

Přípravky Collagen Medical Device v léčbě bolestivých revmatických onemocnění kloubů

Přehled klinických studií z let 2010-2012



Prof. Leonello Milani, MD, PhD
prezident Mezinárodní akademie fyziologické regulační medicíny

Spolehlivá epidemiologická data získaná v Itálii (Mannaioli et al., 2003) a v Evropě [Jordan et al., 2003 – European League Against Rheumatism (EULAR)] ukazují, že 15-20 % populace trpí chorobami osteo-artro-myofasciálního aparátu (obecný termín, častěji se používá revmatické choroby kloubů), což představuje 70 % pacientů trpících chronickými bolestmi.

V nejbližší budoucnosti pravděpodobně dojde ke zvýšení těchto čísel, zvláště díky delší době života, všeobecnému vzrůstu průměrné hmotnosti, narůstající tendenci k sedavému způsobu života mezi lidmi staršími padesáti let, rostoucímu počtu amatérských sportovců spojenému se zvýšeným počtem zranění (především mezi dvacátým a pětáctým rokem života), přílišnému užívání nesteroidních antiflogistik a nezdravé výživě s nadměrným zastoupením proteinů.

Pro všechna revmatické onemocnění kloubů (zánětlivé a degenerativní choroby pojivových tkání) je typické poškození kolagenu, jehož fyziologické uspořádání v tkáních a kvalitativní-quantitativní složení se od šedesátého roku života dramaticky zhoršují (in Heine, 2009), přičemž právě vlastnosti kolagenu určují organoleptické vlastnosti pojivových tkání.

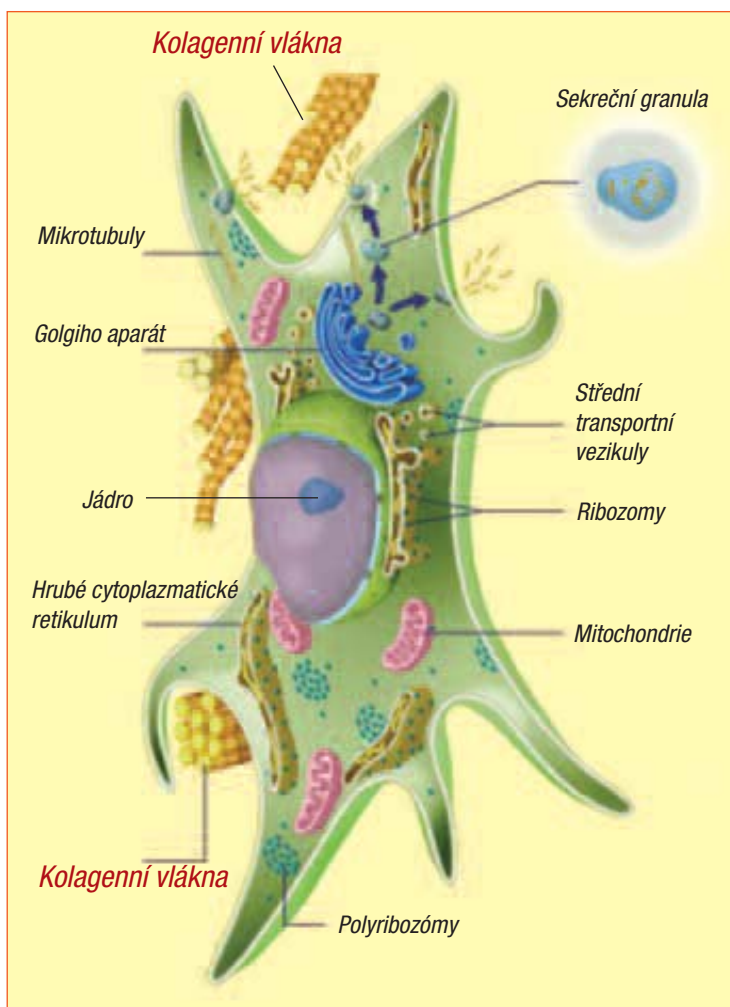
Kolageny se řadí do velké skupiny strukturálních proteinů extracelulární matrix s jedinečnými vlastnostmi, rovněž z fylogenetického hle-

diska (in Milani, 2010). Dodnes bylo určeno více než 30 geneticky odlišných druhů (typů) kolagenu. Genetické modifikace některých typů způsobují komplexní a specifické změny fenotypu (změny kolagenu typu I: např. neúplná osteogeneze; typu I a III: např. Ehlersův-Danlosův syndrom; typu IV: např. Alportův syndrom; typu II, XI: např. dědičné onemocnění chrupavky).

Fibrilární kolagen typu I (kódovány geny COL1A1 a COL1A2) je všudypřítomný protein, jenž se nejvíce vyskytuje u dospělého jedince, u něhož tvoří 90 % veškerého kolagenu. Je součástí struktury všech hlavních pojivových tkání a představuje hlavní stavební materiál mnoha struktur lidského organismu: kůže, dentin, rohovka, kloubní pouzdra, vazy, šlachy, aponeurotické fascie, fibrózní membrány.

Například složení šlach je následující: kolagen typu I = 97 %; elastin = 2%; proteoglykany = 1-5 %; anorganické složky (Cu, Mn, Ca) = 0,2 % (Jozsa and Kannaus, 1997; Lin et al., 2004); složení vazů je následující: kolagen typu I = 85 % (Frank, 2004; Vereeke et al., 2005).

Fibrilogeneze představuje in vivo proces probíhající v mnoha krocích, na němž se podílí jak vnitrobuněčné prostředí tenocytů (specializované fibrocyty), tak i jejich bezprostřední okolí (**Obr. 1**). Tenocyty syntetizují kromě kolagenu typu I také proteoglykany (PGs) extracelulární matrix a intersticiální metaloproteázu (MMP-1), jež se společně s neutrofilovou kolagenázou MMP-8 podílí na odbourávání starých či zánětlivými/traumatickými procesy poškozených vláken (Birk et al., 1995; Canty, 2004). MMP-1 se zapojuje převážně do procesů odbourávání kolagenových vláken: studie Maeda et al. (1995) prokázala velmi vysoké



Obrázek 1: Struktura tenocytu

koncentrace MMP-1 v synoviální tekutině pacientů trpících revmatoidní artritidou koreluje se stupněm zánětu (jedná se o věrohodný marker stavu onemocnění).

Provenzano and Vanderby Jr. (2006) pomocí velké série velmi výmluvných fotografií získaných elektronovým mikroskopem ukazují, že zdravá dospělá kolagenní vlákna (**obr. 2A**) jsou dobře uspořádaná, navzájem paralelní, nepřerušovaná a uspořádaná podél základních os anatomických struktur jejichž jsou částí a na něž působí přímým přenášením silového působení.

Obměna kolagenu je velmi pomalá. Mechanická poškození a přítomnost volných

radikálů mohou posílit degenerativní proces, na něž navazuje spontánní, pomalá a nedokonalá tvorba nových vláken: proces spontánní regenerace vyúsťuje do nové formace neuspořádaných, zkroucených, překrývajících se a přerušovaných vláken (**obr. 2B**), které se morfoloicky mnohem více podobají vláknům fétů než vláknům dospělých jedinců (Provenzano et al., 2001). Tento proces vede rovněž ke zvýšené vaskularizaci, vzniku tukových depozitů, vzniku clusterů zánětlivých buněk, což jsou všechno procesy, které přispívají k dalšímu zeslabení vláken kolagenu typu I (Shrive et al., 1995; Franck et al., 1999) a k vyšší syntéze kolagenu typu III (Liu et al., 1995; Hsu et al., 2010), jenž je

z funkčního hlediska mnohem méně vhodným typem kolagenu.

V procesu vzniku nových kolagenních vláken hrají proteoglykany, společně se SLPR (Small Leucine Rich Proteoglykans, zastoupenými především látkami jako je decorin, lumican a fibromodulin) (Jepsen et al., 2002) klíčovou úlohu v řízení tvorby a stabilizaci nových vláken. Vzácné výrazné genetické změny v genech kódujících tyto 3 malé proteoglykany vedou ke změnám v jejich fenotypu s velmi vážnými klinickými následky. Drobné genetické změny nebývají diagnostikovány a představují primus movens vysoké genetické predispozice k onemocnění: kolagenní vlákna s pozměněnou strukturou a průměrem negativním způsobem ovlivňují funkci kloubů dávno před jejich fyziologickou degenerací.

Nyní mohu uzavřít tyto své stručné poznámky o kolagenu, které doplňují a blíže určují výklad mé dřívější publikace (Milani, 2010). Ještě se musím zmínit o tom, že kolagen představuje rovněž templát pro mineralizaci kostí, což otevírá nové a revoluční přístupy v ortopedii a traumatologii.

Extraartikulární části sklobního spojení

Anatomické struktury tvořící zpevňující a stabilizační extraartikulární složky kloubního spojení představují:

- kloubní pouzdro, vazy a fibrózní membrány;
- šlachy a svaly.

