



Možnosti šetrné léčby bolesti pohybového aparátu

Souhrn:

K bolestem pohybového aparátu bývá přidružena celá řada jiných zdravotních problémů doprovázených bohatou polypragmázií. Většinou se jedná o pacienty s revmatickými nemocemi, kteří trpí chronickými bolestmi zánětlivého původu. Lékařská věda sice v posledních pětadvaceti letech podstatně pokročila jak ve výzkumu patogenese, tak ve farmakoterapii léčby bolesti pohybového aparátu, přesto je třeba neustále hledat postupy, které jsou účinné a zároveň vysoce bezpečné. V poslední době se v praxi lékařů prosazuje - vedle stávajících terapeutických postupů - inovativní přístup založený na injekčním podání kolagenu, přičemž podáním tohoto biomateriálu do specifických míst se nejen umístí kolagen tam, kde je ho nedostatek, ale výrazně se zlepší i jeho profil a mikrostruktura. Zásadním benefitem daného přístupu je léčba bolesti pohybového aparátu bez rizika lékových interakcí, bez významných nežádoucích účinků a bez alergických reakcí (nebyly zaznamenány žádné alergické reakce ani u polyalergických jedinců). Výhodou kombinované léčby NSA s kolagenem je následně možné snížení spotřeby analgetik, čímž se snižuje zatížení organismu nežádoucími účinky.

Klíčová slova: farmakoterapie, injekční podání kolagenu

Úvod

Jednou z nejdůležitějších příčin bolesti pohybového aparátu je ochablost vnitřních a vnějších stabilizačních kloubních systémů. Příčinou mohou být úrazy, pooperační stavy, špatné držení těla, fyziologické degenerativní změny či revmatologické choroby. Ochablé podpůrné systémy vyvolávají například kloubní hypermobilitu, především v nefyziologickém směru a úhlech, při níž dojde z jedné strany k předčasnému opotřebení a následně pak i k opotřebení podpůrných systémů, což působí na progresivní degeneraci chrupavky. Ochablé nebo hypermobilní prvky kloubní podpěry způsobují stimulaci lokálních receptorů bolesti, tenzi a nadměrné vypětí. Jejich zpevnění není pouze otázkou regenerační, ale také řešením antalgickým.

I když medicína pokročila jak ve výzkumu patogenese, tak v léčbě například revmatických chorob,^{2,3,9,10,11,19,20} musí léčba bolestí pohybového aparátu reflektovat možné nežádoucí účinky či lékové interakce. Bohužel, nežádoucí účinky antirevmatik jsou relativně časté a mnohdy velmi závažné, jejich klinickým projevům se proto věnuje zvýšená pozornost v domácí i zahraniční literatuře.⁹

V poslední době se v praxi lékařů prosazuje - vedle stávajících postupů léčby - inovativní přístup léčby bolesti pohybového aparátu založený na injekčním podání kolagenu, přičemž podáním tohoto biomateriálu do specifických míst se nejen umístí kolagen tam, kde je ho nedostatek, ale výrazně se zlepší i jeho profil a mikrostruktura.^{1,4,5,6,7,8,15,16} Výsledkem je velmi dobrý účinek ve smyslu analgetického, protizánětlivého efektu a funkčního zlepšení^{2,4,5,6,7,8,15,16,17} Mechanický podklad, dodaný zvnějšku in loco kolagenem, tak představuje efektivní přirozenou oporu (bio-scaffold) a svým regeneračním účinkem půso-

bí i analgeticky. Kolagen podaný injekčně tedy nejenže zlepšuje kloubní mobilitu, ale přispívá i k uvolnění a fyziologické funkci svalstva v dané oblasti. Odstraňuje tak příčinu bolesti a přispívá k jejímu vymizení. Kolagen je základní stavební jednotkou pojivových tkání kloubních systémů, a proto jeho mikrosuplementace zlepšuje profil kolagenového vlákna. Kolagen tedy reprezentuje účinek strukturální, tj. chrání a posiluje kloubní pouzdro, vazy, šlachy, a proto zpevňuje ochablé a hypermobilní kloubní systémy.

