartritídy Western Ontario a McMaster Univerzity (WOMAC). Ultrazvukom potvrdené hojenie väzu v oboch skupinách v podobnom rozsahu. Skúmaná skupina hlásila vyššiu mieru spokojnosti a žiadne nežiadúce účinky.

Záver: Injekcie hydrolyzovaných kolagénových peptidov môžu byť efektívne a bezpečne použité na liečbu bolesti bočného väzu. Táto štúdia poskytuje náhľad do tejto novej liečebnej modality, využívajúc schopnosť kolagénových peptidov pomôcť náprave tkaniva. Ďalší výskum s väčším počtom vzoriek a dlhšou dobou sledovania je potrebný na validáciu týchto poznatkov.

Stupeň dôkazu I. (Randomizovaná štúdia)

Úvod

Bolestivosť bočného väzu je bežná choroba pohybového aparátu postihujúca aktívnych a športovo založených ľudí, charakterizovaná zápalom a pocitom nepohodlia vo väzoch v okolí kolena. Vnútrotný aj vonkajší bočný väz sú kľúčové stabilizátory kolenného kĺbu proti varóznemu sile. Bolest', zápal a dokonca aj úraz môžu byť spôsobené rôznymi činiteľmi, zahŕňajúc rotačné, varotizujúce, vystierajúce a translačné pohyby, z priameho alebo bezkontaktného úrazu. Izolovaný úraz kolaterálneho väzu zodpovedá iba 2% úrazov kolena, a sú väčšinou spojené s nízkou energiou úrazu spôsobujúcou nižší stupeň poškodenia. Tenis a gymnastika nesú so sebou vyššie riziko úrazu vonkajšieho bočného väzu, no môže k nemu dôjsť pri akejkoľvek športovej aktivite. Pacienti s úrazom vonkajšieho bočného väzu typicky pociťujú tupú bolesť a sťažujú sa na pocit nestability, hlavne pri trhavých pohyboch.

Aj keď zápal bočného väzu má zvyčajne neškodný priebeh, môže mať veľmi ľahko recidivujúci charakter, vedúc ku komplikáciám ako napríklad trhlina väzu a útlak nervu. Liečba týchto prípadov zahŕňa zvyčajne kľud, rehabilitačnú fyziatriu, systémové a lokálne lieky proti bolesti a zápalu, kortikoidy, doštičkami obohatená plazma. Na druhej strane užívanie nesteroidných antiflogistík je efektívne len na krátky čas a má nežiadúce účinky na žalúdok, črevá, pečeň a obličky. Lokálne injekcie kortikosteroidov sú populárna metóda liečby úľavy od bolesti, no ich náhle a krátkotrvajúce pôsobenie môže spôsobovať ochabnutie podkožného tukového tkaniva, stratu pigmentácie kože v okolí miesta vpichu a poškodenie väzov. Obohatená plazma je alternatíva liečby no má mnoho kontraindikácií, napríklad aj u pacientov s ochoreniami krvi, tiež je finančne nákladná.

Nedávno vstúpila na scénu liečba hydrolyzovanými kolagénovými peptidmi ako nová metóda liečby akútnych aj chronických ochorení. Kolagén je najviac zastúpená bielkovina v ľudskom tele a poskytuje štruktúralnu podporu pre mnohé tkanivové skupiny ako je koža, kosť, chrupavka a šľachy. Kolagénové peptidy sú zikáné enzymatickou hydrolýzou kolagénu, počas ktorej sa väčšie molekuly kolagénu rozštiepia na menšie peptidy. Veľkosť rozštiepených peptidov je jej významná charakteristika, keďže tým je určená ich bioavailabilita a schopnosť absorpcie v tele. Kolagénové peptidy majú molekulárnu hmotnosť menej ako 3000 Daltonov a majú jedinečné vlastnosti ako napríklad vysokú bioavailabilitu a nízka imunogeneicita. Kým ich perorálne užívanie bolo najbežnejším spôsobom suplementácie kolagénovými peptidmi, prípravky na priame injekčné podanie boli vyvinuté s myšlienkou prekonania prekážky ich vstrebávania a distribúcie v tele. Zohráva významnú úlohu v liečbe lokálnych ochorení ako napríklad bolesť kĺbu, kde lokálne použitie môže mať lepší účinok ako systémové podanie.

