Regulacja wewnątrzstawowego stanu zapalnego jako istotny element kompleksowego leczenia zachowawczego choroby zwyrodnieniowej stawów

Prof. nadzw. dr hab. Wiesław Tomaszewski, Wyższa Szkoła Fizjoterapii z siedzibą we Wrocławiu, Wyższa Szkoła Biznesu i Nauk o Zdrowiu w Łodzi

Epidemiologia ChZS

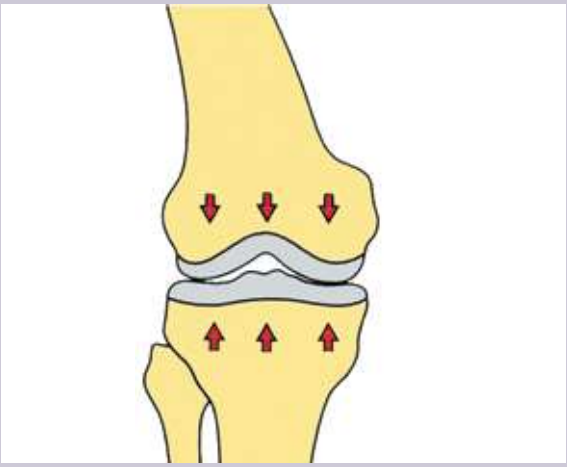
Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS) została opisana dopiero na początku XX wieku. Pierwszy opis choroby podał w 1907 r. Archibald Garrod. Szacuje się, że w Polsce na chorobę zwyrodnieniową stawów cierpi około 2 miliony osób, choć niektóre dane mówią o 17% społeczeństwa. ChZS należy do grupy 10 chorób powodujących ciężkie kalectwo na świecie, jest też najczęstszą przyczyną orzekania o inwalidztwie. Uważa się, że choroba dotyczy 25-30% osób w wieku 45-64 lat, 60% starszych niż 65 lat i więcej niż 80% osób w wieku powyżej 75 lat. Objawy spowodowane przez te zmiany występują u około 18% kobiet i 10% mężczyzn. Spośród tych chorych u około 80% dochodzi do znacznego bólu i ograniczenia ruchomości stawów, a u 25% do kalectwa. Częstość występowania ChZS wzrasta z wiekiem.

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest powszechnym, społecznie i biologicznie istotnym problemem, u którego podstaw leży uszkodzenie chrząstki stawowej różnego stopnia. Praktycznie, wobec braku możliwości pełnego odtworzenia chrząstki stawowej do postaci fizjologicznej, istotne jest podjęcie prób terapii mającej na celu zaprzestanie jej dalszego niszczenia. Można to osiągnąć, wykorzystując wiele metod i środków, które mogą dotyczyć elementów biomechanicznych, humoralnych, komórkowych, tkankowych, tribologicznych, substytucyjnych oraz regeneracyjnych. Należy w tym miejscu podkreślić, że warunkiem zastosowania różnych technik ochrony chrząstki stawowej jest widoczna szpara stawowa w obrazie RTG wykonywanym przy obciążeniu stawów, a nie domniemany stopień uszkodzenia chrząstki. Brak uwidocznienia szpary stawowej w obrazie RTG potwierdza w praktyce całkowite zniszczenie chrząstki i, co jest tego następstwem, brak jamy stawowej. Stosowanie leczenia farmakologicznego (doustnego, przezskórnego lub dostawowego) na tym etapie choroby staje się bezcelowe, a jedynym sposobem leczenia jest alloplastyka stawu (niekiedy wykonuje się także chirurgiczne usztywnienie stawu).