Skupiny léčiv užívaných v ortopedii a revmatologii k terapii bolesti a limity jejich použití

K léčbě bolesti pohybového aparátu se v ortopedii a revmatologii užívá několik skupin léčiv. Jejich použití je limitováno kontraindikacemi, nežádoucími účinky a interakcemi těchto látek.^{3,10,11,18,19,20}

Analgetika

Analgetika jsou základem léčby bolesti pohybového aparátu. Nejčastěji se jedná o zánětlivou bolest nociceptivní, ale v některých případech i s neuropatickou složkou.¹¹ Mezi neopioidní analgetika patří analgetika-antipyretika, např. paracetamol (pozor u pacientů s prokázanými hepatopatiemi, maximální dávka 4g/den) a nesteroidní antirevmatika.^{9,10,11,20} Paracetamol je lékem první volby při léčbě bolesti zad a osteoartrózy. Pro léčbu bolesti je



Obr. 1: Trojitá šroubovice (tři řetězce α) tropokolagenu, základní jednotka zralého kolagenu. Molekula je stabilizována v řetězci a přítomností hydroxylových aminokyselin, jejichž vzájemné vazby H+ jim dodávají robustnost a pevnost.

možné zvýšit analgetický účinek paracetamolu slabšími opioidy (kodeinem, tramadolem).¹¹ Opioidy jsou užívány k léčbě chronické bolesti ve II. a III. stupni žebříčku WHO.¹¹

Klasická systémová nesteroidní antirevmatika (NSA)

Do této skupiny zařazujeme salicyláty,^{8,9,10,11} dále tzv. neselektivní inhibitory cyklooxygenázy - deriváty kyseliny propionové (ibuprofenum, ketoprofenum), kyseliny fenylctové (diclofenacum) a preferenční inhibitory cyklooxygenázy 2 - např. derivát sulfonanilidů nimesulid. Mezi nejčastější nežádoucí účinky NSA patří gastrointestinální toxicita (ulcerace, krvácení z horní části gastrointestinálního traktu, perforace nebo obstrukce) a renální toxicita (projevuje se retencí natria a kalía, intersticiální nefritidou, papilární nekrozou). Bez významu není ani hepatotoxicita NSA (u nimesulidu nebyla potvrzena), dále kardiovaskulární, dermatologická a hematologická toxicita.^{9, 11, 18, 19} Kožní reakce většinou mizí po vysazení léku. Není zanedbatelné, že NSA mohou ovlivnit krevní tlak

trojintestinálním bezpečnostním profilem. Mají menší počet endoskopicky zjištěných lézí i nižší počet závažných komplikací. Jsou doporučovány pacientům s vyšším stupněm rizika vzniku NSA indukované gastrotrópie.¹¹

Dle prohlášení SÚKL je však užívání koxibů spojeno s rizikem vzniku gastrointestinálních nežádoucích účinků, závislým na podané dávce. Relativní riziko je v porovnání s konvenčními NSA jako skupinou nižší, avšak významná a konzistentní výhoda koxibů z pohledu gastrointestinálních nežádoucích účinků nebyla prokázána. Proto se doporučuje zvýšená opatrnost u pacientů z rizikových skupin (starší pacienti, konkomitantní užívání dalších NSA nebo onemocnění gastrointestinálního traktu v anamnéze). Pro všechny koxiby se riziko vzniku gastrointestinálních nežádoucích účinků zvyšuje, jestliže jsou podávány současně s kyselinou acetylsalicylovou (a to i v malé dávce), v porovnání se samotnými koxiby.