Kolagénové peptidy účinkujú cez komplexné mechanizmy zahŕňajúce rôzne dráhy, ktoré ešte nie sú plne pochopené. Na druhej strane, výskum naznačuje že kolagénové peptidy môžu interagovať s viacerými receptormi na povrchu buniek, napríklad integrínmi, DDR, GPVI, OSCAR a LRC receptormi. Tieto interakcie aktivujú

signalizačné dráhy, ktoré hrajú kľúčovú rolu v bunkových procesoch ako proliferácia, diferenciácia, migrácia a prežitie bunky. Väzby kolagénu k integrínom na povrchu bunky spúšťa biochemické deje aktivujúce dráhy ako FAK (fokálna adhézna kináza) a mitogénom aktivovaná proteínová kináza (MAPK). Tieto dráhy regulujú dôležité procesy ako bunková proliferácia, diferenciácia, prežitie, remodelácia extracelulárnej matrix a syntéza kolagénu. Aktivácia integrínov kolagénom je nevyhnutná pre stabilizovanie a regeneráciu spojivových tkanív. Kolagénové peptidy preukázali aktiváciu integrínu vo fyziologických podmienkach, prispievajúc k regulácii homeostázy kosti, chrupavky, šliach a svalov. Suplementácia kolagénovými peptidmi vrámci liečby poškodených tkanív pomáha doplniť, regenerovať a obnoviť tkanivá a injekčné podanie môže mať ešte silnejší účinok než perorálna suplementácia. Niekoľko štúdií využívajúcich preparáty obsahujúce kolagén na liečbu spojivových tkanív napr. šliach ukázalo, že po 14 týždňoch liečby sa významne zvýšila pevnosť šliach a svalová sila, bez preukázania nežiadúcich účinkov.

Rôzne liečebné metódy, ako napríklad kortikosteroidné injekcie obohatenou plazmou už boli skúmané pri bolestivosti bočných väzov. Zatiaľ nemáme dostatok systematického hodnotenia efektivity liečebnej modality podávania kolagénových peptidov na dané ochorenia, obzvlášť týkajúc sa ich lokálneho podania injekčnou formou. Účelom tejto štúdie bolo preskúmať liečebný výsledok po 6 mesiacoch od injekčného podania kolagénových peptidov do okolia väzov u pacientov s bolestivosťou bočného väzu pretrvávajúcou aspoň 3 mesiace s ultrazvukovým preukázaním zápalu v mieste femorálneho odstupe väzu od kosti. Štúdia mala za cieľ preskúmať potenciál injekčnej formy roztoku kolagénových peptidov vrámci podpory regenerácie a opravných procesov tkanív a poskytnúť náhľad na použitie tejto liečebnej metodiky vrámci poúrazových a zápalových ochorení väzov.

Materiál a metodika

Cieľ štúdie: Ohodnotenie efektivity injekčnej formy kolagénových peptidov ako prídátne terapeutikum k perorálnym liekom proti bolesti a zápalu vrámci celkovej liečby bolestivosti bočných väzov trvajúcej 3 mesiace u pacientov s ultrazvukovým preukázaním zápalu odstupového miesta na stehennej kosti.

Inklúzne kritériá: vek nad 18 rokov, bolesť vonkajšieho kolena trvajúca 3 mesiace a viac, ultrazvukový dôkaz zápalu odstupového miesta na femorálnom kondyle, súhlas s účasťou v štúdiu.

Exklúzne kritériá: úraz, infekcia, dermatitída v mieste zápalu, poškodenie okolitých štruktúr kolena, anamnéza chronickej inflamatórnej artritídy (ako dna alebo reumatoidná), lokálna injekcia kortikosteroidu v posledných 3 mesiacoch pred štúdiu.

Dizajn štúdie: randomizovaná kontrolovaná štúdia, dáta zbierané prospektívne. Celkovo 62 účastníkov splnili kritériá, boli randomizované rozdelené do 2 skupín: študijná (n=31) dostávala perorálne analgetiká (paracetamol a nesteroidné antiflogistiká) po dobu 3-7 dní ak bola bolesť silná a jednu injekciu roztoku kolagénových peptidov v mieste zapáleného odstupe

väzu na femorálnom kondyle. Kontrolná skupina (n=31) obdržala perorálne analgetiká po dobu 3-7 dní ak bola bolesť silná a jednu injekciu depo-medrolu v mieste zapáleného väzu pri dostupe od fem. Kondylu; kombinované s perorálnym podaním pomaly pôsobiacich liekov – glukosamín 1500 mg, atrodar 50mg – po dobu 3 nasledujúcich mesiacov.

