

PRACA ORYGINALNA

Kończyna dolna i obręcz biodrowa

Skuteczność dwóch terapii metodą iniekcji dostawowych u pacjentów leczonych z powodu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Kolagen vs kwas hialuronowy

The efficacy of two methods of intraarticular injections in patients with degenerative knee disease. Collagen vs hyaluronic acid

Tomasz Mitek, Łukasz Nagraba, Jakub Radzimowski, Jarosław Deszczyński

Klinika Ortopedii i Rehabilitacji II WL, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Wstęp: Ze względu na dużą skalę i powszechność problemów zdrowotnych związanych z chorobą zwyrodnieniową stawów oraz częste stosowanie iniekcji dostawowych, postanowiono ocenić ich skuteczność.

Cel: Celem pracy była ocena skuteczności leczenia pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego iniekcjami preparatu kolagenu oraz porównanie efektów leczenia z grupą pacjentów, u których zastosowano terapię z użyciem kwasu hialuronowego.

Materiał i metody: Do badania zakwalifikowano 74 osoby – 54 kobiety i 20 mężczyzn, w wieku od 28 do 74 lat – średnio 60,2 roku. W pierwszej grupie pacjentów zastosowany został schemat leczenia przy pomocy iniekcji dostawowych 2 ml preparatu kolagenu. W drugiej, odpowiednio, wykorzystano iniekcje z 2 ml kwasu hialuronowego. Do oceny wyników leczenia użyto skali NRS oraz kwestionariuszy WOMAC.

Wyniki: W obu grupach badanych zaobserwowano istotną poprawę ($p < 0,001$) we wszystkich ocenianych parametrach. Średnia poprawa w ocenie bólu w skali NRS wyniosła $3,85 \pm 0,30$ w grupie leczonej kolagenem i $3,03 \pm 0,24$ w grupie leczonej kwasem hialuronowym. Różnica w tych średnich wyniosła 0,82 pkt. na korzyść leczenia kolagenem i została uznana za istotną statystycznie według przyjętych założeń ($p < 0,5$).

Wnioski: Wyniki zaprezentowanej pracy stanowią istotną przesłankę dla dalszych badań, które pozwolą na znalezienie optymalnego miejsca zastosowania iniekcji dostawowych preparatu kolagenu w schemacie leczenia choroby zwyrodnieniowej stawu.

Słowa kluczowe: iniekcje dostawowe, kolagen, kwas hialuronowy, choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego

Abstract

Introduction: Intraarticular injection of collagen is a relatively new treatment method. Because of a scale and range of health problems caused by degenerative joints disease, authors decided to evaluate this treatment modality.

Aim of the study: The aim of the study was to evaluate the efficacy of collagen injections in patients treated for knee degenerative disease and to compare the results with patients treated with standard hyaluronic injections.

Materials and Methods: A total of 74 patients (54 females, 20 males) were enrolled. Mean age of patients ranged from 28 to 74 years (mean age 60.2 years). The first study group consisted of patients treated with 2 ml collagen solution injection. The second group of patients received injections of 2 ml hyaluronic acid. The efficacy of treatment was evaluated by NRS scale and WOMAC questionnaire.

Results: There was a significant improvement ($p < 0.001$) in pain and QoL measurements in both study groups. An average difference in pain evaluation (NRS scale before and after treatment) was 3.85 ± 0.3 in patients treated with collagen and 3.03 ± 0.24 in hyaluronic acid group. The difference of those averages was 0.82 points in favour of collagen treatment modality and hence recognised statistically significant according to established assumptions ($p < 0.5$).

Discussion: Despite many years of hyaluronans use in clinical practice and numerous papers evaluating the effects, intraarticular HA injections still rise controversy, as can be seen in current guidelines of American Association of Orthopaedic Surgeons. On the other hand, there is only limited data available on the efficacy of intraarticular collagen treatment.