Rozdíly mezi antiagregační aktivitou starších NSA a koxibů mohou být klinicky důležité pro pacienty s rizikem tromboembolických komplikací. Data z klinických studií ukazují na trend zvýšeného rizika infarktu myokardu pro celecoxib v porovnání s diklofenakem a naproxenem či pro rofekoxib (byl stažen z trhu v r. 2004) v porovnání s naproxenem. Pro nedostatek dat není možné vyloučit zvýšené kardiovaskulární riziko také u etorikoxibu, valdekokoxibu a parekokoxibu.

Velmi vzácně mohou koxiby způsobovat závažné kožní reakce, jako jsou toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom nebo erythema exsudativum multiforme. Pacienti s anamnézou hypersenzitivní reakce na sulfonamidy mají zvýšené riziko vzniku kožních reakcí při užívání koxibů se sulfonamidovou strukturou (celecoxib, valdekokoxib, parekokoxib).

Všechny koxiby jsou kontraindikovány u nemocných s kardiovaskulárním nebo cerebrovaskulárním onemocněním, nevhodné je jejich podávání i u nemocných s více rizikovými faktory aterosklerózy (zejména hypertenzí, hyperlipidemií, diabetem mellitem, kouřením). Méně jasná je situace u mladých zdravých osob s nízkým rizikem.

Další léčiva užívaná u léčby bolesti pohybového aparátu - přehled

Další skupiny léčiv užívaných v ortopedii a v revmatologii působí různými mechanismy na patogenetický proces. Bolest neovlivňují přímo, ale prostřednictvím svého vlivu na patogenезi například revmatických chorob. Uvádíme je proto pouze v přehledu.

DMARDs - chorobu modifikující léky revmatoidní artritidy.^{10, 11, 18, 19} Tvoří hlavní arzenál léčby revmatoidní artritidy. Do této skupiny patří antimalarika chlorochin a hydroxychlorochin,¹¹ sloučeniny zlata,^{9, 18, 19} sulfasalazin,^{9, 10, 11, 12} methotrexát,^{9, 10, 11, 12} azathioprin,^{10, 11, 12} cyklofosfamid.^{10, 11, 12} Novou lékovou skupinu představují tzv. biologická léčiva.^{11, 13, 14} Využívají se zejména monoklonální protilátky proti klíčovým prozánětlivým cytokinům

ve smyslu jeho zvýšení. Nízké dávky NSA se používají u osteoartrózy jen po omezenou dobu při přítomnosti zánětu, jsou lékem druhé volby u bolesti zad. Efekt NSA u revmatoidní artritidy je pouze symptomatický, NSA snižují bolestivost, zlepšují funkční schopnosti, celkovou kvalitu života, nezpomalují však rentgenovou progresi nemoci.¹¹ S opatrností by se měla podávat u hypertoniků, diabetiků na PAD z řady sulfonilurey a u warfarinizovaných pacientů.

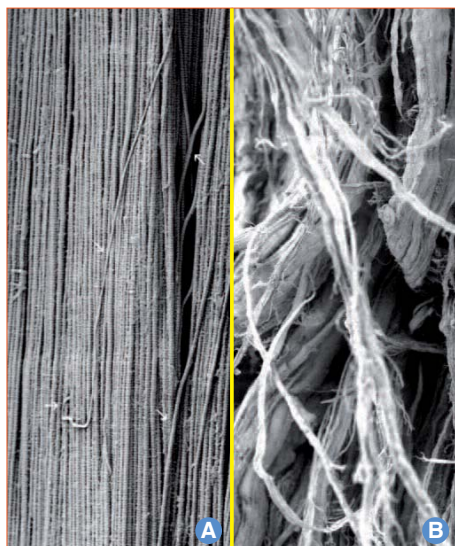
Koxiby

Tzv. selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 tvoří skupinu novějších nesteroidních antirevmatik s vylepšeným gas-



PharmDr.
Zdeněk Procházka,
MUDr. Pavel Kostíuk, CSc.,
PharmDr. Lucie Kotlářová
Edukafarm, Praha





Obr. 2

A – Integrita kolagenních vláken vazů dospěle krys

Fotografie pořízená elektronovým mikroskopem pochází z Provenzano P P, Vanderby R Jr. Collagen fibril morphology and organisation: Implication for force transmission in ligamen and tendon, Matrix Biology 2006;25:71-84.