Analýza dát: autori použili SPSS 18.0 na výpočty. Nezávislý Sample T-Test porovnal priemerné VAS skóre a WOMAC index skóre medzi sledovanými skupinami po 3 a 6 mesiacoch sledovania. Crosstab-y boli využité na vyhodnotenie ultrazvukových signálov.

Priebeh štúdie: Klinické a subklinické dáta získané v bode pred intervenciou (T0), vrátane ultrazvukového vyšetrenia miesta odstupe väzu od fem kondylu. Výsledky liečby boli monitorované a zhodnotené u oboch skupín v dobe 6 mesiacov liečby po 3 (T1) a 6 mesiacoch (T2). Úroveň bolesti (pomocou VAS a WOMAC), ultrazvukové vyšetrenie zapáleného väzu a spokojnosť pacienta (pomocou Likertovej škály) boli zaznamenané.

Etická otázka: štúdia bola schválená etickou komisiou. Všetky informácie od pacientov boli zbierané len na študijné účely, účastníci pristúpili dobrovoľne bez intervencie, ktorá by im uškodila. Pred účasťou na štúdiu im výskumníci vysvetlili obsah a význam štúdie. Profesionálna, etická a dôsledná starostlivosť o pacientov bola zaistená počas trvania štúdie.

Výsledky

Všeobecná charakteristika skupiny: celkovo 62 pacientov s bolestivosťou vonkajšej strany kolena pretrvávajúcou 3 mesiace a ultrazvukovým dôkazom zápalu kolaterálneho väzu začlenených do štúdie, 31 v sledovanej a 31 v kontrolnej skupine – tabuľka 1 ukazuje demografickú charakteristiku skupín. Priemerný vek bol 57.94 plus mínus 11.41 rokov v sledovanej a 57.94 plus mínus 14.5 rokov v kontrolnej skupine, bez štatisticky významných rozdielov medzi skupinami ($p>0.05$). Väčšina pacientov- žien – 58.1% v sledovanej a 64.5% v kontrolnej skupine.

Väčšina zaradených pacientov vykonávalo mentálnu prácu (59.7%), pričom 53.2% vykonávalo pravidelne športové aktivity. Väčšina pacientov bola bez pridružených ochorení (62.9%). Nevyskytol sa štatisticky významný rozdiel v ultrazvukovom náleze poškodenia väzu medzi skupinami v bode pred začatím liečby.

Hodnotenie úľavy od bolesti a zlepšenia funkcie: sledovaná skupina vykázala významné zlepšenie v škále VAS v porovnaní s kontrolnou skupinou v bode 3 mesiace sledovania. Toto zlepšenie pretrvalo aj v bode 6 mesiace sledovania, so štatisticky významným rozdielom preukázaným medzi skupinami v prospech skupiny ošetrovaných injekciou kolagénových peptidov.

Čo sa týka WOMAC fyzického skóre funkčnosti, sledovaná skupina preukázala výraznejšie zlepšenie než kontrolná v bodoch 3 aj 6 mesiacov sledovania. Podobne, sledovaná skupina ukázala väčšie zlepšenie vo WOMAC škále bolesti v bode 3 a 6 mesiacov, v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Obe skupiny preukázali významné zlepšenie vo WOMAC škále stuhnutia v bode 3 aj 6 mesiacov

sledovania. Na druhej strane, nepreukázali sa významné rozdiely pri porovnávaní stuhnutia medzi skupinami.

Hodnotenie ultrazvukového nálezu poškodenia: Pred začatím štúdie všetci pacienti vykazovali známky zápalu väzu v odstupe od femorálneho kondylu na ultrazvukovom vyšetrení. V bodoch 3 a 6 mesiacov sledovania po začatí liečby ukázali obe skupiny zlepšenie stavu väzu, bez významného rozdielu medzi skupinami. Aj keď pred začatím liečby nebol žiadny pacient so zdravým nálezom ultrazvukového hodnotenia väzu, po 6 mesiacoch štúdie na kontrolnom ultrazvukovom vyšetrení ukázalo normálny nález väzu u 24 pacientov v sledovanej a 22 pacientov v kontrolnej skupine. Súvislosti medzi zlepšením ultrazvukového nálezu a klinického výsledku škál VAS a WOMAC pri porovnávaní sledovaných skupín neboli významné.