W badaniach radiologicznych zmiany typu zwyrodnieniowego w stawach kolanowych stwierdza się u 19-28% osób > 45. r.ż. i ok. 37% > 60. r.ż. W stawach biodrowych radiologiczne zmiany zwyrodnieniowe obserwuje się u ok. 27% osób > 45. r.ż., a w stawach rąk u ok. 27% osób > 25. r.ż. Kliniczne cechy choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych stwierdza się u 7-17% osób po 45. r.ż., stawów biodrowych u ok. 9% osób po 45. r.ż., a stawów rąk u ok. 7% po 25. r.ż. (dane dotyczące populacji północnoamerykańskiej). U kobiet częściej niż u mężczyzn ChZS dotyczy kolan i rąk, szczególnie po 50. r.ż. Zmiany zwyrodnieniowe częściej lokalizują się w stawach kolanowych, biodrowych, kręgosłupa i drobnych stawach rąk niż w stawach łokciowych, skokowych i nadgarstkowych. Może to wynikać z różnic dotyczących budowy anatomicznej i biomechaniki stawów. Ze względu na częstość występowania i ograniczenie zdolności lokomocyjnych i manualnych ChZS jest bardzo poważnym i coraz powszechniejszym problemem społecznym, a także ekonomicznym.

Ryc. 1

Równomierny rozkład obciążeń w prawidłowym stawie



Patomechanizm powstawania zmian zwyrodnieniowych prowadzących do uszkodzenia powierzchni stawowych nie jest w pełni poznany. Rozwój technik diagnostycznych i laboratoryjnych, jaki dokonał się na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat, pozwolił jednak na poznanie roli, jaką w tej jednostce chorobowej spełniają poszczególne populacje komórkowe biorące udział w powstaniu choroby.

ChZS dotyczy całego stawu

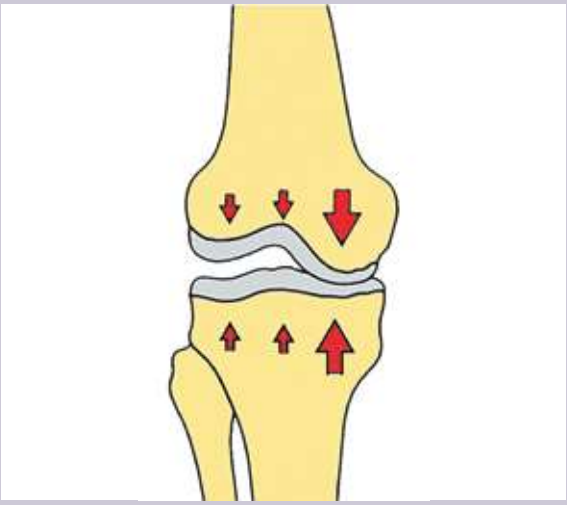
Choroba zwyrodnieniowa stawów jest powoli postępującym procesem degeneracyjnym prowadzącym do stopniowego uszkodzenia powierzchni stawowych, a w dalszej kolejności pozostałych elementów stawu. Spośród wielu definicji ChZS (określanej także jako *morbus degeneratius articulorum, osteoarthrosis, osteoarthritis*) pojawiających się w literaturze na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat, związanych najczęściej z systematycznym prowadzeniem badań i rozwojem wiedzy ujawniającej nowe elementy i fakty związane z patomechanizmem tej powszechnej choroby cywilizacyjnej będącej najczęstszą przyczyną dolegliwości stawowych, najbardziej trafna wydaje się definicja opracowana przez ekspertów (American Academy of Orthopaedic Surgeons; National Institute of Arthritis, Musculoskeletal and Skin Diseases; National Institute on Aging; Arthritis Foundation Orthopedic Research and Education Foundation), określająca ChZS jako grupę nakładających się zaburzeń, które – mimo odmiennej etiologii – prowadzą do podobnych zmian biologicznych, morfologicznych i klinicznych. Postępując przewlekle, przez wiele lat, powodują stopniowe uszkodzenia powierzchni stawowych, prowadząc ostatecznie do znacznego upośledzenia budowy i funkcji zajętego stawu, z występowaniem dolegliwości bólowych i zmniejszeniem zakresu ruchomości. Efektem końcowym może być całkowite zniszczenie powierzchni stawowych prowadzące do inwalidztwa.

