

A hyalgan kezelés aktuális kérdései

Az intraartikuláris kezelést feltehetően *Jean Gaz* francia orvos kísérte meg először 1792-ben: ólomvegyületeket tartalmazó keverék (ún. Goulard-féle víz) befecskendezésével kezelt duzzadt térdízületet. A 19. században többnyire jódszármazékokat használtak intra-articuláris kezelésre. A 20. században az intra-articuláris kortikoszteroidok elterjedése előtt számos különböző szert használtak, többek között citosztatikumokat és szklerotizáló anyagokat. Újabb fontos szakasz volt a meghatározott radioizotópokkal végzett synoviorthesis bevezetése – ez tulajdonképpen gyógyszeres synovietomiának felel meg. Az utóbbi években egyre szélesebb körben alkalmazzák (legfőképpen osteoarthritisben) intraartikulárisan a hialuronsavat az ízületi nedv pótlására. Az intraartikuláris kezelés jövőjét minden bizonnyal a biológiai szerek (pl. anti-TNF) alkalmazása határozza meg.

HIALURONSAV AZ ÍZÜLETI PORCSZÖVETBEN: A SZÖVETI KONCENTRÁCIÓ ÉS A MOLEKULATÖMEG ÉLETKORFÜGGŐ VÁLTOZÁSAI

A hialinporc különleges működésre differenciálódott kötőszövet. Szakítószilárdságát a kollagén adja, míg nyomószilárdsága a proteoglikánoknak köszönhető.

A proteoglikánok fehérje „magjához” nagyszámú kondroitin-szulfát, keratán-szulfát, valamint O- és N-oligoszacharid kapcsolódik. Az ízületi porcban túlnyomórészt makromolekula-aggregátumok formájában fordulnak elő – ezekben a nagy számú proteoglikán-monomer sajátos kölcsönhatásba lép a hialuronsavval. Bár az aggregáció biológiai funkciója nem teljesen ismert, bizonyos, hogy nagy méretük folytán az aggregátumok szilárdan rögzülnek a kollagénhálóban. Az aggregátum nagysága legfőképpen a hialuronsav lánc hosszától és a lánchoz kapcsolódó monomerek számától függ.

A hialuronsav hozzájárul az extracelluláris mátrix szerkezeti jellemzőinek alakításához, és más fontos szabályozó működéseket is betölt a porcban. Extracelluláris koncentrációjának szerepe lehet a proteoglikán-szintézis szabályozásában az ízületi porc érése, valamint a degeneratív ízületi betegségekben fellépő reparációs folyamatok során.

Számos életkorfüggő változást írtak le az emberi ízületi porc szerkezetében és összetételében. A közölt vizsgálatok szerint az életkor előrehaladásával nő a proteoglikán-monomerek heterogenitása és csökken a monomerek nagysága. A magas kondroitin-szulfát, illetve keratán-szulfát tartalmú régiókban aszimmetrikus a glikozaminoglikán láncok eloszlása a porcszöveti proteogliká-

nokban. Ennélfogva, a keratán-szulfát tartalom életkorfüggő csökkenése alapján feltételezhető, hogy nő a proteoglikán-monomer koncentrációja. Mindazonáltal, a proteoglikánok azon képessége, hogy hialuronsavval kölcsönhatásba lépve aggregátumokat képezzenek, meglehetősen állandó marad az öregedés során. Ezek az eredmények felvetik, hogy az aggregátumon belül az állandó töltéssűrűség fenntartásához a hialuronsav koncentráció növekedése lenne szükséges. Ha állandó a hialuronsav lánchossza, akkor a monomerek méretének csökkenése kisebb aggregátumot eredményez.

A hialuronsav molekulatömege jelentősen (kb. hetedére) csökken a szövet érése és öregedése során. A különböző életkorból származó mintákból kivont, újonnan szintetizált, illetve jelöletlen hialuronsav összehasonlítása megerősíti, hogy a hialuronsav módosul az extracelluláris térben, és ez a folyamat fokozódik valamelyest az életkor előrehaladtával.