Conclusions: The results of the study constitute significant indication for further clinical investigations to establish optimal way to include intraarticular injections of collagen solution in degenerative knee disease treatment schemes and future guidelines.

Keywords: gonarthrosis; collagen; hyaluronic acid; treatment

Author's address: Tomasz Mitek, Klinika Ortopedii i Rehabilitacji II Wydziału Lekarskiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa
mitek.tomasz@gmail.com

Received: 18.01.2016
Accepted: 28.01.2016
Published: 29.02.2016



Wstęp

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest jedną z głównych przyczyn przewlekłej niepełnosprawności w Europie [1]. Zmiany zachodzące w przebiegu choroby zwyrodnieniowej są przede wszystkim uwarunkowane postępującym ubytkiem chrząstki stawowej. Uszkodzenia chrząstki goją się źle i zazwyczaj jedynie częściowo, w sprzyjających warunkach biologicznych [2]. Zmiany degeneracyjne chrząstki stawowej prowadzą z czasem do przewlekłych dolegliwości bólowych i ograniczenia funkcji stawu.

Tradycyjnie dawane pacjentowi zalecenia o utracie wagi, regularnych ćwiczeniach i stosowaniu NLPZ nie tracą na aktualności jednak duża liczba pacjentów nie osiąga satysfakcjonujących wyników. Dodatkowo długotrwałe przyjmowanie NLPZ prowadzi do powikłań ze strony układu pokarmowego. Z kolei alloplastyka stawu jest zabiegiem inwazyjnym i wymaga hospitalizacji. Jako alternatywę i część kompleksowego leczenia pacjentów z umiarkowaną chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego proponuje się terapię wykorzystującą iniekcje dostawowe.

Iniekcje dostawowe stosowane są również u pacjentów, którzy nie chcą lub nie mogą (zaawansowany wiek, choroby towarzyszące) poddać się leczeniu operacyjnemu lub odłożyć go w czasie. Podawanie preparatów hialuronianu dostawowo znajduje się wśród wytycznych leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych wg. American College of Rheumatology. Iniekcje z użyciem kolagenu są stosunkową nową metodą leczenia. Ze względu na duży problem społeczny związany z chorobą zwyrodnieniową stawów, warto ocenić jej skuteczność.

Materiał i metody

Do badania kwalifikowani byli pacjenci Kliniki Ortopedii i Rehabilitacji II Wydziału Lekarskiego w Warszawie, leczący się z powodu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego i zgłaszający dolegliwości bólowe w obrębie tego stawu.

Kryteria włączenia:

- chorzy, którzy ukończyli 18 rok życia,
- wyrazili zgodę na udział w badaniu i podpisali odpowiedni formularz,
- leczą się z powodu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego (zdiagnozowana radiologicznie OA (Kellgren/Lawrence, stopień 1-3),
- objawy obecne od przynajmniej 6 miesięcy.

Kryteria wykluczające zostały dobrane między innymi w kierunku wykluczenia innych przyczyn bólu. Do badania zakwalifikowano 74 osoby – 54 kobiety i 20 mężczyzn, w wieku od 28 do 74 lat – średnio 60,2 roku.

Badani zostali losowo podzieleni na dwie równe grupy różniące się planowaną metodą leczenia. W pierwszej grupie zastosowany został schemat leczenia przy pomocy iniekcji

dostawowych 2 ml preparatu kolagenu (pięć iniekcji, w odstępach tygodniowych). W drugiej, odpowiednio, wykonano iniekcje z 2 ml kwasu hialuronowego (trzy iniekcje, w odstępach tygodniowych).