Prawidłowa funkcja każdego stawu zależy od obecności gładkiej powierzchni o niskim współczynniku tarcia, jaką zapewnia chrząstka stawowa. Dopóki zachowane są prawidłowe warunki funkcjonowania stawu, chrząstka stawowa jest w stanie adaptować się do zwiększonych obciążeń związanych z intensywnym trybem życia, charakteryzującym, chociaż w różnym stopniu, wszystkie grupy wiekowe, zawodowe i społeczne.

Zaburzenia w prawidłowym funkcjonowaniu chrząstki stawowej są podstawowym czynnikiem prowadzącym do rozwoju pełnej postaci choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS), która stopniowo obejmuje, poza chrząstką, pozostałe struktury wewnątrzstawowe (podchrzęstną warstwę kości, więzadła, błonę maziową, torebkę stawową), a także mięśnie okołostawowe.

Ryc. 2

Miejscowa koncentracja obciążeń
Przebudowa części podchrzęstnej kości



Ostatnie 20 lat to okres burzliwego rozwoju metod leczenia uszkodzeń chrząstki stawowej oraz technik mających na celu jej regenerację. Szczególnie ostatnie dziesięciolecie dostarczyło wielu nowych możliwości, głównie w zakresie leczenia biologicznego.

Jak dotąd nie opracowano skutecznego leczenia przyczynowego choroby zwyrodnieniowej stawów. W związku z powyższym, wykorzystując wielokierunkowe metody i środki możliwe do zastosowania w kompleksowej terapii ChZS, należy dążyć do zmniejszenia dolegliwości bólowych, zachowania lub poprawy funkcji chorego stawu, a w konsekwencji ograniczenia niepełnosprawności. Istotne jest również zminimalizowanie lub, jeżeli to możliwe, usunięcie czynników ryzyka powstawania choroby. Przy wyborze sposobu leczenia należy uwzględnić także schorzenia współwystępujące u chorego, co dodatkowo uzasadnia potrzebę indywidualizowania postępowania terapeutycznego.

Na potrzeby niniejszego opracowania autor omówił terapię ChZS z wykorzystaniem podziału na leczenie zachowawcze i, wyłącznie sygnalnie, operacyjne.

Leczenie ChZS

Leczenie zachowawcze obejmuje różne metody ortopedyczne, rozmaite formy fizyko- i kinezyterapii oraz farmakoterapię.

1. **Farmakoterapia:**

- niesteroidowe leki przeciwzapalne,
- glikokortykosteroidy – podawane dostawowo,
- leki modyfikujące strukturę chrząstki i przebieg choroby:
  - hialuroniany – podawane dostawowo,

– pochodne glukozaminy,
– pochodne chondroityny,
– niezmydlające się frakcje oleju sojowego i awokado,
- płytkowe czynniki wzrostu (osocze bogatopłytkowe, PRP) – podawane dostawowo,
- komórki mezenchymalne szpiku – podawane dostawowo.

2. **Fizykoterapia:**
- kinezyterapia,
- metody ortopedyczne, np. punkcje, unieruchomienie,
- odciążanie.

Istnieje wiele metod leczenia operacyjnego chrzęstnych lub chrzęstno-kostnych uszkodzeń chrząstki. Można je podzielić na 4 kategorie:

1. Leczenie objawowe – mające na celu zmniejszenie objawów klinicznych: płukanie stawu (*lavage*), oczyszczanie (*debridement*), usunięcie chrząstki (chondrektomia).
2. Leczenie wykorzystujące niezróżnicowane komórki pnia lub fibroblasty ze szpiku kostnego: nawiercanie, mikrozłamania, abrazja i spongiolizacja.
3. Komórkowa indukcja chondrogenezy – przeszczepy (auto-, allogenne): okostnowe, ochrzęstne (*periosteum, perichondrial graft*), przeszczepy chondrocytów, przeszczepy komórek mezenchymalnych szpiku.
4. Autogenne przeszczepy chrzęstno-kostne (plastyka mozaikowa, przeszczepy spongiolizowane, transpozycja chrzęstno-kostna).