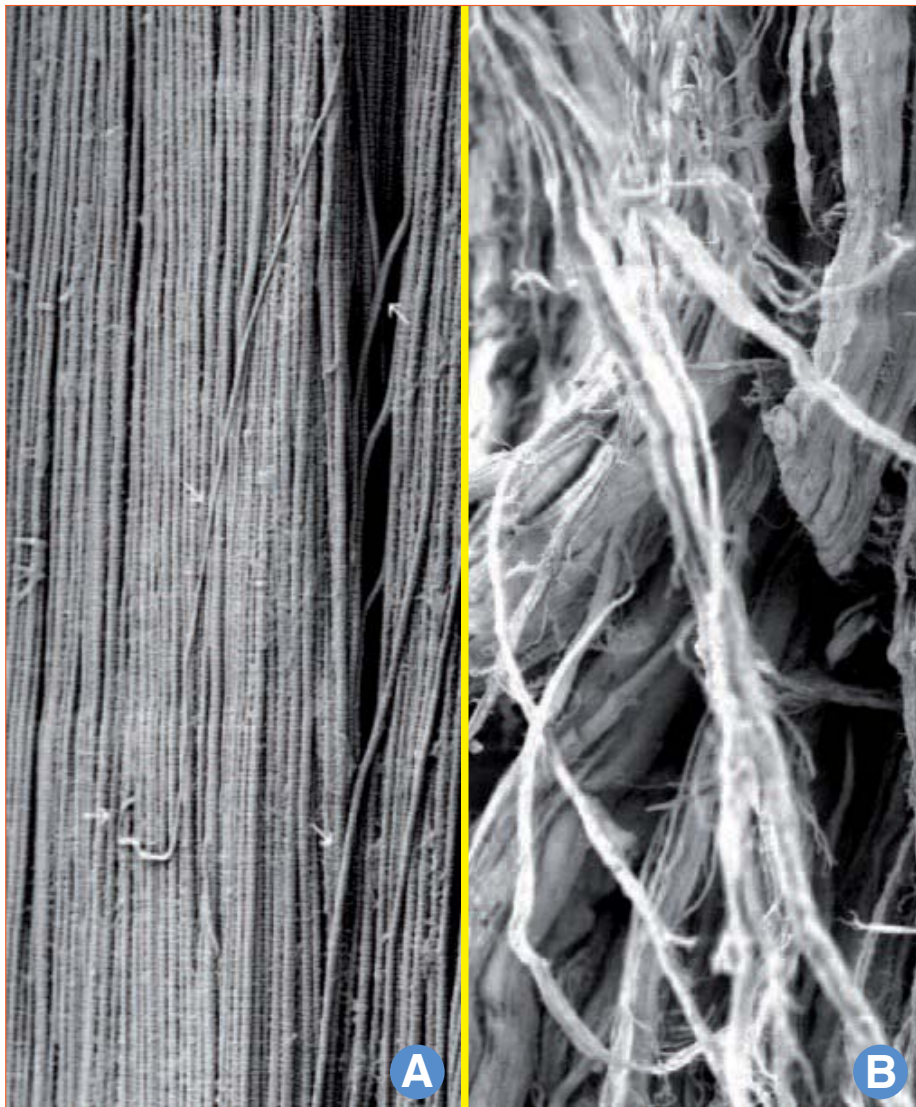
Tyto prvky spojují distální konec kosti s proximálním koncem přiléhající kosti (spojené kostní segmenty) představují struktury udržující a stabilizující kostní spojení a zajišťující pohyblivost kloubu.

Třebaže jsou tyto struktury anatomicky odlišné a mají různé funkce, navazují jedna na druhou (navazující či částečně se překrývající anatomické roviny: určitá kolagenní vlákna každé struktury splývají s vlákny nejbližších struktur) a vytvářejí elastické pouzdro plnící především dvě úlohy:

- statické a dynamické fyziologické kloubní spojení in situ;
- co největší pohyblivost kloubu.

Na **obr. 3** jsou pro příklad znázorněny vláknité struktury extraartikulární části loketního kloubu.

U některých kloubních spojení se nevykytují pouze extraartikulární struktury, ale



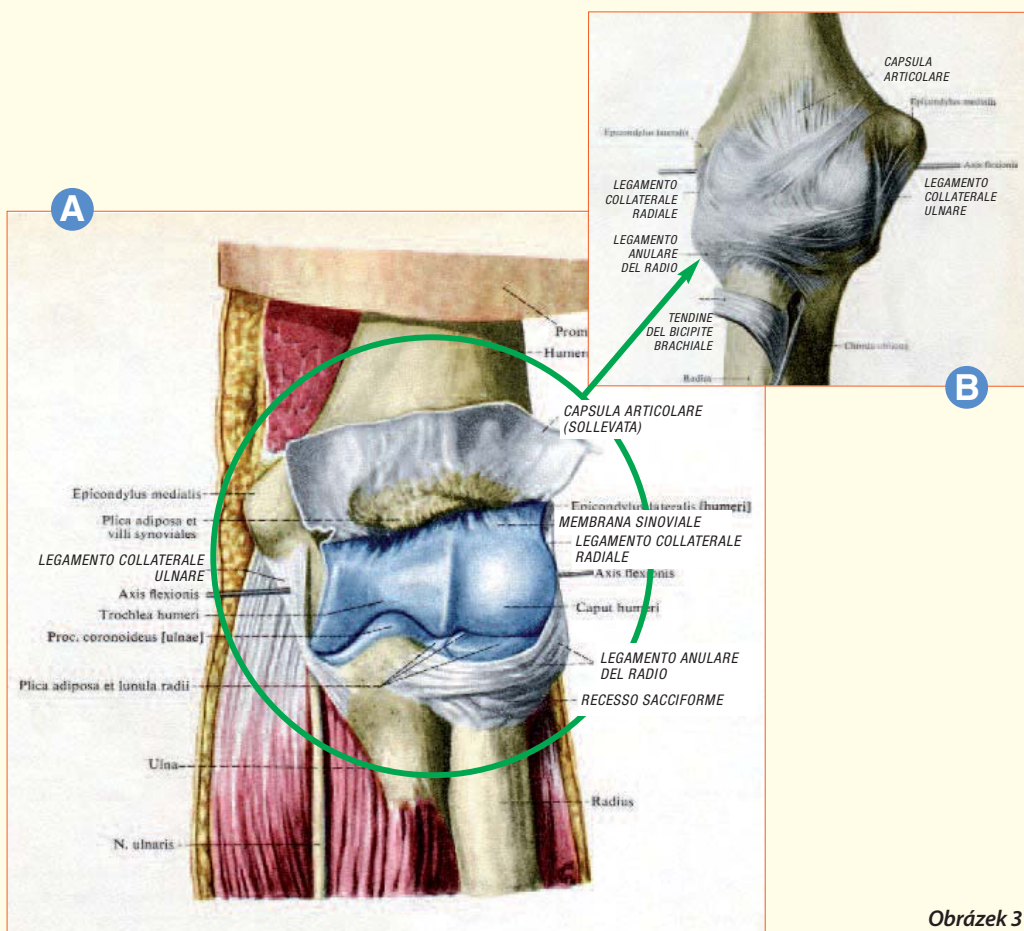
Obrázek 2.

A – Spojitost kolagenních vláken vazy dospělé krysy

Fotografie pořízená elektronovým mikroskopem pochází z Provenzano, P. P., Vanderby, R. Jr., – Collagen fibril morphology and organization: Implication for force transmission in ligament and tendon, Matrix Biology 25(2006) 71-84.

B – Posttraumatická obnova vzoru kolagenních vláken.

Fotografie pořízená elektronovým mikroskopem pochází z Provenzano, P. P., Hurschler, C., Vanderby, R. Jr., – Connect. Tiss. Res. 42: 123-133, 2001.



Obrázek 3

také kapsulární vazy, jež uvnitř kloubního pouzdra spojují dva kostní segmenty (např. zkřížené vazy kolenního kloubu či vazy koxofemorálních kloubů).

Extraartikulární struktury (především kloubní pouzdro, vazy a šlachy) jsou tvořeny kolagenem typu I: kvalita a množství tohoto proteinu zajišťují optimální fyziologickou kloubní pohyblivost opakovanou v čase. Stárnutí (nerovnováha mezi tvorbou nových vláken a odbouráváním vláken starých), přetěžování či nedostatečné zatížení kloubů, poranění ztížená případnými chorobami vnitřních orgánů a v určitém věku i nedostatkem vitaminů (vitamin C, ale také vitaminy A a E), mědi, biologicky hodnotných bílkovin, užívání a nadměrné užívání léků (především kortikosteroidů) způsobují progresivní úbytek a/či poškození organolepticky vhodného kolagenu typu I.

Elder et al. (2001), Warden (2005) a Warden et al. (2005) ukazují, že NSA inhibující expresi COX-2 omezují uzdravovací procesy poraněných vazů, což vede k deficitu mechanické síly (nerovnováha mezi stabilitou a pohyblivostí kloubů) a způsobuje extra- a intraartikulární poškození. Experimenty prováděné s těmito farmaky jednoznačně prokazují, že krátkodobý příznivý protizánětlivý účinek se ve středně- a dlouhodobé perspektivě transformuje v závažné negativní účinky. Fournier et al. (2008) a Ziltener et al. (2010) tvrdí, že využívání NSA v léčbě měkkých periartikulárních tkání (vazy, kloubní pouzdro) by mělo být velmi omezené, případně by se tyto léky vůbec používat neměly.

Barton and Bird (1996) spatřují v laxitě (či hyperlaxitě) anatomických struktur hlavní příčinu bolesti jednoho či více

kloubů. Výzkum autorů vychází ze studií:

- Rotes-Querol (1957), která určuje laxitu kloubů jako hlavní příčinu změny držení těla;
- Teneff (1960), jež upozorňuje na klinický význam vrozené laxity kloubů;
- Donayre and Huanaco (1966) stanovují příčinu mnoha ortopedických onemocnění v laxitě kloubů.

V současné době:

Philippon and Schenker (2005) prokazují vysokou incidenci koxofemorálních zranění u sportovců s laxitou femorálního kloubu.

Paschkewitz et al. (2006) popisují generalizovanou laxitu vazů spojenou s proximální dislokací tibiofibulárního kloubu;

Hauser and Dolan (2011) určují kloubní nestabilitu a nezhojená poranění vazů jako primární příčinu artrózy.

Jedná se pouze o vybraná starší a současná data z mnoha, jež je možné získat z dostupné literatury. Ukazují na to, že hypermobilita kloubu způsobená poruchou kloubního metabolismu (v konečném důsledku deficitem kolagenu typu I v extraartikulární oblasti kloubního spojení) je prvotním hybným momentem vzniku artrózy.