B – Posttraumatická obnova vzoru kolagenních vláken.

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

nebo proti jejich receptorům. Patří sem infliximab^{9, 11, 14} etanercept^{9, 11, 14} a adalimumab.¹¹ Z bezpečnostních a ekonomických důvodů biologická léčba v této fázi podléhá zatím přísnému protokolu a je vyhrazena jen pro vybraná centra. V současné době Evropská léková agentura (EMA) zaměřila svoji pozornost na bezpečnost uvedené biologické farmakoterapie, neboť frekvence výskytu závažných nežádoucích účinků relativizuje prospěch této léčby, a to na úrovni benefit/risk.

Kortikosteroidy se užívají pro své protizánětlivé a imunosupresivní působení.^{9, 10, 12, 18, 19, 20} Celkově se podávají např. u systémového lupus erythematoses, polymyozitidy

a dermatomyozitidy.¹¹ Intraartikulární léčba kortikosteroidy se uplatňuje např. u osteoartrózy.^{9, 11, 12, 19, 20} I přes zmíněnou praxi je u kortikosteroidů velmi diskutabilní prospěch, neboť s ohledem na délku podávání mohou převážít rizika. Z celé řady nežádoucích účinků jsou nejvíce závažné účinky imunosupresivní (snížení rezistence vůči virovým a bakteriálním infekcím), snížení fibroblastických procesů (zpomalení hojení ran, atrofie podkoží a kůže), ovlivnění CNS (nespavost, deprese, cefalea, výkyvy nálady) a GIT (vředová choroba, střevní perforace).

Zatímco výše zmíněné farmakoterapeutické přístupy reprezentují léčbu podmíněnou výskytem mnohdy závažných nežádoucích účinků, šetrnou terapeutickou možností pro léčbu osteoartrózy představují **chondroprotektiva** (označované také zkratkou SYSADOA), např. chondroitin sulfát, glukosamin sulfát a kyselina hyaluronová.^{11, 12, 19} Tzv. viskosuplementace kyselinou hyaluronovou (nebo hylanem G-F 20), podávanou především do kolene, kyčle nebo ramene, je založena na doplňkové výživě kloubní chrupavky. Kyselina hyaluronová dodává viskozitu a elasticitu pouze kloubní chrupavce, nemá tedy účinek strukturální na pojivovou tkáň kloubního systému a není tedy schopna tento systém zpevnit. Viskosuplementace nahrazuje obvykle degradovanou kyselinu hyaluronovou v synoviální tekutině kloubů pacientů postižených osteoartrózou a posiluje tak kloubní chrupavku, která v kloubu funguje jako tlumič nárazu. Nicméně léčivé účinky kyseliny hyaluronové u osteoartrózy, respektive gonartrózy jsou považovány za doplňkové, jelikož klinická evidence je v této oblasti nejednoznačná. Například na základě názorů 21 expertů Evropské ligy proti revmatismu (EULAR) se použití kyseliny hyaluronové v léčbě gonartrózy umístilo až na 13. místě z 23 hodnocených způsobů léčby.

Aplikace růstových faktorů získaných z vlastní krevní plazmy odebrané pacientovi představuje alternativu ke kyselině hyaluronové. Dobrých výsledků lze dosáhnout zejména

u mladších pacientů a s menším postižením chrupavky. Nicméně tato metoda léčby je limitována přípravou ad hoc z biologického materiálu pacienta, nejasným mechanismem účinku a těžko obhajitelnou vysokou cenou, přičemž výsledný přípravek obsahuje účinné látky ve fyziologických, tj. velmi nízkých koncentracích.