Większość powyżej zaprezentowanych metod i środków stosowanych powszechnie w leczeniu ChZS została szczegółowo opisana w literaturze dostępnej w Polsce i na świecie.

Ryc. 3

Zaburzenia struktury chrząstki stawowej pogłębiają rozwój zapalenia
Wtórna angiogeneza zaostrza zniszczenie stawu

Celem niniejszego opracowania jest przybliżenie najnowszych doniesień i wyników badań naukowych związanych z wykorzystaniem w profilaktyce i leczeniu ChZS preparatów stosowanych w wiskosuplementacji – w tym preparatów kwasu hialuronowego najnowszej generacji – jak również zapobieganiem i skutecznym leczeniem procesów zapalnych, które często występują w obrębie stawów i wpływają destrukcyjnie na jakość płynu stawowego.

Rola chrząstki stawowej

Należy w tym miejscu raz jeszcze podkreślić, że stan chrząstki stawowej determinuje biologiczną i biomechaniczną wartość stawu. Zdolność do przenoszenia przez chrząstkę dużych obciążeń jest uwarunkowana takimi właściwościami, jak wiskoelastyczność, twardość i sprężystość. W odróżnieniu od innych tkanek chrząstka nie posiada unaczynienia i unerwienia, co wynika z jej składu i budowy morfologicznej, jak również umiejscowienia w stawie, a to decyduje o sposobie i warunkach odżywiania tej tkanki. Miejscem usadowienia chrząstki stawowej jest powierzchnia tkanki kostnej gąbczastej nasady kości długiej. Kość gąbczasta jest pokryta cienką warstwą blaszki tkanki kostnej zbitej zwaną warstwą podchrzęstną. Na tej warstwie znajduje się tkanka chrzęstna stanowiąca powierzchnię stawu. Podstawna warstwa chrząstki stawowej odżywiana jest krwią z tejże warstwy podchrzęstnej, a warstwy pozostałe chrząstki odżywiane są poprzez „wtłaczany" podczas ruchu stawu płyn stawowy.

Rolą chrząstki stawowej jest przejmowanie obciążeń biomechanicznych, absorbowanie wstrząsów oraz ułatwianie ruchu ślizgowego. Na warunki prawidłowej czynności stawu składa się sumarycznie wiele elementów, takich jak: prawidłowa oś mechaniczna kończyny, stabilność stawu – nieuszkodzone więzadła, prawidłowa torebka stawowa, znikome tarcie – tribologia, jakość odżywiania chrząstki stawowej, idealna gładź chrząstki stawowej, zdrowa maziówka oraz produkcja prawidłowego płynu stawowego pod względem składu i jakości.

Płyn stawowy (maziówkowy) powstaje w wyniku połączenia składników osocza dyfundujących do jamy stawowej z substancjami wytwarzanymi w obrębie stawu. Badanie i analiza składu płynu stawowego, z wykorzystaniem nowoczesnych testów laboratoryjnych, pozwala określić charakter zmian chorobowych toczących się w stawie i często stanowi podstawę rozpoznania choroby, jak również uzasadnia zastosowanie określonego preparatu w celu jej leczenia. Skład płynu stawowego, pod względem biochemicznym i fizjologicznym, jest podstawowym czynnikiem determinującym jakość i prawidłową funkcję stawu. Obję-