Je nutné rozlišovat hypermobilitu kloubů způsobenou nedostatkem kloubní výplně od para-fyziologické laxity:

- v dětství (Cheng et al., 1993; Bird, 2005; Simpson, 2006);
- u žen, zvláště v průběhu menstruačního cyklu (Schulz, 2005);
- u jedinců různých afrických (Beighton et al., 1973) a orientálních etnických skupin (Walker, 1975),
- a od patologické kloubní nestability různého stupně, k níž dochází v okamžiku, kdy navazující kostní segmenty tvořící kloubní spojení nerespektují optimální osy a v důsledku toho úhly mezi kostmi.

Paradigmatickými příklady – třebaže ne jedinými – těchto situací jsou:

- genu varum/valgum femorotibiálního (obr. 4) a koxofemorálního kloubu,
- extra/intrarotace hlavice stehenní kosti v jamce,
- hyperlordóza/hyperkyfóza páteře,
- pes cavus/plochá noha.

Hypermobilitu kloubů zhoršují nefyziologické změny, např. změny struktury diafýzy, změna napětí svalů a poruchy propriocepce. Všechny tyto situace vedou k patologickému zvýšení tlaku na kost a chrupavku, což spouští procesy opotřebení, na něž kost reaguje tvorbou marginálních osteofytů, subchondrálních cyst, subkortikálních ztluštění a/či vznikem osteopenie epifýzy. Tyto nefyziologické síly způsobují především v nosných kloubech anteroposteriorní, mediolaterální a rotační posouvání styčných kostních hlavic větší či menší závažnosti. V takových případech jsou měkké extraartikulární struktury vystaveny mechanickému stresu: bolest extraartikulárního původu doprovází bolest intraartikulárního původu (často zánětlivého typu), čímž zhoršují stav choroby a její prognózu.

Organismus spouští lokální a vzdálené kompenzační mechanismy a tím aktivuje (hyperaktivuje) ascendentní a descendentní řetězce proprioceptivních elementů svalu, jež však málokdy dosáhnou požadovaného efektu: kontrola svalového napětí je autonomní a automatická jak na centrální, tak i periferní úrovni.

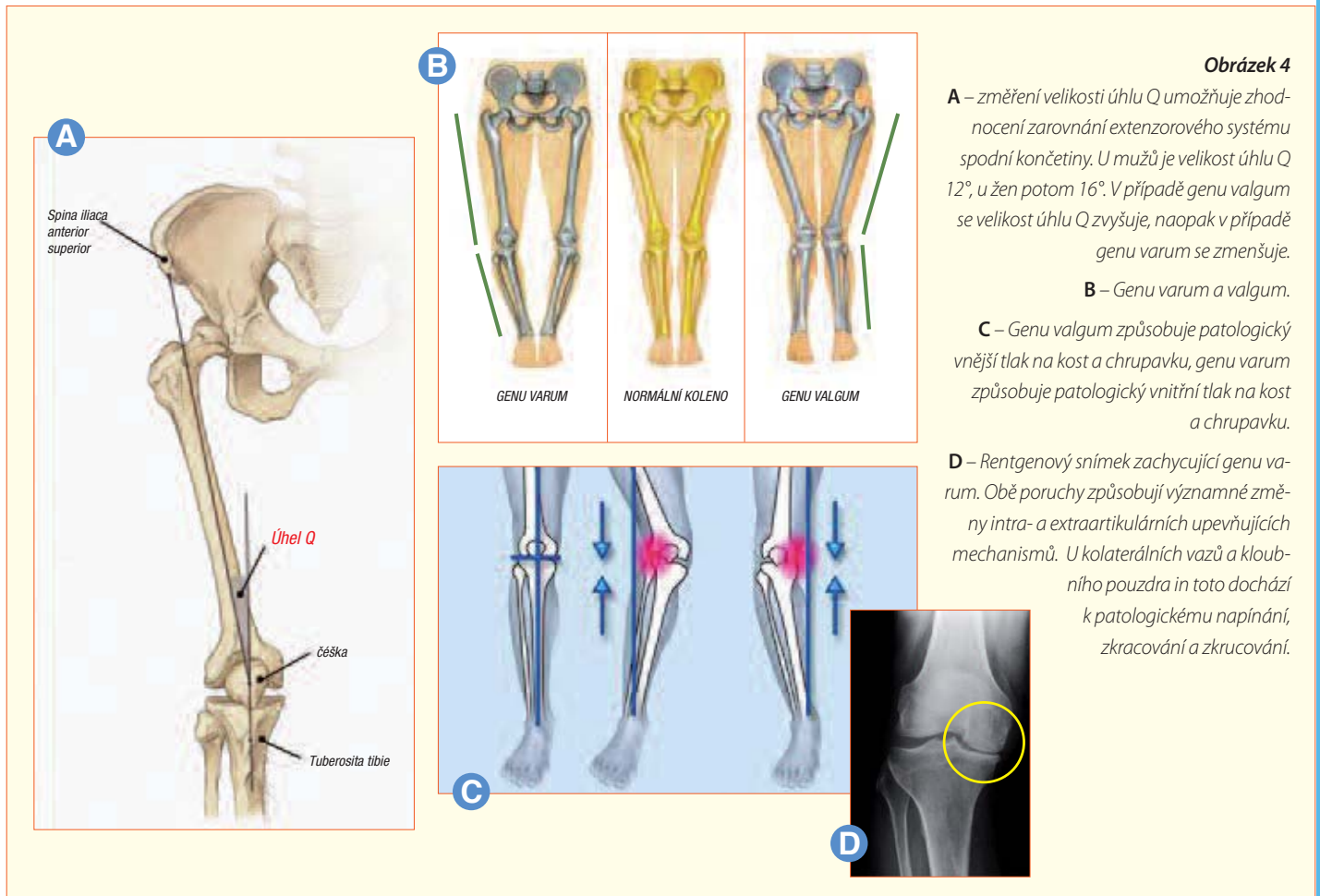
V současné době je terapie revmatických onemocnění kloubů velmi rozmanitá a zahrnuje různé typy léčby, monoterapie či častěji kombinované:

1. nefarmakologická léčba (ultrazvuková terapie, magnetoterapie, laserterapie, TENS, akupunktura, moxování apod.);
2. farmakologická konvenční léčba [např. COXIB, NSA, paracetamol, kortikosteroidy (ty se podávají rovněž intraartikulárně)];
3. farmakologická nekonvenční léčba [např. léčivé přípravky homeopatie, homotoxikologie (tyto přípravky se podávají intraartikulárně, periartikulárně, v rámci mezoterapie a homeosiniatrie), fytotherapie, fyziologická regulační medicína];
4. léčba v rámci fyzické rehabilitace (srov. review Di Domenico et al., 2004);

5. chirurgická intervence (protéza kyčelního, kolenního a ramenního kloubu, či chirurgické znehybnění kloubu).

Z léčebných postupů s pomalým účinkem zaměřených na symptomy patří např. viskosuplementace kyselinou hyaluronovou (srov. review Bellamy et al., 2008) či přípravkem hyalan GF 20 (derivát kyseliny hyaluronové)(srov. review Conrozier and Chevalier, 2008). Tyto přípravky se aplikují injekční formou zvláště do kolenního, kyčelního a ramenního kloubu; jedná se o viskózní lubrikanty s převážně supletivním a tlumícím účinkem. Viskosuplementace nahrazuje odbouranou kyselinu hyaluronovou v synoviální tekutině pacientů trpících osteoartrózou. Nejčastější aplikací kyseliny hyaluronové je injektivní formou do kolenního kloubu v rámci léčby gonartrózy.

Členové komise EULAR (European League Against Rheumatism) pro klinické studie osteoartrózy, kteří se sešli v roce 1998, došli k závěru, že kyselina hyaluronová a symptomatické léky proti artróze s pomalým efektem jsou jen velmi málo účinné v léčbě gonartrózy, dále že pacienti, kteří by mohli mít z léčby



Obrázek 4

A – změření velikosti úhlu Q umožňuje zhodnocení zarovnaní extenzorového systému spodní končetiny. U mužů je velikost úhlu Q 12°, u žen potom 16°. V případě genu valgum se velikost úhlu Q zvyšuje, naopak v případě genu varum se zmenšuje.

B – Genu varum a valgum.

C – Genu valgum způsobuje patologický vnější tlak na kost a chrupavku, genu varum způsobuje patologický vnitřní tlak na kost a chrupavku.

D – Rentgenový snímek zachycující genu varum. Obě poruchy způsobují významné změny intra- a extraartikulárních upevňujících mechanismů. U kolaterálních vazů a kloubního pouzdra in toto dochází k patologickému napínání, zkracování a zkrucování.

těmito léky prospěch jsou obtížně identifikovatelní a farmako-ekonomická data jsou nejistá. Podle názoru jedenadvaceti odborníků (průměr) se kyselina hyaluronová řadí v léčbě gonartrózy až na 13. místo z celkem dvaceti tří (Pendleton et al., 2000).

Od roku 2010 se v léčbě algických/degenerativních onemocnění podpůrného a pohybového aparátu využívají také kolagenní zdravotnické prostředky (Collagen Medical Device, MDs)¹ s injekční aplikací (Guna Laboratori, Milano).

Kolagenní zdravotnické prostředky je možné užívat samostatně (např. MD-Lumbar: lumbální osteoartróza), nebo – a častěji – společně s jinými prostředky v závislosti na klinickém stavu pacienta (např. MD-Lumbar + MD-Muscle: lumbalgie nervového původu; MD-Lumbar + MD-Muscle: lumbalgie převážně myofasciálního původu).

Kolagenní zdravotnické prostředky se aplikují lokálně následujícím způsobem:

1. Injekční periartikulární formou
2. Injekční intraartikulární formou (samozřejmě pouze u kloubů, které tuto aplikaci umožňují = kolenní, kyčelní a ramenní kloub)
3. Injekční formou subkutánně a/či intradermálně (do trigger bodů, bolestivých oblastí, bolestivých bodů při středně silné akupresuře, do akupunkturálních bodů apod.),

Tyto prostředky je možné podávat také systémově:

- intramuskulární injekční formou (do svalových trigger bodů) a při podpůrné léčbě (převážně ambulantní).