Pacjenci badani byli dwukrotnie – przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu (4 tyg od ostatniej dawki kwasu hialuronowego lub preparatu kolagenu). Do oceny nasilenia dolegliwości bólowych związanych z leczonym stawem użyto 11-stopniowej skali NRS. Do oceny ogólnego stanu funkcjonalnego pacjentów użyto kwestionariuszy WOMAC. Za miarę skuteczności leczenia uznano różnice między wynikami w poszczególnych skalach przed i po leczeniu.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy programu STATISTICA 12. Dla obu grup porównano ocenę dolegliwości przed i po leczeniu. Wyliczono różnice w tej ocenie dla każdego badanego i porównano je między grupami. Przy porównywaniu wyników zebranych przed i po leczeniu użyto testu kolejności par Wilcoxon. W przypadku porównywania średnich zmian w wynikach między grupami użyto testu t-Studenta dla grup niezależnych lub testu U Manna-Whitneya. O wyborze decydowała ocena normalności rozkładu zmiennej przy pomocy testu Shapiro-Wilka. Za próg istotności przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Pełne dane udało się zebrać od 37 pacjentów z grupy leczonej kolagenem i 35 pacjentów z grupy leczonej kwasem hialuronowym. W obu grupach zaobserwowano istotną poprawę ($p < 0,0001$) we wszystkich ocenianych parametrach co przedstawiono w Tabeli 1. Wyniki oceny bólu w skali NRS przedstawiono również na wykresach (Ryc. 1 i 2).

Średnia poprawa w ocenie bólu w skali NRS wyniosła $3,85 \pm 0,30$ w grupie leczonej kolagenem i $3,03 \pm 0,24$ w grupie leczonej kwasem hialuronowym (przy wartościach podano błąd standardowy średniej) (Ryc. 3). Różnica w tych średnich wyniosła 0,82 pkt. na korzyść leczenia kolagenem i została uznana za istotną statystycznie według przyjętych założeń ($p < 0,5$). Rozbieżności w wynikach leczenia określone w skali WOMAC nie zostały uznane za istotne statystycznie. Wszystkie średnie zmiany w ocenie dolegliwości przedstawiono w Tabeli 2.

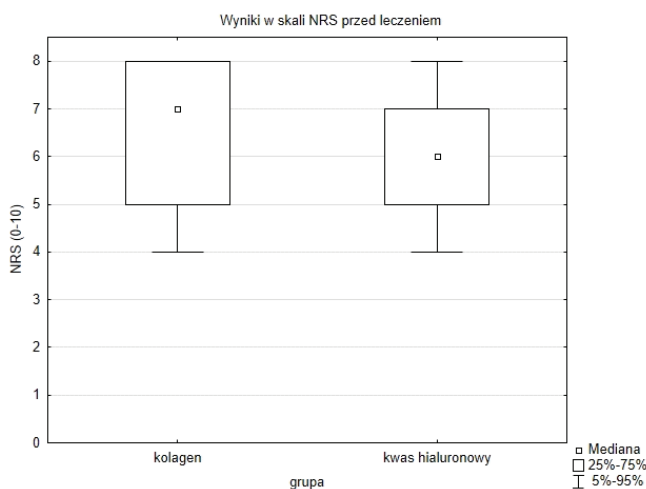
Tabela 1. Średnie wyniki przed i po leczeniu

	kolagen		kwas hialuronowy	
	przed	po	przed	po
NRS (0-10)	6,44	2,59	6,05	3,03
WOMAC suma (0-96)	50,16	23,41	47,77	23,34
WOMAC ból (0-20)	10,73	4,46	9,74	4,97
WOMAC sztywność (0-8)	4,62	3,03	4,60	3,51
WOMAC aktywność (0-68)	34,81	15,92	33,43	14,86