tość jamy stawowej waha się od kilku mililitrów w najmniejszych stawach do ponad 300 ml w stawie kolanowym. W warunkach prawidłowych płyn stawowy pokrywa cienką warstwą ściany jamy stawowej. W stawie zachodzi stała wymiana płynu, co umożliwia dopływ składników odżywczych i odpływ zbędnych produktów przemiany materii, a więc determinuje prawidłowe odżywianie i funkcjonowanie chrząstki stawowej. Zjawisko to odgrywa istotną rolę w regulowaniu ilości płynu w stawie i jest wspomagane przez ruch stawu ułatwiający przepływ chłonki i krwi w okolicznych naczyniach. Płyn stawowy, oprócz roli odżywczej, pełni także funkcję amortyzatora i nadaje śliskość powierzchniom tworzącym staw. Jak już powiedziano powyżej, stanowi on mieszaninę składników osocza przenikających do jamy stawowej przez ściany naczyń krwionośnych błony maziowej oraz substancji wytwarzanych wewnątrz stawu. Glukoza, kwas moczowy, elektrolity oraz białka o niskiej masie cząsteczkowej to składniki pochodzenia osoczowego. Składnikami wytwarzanymi w obrębie stawu są natomiast kwas hialuronowy i lubrycyna. W płynie stawowym obecne są także składniki komórkowe, choć ich liczba nie przekracza 200 w 1 μl. W organizmie człowieka występuje przeciętnie od 7 do 9 g czystego kwasu hialuronowego.

Kwas hialuronowy i lubrycyna płynu stawowego wytwarzane są przez synowiocyty typu B budujące błonę maziową. W warunkach prawidłowych zwiększają one lepkość płynu oraz uszczelniają jamę stawową. W przypadku procesu zapalnego kwas hialuronowy zapobiega angiogenezie i tworzeniu ziarniny oraz prawdopodobnie odgrywa rolę „zmiatacza" wolnych rodników.

Chociaż ChZS, szczególnie w stadium zaawansowania, może być traktowana jako choroba ogólnoustrojowa, należy podkreślić, że zmiany i objawy zapalenia ograniczają się do wnętrza jednego lub kilku stawów (z tego względu coraz częściej używa się nazwy *osteoarthritis* zamiast określenia *osteoarthrosis*).

Proces zapalny

Należy w tym miejscu przypomnieć, że klinicznie ChZS manifestuje się przede wszystkim: bólem stawu (bolesność uciskowa, przy ruchach biernych i czynnych), ograniczeniem zakresu ruchów objętego chorobą stawu, zjawiskiem trzeszczenia (przeskakiwania) przy ruchach, różnego stopnia zapaleniem wewnątrzstawowym, niekiedy z towarzyszącymi wysiękami (bez objawów ogólnoustrojowych).

Proces zapalny, będący wynikiem oddziaływania produktów degradacji chrząstki i tkanki kostnej, może towarzyszyć ChZS na wszystkich etapach jej rozwoju (choć z różnym nasileniem). Stąd dążenie badaczy i klinicystów na całym świecie do stałego rozwoju i unowocześniania środków i metod o oddziaływaniu przeciwzapalnym, mających na celu poprawę ich skuteczności terapeutycznej, jak również poszukiwanie i prowadzenie badań naukowych nad nowymi preparatami i technikami leczniczymi, które mogłyby z powodzeniem uzupełnić i wesprzeć stosowane dotychczas formy leczenia.

Podczas tegorocznego Kongresu EULAR 2015 (Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi) w Rzymie (10-13 czerwca 2015 r.) zaprezentowano wyniki najnowszego badania leku Traumeel S o akronimie MOZArT (Management of Osteoarthritis of the Knee with Zeel And Traumeel Injections) – zastosowanie leków Traumeel S i Zeel T w iniekcjach dostawowych w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych. Prezentacja odbyła się w ramach sesji plakatowej oraz podczas sesji satelitarnej z udziałem międzynarodowego grona badaczy reprezentujących uznane ośrodki naukowe i kliniczne z różnych krajów Europy i świata.