Kolagenové MD injekce - šetrná možnost léčby bolesti pohybového aparátu

Pro pacienty s bolestivým onemocněním pohybového aparátu jsou léčiva obvykle užívána k léčbě, tj. analgetika a nesteroidní antirevmatika včetně koxibů, zatěžující nebo dokonce kontraindikovaná, a to z důvodů nežádoucích účinků či lékových interakcí. Pro tyto pacienty může představovat možnost volby injekční podání kolagenu.^{4, 5, 6, 7, 8, 15, 16} Kolagenové injekce obsahují kromě strukturálně působícího kolagenu (tělu vlastní látky) další pomocné látky přírodního původu. Cílem injekčně podaného kolagenu je znovu umístit kolagen tam, kde je ho nedostatek, a tím posílit, strukturovat a ochránit chrupavku, vazy, šlachy, kloubní pouzdra.^{6, 7} Konečný účinek kolagenu snižuje hypermobilitu bolestivého kloubu, která je častou příčinou vzniku bolestivých stavů.^{6, 7} U degenerativních stavů provázených fyziologickou down regulací metabolismu kolagenu (stárnutí) je možné pravidelným podáváním/mikrosuplementací kolagenu zpomalit progresi onemocnění (Obr. 2).

MD injekce se aplikují subkutánně, intradermálně, periartikulárně nebo intraartikulárně, a to do spouštěcích bodů (tzv. trigger pointů).^{6, 7} K indikacím patří například: artralgie velkých i drobných kloubů horních a dolních končetin,^{6, 7} rizartróza palce,^{6, 7} koxartróza,⁵ gonartróza,^{1, 2, 4, 8, 15, 16} bolesti zad degenerativního původu,^{6, 7} kořenová bolest v oblasti krční a hrudní páteře,^{6, 7} syndrom karpálního tunelu,^{6, 7} epikondylitidy,^{6, 7} neuralgie trigeminu,^{6, 7} syndrom bolestivého ramene,^{6, 7} bolest způsobená osteoporózou hrudní páteře.^{6, 7} Pro konkrétní

Terapeutické skupiny	Rizikové skupiny pacientů
Analgetika-antipyretika (paracetamol)	Např. nemocní s hepatopatiemi (akutní hepatitida, těžká jaterní insuficience), s hemolytickou anémií, pacienti užívající dlouhodobě kyselinu acetylsalicylovou (riziko nefropatie)
Klasická NSA	Např. hypertonici, diabetici, pacienti s akutní vředovou chorobou GIT, senioři, pacienti reagující alergicky i na jiné léky, s poruchami krevní srážlivosti (lcave u warfarinizovaných pacientů), alkoholici, pacienti užívající lithium, antidepresiva ze skupiny SSRI, kortikosteroidy; astmatici.
Koxiby	Např. pacienti s kardiovaskulárním onemocněním, pacienti přecitlivělí na sulfonamidy, s peptickým vředem, těhotné a ženy, které chtějí otěhotnět, pacienti se zánětlivým střevním onemocněním, s městnavým srdečním selháním (NYHA II-IV),
MD injekce	Nejsou známy

Tab. 1 Příklady faktorů omezujících použití některých lékových skupin k terapii bolesti v ortopedii a v revmatologii a příslušných rizikových skupin pacientů. Výčet všech kontraindikací, nežádoucích účinků a lékových interakcí jednotlivých konkrétních léčiv viz databáze AISLP.