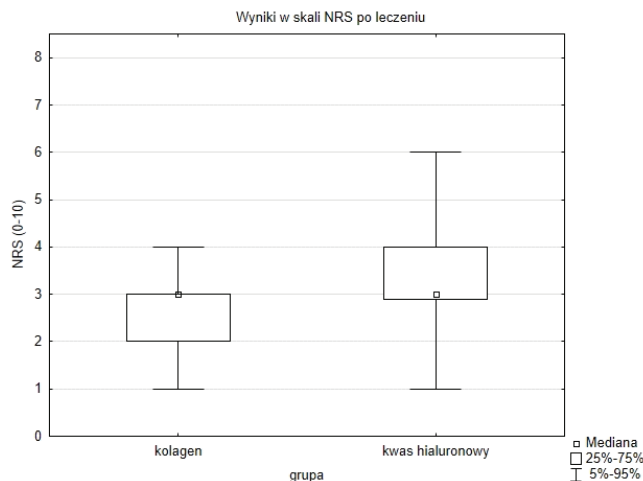
Tomasz Mitek et al., Skuteczność dwóch terapii metodą iniekcji dostawowych u pacjentów leczonych z powodu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego...

Tabela 2. Porównanie średnich zmian w wynikach

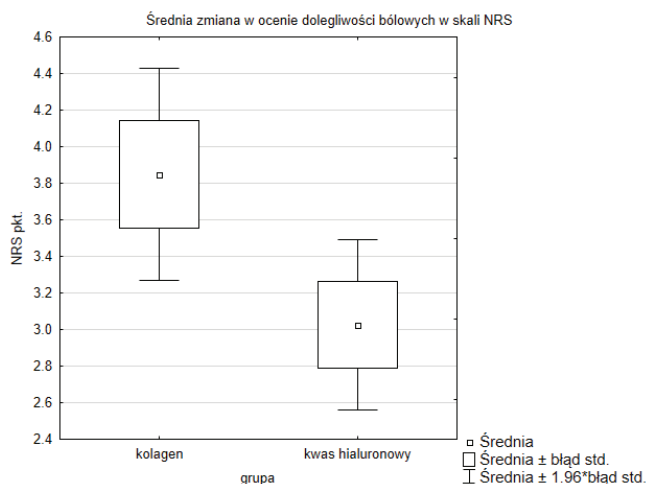
	kolagen	kwasię hialuronowy	różnica	p
NRS (0-10)	3,85	3,03	0,82	0,04
WOMAC suma (0-96)	26,76	24,43	2,33	0,34
WOMAC ból (0-20)	6,27	4,77	1,50	0,08
WOMAC sztywność (0-8)	1,59	1,09	0,51	0,18
WOMAC aktywność (0-68)	18,89	18,57	0,32	0,88



Ryc. 1. Wyniki w skali NRS przed leczeniem



Ryc. 2. Wyniki w skali NRS po leczeniu



Ryc. 3. Średnia zmiana w wynikach w skali NRS

Dyskusja

Chrzątka stawowa złożona jest z chondrocytów i macierzy zewnątrzkomórkowej, której najliczniejsze makrocząsteczki to kolagen typu II, agrekan i hialuroniany [3]. W warunkach fizjologii chondrocyty pozostają w stanie równowagi procesów anabolicznych i katabolicznych uwalniając różne enzymy proteolityczne (np. metaloproteinazy, agrekanazy), które pośredniczą w bardzo powolnej wymianie macierzy zewnątrzkomórkowej. Procesy te są podstawą fizjologicznego remodelingu chrząstki stawowej.

W przebiegu choroby zwyrodnieniowej powyżej opisane procesy zostają zakłócone. Wzrasta synteza enzymów proteolitycznych co skutkuje nadmiernym niszczeniem struktur chrząstki stawowej. Stąd też współczesne badania dotyczące choroby zwyrodnieniowej stawów zmagają się z poszukiwaniem skutecznych terapii mających na celu zmniejszenie wpływu czynników katabolicznych na chrząstkę stawową a tym samym spowolnienie lub odwrócenie zmian powstających w przebiegu postępującego zwyrodnienia stawu.