W oparciu o wyniki licznych badań naukowych i klinicznych uzyskanych w okresie ostatnich kilku lat, obejmujących skuteczność terapeutyczną 2 leków, tj. Traumeel S i Zeel T stosowanych oddzielnie, w najnowszym badaniu klinicznym oceniono współczynnik ryzyko-korzyść łącznego dostawowego zastosowania obu leków Traumeel S i Zeel T u pacjentów z różnym nasileniem dolegliwości bólowych stawu kolanowego w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów.

Ostry stan zapalny jest fizjologiczną formą odpowiedzi obronnej organizmu na czynnik uszkadzający. Istotną rolę

Ryc. 4

Uszkodzenie warstwy podchrzęstnej kości zaburza jej wydolność mechaniczną

w tym procesie odgrywa właściwe postępowanie lecznicze z użyciem skutecznych metod i środków, co pozwala nadzorować i kontrolować przebieg stanu zapalnego rozwijającego się na podłożu sumujących się mikrourazów w chrząstce stawowej. Wielokierunkowe badania laboratoryjne i kliniczne potwierdziły, że Traumeel S, złożony, wieloskładnikowy lek naturalny, ma potencjalną możliwość oddziaływania na większość mediatorów rozwoju stanu zapalnego i efektywnego zarządzania procesem zapalnym.

Wykazano trzy główne szlaki farmakokinetyczne działania naturalnego leku złożonego Traumeel S. Składniki tego leku wpływają na jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa beta (NF-κβ), powodując zmniejszenie liczby genów prozapalnych wyzwalanych w celu stymulacji wydzielania mediatorów prozapalnych z komórki. Kolejnym działaniem substancji aktywnych leku jest zahamowanie wydzielania IL-1β (interleukina 1 beta), IL-8 (interleukina 8) i TNF-α (ang. *tumor necrosis factor*, czynnik martwicy nowotworu) – trzech silnych mediatorów prozapalnych – oraz wpływ na VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*, czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego), który jest istotnym białkiem sygnalizacyjnym biorącym udział w procesie gojenia. Trzecim znanym działaniem farmakokinetycznym jest stymulacja powstawania swoistych limfocytów Treg (limfocytów Th-3, będących odmianą limfocytów CD4+), które, poprzez uwalnianie transformującego czynnika wzrostu beta (TGF-β, ang. *transforming growth factor beta*) hamują prozapalne limfocyty Th-1. Powyższy szlak wskazuje także na znaczącą rolę w procesie zapalnym, rekrutujących się z macierzy zewnątrzkomórkowej, komórek tucznych, które modulują pourazowy mechanizm naprawczy. Ponadto TGF-β wywiera silne działanie stymulujące fibroblasty, które generują składniki macierzy – proteoglikany (PG) i glikozaminoglikany (GAG) – na poziomie przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Fibroblasty wpływają także na naprawę uszkodzonego kolagenu. W istotnej fazie procesu zapalnego (tzw. fazie kwaśnej) dochodzi do degradacji PG i GAG, jednak w kolejnej fazie struktura ta zostaje odbudowana dzięki fibroblastom. TGF-β stymuluje bezpośrednio działanie fibroblastów i tworzy nową macierz w dużo krótszym czasie. Ponieważ macierz zewnątrzkomórkowa stanowi podstawową strukturę odpowiedzialną za proces gojenia tkanki, wyjaśnia to wartość i rolę leku Traumeel S w leczeniu uszkodzeń narządu ruchu. Macierz stanowi również swoisty filtr biofizyczny, który wywiera wpływ na transmisję substancji przechodzących z naczyń włosowatych do komórek i odwrotnie. Istotną rolę w hamowaniu procesu zapalnego w obrębie chrząstki stawowej i jej degeneracji odgrywa także hamowanie metaloproteinazy 13 (MMP-13). Skuteczność takiego działania została potwierdzona dla leku Traumeel S.