Všech 13 kolagenních zdravotnických prostředků se vyrábí z kožní tkáně selat (trofická funkce) + pomocných látek přírodního původu, jež umožňují účinné a specifické dopravení účinných látek na místo určení (tropismus). Pomocné látky byly vybrány podle různých kritérií, např. tradiční použití, odborná literatura, klinické poznatky, vysoká kvalita apod.

Kožní tkáň selete obsahuje zhruba

50% kolagenu typu I (Gly = 22,8%; Pro = 13,8%; OH-Pro = 13%). Důvody pro dopravení kolagenních zdravotnických prostředků in situ jsou v podstatě strukturální.

V letech 2010-2012 bylo provedeno 10 klinických experimentů na lidech, které se týkaly většiny anatomických struktur, pro jejichž léčbu je možné využít kolagenní zdravotnické prostředky. Studie se věnovaly následujícím chorobám: 3 gonartróze, 1 chondropatii pately, 2 koxartróze, 2 bolestivému rameni, 1 onemocnění intervertebrálních skloubení, 1 akutní lumbální rachialgií.

V následujících řádcích přinášíme stručný přehled jednotlivých studií a závěrů jejich autora/autorů.

Femorotibiální a patelofemorální kloub

Účinnost a bezpečnost injekčních zdravotnických prostředků v léčbě osteoartrózy kolenního kloubu

Autoři: Rashkov, R., Nestorova, R., Reshkova, V. – Práce Clinical Assessment představená na Bulharském národním kongresu o revmatologii v Pravec (říjen 2011), na European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis v Bordeaux (březen 2012) a na 3. Bulharském národním kongresu o osteoporóze a osteoartróze v Sandanski (listopad 2012).

Výzkumná střediska: Revmatologická klinika Lékařské univerzity v Sofii; Revmatologické středisko Sv. Irina (Sofie – Bulharsko).

Sledovaná choroba: symptomatická gonartróza stadia II a III dle Kellgrena a Lawrence² bez podráždění periartikulárních měkkých tkání.

Výstupy:

- vyhodnocení bolesti v klidu a během pohybu před zahájením léčby a po jejím ukončení;

- vyhodnocení algofunkčního Lequesnova³ indexu před zahájením léčby a po jejím ukončení;
- účinnost sledovaných zdravotnických prostředků (hodnocení pacienta a lékaře).

Kritéria zapojení/vyloučení: určená.

Zapojení pacienti: 28 (12 mužů, 16 žen; věk mezi 55-70 lety).

Léčba: MD-Knee, 1 ampule + MD-Muscle, 1 ampule: 2 periartikulární injekční aplikace týdně po dobu dvou následujících týdnů + jedna intraartikulární injekční aplikace týdně po dobu šesti následujících týdnů (celkem 10 injekcí ve dvou měsících).

Výsledky:

- Statisticky významné snížení bolesti v klidu (VAS⁴ = 0-10) (trvajících až 30 dní od ukončení léčby) a během pohybu (VAS = 0-10)(trvajících i po ukončení léčby)(graf 1 , 2).
- Statisticky významné zlepšení hodnot algofunkčního Lequesnova indexu (graf 3, 4).

Závěry autorů:

- Intraartikulární aplikace přípravků MD-Knee + MD-Muscle pacientům trpícím gonartrózou II. a III. stádia podle Kellgrena a Lawrence výrazným způsobem snižuje bolest v klidu a během pohybu a zlepšuje funkční aktivitu pacientů, kteří v 65% případů označují svůj stav za výborný či dobrý.
- Příznivé působení přetrvává i po ukončení léčby.
- Ani v jenom případě nebyly zjištěny nežádoucí vedlejší účinky.

Účinnost injekčních kolagenních zdravotnických prostředků v léčbě pacientů s gonartrózou, sledovaných klinicky a ultrazvukem

Autoři: Nestorova, R., Rashkov, R., Reshkova, V., Kapandjijeva, N. – Práce Clinical Assessment představená na 9th Central Congress of Rheumatology (CECR 2012), na 3rd Annual Meeting of the Polish Rheumatologists – Krakov (Polsko)(září 2012),

Poznámky:

1. Fráze „Collagen Medical Device“ se objevuje u více autorů. Srov. *Terapie d'Avanguardia – Compendium*, Nuova Ipsa Ed., 2012. Dříve se tyto přípravky nazývaly Guna Medical Device, např. v *Compendium Guna*, 16. a 17. vydání (2010) a 18. Vydání (2011).

2. Stadia osteoartrózy dle Kellgrena a Lawrence (Kellgren, J. H., Lawrence, J. S., *Radio-logical Assessment of Osteo-Arthrosis*, *Ann Rheum Dis*, 1957 Dec 16(4): 494-502). Autoři využívají k vyhodnocení progresu onemocnění rentgenové obrazy postižených kloubů a rozlišují celkem 4 stádia:

- Stadium I: prvotní a špatně zjištělné zúžení kloubní štěrbin s možným výskytem osteofytů.
- Stadium II: progresivní zúžení kloubní štěrbin, výskyt osteofytů.
- Stadium III: další progresivní zúžení kloubní štěrbin, tvorba marginálních osteofytů.
- Stadium IV: těžká artróza.

3. Algofunkční Lequesnovův index (Lequesne, M., Mery, C., et al., *Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee*, *Scand J Rheumatology*, 1987; Suppl. 65: 85-89) a poslední verze (Lequesne, M. G., *The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis*, *J. Rheumatol.* 1997; 24: 779-781). Tento index měří bolestivost v pěti bodech, maximální délku chůze v sedmi či více bodech, a potíže v každodenním životě ve čtyřech či více bodech.

4. VAS = Visual Analogue Scale, vizuální analogová škála májící celkem 10 [od 0 = žádná bolest až po 10 = nesnesitelná, extrémní, agonizující (agonizing v originální anglické verzi), či 100 bodů.

a na European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis v Bordeaux (březen 2012). Práce byla publikována v Rp./Orthopedic 2011/3, Medicine and Sport 2011/4, a v PRM 2012; 37-39.

Výzkumná střediska: Revmatologické středisko Sv. Irina (Sofie); Revmatologická klinika MBAL „Sv. Ivan Rilski“ (Sofie); Revmatologické středisko MBAL – Rousse (Bulharsko).
Sledovaná choroba: symptomatická gonartróza stadia III a IV dle Kellgrena a Lawrence s podrážděním periartikulárních měkkých tkání.

Výstupy:

- vyhodnocení bolesti v klidu a během pohybu (VAS = 0-10; algofunkční Lequesnův index);
- vyšetření ultrazvukem před zahájením léčby, po třiceti dnech, a po ukončení léčby;
- účinnost sledovaných zdravotnických prostředků.

Kritéria zapojení/vyloučení: určená.

Zapojení pacienti: 35 (věk mezi 62-79 lety).

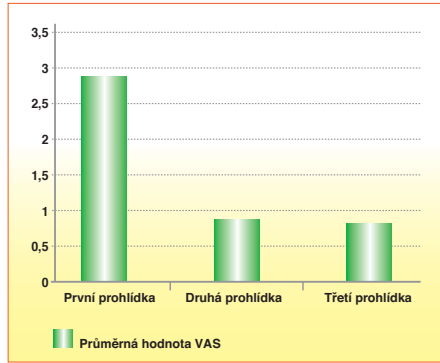
Léčba: MD-Knee, 1 ampule + MD-Matrix, 1 ampule: 2 periartikulární injekční aplikace týdně po dobu dvou následujících týdnů + jedna periartikulární injekční aplikace týdně po dobu šesti následujících týdnů (celkem 10 injekcí ve dvou měsících).

Výsledky:

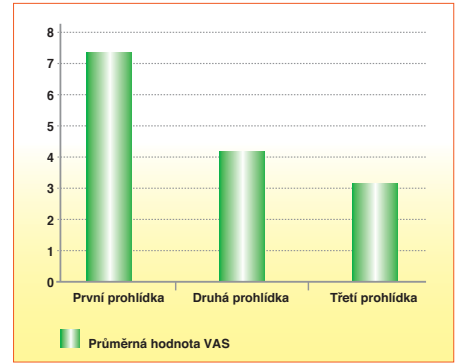
- Statisticky významné snížení bolesti v klidu (VAS = 0-10) (trvajících i po ukončení léčby) a během pohybu (trvajících až 30 dní od ukončení léčby) (graf . 5, 6).
- Statisticky významné zlepšení všech hodnot algofunkčního Lequesnova indexu (příklady v grafu 7, 8).
- U 60 % pacientů se nevyskytuje edém; u 30 % pacientů došlo ke zmenšení edému.