Hodnotenie spokojnosti pacientov: pomocou Likertovej škály. Sledovaná skupina vykázala vyššie zastúpenie spokojných a veľmi spokojných pacientov pri porovnaní so sledovanou skupinou. Niekoľko pacientov hlásilo nespokojnosť s liečbou v oboch skupinách. Toto bolo zvyčajne u pacientov, ktorí pocítili veľmi malé zlepšenie alebo u nich pretrvala bolestivosť. Títo pacienti boli súčasne liečení na iné choroby.

Nevyskytli sa žiadne významné nežiadúce účinky v žiadnej zo skupín počas doby sledovania.

Diskusia

Súčasná štúdia hodnotila efektivitu lokálnej aplikácie hydrolyzovaných kolagénových peptidov ako liečebnej modality na bolestivosť postranného väzu. Naše výsledky naznačujú, že injekcia kolagénových peptidov je efektívna liečebná modalita na zníženie úrovne bolesti a zlepšenie fyzickej schopnosti u pacientov s pretrvávajúcou bolesťou vonkajšej strany kolena s preukázaným zápalom väzu v mieste femorálneho odstupe. Tieto zlepšenia boli spozorované už po 3 mesiacoch a pretrvali aj na 6 mesačnej kontrole.

Injekčné formulácie hydrolyzovaných kolagénových peptidov sú novo vyvinuté biomateriály a biomedicínske pomôcky, ktoré využívajú benefit suplementácie kolagénových peptidov bez ovplyvnenia vstrebateľnosti a distribúcie v tele. Regenerujúce účinky kolagénových peptidov môžu vysvetliť pozorovateľné zlepšenie bolesti a škál fyzickej schopnosti v sledovanej skupine. Predošlé štúdie naznačovali, že kolagénové peptidy môžu podporiť regeneráciu spojivových tkanív vďaka zlepšeniu bunkovej proliferácie a migrácie, podpore angiogenézy, zvýšeniu syntézy súčiastok mimobunkovej matrix. Tieto procesy sú facilitované niekoľkými receptormi, obzvlášť integrínmi. Na druhej strane je dôležité poznamenať, že sme nespozorovali žiadne štatisticky významné rozdiely v ultrazvukovom náleze poškodenia väzu medzi skupinami, napriek tomu, že bol spozorovaný klinický zlepšenie. Toto nám napovie, že benefit injekcie kolagénových peptidov, nie je čisto vďaka štrukturálnym zmenám vo väze, no skôr vďaka iným faktorom – ako napríklad ovplyvnenie bolesti a zápalu. Skutočne, perorálna suplementácia hydrolyzovaných kolagénových peptidov preukázala efektivitu v zlepšení osteoartritídy stimuláciou syntézy kolagénu, znížením výroby MMP13, prevenciou bunkovej apoptózy.

Príloha

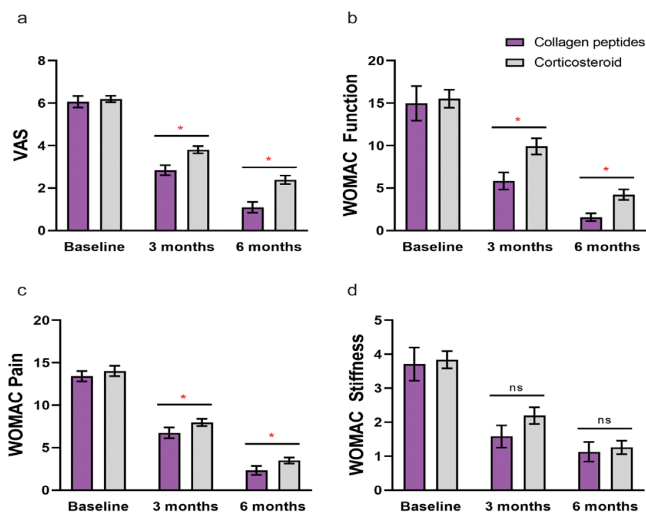


Fig 1 Obrázok 1: Klinické hodnotenie pomocou škál VAS a WOMAC. VAS skóre reprezentuje pacientovu bolesť a bolo hodnotené na každej kontrole (a). WOMAC sub škály fyzickej schopnosti (b), bolesti (c), stuhnutosť (d) reprezentujú rozličné obory funkčného hodnotenia. Každý stĺpec ukazuje priemernú hodnotu škály celej skupiny, stĺpce chyby ukazujú SEM. Fialové stĺpce = injekcie kolagénových peptidov.