indikace jsou určeny konkrétní kolagenové injekce (např. gonartróza MD-Knee, koxartróza MD-Hip, syndrom zmrzlého ramene MD-Shoulder, lumbalgie MD-Lumbar, svalová bolest MD-Muscle, neuropatická bolest MD-Neural). Kolagenové injekce se podávají samostatně nebo se s výhodou kombinují s dalšími léčivy, v případě předpokládané synergie v mechanismu působení.^{6,7} Příkladem je současně podávání s viskosuplementací (kyselinou hyaluronovou - HA), kde se docílí synergického účinku na úrovni lubrikace kloubní chrupavky v kombinaci se strukturálním posílením kloubu prostřednictvím kolagenové mikrosuplementace. Zásadním benefitem daného terapeutického přístupu je léčba bolesti bez rizika lékových interakcí (kolagen nezasahuje do farmakokinetiky ostatních léčiv, např. warfarinu), bez významných nežádoucích účinků (kolagen je tělu vlastní látka dodávaná v mikrosuplementační dávce), bez alergických reakcí (nebyly zaznamenány žádné alergické reakce ani u polyalergických jedinců). Výhodou kombinované léčby NSA s kolagenem je následné možné snížení spotřeby analgetik, čímž se snižuje zatížení organismu nežádoucími účinky výše uvedenými u jednotlivých skupin.^{6,7} Tuto skutečnost potvrdila také nedávno skončená postregistrační, jednoduše zaslepená klinická studie v Revmatologickém ústavu v Praze, realizovaná na souboru 97 probandů s indikací „low back pain“, jimž byly aplikovány MD přípravky nebo trimekain. Pro dosažení dlouhodobé a v obou skupinách srovnatelné úlevy od bolesti zad bylo ve skupině s trimekainem spotřebováno dvojnásobné množství záchranné medikace (paracetamolu), oproti skupině s kolagenovými MD injekcemi.

Závěr

Léčba bolesti pohybového aparátu je mnohdy svízelná a dlouhodobá, proto by profil podávaného léčiva měl vyhovovat nejen z hlediska účinnosti, ale i vysoké bezpečnosti léčby. Do ortopedické a revmatologické praxe vstupují často pacienti polymorbidní a s polypragmázií, u nichž je nutno zohledňovat nejen samotný zdravotní stav, ale i riziko lékových interakcí a možné další nežádoucí účinky. Léčiva užívaná běžně k léčbě bolesti (analgetika, nesteroidní antirevmatika, kortikosteroidy) jsou účinná, mají však své závažné nežádoucí účinky, a proto jejich dlouhodobé podávání je pro pacienta zatěžující, resp. kontraindikované. Proto by se měla vždy preferovat léčba šetrná, která nevykazuje závažné nežádoucí účinky ani riziko lékových interakcí, a to dodáním tělu vlastních látek, jež přispívají k fyziologické regeneraci opěrného aparátu a k ústupu bolestí. Takovou možnost představují kolagenové injekce,^{4,5,6,7,8,15,16} které lze použít u bolestí pohybového aparátu samostatně nebo v kombinaci s analgetickou léčbou. Poměr přínosu a rizika léčby je významně posunut u kolagenových injekcí ve prospěch přínosu, na rozdíl od nesteroidních analgetik (riziko gastropatií), popřípadě opioidní léčby (obstipace, útlum dechového centra) či kortikosteroidů (imunosuprese, vředová choroba, zpomalení hojení ran). Své opodstatnění má již zmíněná kombinovaná léčba analgetik a kolagenových injekcí, která vede ke snížení nutných podávaných dávek analgetik, a tím i ke snížení nežádoucích účinků používaných analgetik. Toto je velmi podstatné hledisko terapie například u seniorů.

Poděkování za použití podkladů

Prof. MUDr. Leonello Milani, Neurologická klinika A.I.O.T., Milán, prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA, Klinika dětské a dospělé ortopedie a traumatologie 2. LF UK a FN Motol, Praha, prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., prim. MUDr. Hana Jarošová, Revmatologický ústav, Praha, MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Ústav farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

převzato z *Ortopedie* 4/2013

inzerce

pečuje o Vaše KLOUBY

Čistý krystalický kolagen na klouby, vaziva a kůži COLAFIT S VITAMÍNEM C

Kolagen je přirozenou součástí kloubní chrupavky, vazivových tkání, kloubních pouzder, kostí, kůže, zubů a nehtů.