14-składnikowy lek Traumeel S oraz 14-składnikowy lek Zeel T (Tr14 & Ze14) są rekomendowane jako skuteczna kombinacja aktywnych substancji pochodzenia roślinnego i mineralnego do łącznego stosowania dostawowego, najlepiej raz w tygodniu przez okres 3 tygodni. Ta kombinacja leków została uznana za skuteczną w leczeniu bólu stawu kolanowego w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów w wieloośrodkowym badaniu klinicznym przeprowadzonym zgodnie z założeniem *evidence-based medicine* (z podwójnie ślepą próbą, randomizowanym, kontrolowanym placebo) w 30 klinicznych ośrodkach badawczych w USA. Celem tego badania o akronimie MOZArT (Management of Osteoarthritis of the Knee with Zeel and Traumeel Injections) była jakościowa ocena korzyści i ryzyka dostawowego podawania obu leków jednocześnie. 232 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych randomizowano do 3 dostawowych iniekcji w odstępach jednotygodniowych leków Traumeel S i Zeel T *versus* iniekcje soli fizjologicznej. W okresie 12 tygodni obserwowano następstwa leczenia, co dwa tygodnie odbywały się wizyty kontrolne oraz rozmowy telefoniczne pomiędzy wizytami, aby starannie udokumentować stan kliniczny pacjentów.

Punkty końcowe badania

Skuteczność była oceniana na podstawie zmiany dolegliwości bólowych stawu kolanowego od początku do końca badania, mierzona według skali WOMAC OA (Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis), Sekcja A, 1-5 i 100 mm skali VAS.

Główną ocenianą dolegliwością był ból po przejściu 50 kroków (samodzielnie). Badani prezentowali ból stawu kolanowego od umiarkowanego do ciężkiego (40-90 mm na skali VAS). Ten punkt końcowy mierzono w trakcie całego badania.

Oceniano także sztywność stawu kolanowego (WOMAC, Sekcja B, 6-7), sprawność (zakres ruchu) stawu (WOMAC, sekcja C, 8-24).

Dokonywano całkowitej oceny według skali WOMAC, jak również monitorowano używanie leków przeciwbólowych.

Porównanie łącznego wyniku iniekcji leku Traumeel S i Zeel T według punktacji skali WOMAC OA: Ból z wynikiem dla iniekcji placebo ($p < 0,05$) wykazało statystycznie istotną różnicę pomiędzy ocenianymi grupami pacjentów na korzyść terapii łączonej.

Nie wykazano poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem powyższych leków.

We wnioskach podkreślono, że łączne stosowanie Traumeel S i Zeel T umożliwia statystycznie i klinicznie istotne złago-

dzenie bólu w okresie od 15 do 99 dni (licząc od pierwszej iniekcji) w porównaniu do placebo, co potwierdzono w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym badaniu. Z punktu widzenia jakościowego relacja korzyści do ryzyka dla obu leków jest wiarygodna i przekonywająca, zwłaszcza w porównaniu do doustnych NLPZ.