Závěry autorů:

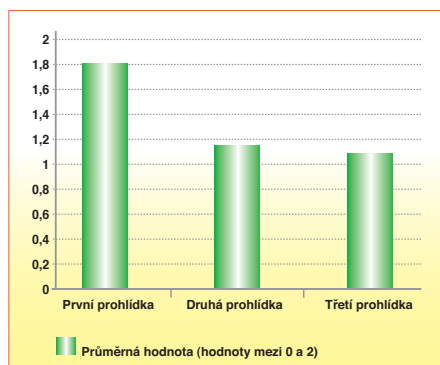
- Periartikulární aplikace přípravků MD-Knee + MD-Matrix pacientům trpícím gonartrózou III. a VI. stádia podle Kellgrena a Lawrence výrazným způsobem snižuje bolest v klidu a během pohybu a zlepšuje funkční aktivitu pacientů.
- 68 % pacientů (a 72 % lékařů) vyhodnocuje účinnost léčby jako výbornou + dobrou.
- Ústup periartikulárního edému potvrzený ultrazvukem v 90 % případů.
- Příznivé působení přetrvává i po ukončení



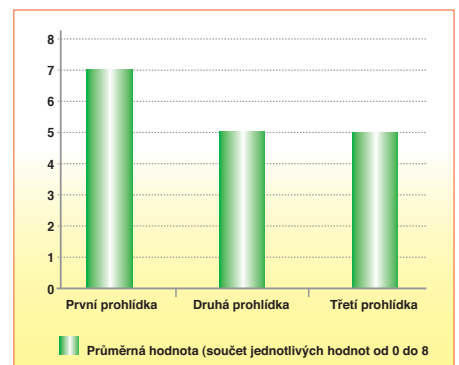
Graf 1: Vyhodnocení bolesti v klidu podle škály VAS (od 0 do 10) pacienti



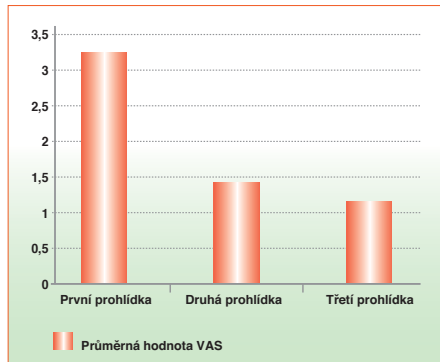
Graf 2: Vyhodnocení bolesti během pohybu podle škály VAS (od 0 do 10) pacienti



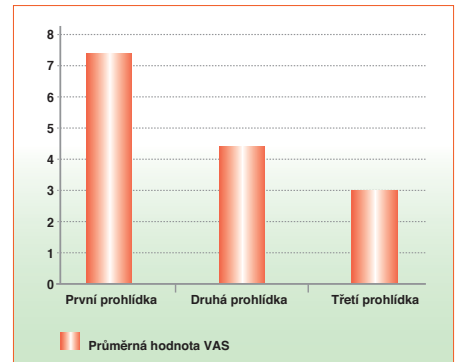
Graf 3: Algofunkční Lequesnův index – vyhodnocení bolesti kolena během chůze (0 = bez bolesti; 1 = narůstající bolest po určité vzdálenosti; 2 = narůstající bolest od samého počátku).



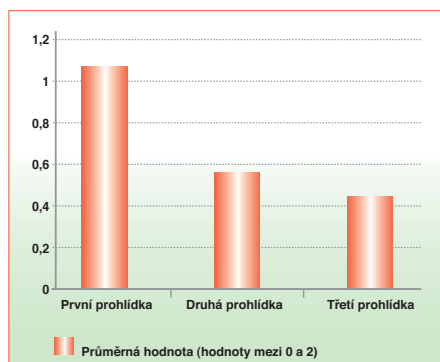
Graf 4: Algofunkční Lequesnův index – Vyhodnocení bolesti při různých činnostech (chůze do schodů, pokleknutí na kolena, sed do dřepu, chůze po nerovném terénu; všechny od jednoho do dvou bodů).



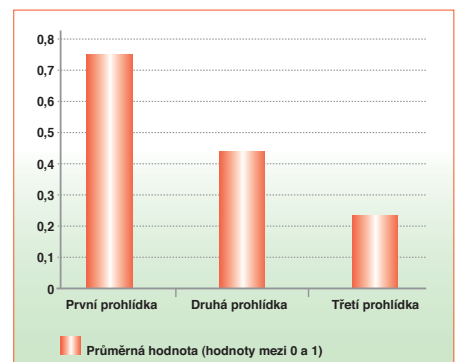
Graf 5: Vyhodnocení bolesti v klidu podle škály VAS (od 0 do 10) pacienti



Graf 6: Vyhodnocení bolesti během pohybu podle škály VAS (od 0 do 10) pacienti



Graf 7: Algofunkční Lequesnův index – vyhodnocení ranní ztuhlosti.



Graf 8: Algofunkční Lequesnův index – Vyhodnocení bolesti ve vzpřímené poloze.

léčby.

- Bezpečnostní profil sledovaných zdravotnických prostředků je vynikající.

Aplikace a potvrzení účinnosti injekčních kolagenních zdravotnických prostředků v léčbě pacientů s gonartrózou

Autor: Boshnakov, D. – Práce Clinical Assessment představená na XIX. Bulharských dnech ortopedie a traumatologie – Tryavna (září 2012).

Výzkumné středisko: Univerzitní nemocnice Sv. Anna, Vama (Bulharsko).

Sledovaná choroba: Gonartróza.

Výstupy:

- vyhodnocení bolesti v klidu a během pohybu (VAS = 0-10);
- vyhodnocení algofunkčního Lequesnova indexu ohledně:
 - a) bolesti během chůze, b) maximální vzdálenosti dosažitelné chůzí (v metrech), c) každodenních činností;
- zhodnocení účinnosti léčby pacienty.

Kritéria zapojení/vyloučení: určená.

Zapojení pacienti: 14 (8 mužů, 6 žen; věk mezi 51-72 lety).

Léčba: MD-Knee, 1 ampule + MD-Matrix, 1 ampule: 2 intraartikulární a periartikulární injekční aplikace týdně po dobu dvou následujících týdnů + 1 intraartikulární a periartikulární injekční aplikace týdně po dobu šesti následujících týdnů (celkem 10 injekcí ve dvou měsících).

Výsledky:

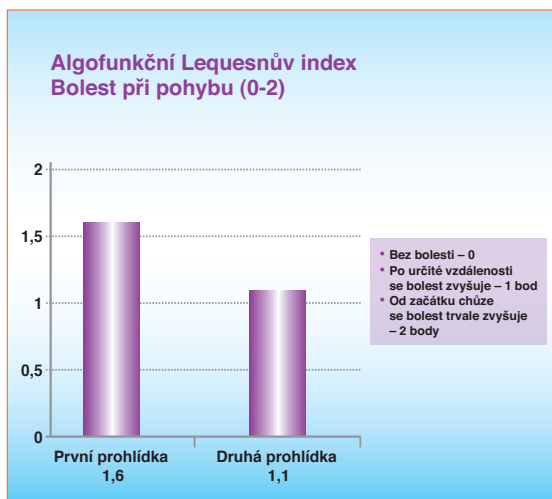
- Bolest v klidu: hodnoty VAS se změnily z 2,85 na začátku léčby (mírná bolest) na 0,95 na jejím konci (bez bolesti)(graf 9).
- Bolest během pohybu: hodnoty VAS se změnily ze 7,3 na začátku léčby (nesnesitelná bolest) na 3,5 na jejím konci (mírná/silná bolest) (graf 10).



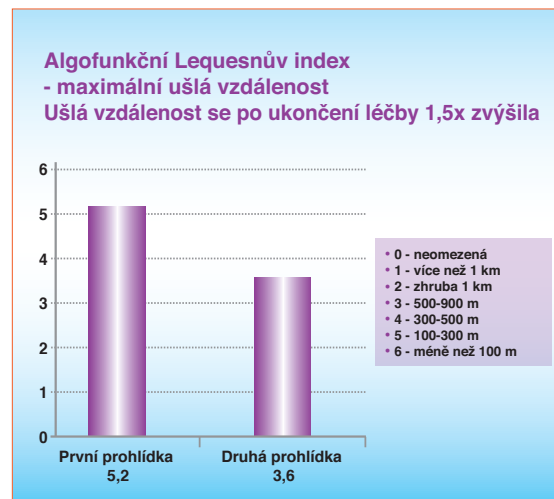
Graf 9



Graf 10



Graf 11



Graf 12

- Algodfunkční Lequesnův index: změna z hodnoty 1,6 na začátku léčby na hodnotu 1,1 na jejím konci (graf 11); maximální vzdálenost dosažitelná chůzí: 100-300 metrů před zahájením léčby (hodnota 5,2), 400-700 metrů po jejím ukončení (hodnota 3,6) (graf 12).

Závěry autora:

- Intraartikulární aplikace použitých kolagenních zdravotnických prostředků GUNA snižuje: a) lokalizovanou bolest; b) bolest během pohybu; zlepšuje c) pohyblivost kloubů.
- Intra- a periartikulární injekce zlepšují funkční aktivitu pacientů a kvalitu jejich života.
- Injekce kolagenních zdravotnických prostředků představují novou a efektivní metodu v léčbě gonartrózy.

Komparativní analýza všech tří klinických hodnocení (léčba osteoartrózy kolene)

Tabulka 13

Z komparativní analýzy všech tří experimentů s léčbou mírné/středně těžké/těžké gonartrózy lze vyčíst, že kolagenní zdravotnické prostředky byly aplikovány převážně v injekční intra- a periartikulární formě, a dále:

- 1) jsou účinné v 65-70 % případů;
- 2) účinek přetrvává či se zlepšuje v průběhu času;
- 3) jejich bezpečnostní profil je vynikající.

Autor/autoři	Rok	Onemocnění	Počet pacientů	Věk	Kolagenní ZP	Aplikace	Výsledky
Rashkov, R., et al.	2011	Gonartróza II. a III. stupně podle Kellgrena a Lawrence	28	55-70	MD-Knee + MD-Muscle	Intraartikulárně	Hodnocení pacientů: výborné + dobré výsledky = 65 %
Nestorova, R., et al.	2012	Gonartróza III. a VI. stupně podle Kellgrena a Lawrence	35	62-79	MD-Knee + MD-Matrix	Periartikulárně	Hodnocení pacientů: výborné + dobré výsledky = 68 % Hodnocení lékařů: výborné + dobré výsledky = 72 %
Boshnakov, D.	2012	Gonartróza (bez dalšího určení)	14	51-72	MD-Knee + MD-Muscle	Intra- a periartikulárně	VAS - bolest v klidu: od 2,85 do 0,95 VAS - bolest při pohybu: od 7,3 do 3,45 Lequesnův index od 1,6 do 1,1

,L. Milani, 2013

Kyčelní kloub

Intraartikulární aplikace přípravku MD-HIP sedmi pacientům s osteoartrózou kyčle nereagujícím na viskosuplementaci- Multicentrická studie trvající 6 měsíců

Autoři: Migliore, A., Massafra, U., Bizzi, E., Vacca, F., Tormenta, S. - Klinická studie představená na International Symposium Intra Articular Treatment; Řím (říjen 2011).