Milyen hatással lehetnek ezek a változások a porc fizikai-kémiai jellemzőire? Először is, a hialuronsav tartalom növekedése fenntartja a proteoglikán-monomerek aggregációját és következésképp állandó szinten tartja a töltéssűrűséget, illetve ezáltal a proteoglikánoknak a porc nyomóterhelése során érvényesülő jellemzőit is. Noha az ízületi porc egyes mechanikai tulajdonságai, például a szakító- és a húzószilárdság úgyszintén változnak az életkor függvényében, e változások nagyságrendje sokkal kisebb az aggregátum méretének drámai (kb. 14-szeres) csökkenésénél. Valószínűbb, hogy ezeket a tulajdonságokat a kollagénhálózat változásai befolyásolják. Az oldott proteoglikán részaránya bizonyítottan kihat a nyírási sebességtől függő viszkozitásra, azonban a vonatkozó vizsgálatok végkövetkeztetése az, hogy ez a változás aligha befolyásolhatja a porc viselkedését nyíróerő hatása alatt. A nagyméretű oldott anyagok permeabilitása nagyfokban függ a pórusnagyság eloszlásától. Bár az aggregáció nem befolyásolja a proteoglikánok koncentrációját, véletlenszerűbbé teszi a hálózatot, ezáltal módosíthatja a pórusnagyság eloszlást, és talán az oldott anyagokkal szembeni permeabilitást is. Ennélfogva ésszerűnek tűnik a feltételezés, hogy ha az aggregátum nagysága kihat a porc fizikai tulajdonságaira, akkor ez a hatás valószínűleg közvetett vagy másodrendű. Feltételezhető továbbá, hogy mindenekelőtt a magasabb hialuronsav szint tartja állandó szinten az aggregátum töltéssűrűségét.

Az emberi ízületi porcszövet teljes hialuronsav tartalmát és a hialuronsav molekulatömeget meghatározva azt találták, hogy a 2,5–86. életévek között 0,5 µg/mg-ról 2,5 µg/mg-ra nőtt a hialuronsav nedves szöveti koncentrációja, a hialuronsav molekula lánchossza ugyanezen idő alatt $2,0 \times 10^6$ -ról $3,0 \times 10^5$ -re csökkent. Az újonnan

szintetizált rendkívül nagy molekulatömegű hialuronsav molekulamérete nem változott az életkor függvényében. Ezek az eredmények mellett szólnak, hogy az életkor előrehaladtával csökken a proteoglikán-aggregátum mérete, továbbá a hialuronsav lánc az extracelluláris mátrixban módosulhat.

HYALGAN® ÉS DEPOMEDROL® HATÁSAIT

OSTEOARTHRITISBEN ÉRTÉKELŐ RANDOMIZÁLT-KONTROLLS VIZSGÁLBÓL SZÁRMAZÓ, TÉRDÍZÜLETI

SYNOVIUM-BIOPSIÁS MINTÁK MORFOLÓGIAI ELEMZÉSE

Ronchetti, IP és mtsai. Rheumatology 2001.40. 158-169

Primer, vagy traumás eredetű, az ACR (American College of Rheumatology) kritériumainak megfelelően osztályozott, térdízületi OA-ben szenvedő betegek ízületi belhártyáját arthroscopia során értékelték, illetve a synoviumból vett mintákat fény- és elektronmikroszkóppal tanulmányozták, Hyalgam és Depomedrol intraartikuláris alkalmazása előtt, illetve 6 hónappal az után.

Az arthroscopiás lelet mind a két szer alkalmazása után a gyulladási pontszám szignifikáns csökkenését tükrözte. A szövettani vizsgálat kimutatta, hogy a Hyalgam szignifikánsan csökkentette a synoviocyták számát és azok aggregációját, továbbá a vérerek számát és ürméretét is. Depomedrol hatására primer OA-ben szignifikánsan csökkent a hízósejtek száma. Mind a két szer tendenciaszinten csökkentette a hipertrófiás sejtek, illetve növelte a fibroblast-szerű bélelősejtek számát; továbbá csökkentette a makrofágok, limfociták, hízósejtek, és zsírsejtek számát. A vizenyőt is mérsékeltek, továbbá növelték a fibroblastok számát és a kollagén mennyiségét. Ezek a változások a synovium teljes vastagságában megfigyelhetők voltak.