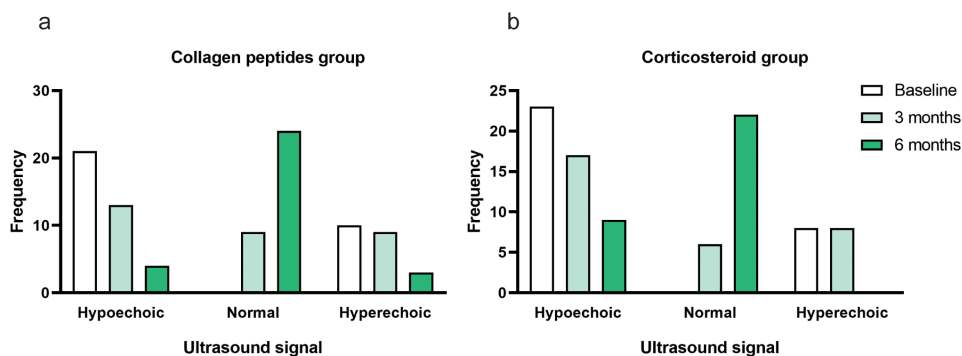


Fig 2 Obrázok 2: Frekvencia pozorovania ultrazvukového vyšetrenia v sledovanej (a) a kontrolnej (b) skupine. Každý stĺpec reprezentuje počet nájdených ultrazvukových dejov pri každej kontrole. Ultrazvukové deje sa definovali ako hypoechoické (oslabenie signálu), normálne, hyperechoické (zosilnenie signálu). Hypoechoický signál naznačuje poškodenie alebo rozpad tkaniva väzu. Normálny signál naznačuje zdravé tkanivo. Hyperechoický signál naznačuje skornatenie/kalficikát, jazvu alebo zápal.

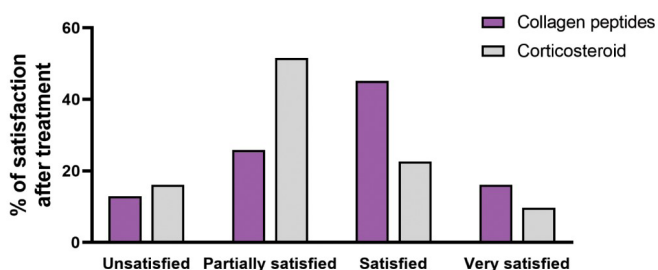


Fig 3 Obrázok 3: Hodnotenie spokojnosti po liečbe. Každý stĺpec predstavuje podiel pacientov v rámci skupiny tvrdiacich nespokojnosť, čiastočnú spokojnosť, spokojnosť alebo výraznú spokojnosť po 6 mesiacoch liečby. Fialové stĺpce = injekcie kolagénových peptidov.

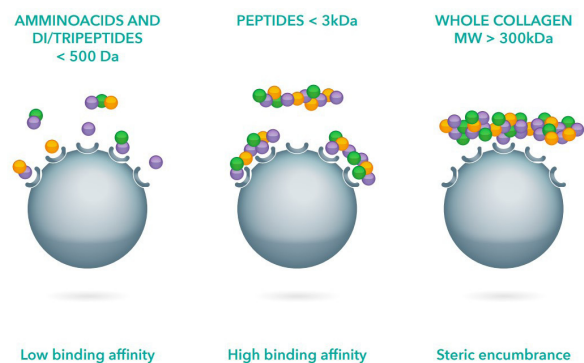


Fig 4 Obrázok 4: Menšie kolagénové peptidy môžu mať menšiu stopu sťericky, dovoliť výraznejšiu dostupnosť pre miesta väzby bunkových receptorov. Molekulárna hmotnosť celej molekuly kolagénu je okolo 300 kDa, čo znamená, že by mohol byť menej efektívny vo väzbovej schopnosti k bunkovým receptorom, než malé kolagénové peptidy s molekulárnou hmotnosťou menej ako 3 kDa, kvôli sterickým efektom.

Table 1: Demographics.