Výzkumné středisko: Revmatologické oddělení, Nemocnice S. Pietro Fatebenefratelli, Řím. Sledovaná choroba: osteoartróza kyčle I.-III. stupně podle Kellgrena a Lawrence nereagující na viskosuplementaci kyselinou hyaluronovou (6 pz) či hylanem (1 pz) (nejméně dvě injekční aplikace).

Výstupy:

- vyhodnocení účinnosti prostřednictvím VAS a algodfunkčního Lequesnova indexu;
- užívání NSA před zahájením léčby a při follow up.
- bezpečnostní profil MD-Hip.

Kritéria zapojení/vyloučení: určená.

Zapojení pacienti: 7.

Léčba: MD-Hip (2 ampule = 4 ml), 1 injekční intraartikulární aplikace.

Výsledky:

- VAS bolest OA = z 6,15 (před zahájením léčby) na 4,23 (po třech měsících) a na 4,23 (po šesti měsících).
- Lequesnův index = z 1,94 (před zahájením léčby) na 5,9 (po třech měsících) a na 5,83 (po šesti měsících).
- Užívání NSA: z 7,57 (před zahájením léčby) na 4,25 (po třech měsících) a na 5,78 (po šesti měsících).

Závěry autorů:

- U přípravku MD-Hip se prokázala účinnost (všechny průměrné hodnoty výsledků po třech a šesti měsících léčby byly statisticky významné) a bezpečnost při podávání pacientům trpícím koxartrózou a nereagujícím na předchozí viskosuplementaci.
- Získaná data ukazují, že dosažené výsledky lze pozorovat již od první injekční aplikace a jejich efekt trvá po dobu šesti měsíců.
- Předběžná data otevírají nové možnosti výzkumu v oblasti intraartikulární terapie.

Účinnost injekčních aplikací přípravků MD-Hip a MD-Matrix v léčbě koxartrózy- klinické a ultrazvukové vyhodnocení

Autor: Tivchev, P. – Práce publikovaná v Bulgarian Journal of Orthopaedics and Traumatology. Vol. 49/2012; 123-8.

Výzkumná střediska: Serdika Hospital (Sofie); Deva Maria Hospital (Burgas – Bulharsko).

Sledovaná choroba: Koxartróza I., II. a III. stupně podle Kellgrena a Lawrence.

Výstupy:

- vyhodnocení bolesti v klidu a během pohybu (VAS = 0-10);
- vyhodnocení algodfunkčního Lequesnova indexu (kyčel) před zahájením léčby a po jejím ukončení;
- posouzení stavu pacienta;
- posouzení edému kloubu před zahájením léčby a po jejím ukončení.
- kontrola po šedesáti a devadesáti dnech od započetí léčby.

Kritéria zapojení/vyloučení: určená.

Zapojení pacienti: 16 (7 mužů, 9 žen; věk

mezi 33-89 lety, průměrný věk 65,5 let).

Léčba: MD-Hip, 1 ampule + MD-Matrix, 1 ampule: 2 intraartikulární injekční aplikace podle techniky Scotta a Pollocka týdně po dobu dvou následujících týdnů + jedna intraartikulární injekční aplikace týdně po dobu šesti následujících týdnů (celkem 10 injekcí ve dvou měsících).

Výsledky:

- Statisticky významné snížení bolesti v klidu (hodnoty VAS se změnily z 2,43 před zahájením léčby na 1,31 po šedesáti dnech a na 1,62 po devadesáti dnech).
- Statisticky významné snížení bolesti během pohybu (hodnoty VAS

se změnily ze 3,43 před zahájením léčby na 2,18 po šedesáti dnech a na 2,37 po devadesáti dnech).

- Výrazné zlepšení hodnocení jednotlivých položek a obecně hodnot vyjádřených algofunkčním Lequesnovým indexem (kyčel): změna z hodnoty 10,47 před zahájením léčby na hodnotu 5,65 po šedesáti dnech a 5,78 po devadesáti dnech.

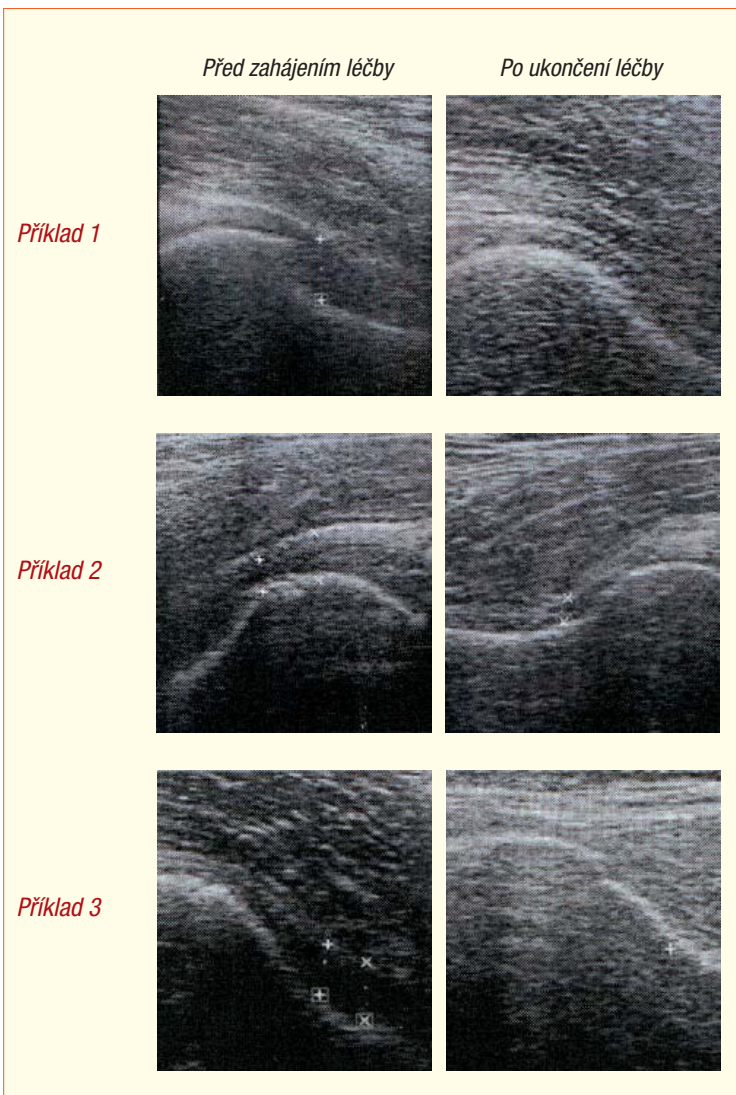
Zhodnocení kloubního výpotku:

90 dní od začátku terapie 12 pz z 16 (75 %) se neukazuje žádný výpotek (**příklady na obrázku 5**); 3 pz – redukce výpotku; 1 pz = žádná změna výpotku.

Posouzení stavu pacienta: účinnost v 87,5 %.

Závěry autora:

- Byla prokázána účinnost kolageních zdravotnických prostředků MD-Hip + MD-Matrix v léčbě bolesti způsobené koxartrózou I. a II. stupně podle Kellgrena a Lawrence.
- Působení obou prostředků je dlouhodobé. Trváním účinků delším než tři měsíce překonává účinnost léků, které se všeobecně užívají k léčbě koxartrózy.
- Léčba vede k výrazné úlevě při vykonávání každodenních úkonů.
- V případě koxartrózy III. a IV. stupně nejsou kolagenní zdravotnické prostředky indikovány, neboť jejich působení je nedostatečné a krátkodobé.
- Ultrazvuk prokázal trvalý účinek na absorpci kloubního výpotku trvajícím i po třech měsících od poslední injekční aplikace.
- Pacienti vyhodnotili výsledek léčby jako velmi dobrý + vynikající ve více než 80 % případů, což koresponduje s hodnocením lékařů.
- U kolageních zdravotnických prostředků použitých v této studii se neprokázaly žádné nežádoucí vedlejší účinky a mají vynikající bezpečnostní profil.



Poznámka:
1. Likertova škála představuje nástroj pro měření postojů v dotaznících. Likertova škála si klade za cíl vytvořit jednoduchou metodu měření tím, že respondentovi předloží sérii tvrzení o určitém postoji a žádá ho, aby vyjádřil stupeň svého souhlasu či nesouhlasu s každým jednotlivým tvrzením

Ramenní kloub

Injekční aplikace zdravotnických prostředků pacientům s periartritidou ramenního kloubu a subdeltoidní burzitidou- klinická a ultrazvuková studie

Autoři: Nestorova, R., Rashkov, R., – Práce Clinical Assessment prezentovaná na 3. Bulharském národním kongresu o osteoporóze a osteoartróze – Sandansky (prosinec 2012).

Výzkumná střediska: Revmatologická klinika Lékařské univerzity v Sofii (Bulharsko).

Sledovaná choroba: periartitida ramenního kloubu trvající více než tři měsíce a subakromiální subdeltoidní burzitida, VAS > 25 (1-100).

Výstupy:

- vyhodnocení bolesti během dne a během noci (VAS = 0-100);
- vyhodnocení pohyblivosti ramene (Likertova škála¹ 0-4);
- vyhodnocení funkčnosti ramene/FSA (Schulter-Fix Abdukt, pozn. L. Milani);
- zhodnocení účinnosti léčby pacientem a lékařem.

Všechny čtyři výstupy byly vyhodnoceny před zahájením léčby, po šedesáti a sto padesáti dnech od jejího zahájení.

Kritéria zapojení/vyloučení: určena.

Zapojení pacienti: 20.