Piśmiennictwo

1. Benazzo F et al. Evolution of I. A. H. A. in clinical practice: the Italian experience. Gonarthrosis. Osteo Artrosi 2013; 12, 3: 8-13.
2. Chen A, Gupte C, Akhtar K, Smith P, Cobb J. The Global Economic Cost of Osteoarthritis: How the UK Compares. Arthritis 2012; 98-709.
3. Finelli I, Chiessi E, Oddo L et al. Collective Dynamics and transport Behavior and Partially Hydrophobic Hyaluronic Acid Chains. Macromolecular Chemistry and Physics 2014; 2, 15: 140-147.
4. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regiments. Ann Rheum Dis 2014; doi:10.1136/ annrheumdis-2013-203954.
5. Julkunen P, Wilson W, Jurvelin JS, Korhonen RK. Composition of the pericellular matrix modulates the deformation behaviour of chondrocytes in articular cartilage under static loading. Med Biol Eng Comput 2009; 47: 281-1290.
6. Julkunen P, Wilson W, Jurvelin JS, Korhonen RK. Composition of the pericellular matrix modulates the deformation behaviour of chondrocytes in articular cartilage under static loading. Med Biol Eng Comput 2009; 47: 1281-1290.
7. Klimiuk PA, Kuryliszyn-Moskal A. Choroba zwyrodnieniowa stawów. Medycyna po Dyplomie, zeszyt edukacyjny 2012; 5 (44): 48-61.
8. Lozada C, del Rio E, Reitberg DP, Smith R, Moskowitz RW. Risk-Benefit of Co-administered Traumeel® (Tr14) and Zeel® (Ze14) Intra-articular (IA) Injections in Patients with Moderate-to-Severe Pain Associated with OA of the Knee (OAK). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01887678.
9. Marczyński W, Białecki J. Analiza biologicznych możliwości ochrony chrząstki stawowej. Ortop Traumatol Rehabil 2013; 5(6); Vol. 15: 509-515.
10. Merolla G, Bianchi P, Porcellini G. Ultrasound-guided subacrominal injections of sodium hyaluronate for the management of rotator cuff tendinopathy: a prospective comparative study with rehabilitation therapy. Musculoskelet Surg 2013; 97(Suppl 1): 49-56.
11. Migliore A et al. Safety of intra-articular hip injection of hyaluronic acid products by ultrasound guidance: on open study from Antigage register. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17 (13): 1752-1759.
12. Petrella RJ, Cogliano A, Decaria J, Mohamed N, Lee R. Management of Tennis Elbow with sodium hyaluronate periarticular injections. Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy & Technology 2010; 2: 4.
13. Schiavinato A, Robert A. Effective lubrication of articular cartilage by on amphiphilic hyaluronic acid derivative. Clinical Biomechanics 2012; 27: 515-519.
14. Schneider C. Traumeel – an emerging option to non-steroidal anti-inflamatory drugs in the management of acute muscuskeletal injuries. International Journal of General Medicine 2011; Vol. 4: 225-234.
15. Smith MM, Russell A, Schiavinato A, Little CB. A hexadecylamide derivative of hyaluronan (Hymovls) has superior beneficial effects on human osteoarthritic chondrocytes and synoviocytes than unmodified hyaluronan. Journal of Inflammation 2013; 10: 26.
16. Speed C, Wolfarth B. Challeneges of pain masking in the management of soft tissue disorders: optimizing patient outcomes with a multi-targeted approach. Current Medical Research & Opinion 2014; 5; Vol. 30: 953-959.
17. Tomaszewski W. Is the Use of STABHA™ for Supplementation of Damaged Extracellular matrix of Soft Tissues in the Musculoskeletal System an Effective Treatment of Acute Injuries and Tendinopathies? Ortop Traumatol Rehabil 2015; 1(6); Vol. 17: 99-104.
18. Tomaszewski W. Terapia skojarzona glukozaminą i chondroityną w chorobie zwyrodnieniowej stawów w świetle najnowszych badań. Ortop Traumatol Rehabil 2014; 5(6); Vol. 16: 555-560.
19. Wang SY, Olson-Kellogg B, Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Kane RL. Physical therapy interventions for knee pain secundary to osteoarthritis a systematic reviev. Ann Intern Med 2012; 157: 632-644.
20. Widuchowski W, Tomaszewski W, Widuchowski J, Czamara A. Current Concepts in the Treatment of Cartilage Lesions with Special Regard to the Knee Joint. Ortop Traumatol Rehabil 2011; 4(6); Vol. 13: 327-341.
21. 2014. dostępny on-line: https://www.bestdoctor.pl/platforma-bestdoctor/aktualnosci/badanie-maps-multicenter-osteoarthritis-postregistration-study-wieloosrodkowe-badanie-skutecznosci-leczenia-chzs-za-pomoca-terapii-skojarzeniowej-glukozamina-i-chondroityna-raport-koncowy,2898.xml.