W miarę postępu choroby zwyrodnieniowej stawu, pojawiają się charakterystyczne zmiany strukturalne w obrębie chrząstki stawowej. Niekorzystne procesy rozpoczynają się od ubytku proteoglikanów w macierzy zewnątrzkomórkowej oraz uszkodzenia kolagenowej sieci fibrylarnej. Tworzący się początkowo ogniskowy ubytek warstwy chrzęstnej stopniowo powiększa się nie tylko na obwodzie lecz także na głębokość, tak że ostatecznie uszkodzenie może obejmować nawet pełną grubość chrząstki stawowej. Pomimo kompensacyjnej nadaktywności pozostałych chondrocytów, równowaga procesów tworzenia/rozpadu zostaje zaburzona w kierunku pogłębiania przemian degeneracyjnych. Ostatecznie zniszczenie tkanek może sięgać w głąb, aż do podchrzęstnej warstwy kości.

Rola kolagenu

Jedną z głównych składowych macierzy zewnątrzkomórkowej chrząstki stawowej jest kolagen typu II. Odgrywa on kluczową rolę w nadawaniu chrząstce odpowiedniej wytrzymałości na rozciąganie poprzez formowanie odpowiedniej sieci włókien fibrylarnych. Sieć ta wiąże proteoglikany oraz niekolagenowe glikoproteiny. Pojedyncza fibryla kolagenu jest heteropolimerem złożonym w 90% z kolagenu typu II, z niewielkim dodatkiem typów IX i XI [4].

Wszystkie typy kolagenu zbudowane są z trzech łańcuchów polipeptydowych, nazwanych łańcuchami alfa, w których strukturze powtarza się sekwencja glicyna-X-Y. Pozycja X zazwyczaj zajmowana jest przez prolinę lub lizynę, pozycja Y przez hydroksyprolinę lub hydroksylizynę. Co trzecia pozycja w łańcuchach powinna być zajęta przez glicynę co pozwala na znaczne „upakowanie” łańcuchów alfa w obrębie potrójnej helisy.

Dostępność odpowiedniej ilości wymienionych aminokwasów może poprawiać zdolność produkcji kolagenu typu II przez chondrocyty i ułatwia reorganizację kolagenu, w efekcie zmniejszając niszczenie chrząstki stawowej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów.

Po zakończeniu wzrostu kostnego stopień syntezy kolagenu typu II przez chondrocyty w sposób znaczący spada. Jak wykazują inne badania, bazowe tempo przebudowy składowej kolagenowej macierzy zewnątrzkomórkowej chrząstki jest bardzo niskie, zwiększając się tylko okresowo na kilka tygodni po przebytym urazie stawu [5]. Sugeruje to, iż synteza kolagenu i remodeling chrząstki stawowej uzależniony jest od odpowiedzi chondrocytów na sygnały mechaniczne i komórkowe.

Obszary proteolizy i denaturacji kolagenu typu II wykrywane za pomocą specyficznych przeciwciał opisywane są zarówno w przebiegu choroby zwyrodnieniowej, jak i w zdrowym stawie [6]. Procesy rozpadu kolagenu chrząstki stawowej zachodzą pod wpływem wydzielanych przez chondrocyty kolagenaz (z najbardziej aktywną z nich MMP13) [7].

Rola kwasu hialuronowego

Kwas hialuronowy jest jednym z głównych składowych macierzy zewnątrzkomórkowej chrząstki stawowej. Występujący fizjologicznie hialuronian formuje makrocząsteczki o znacznej długości i wysokiej masie cząsteczkowej. Bierze on udział w wielu procesach biologicznych stymulując migrację komórek, ich różnicowanie i proliferację. Reguluje również organizację i metabolizm macierzy zewnątrzkomórkowej [8]. W samej chrząstce hialuronian formuje centrum agregacyjne dla proteoglikanów. Homeostaza chrząstki stawowej oraz modulacja procesów metabolizmu jest możliwa dzięki interakcji kwasu hialuronowego z receptorem CD44 chondrocytów [9].