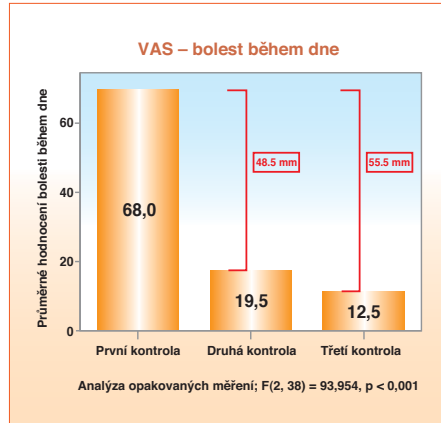
Léčba: MD-Shoulder, 1 ampule + MD-Matrix, 1 ampule: 2 periartikulární injekční aplikace týdně po dobu dvou následujících týdnů + 1 intraartikulární injekční aplikace týdně po dobu šesti následujících týdnů (celkem 10 injekcí ve dvou měsících).

Výsledky:

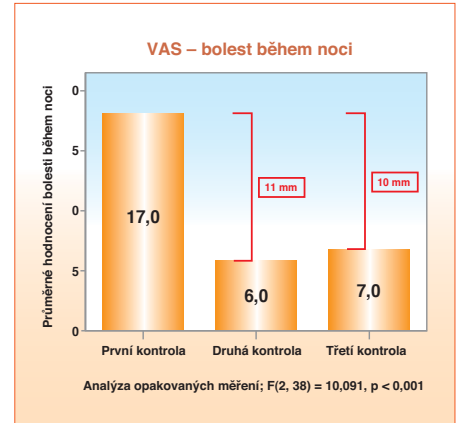
- **VAS – bolest během dne:** z 68,0 na 19,5 (60 dní) a na 12,5 (150 dní)(graf 15).
- **VAS – bolest během noci:** z 17,0 na 6,0 (60 dní) a na 7,0 (150 dní)(graf 16).
- **Likertova škála:** z 1,5 na 2,5 (60 dní) a na 2,6 (150 dní)(graf 17).
- **Celkový SFA:** z 34,7 na 59,55 (60 dní) a na 61,4 (150 dní)(graf 18).
- **Hodnocení pacientů:** vynikající + dobrý výsledek = 80 %.
- **Hodnocení lékařů:** vynikající + dobrý výsledek = 85 %.
- **Ultrazvukové vyšetření burzitidy:** z 1,0 na 0,2 (60 dní) a na 0,2 (150 dní).

Závěry autorů:

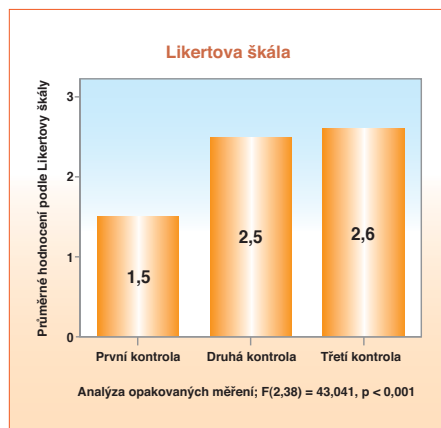
- Kolagenní zdravotnické prostředky MD-Shoulder a MD-Matrix:
- Posilují a regenerují kolagenní struktury a výraznou měrou zlepšují bolest, funkčnost ramene a tenzi subdeltoidní burzy.
- Působení obou kolagenních zdravotnických prostředků pokračuje i po ukončení léčby a zvyšuje kvalitu života pacientů.
- U kolagenních zdravotnických prostředků se prokázala úplná bezpečnost (žádné nežádoucí vedlejší účinky).



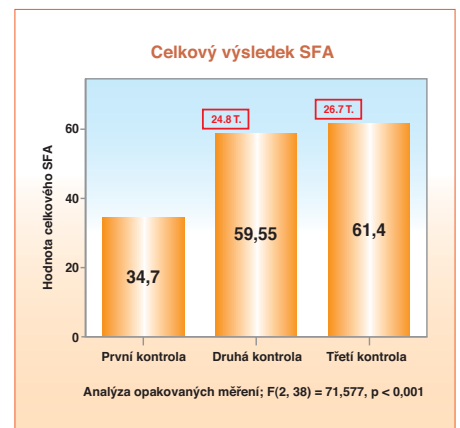
Graf 15



Graf 16



Graf 17



Graf 18

Využití přípravku MD-Shoulder a hyperbarické oxygenoterapie v postraumatické léčbě ramene

Autor: Posabella, G. – Klinická studie představená na II. Konferenci z traumatologie a forensní medicíny - 9. Kurz ortopedie, traumatologie a soudního lékařství, Nové směry v léčbě degenerativní a traumatické choroby horní končetiny. Salsomaggiore Terme (Itálie)(listopad 2011).

Sledovaná choroba: Bolest v klidu a během pohybu u sportovců po úrazu.

Výstupy:

Ověření zlepšení zdravotního stavu po ukončení léčby prostřednictvím vyplnění Shoulder Rating Questionnaire (SRQ)[min. hodnota 12 (nejhorší stav) – max. 75 (nejlepší stav)].

Kritéria zapojení/vyloučení: neurčena.

Zapojení pacienti: 18 (muži i ženy; průměrný věk 34 let), amatérští sportovci pěstující různé sporty.

Léčba: MD-Shoulder, 1 ampule aplikovaná prostřednictvím hyperbarického kyslíku dvakrát týdně po dobu pěti následujících týdnů (celkem 10 aplikací trvajících každá 30 minut).

Výsledky:

Průměrná hodnota výsledků SRQ se pohybuje od 42 ± 14,2 před zahájením léčby po 55 ± 11,0 po jejím ukončení.

Závěry autora:

- Statistická analýza vzorku dokládá statisticky významný rozdíl mezi daty získanými před zahájením léčby a daty získanými po jejím ukončení.
- Došlo ke zmírnění bolesti v klidu a během pohybu a ke zlepšení funkčního omezení ramene.

Páteřní klouby



Účinnost integrativní medicíny v léčbě bolestí páteře: observační studie

Autoři: Zocco, R., Criscuolo, S., Lorenzetti, N., Senesi, M. – Klinická studie představená na V European Congress for Integrative Medicine. The Future of Comprehensive Patient Care – ECIM 2012, Florencie (září 2012). Práce byla publikována v PRM 2012/1 (abstract).

Výzkumná střediska: Ambulance integrované medicíny pro léčbu bolesti v Sieně; U.O. Rehabilitace a funkční rehabilitace.

Sledované choroby: Choroby páteře – onemocnění meziobratlových kloubů: lumbální 92 %; dorsální 68%; sakrální 39% (lumbální + dorsální 37 %; dorsální + sakrální 13%). Problémy trvající min. 6 měsíců a neodpovídající na rehabilitaci a farmakologickou léčbu.

Zapojení pacienti: 60 (19 mužů, 41 žen; věk mezi 19-70 lety, průměrný věk 45,08 ± 13,52 let).

Léčba: akupunktura + GUNA zdravotnické prostředky určené pro různé segmenty páteře: jednou týdně po dobu deseti následujících týdnů; manipulativní terapie podle Maigneho po dobu tří následujících týdnů.

Výsledky a závěry autorů:

Dobré výsledky dosažené prostřednictvím manipulativní terapie podle Maigneho se projevují krátkodobě, zatímco příznivý vliv akupunkturální terapie společně s GUNA zdravotnickými prostředky je dlouhodobý.

MD-Lumbar, MD-Muscle a MD-Neural v lokální léčbě bolesti zad

Autoři: Pavelka, K., Svobodová, R., Jarošová, H. – Klinická studie představená na 26. Kongresu biologické medicíny, Milán (květen 2012). Práce byla publikována v La Medicina Biologica 2012/4 (Sborník příspěvků z kongresu); 13-17, a v PRM/2012; 3-6.

Výzkumné středisko: Revmatologická klinika, 1. LF UK v Praze (Česká republika).

Sledovaná choroba: Akutní bolest zad.

Výstupy:

- srovnání rozdílů intenzity bolesti dvou skupin pacientů mezi výchozím skóre a hodnotami při poslední kontrole.
- zlepšení funkčnosti zad měřené podle Oswetry Low Back Pain Questionnaire;
- srovnání s aplikací léků naléhavé potřeby;
- posouzení snášenlivosti.

Zapojení pacienti a léčba: Skupina A: 36 pacientů = MD-Lumbar, 1 ampule + MD-Muscle, 1 ampule + MD-Neural, 1 ampule aplikované do předem stanovených osmi bodů subkutánně; skupina B = 12 pacientů = mezokain 1% (4 ml aplikované do týž osmi předem stanovených bodů) subkutánně.

Výsledky:

- 1) Bolest v klidu:
 - - Skupina A: VAS z 59,6 ± 16,9 na 28,1 ± 24,1.
 - - Skupina B: VAS z 57,3 ± 16,4 na 25,1 ± 26,9.
- 2) Bolest během pohybu:
 - - Skupina A: VAS ze 70,1 ± 13 na 36,6 ± 23,5.
 - - Skupina B: VAS ze 70,8 ± 11,5 na 31,9 ± 26,8.
- 3) Spotřeba paracetamolu v průběhu klinické studie (celkový počet tablet):

- Skupina A = 14,4;
- Skupina B = 20,4.

Závěry autorů:

- Přípravky MD-Lumbar + MD-Muscle + MD-Neural jsou účinné v léčbě akutní bolesti zad.
- Lidský organismus přípravky MD-Lumbar + MD-Muscle + MD-Neural dobře toleruje.
- Kolagenní zdravotnické prostředky představují inovativní, účinnou a bezpečnou volbu v léčbě akutní bolesti zad.