Mind a Hyalgam, mind a Depomedrol megváltoztatta az osteoarthritiszes emberi térdízület belhártyájának számos szerkezeti jellemzőjét – a synovium külleme a normálhoz közelített. Ez a hatás primer OA-ben kifejezettebb volt, mint traumás eredetűben.

A HIALURONSAV BEFECSKENDEZÉSE ENYHÍTI

A TÉRDÍZÜLETI FÁJDALMAT. METAANALÍZIS

Modawal A. és mtsai. J. Fam. Pract 2005. 54. 758-67.

A szerzők felkutatották a térdízületi osteoarthritis okozta fájdalom csillapítása céljából adott hialuronsavval elvégzett randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálatokat. Metaanalízisben a fájdalom változásáról vizuális analóg skálával (VAS) kimutatott különbségek alapján beszámoló vizsgálatokat dolgozták fel. A placebo, illetve

a terápiás csoportban jelentkező fájdalom VAS segítségével kimutatott változásait, továbbá a két terápiás ág között mutatkozó összegezett különbségeket az utolsó intraartikuláris injekció beadása után 1, 5–7, 8–12, és 15–22 héttel számították ki. A vizsgálatok közötti heterogenitás mindegyik elemzés szerint szignifikáns ($p < 0,01$) volt, ezért random-hatás modellt alkalmaztak. A fájdalomintenzitást vagy mozgás közben, vagy nyugalomban értékelték.

A VAS fájdalom-pontszám becslést, összegezett különbségének kiszámítása 1 héttel a kezelés után 11 vizsgálat; 5–7 vagy 8–12 héttel a kezelés után a 11 közül 6, míg 15–22 héttel a kezelés után csupán 3 vizsgálat esetében volt lehetséges. Az aktív szert vs. placebót tartalmazó injekciók hatása között VAS alapján becslést, összegezett különbség 1 héttel a kezelés után 4,4 (95%CI 1,1–7,2), 5-7 héttel 17,7 (7,5–28,0), 8-12 hét elteltével 18,1 (6,3–29,9), míg 15-22 héttel a kezelés után 4,4 (–15,3–24,1) pont volt.

Eredményeik alapján az ízületi nedv pótlása 5–7, illetve 8–10 héttel a kezelés után hatásosnak bizonyult az osteoarthritiszes betegek térdfájdalmának enyhítésére, 15–22 hét elteltével azonban már nem.

AZ ÍZÜLETI NEDV PÓTLÁSA HIALURONÁNNAL

TÉRDÍZÜLETI OSTEOARTHRITISBEN: KLINIKAI HATÉKONYSÁG ÉS GAZDASÁGI JELENTŐSÉG

Waddell D.: Drugs Aging 2007. 24. 629-42.

Bár hatásmechanizmusuk némely vonatkozása nem teljesen feltárt, számos klinikai vizsgálat, módszeres áttekintés és metaanalízis támasztotta alá, hogy az intra-artikulárisan adott hialuronánok hatékonyan csillapítják az osteoarthritiszes fájdalmat, és javítják az ízület működését. Intraartikuláris hialuronsav készítmények alkalmazásakor az osteoarthritiszes fájdalom enyhülésének mértéke legalább is azonos, sőt nagyobb, mint hagyományos kezelés (NSAID-ok, kortikoszteroidok intra-artikuláris adása, arthroscopos öblítés, fizioterápia és torna) esetén. Más vizsgálatok azt jelzik, hogy a hialuronsav ismételt, kúraszerűen alkalmazva hatásos. Az intraartikuláris hialuronsav készítmények jól tolerálhatók és ritkán okoznak mellékhatásokat, amelyek általában csak a kezelt ízületre korlátozódnak. Az ízületbe fecskendezett hialuronánok lokális mellékhatásainak körmechanizmusa ismeretlen; rendszerint enyhék-középsúlyosak, továbbá ártalmatlanok és múló jellegűek.

Az intraartikuláris hialuronsav-kezelés költséghatékonyosságát már bizonyították. Ez a gyógymód azáltal is eredményezhet költségmegtakarítást, hogy csökkenti a NSAID-felhasználást, illetve elodázhajta a térdízület-pótló műtétet.

Forgács Sándor dr.