Kwas hialuronowy jest obecny nie tylko w chrząstce stawowej, ale również, w wysokim stężeniu w płynie stawowym. Właściwości wiskoelastyczne kwasu hialuronowego sprawiają, iż pełni on dwojaką rolę, w zależności od rodzaju sił działających na staw. Gdy na powierzchnie stawowe oddziałują siły ścinające, staje się mniej lepki, zapewniając lubrykację i ułatwiając ruch. Jeśli jednak na staw zadziałają siły kompresyjne, kwas hialuronowy działa jak pochłaniacz wstrząsów, zapobiegając urazowi.

W warunkach choroby zwyrodnieniowej stawu kwas hialuronowy jest rozkładany przez aktywne formy tlenu (wolne rodniki), co wpływa na pogorszenie jego lepkości, właściwości lubrykacji i absorbowania, prowadząc do pojawienia się bólu i pogorszenia ruchomości stawu [10].

Centralna rola metaloproteinaz w procesach rozpadu chrząstki w chorobie zwyrodnieniowej stawów została opisana w wielu wcześniejszych badaniach. Kwas hialuronowy zapobiega stymulowanej przez IL-1Beta produkcji MMP-13 w chondrocytach. Taki efekt działania kwasu hialuronowego sprzyja zachowaniu siateczki fibrylarniej. Opisano również efekt działania kwasu hialuronowego w obrębie podchrzęstnej warstwy kości, gdzie również powodował supresję produkcji MMP-13.

Rola podawanego dostawowo kwasu hialuronowego polega na opóźnieniu procesów rozpadu chrząstki stawowej poprzez inhibicję uwalniania glikozaminoglikanów z chrząstki oraz wywieranie działania przeciwzapalnego poprzez zmniejszanie ekspresji metaloproteinaz i IL-1Beta. Preparaty kwasu hialuronowego stosowane w leczeniu chorób chrząstki stawowej odznaczają się wysokim stopniem biokompatybilności i biodegradowalności.

Opisywany w wielu badaniach efekt chondroprotektynowy kwasu hialuronowego zależy prawdopodobnie od inhibicji aktywności katabolicznej cytokin prozapalnych i produktów rozpadu macierzy pozakomórkowej. Iniekcje z kwasu hialuronowego poprawiają skład płynu stawowego, a co za tym idzie jego ochronę przed działającymi siłami. Hialuronian wpływa również korzystnie na integralność chrząstki stawowej w przebiegu procesów zwyrodnieniowych. Opisano również potencjalny mechanizm działania na błonę maziową poprzez zmniejszanie jej odczynu zapalnego [11].

Skuteczność iniekcji dostawowych kwasu hialuronowego oraz preparatu kolagenu

Przeprowadzono wiele badań oceniających skuteczność zastosowania kwasu hialuronowego w postaci iniekcji dostawowych w chorobie zwyrodnieniowej [12]. W duży przeglądzie systematycznym, w którym uwzględniono osiem perspektywnych, randomizowanych badań klinicznych, stwierdzono iż tego typu terapia istotnie statystycznie poprawiała indeks funkcjonalny WOMAC, w stosunku do standardowych



Tomasz Mitek et al., Skuteczność dwóch terapii metodą iniekcji dostawowych u pacjentów leczonych z powodu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego...

metod leczenia i zastosowania iniekcji kortykosteroidowych a także w porównaniu do grupy placebo (iniekcje dostawowe soli fizjologicznej) [13].

Pomimo wielu lat stosowania w praktyce klinicznej oraz dostępnych licznych publikacji oceniających efekty leczenia iniekcjami dostawowymi kwasu hialuronowego postępowanie takie pozostaje kwestią dyskusyjną, co znalazło wyraz w obowiązujących wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Ortopedycznego [14].