Závěrečné úvahy

Z analýzy 10 klinických studií stručně popsaných v tomto pojednání (představují všechny experimenty provedené v období 2010-2012 s kolagenními zdravotnickými prostředky (Guna Laboratori – Milán), použitými v lokální léčbě revmatických onemocnění kloubů), které byly vícekrát představeny na národních a mezinárodních vědeckých lékařských konferencích (všech deset), je možné odvodit několik obecných a konkrétnějších závěrů. Z těchto závěrů vyplývá, že kolagenní zdravotnické prostředky představují inovativní a kvalitní lokální léčbu zkoumaných onemocnění. Stručný souhrn výsledků všech klinických studií podáváme v následujících deseti bodech.

1. **Vysoké procento subjektivní klinické odpovědi (průměrné hodnocení vynikající + dobré u 75 % pacientů; stejné průměrné hodnocení pochází od lékařů).**
2. **Vysoké procento objektivní klinické odpovědi na léčbu, vymezené prostřednictvím testů, škál a indexů, široce využívaných v mezinárodní základní vědecké lékařské literatuře: VAS, WOMAC, algofunkční Lequesnův index, Likertova škála, SRQ, SFA, Oswerty Low Back Pain Questionnaire, v některých případech byla použito vyšetření ultrazvukem.**

3. Blahodárný účinek léčby pokračoval i dlouhou dobu po provedení poslední injekční aplikace, jak ukazuje vyhodnocení prostřednictvím ultrazvuku v případech, kdy k němu autor/autoři přistoupili.
4. Ani v jednom případě nebyly registrovány nežádoucí vedlejší účinky (bezpečnost přípravků je velmi vysoká).
5. Nikdy či velmi zřídka bylo během klinických testů nutné přistoupit k terapii analgetiky a k protizánětlivé léčbě.
6. U testovaných injekčních kolagenních zdravotnických prostředků se podařilo v porovnání s konvenčními léky s prokázáním účinkem (paracetamol, me-

- zokain, NSA) či s rehabilitační terapií podařilo prokázat stejnou či dokonce vyšší terapeutickou účinnost. Tento závěr platí jak pro méně závažné choroby jako je gonartróza I. a II. stupně podle Kellgrena a Lawrence a onemocnění meziobratlových kloubů, tak i pro závažnější onemocnění jako je vážná gonartróza (IV. stupeň podle Kellgrena a Lawrence) a koxartróza neodpovídající na léčbu viskosuplementací kyselou hyaluronovou a jejími deriváty.
7. Kolagenní zdravotnické prostředky jsou účinné také v akutních fázích onemocnění.
8. Kolagenní zdravotnické prostředky jsou účinné rovněž v léčbě starších

pacientů (průměrný věk u chronických onemocnění je cca 70-75 let).

9. Použitelnost a snadnost aplikace. Kolagenní zdravotnické prostředky byly aplikovány samostatně či – mnohem častěji – ve vzájemných kombinacích (nejčastěji dva přípravky v jedné injekční aplikaci) následujícími způsoby: periartikulárně (2 případy z 10); periartikulárně + intraartikulárně (1 případ z 10); intraartikulárně (3 případy z 10); subkutánně (2 případy z 10); perkutánně (2 případy z 10).
10. Ukázala se možnost integrovat lokální injekční léčbu kolagenními zdravotnickými přípravky s rehabilitačními procedurami.

Literatura

Barton L., Bird H. – Improving pain by the stabilization of hyperlax joint. *J Orthop. Rheumatol.*, **1996**; 9:46-51.

– Beighton P. et Al. – Articular mobility in an African population. *Ann.Rheum Dis*, **1973**; 32; 413-8.

– Bellamy et Al. – Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee (review). *The Cochrane Library*, **2008**, Issue 1.

– Bird H.A. – Joint hypermobility in children. *Rheumatology* **2005**; 44: 703-4. **Editorial**.

– Birk. D.E. et Al. – Collagen fibrillogenesis *in situ*: fibril segments undergo post-depositional modification resulting in linear and lateral growth during matrix development. *Dev. Dyn.* 202, 202, 229-245; **1995**.

– Canty E.G. – Coalignment of plasma membrane channels and protrusions specifies the parallelism of tendon. *J. Cell. Biol.* 165, 553-563; **2004**.

– Cheng J. et Al. – Joint laxity in children. *J. Pediatr. Orthop.*, **1993**; 11: 752-6.

– Conrozier T., Chevalier X. – Long-term experience with hylan GF-20 in the treatment of Knee Osteoarthritis. *Expert Opin Pharmacother*, **2008** Jul 9(10): 1797-804.

– Di Domenico F. et Al. – Physical and rehabilitative approaches in osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, **2004**; 62-69.

– Donayre R., Huanaco M. – Arthrocalasis (articular laxity) in orthopedic pathology. *Ann. Chir. Infant*, **1966** Dec; 7(4):339-48. (articolo in francese).

– Elder C. et Al. – A cyclooxygenase-2 inhibit impairs ligament healing in the rat. *American Journal of Sports Medicine*. **2001**; 29: 801-810.

– Fournier P. et Al. – Sports injuries and NSAID. *Rev Med Suisse*. **2008**; 6:1702-1705.

– Frank C. et Al. – Optimization of the biology of soft tissue repair. *Journal of Science and Medicine in Sport*. **1999**; 2(3). 190-210.

– Frank C. – Ligament structure, physiology and function. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interaction*. **2004**; 4(2):199-201.

– Hauser R.A., Dolan E.E. – Ligament Injury and Healing: An Overview of Current Clinical Concepts. *Journal of Pro-*

lotherapy, Vol.3, Issue 4. Dec. **2011**; 836-846.

– Heine H. – *Manuale di Medicina Biologica. Regolazione di base e matrice extra-cellulare.* Guna Ed., Milano; **2009**, p.68.

– Hsu S. et Al. – Functional tissue engineering of ligament healing. *Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy & Technology*. **2010**, 2:2-10.

– Jepsen K.J. et Al. – A syndrome of joint laxity and impaired tendon integrity in lumican- and fibromodulin-deficient mice. *J. Biol.Chem.* 277, 35532- 35540; **2002**.

– Jordan K.M. et Al. – *Ann. Rheum Dis*, **2003**; 62:1145-55.

– Jozsa L, Kannaus P. – Human tendons: Anatomy, Physiology and Pathology. *Human Kinetics: Champaign, IL*, **1997**.

– Lin T. et Al. – Biomechanics of tendon injury and repair. *Journal of Biomechanics*, 37(6): 865-877, **2004**.

– Liu S. et Al. – Collagen in tendon, ligament, and bone healing: A current review. *Clinical Orthopedics and Related Research*. **1995**; 318: 265-278.

– Maeda S., Sawai T., Uzuki M. et Al. – Determination of interstitial collagenase (MMP-1) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, **1995** Dec; 54(12):970-5.

– Mannaioni A. et Al. – Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population based study Dicomano-Italy. *Ann Rheum Dis* **2003**; 62:576-578.

– Milani L. – Un nuovo e raffinato trattamento iniettivo delle patologie algiche dell'Apparato locomotore. Le proprietà *bio-scaffold* del collagene e suo utilizzo clinico. *La Med. Biol.*, **2010**/3; 3-15.

– Paoloni J. et Al. – Non-steroidal anti-inflammatory drugs in sports medicine: guidelines for practical but sensible use. *British Journal of Sports Medicine*. **2009**; 43:863-865.

– Paschkewitz R.E. et Al. – Generalized ligament laxity associated with isolated proximal tibiofibular joint dislocation. *European Journal of Orthopedic Surgery & Traumatology*. Sept **2006**, Vol 16, Issue 3; 273-276.

– Pendleton A., Arden N., Dougados M. et Al. – EULAR recommendations for the management of Knee osteoarthritis: report (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*, **2000** Dec; 59(12):936-44.

– Philippon M. J., Shenker B.S. – Athletic Hip Injuries and Capsular Laxity. *Doi: 10.1053/j.oto*. **2005**.07.001.

– Provenzano P.P. et Al. – Microstructural morphology in the transition region between scar and intact residual segments of a healing rat medial collateral ligament. *Connect. Tissue Res.* 42, 123-133; **2001**.

– Provenzano P.P., Vanderby Jr. R. – Collagen fibril morphology and organization: implication for force transmission in ligament and tendon. *Matrix Biology* **25** (2006) 71-84.

– Rotes-Querol J. – Articular laxity considered as factor of changes of the Locomotor Apparatus. *Revue du Rhumatisme et des Maladies Osteo-Articulaires*; **1957**, 24 (7-8): 535-539.

– Shrive N. et Al. – Soft-tissue "flaws" are associated with material properties of the healing rabbit medial collateral ligament. *Journal of Orthopaedic Research*. **1995**, 13. 923-929.

– Shultz S.J. – Sex differences in knee joint laxity change across the menstrual cycle. *J Sports Med Phys Fitness*, **2005** Dec., 45(4); 594-603.

– Simpson M. – Benign Joint Hypermobility Syndrome. *Evaluation, Diagnosis and Management.* J. Am Osteopath Assoc. Sept 1, **2006**. Vol 106 n°9, 531-536.

– Tenefee S. – Congenital articular laxity and its clinical importance. *Chir Organ Mov*, **1960**; 49: 101-7.

– Vereeke et Al. – Soft-tissue physiology and repair. In: Vaccaro A., ed. *Orthopedics Knowledge Update 8.* Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; **2005**: 15-27.

– Walker J. – Generalized joint laxity in Igloodik Eskimos and in Island Lake Amerindians. *Human biology* **1975**; 47: 263-75.

– Warden S. – Cyclo-oxygenase-2 inhibitors: beneficial or detrimental for athletes with acute musculoskeletal injuries? *Sports Medicine*. **2005**; 35:271- 283.

– Warden S. et Al. – Low-intensity pulsed ultrasound accelerates and a nonsteroid anti-inflammatory drug delays knee ligament healing. *American Journal of Sports Medicine*. **2006**; 34: 1094-1102.

– Ziltener J. et Al. – Non-steroidal anti-inflammatory drugs for athletes: an update. *Annals of Physical Medicine and Rehabilitation* **2010**; 53: 278-282.