K zakoupení v lékárně
nebo na www.dacom.cz



LITERATURA

- Crowley DC. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci* 2009;6:312-321.
- Furuzawa-Carballeda J. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. II. In vivo study. *European Journal of Clinical Investigation* 2009;39:598-606.
- Hynie S. *Základy farmakologie*. Praha: Triton; 1999.
- Mariconti P. Příznivé výsledky kolagenických přípravků Guna medical devices v léčbě bolesti kolenního kloubu. 8. seminář ortopedie, traumatologie a soudního lékařství v rámci 1. konference klinické a soudní traumatologie, 5.-6. listopadu 2010, Salsomaggiore Terme, Parma, Itálie.
- Migliore A, Massafra U, Bizz E, et al. Intraartikulární podávání MD-HIP u 7 pacientů se symptomatickou osteoartrózou kyčelního kloubu, kteří neodpovídali na viskosuplementaci. Šestiměsíční kohortová studie. *UOS revmatologie, Nemocnice „S. Pietro-FBF“, radiologické oddělení, Nemocnice „S. Pietro-FBF“*, International Symposium Intra Articular Treatment, Rim 6.-8. října 2011.
- Milani L. A new and refined injectable Treatment for Musculoskeletal disorders – bioscaffold properties of Collagen and its clinical use. *Physiol Reg Med* 2010;1:3-15.
- Milani L. Un nuovo e raffinato trattamento iniettivo delle patologie algiche dell'Apparato locomotore. Le proprietà bio-scaffold del collagen e suo utilizzo clinico. *La Med Biol* 2010;3:3-15.
- Nestorova R, Rashkov R, Reshkova V. Efficacy of Guna MDs in Gonarthrosis X-ray stage 3 and 4. *Clinic of Rheumatology, Medical University of Sofia and Medical center "St. Irina"*.
- Perlik F. Zvláštnosti farmakoterapie revmatických chorob ve stáří. *Postgraduální medicína* 2004;6:107-112.
- Pavelka K, Rovenský J, et al. *Klinická revmatologie*. Praha: Galén; 2003.
- Pavelka K, et al. *Farmakoterapie revmatických onemocnění*. Praha: Grada; 2005.
- Pavelka K, et al. *Pokroky v revmatologii*. Praha: Alter; 1996.
- Pavelka K, Štolfa J, Vencovský J. Doplněk standardních léčebných postupů u ankylozující spondylitidy. *Čes Revmatol* 2004;1:20-30.
- Pavelka K, Vencovský J, Tegzová D. TNF blokujič léčba u revmatoidní artritidy a dalších revmatických onemocnění. *Postgraduální medicína* 2004;6:8-39.
- Posabella G. Terapia della contropatia femoro-rotulea con MD-Knee + Zell T veicolati con propulsione di O2 vs. Nimesulide + condroitinsolfato. *La Medicina Biologica* 2011;3:3-11.
- Rashkov R, Nestorova R, Reshkova V. Efficacy and safety of collagen injection GUNA MDs in osteoarthritis treatment of knee. *Clinic of Rheumatology, Medical University of Sofia and Medical center "St. Irina"*.
- Stone KR, Steadman JR, Rodkey WG, et al. Regeneration of meniscal cartilage with use of a collagen scaffold. Analysis of preliminary data. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:1770-1777.
- Trnavský K. Objasnění pojmu a definice antirevmatik. In: Trnavský K, Vykydal M. *Farmakoterapie revmatických chorob*. Praha: Avicenum; 1977.
- Trnavský K. Příručka farmakoterapie revmatických chorob. Praha: Grada Avicenum; 1994.
- Wagner E. Arzneimittel bei Rheumaschmerzen. *Österreichische Apotheker Zeitung* 2010;64:1352-1354.