Manticone i wsp. przeprowadzili przegląd systematyczny 115 publikacji z czego włączono do analizy 8 publikacji porównujących skuteczność iniekcji dostawowych kwasu hialuronowego z fizjoterapią u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego [15]. Autorzy stwierdzili w obu grupach porównywalną poprawę w zakresie sprawności, bólu i jakości życia po zastosowaniu opisywanych terapii.

W porównaniu do bogatej literatury oceniającej skuteczność zastosowanie kwasu hialuronowego, dotychczas powstały jedynie nieliczne badania dotyczące zastosowania iniekcji dostawowych preparatów kolagenu.

Badanie na modelu zwierzęcym, które przeprowadził Naraoka i wsp. polegało na indukcji procesów osteoartrozy poprzez przecięcie więzadła krzyżowego przedniego u 72 japońskich białych królików, a następnie powtarzane iniekcje dostawowe odpowiednich substancji. W pierwszej grupie zwierząt podawano kolagen, w grupie drugiej kwas hialuronowy, w grupie trzeciej oba preparaty na raz. W grupie kontrolnej wykonywano iniekcje z soli fizjologicznej. Wstrzyknięcia dostawowe każdego z preparatów wykonywano co siedem dni, a po 5, 10 i 15 tygodniach pobrano materiał ze stawów dla celów makroskopowej i histologicznej oceny chrząstki stawowej.

We wszystkich grupach badanych odnotowano makroskopowo zmniejszony postęp zmian zwyrodnieniowych chrząstki stawowej w stosunku do grupy kontrolnej w 15 tygodniu leczenia. W przeprowadzonej analizie histologicznej stwierdzono istotnie zmniejszoną degenerację chrząstki stawowej w grupie zwierząt po zastrzykach dostawowych z kolagenu po 10 tygodniach. Badanie immunohistologiczne wykazało istotny statystycznie wzrost liczby chondrocytów produkujących kolagen typu II już w 5 tygodniu leczenia w grupie z preparatem kolagenu oraz w grupie leczonej mieszaniną kolagenu i kwasu hialuronowego.

Dostępne w medycznych bazach danych badania kliniczne nad skutecznością iniekcji dostawowych kolagenu są nieliczne. Jednym z lepiej udokumentowanych jest praca Artega-Solis i wsp., w której zbadano 53 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego II i III st. wg Kellgrena Lawrence'a [16]. Jedna grupa chorych otrzymywała iniekcje preparatu kolagenu (6 dawek, w odstępach tygodniowych), druga natomiast kwasu hialuronowego (3 dawki, w odstępach tygodniowych).

Subiektywne wyniki leczenia oceniano za pomocą kwestionariusz IKDC, ból natomiast przy pomocy skali VAS. Wyniki uzyskane po jednym i trzech miesiącach od zastosowania opisanego powyżej leczenia w obu grupach były zbliżone. Opisano istotnie statystyczną poprawę zarówno w zakresie odczuwanych dolegliwości bólowych jak i w ocenie IKDC przed i po zakończeniu terapii.

Przeprowadzono także badanie z podaniem dostawowym polimeryzowanego kolagenu u 53 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. W grupie badanej wykonano 12 iniekcji dostawowych z 2 ml preparatu kolagenu a w grupie kontrolnej podano w takim samym schemacie i objętości placebo. W grupie leczonej kolagenem odnotowano istotnie statystycznie wyższe wyniki w indeksie WOMAC oraz mniejsze dolegliwości bólowe mierzone skalą VAS w stosunku do grupy placebo [17].

Wnioski

W przeprowadzonym badaniu iniekcje dostawowe z preparatu kolagenu okazały się metodą leczenia równie skuteczną co iniekcje z kwasu hialuronowego po względem poprawy funkcji mierzonej indeksem WOMAC u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego.

Ponadto odnotowano istotnie lepszą poprawę w zakresie redukcji dolegliwości bólowych u chorych leczonych kolagenem. Jest to ważna przesłanka dla dalszych badań, które pozwolą na znalezienie optymalnego miejsca zastosowania dla iniekcji dostawowych preparatu kolagenu w schemacie leczenia choroby zwyrodnieniowej stawu.