		Treatment group	Control group	Total
Age	<40	4(12.9%)	3(9.7%)	7(11.2%)
	40-60	14(45.2%)	16(51.6%)	30(48.4%)
	>60	13(41.9%)	12(38.7%)	25(40.3%)
Gender	Male	13(41.9%)	11(35.5%)	24(38.7%)
	Female	18(58.1%)	20(64.5%)	38(61.3%)
Job	Manual labor	10(32.3%)	15(48.4%)	25(40.3%)
	Mental labor	21(67.7%)	16(51.6%)	37(59.7%)
Frequency of movement	Play sports regularly	17(54.8%)	16(51.6%)	33(53.2%)
	Don't play sports regularly	14(45.2%)	15(48.4%)	29(46.8%)
Medical history	Diabetes	5(16.1%)	8(25.8%)	13(21.0%)
	Kidney disease	1(3.2%)	5(16.1%)	6(9.7%)
	Liver failure	3(9.7%)	1(3.2%)	4(6.5%)
	No comorbidities	22(71%)	17(54.9%)	39(62.8%)

Dizajn biomateriálov založených čisto na injekčnom kolagéne už v minulosti podporil dôkaz koncepcie v predošlých štúdiách. Napríklad, bravčový kolagén bol použitý v liečbe svalovofasciálnej bolesti, znižujúce prejavy vo väčšej miere než lokálne anestetikum. Na druhej strane, tieto kolagénové preparáty boli založené na molekulách celistvého kolagénu, ktoré by mohli teoreticky byť menej bioaktívne a mať nižšiu väzbovú tendenciu v porovnaní s hydrolyzovanými peptidami kolagénu. Celé molekuly kolagénu sú pravdepodobne štiepené v mieste pôsobenia, a tým pádom preparáty s predpripravenými naštiepenými peptidami sú vo výsledku s vyššou koncentráciou. Hydrolyzované kolagénové peptidy v injekčnej forme sú väčšinou poskytnuté vo forme prášku ktorý musí byť rozpustený vo fyziologickom roztoku pred aplikáciou.

Napriek tomu, zdravotnícka pomôcka použitá v štúdiu (Tiss'You, Republika San Marino) bola predpripravená striekačka s 5mg hydrolyzovaných kolagénových peptidov. V tomto produkte, kolagénové peptidy sú rozpustené v roztoku fosfátového pufru a kombinované so soľou vitamínu C a magnézia (MAP magnézium askorbyl fosfát), ktorý je v preparáte v ochrannej roli voči rozpadu počas procesu sterilizácie žiarením. Tieto dve prísady môžu dodatočne vysvetliť benefit pozorovaný v tejto štúdiu, keďže vitamín C hrá dôležitú úlohu v syntéze kolagénových vlákien a zvyšuje ich odolnosť voči rozloženiu. Navyše vitamín C tiež účinkuje ako antioxidant, znižuje oxidatívny stres ktorý môže naďalej poškodiť kolagén. Predpripravené striekačky injekčnej formy hydrolyzovaných kolagénových peptidov ukazujú sľubný potenciál novej formy liečby v obore regeneratívnej medicíny a liečby ochorení pohybového aparátu.

Naše výsledky naznačujú, že injekcie kolagénových peptidov by mohla byť bezpečnejšia a viac efektívna alternatíva v porovnaní s liečbou kortikosteroidovými injekciami na ochorenie bolestivosti bočného väzu, niektoré nedostatky štúdie musia byť spomenuté. K nim patrí relatívne malá vzorka študovanej populácie a krátka doba sledovania 6 mesiacov. Sú potrebné ďalšie štúdie na potvrdenie a validáciu našich poznatkov a prešetrenie základných procesov, v ktorých kolagénové peptidy pôsobia.

Záver

Naša štúdia poskytla dôkaz efektivity peri-ligamentózných injekcií kolagénových peptidov v liečbe bolesti vonkajšej strany kolena u pacientov s dôkazom zápalu väzu v mieste jeho femorálneho odstupe od kondylu. Takto naznačená superiorita kolagénových peptidov oproti injekciám kortikosteroidov môže pomôcť preklenúť nevyhnutnosť nežiadúcich účinkov kortikosteroidov pri ich používaní, ako sú napríklad degeneratívne zmeny a trhliny vo väzoch a šľachách, ako aj systémové nežiadúce účinky. Tieto argumenty vyzdvihujú injekcie kolagénových peptidov ako bezpečnejšiu alternatívu pre pacientov s bolestivosťou vonkajšieho kolena. Injekčné kolagénové peptidy sa môžu stať pokročilým biomateriálom v liečbe ochorení pohybového aparátu. Na druhej strane sú potrebné rozsiahlejšie a dlhšie sledujúce štúdie na lepšie porozumenie klinického dopadu našich poznatkov.