Zgoda Komisji Bioetycznej KB/32/2015

Piśmiennictwo

- [1] Edwards M.H., van der Pas S., Denkiner M.D.: Relationships between physical performance and knee and hip osteoarthritis: findings from the European Project on Osteoarthritis (EPOSA). *Age Ageing*. 2014 Nov;43(6):806-13.
- [2] Hayes D.W. Jr, Brower R.L., John K.J.: Articular cartilage. Anatomy, injury, and repair. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* 2001 Jan;18(1):35-53.
- [3] Hall A.C., Horwitz E.R., Wilkins R.J.: The cellular physiology of articular cartilage. *Exp. Physiol.* 1996 May;81(3):535-45.
- [4] Eyre D.R., Weis M.A., Wu J.J.: Articular cartilage collagen: an irreplaceable framework? *Eur. Cell Mater.* 2006 Nov 2; 12:57-63.
- [5] Eyre D.R.: Collagen of articular cartilage. *Arth. Res.* 2002; 4: 30-35.
- [6] Poole A.R., Nelson F., Hollander A., Reiner A., Pidoux I., Ionescu M.: Collagen II turnover in joint disease. *Acta Orthop. Scand.* 1995; 266(Suppl): 88-91.
- [7] Murphy G., Knauper V., Cowell S., Hembry R., Stanton H., Butler G., Freije J., Pendas A.M., Lopez-Otin C.: Evaluation of some newer matrix metalloproteinases. *Ann. NY Acad. Sci.* 1999; 878: 25-39.
- [8] Olczyk P., Komosińska-Vassev K., Winsz-Szczotka K.: Hyaluronan: structure, metabolism, functions, and role in wound healing. *Postepy Hig. Med. Dosw (Online)*. 2008 Dec 2;62:651-9.
- [9] Knudson C.B., Knudson W.: Hyaluronan and CD44: modulators of chondrocyte metabolism. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2004 Oct;(427 Suppl): S152-62.



Tomasz Mitek et al., Skuteczność dwóch terapii metodą iniekcji dostawowych u pacjentów leczonych z powodu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego...

- [10] Soltés L., Mendichi R.: Molecular characterization of two host-guest associating hyaluronan derivatives. *Biomed. Chromatogr.* 2003 Sep;17(6):376-84.
- [11] Ghosh P., Guidolin D.: Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum.* 2002 Aug;32(1):10-37.
- [12] Goldberg V.M., Buckwalter J.A.: Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *March 2005* Volume 13, Issue 3, Pages 216–224.
- [13] Brander V.A., Stadler T.S.: Functional improvement with hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis. *Phys Sportsmed.* 2009 Oct;37(3):38-48. doi: 10.3810/psm.2009.10.1728.
- [14] Treatment of osteoarthritis of the knee evidence-based guideline 2nd edition. Adopted by the American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors May 18, 2013.
- [15] Monticone M., Frizziero A., Rovere G.: Hyaluronic acid intra-articular Injection and exercise therapy: effects on pain and disability in subjects affected by lower limb joints osteoarthritis. The Italian Society of Physical and Rehabilitation Medicine (SIMFER) systematic review. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2015 Sep 10.
- [16] Arteaga-Solís J.R., Negrete-Corona J., Chávez-Hinojosa E., Díaz-Martínez B.: Effectiveness of two intraarticular drugs in patients with knee arthrosis. Polymerized collagen versus hylan. *Acta Ortop. Mex.* 2014 May-Jun;28(3):164-7.
- [17] Furuzawa-Carballeda J., Muñoz-Chablé O.A., Macías-Hernández S.I., Agualimpia-Janning A.: Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. II. In vivo study. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009 Jul;39(7):598-606. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02144.x. Epub 2009 Apr 23.

