

PEPTYS HR / ZNANSTVENI ČLANAK

Klinička djelotvornost i sigurnost ultrazvučno vođene injekcije niskomolekularnih peptida hidroliziranog kolagena u pacijenata s djelomičnim rupturama tetive m. supraspinatus: pilotna studija

Luca Latini, Francesco Porta, Vincenzo Maccarrone, Davide Zompa, Edoardo Cipolletta, Riccardo Mashadi Mirza, Emilio Filippucci, Florentin Ananu Vreju

Centro Medico e Fisioterapia "Salute e Benessere"-Senigallia, 60019 Ancona, Italy

Interdisciplinary Pain Medicine Unit, Rheumatology Section, Santa Maria Maddalena Hospital, Occhiobello, 45030 Rovigo, Italy

Rheumatology Unit, Department of Clinical and Molecular Sciences, Polytechnic University of Marche, 60131 Ancona, Italy

Radiology Unit, Riccione-Cattolica Hospital, 47923 Rimini, Italy

Department of Rheumatology, University of Medicine and Pharmacy of Craiova, 200349 Craiova, Romania

Prijevod s engleskog izvornika objavljenog u časopisu Life (MDPI, 2024.) pod licencom CC BY 4.0. Mjerodavan je engleski izvornik. Bibliografski zapisi ostavljeni su na izvornom jeziku.

Ukratko

- U studiju je konsektivno uključen 21 pacijent s ultrazvučno utvrđenom simptomatskom djelomičnom rupturom ili malom rupturom pune debljine tetive m. supraspinatus (najveći promjer < 1 cm); svi su primili dvije ultrazvučno vođene injekcije otopine LWP-a iz hidroliziranog goveđeg kolagena (5 mg/1 ml), na početku (T0) i nakon dva tjedna (T1).
- Poboljšanje boli prema VAS-u utvrđeno je u 3 pacijenta (14,3 %) na kontrolnom pregledu T1 i u 17 pacijenata (81 %) na kontrolnom pregledu T2; razlika između T0 i T1 nije bila značajna ($p = 0,07$), a razlike između T0 i T2 ($p < 0,01$) te između T1 i T2 ($p < 0,01$) bile su značajne.
- Ukupni rezultat SPADI poboljšao se u 13 pacijenata (61,9 %) na kontrolnom pregledu T1 i u 18 pacijenata (85,7 %) na kontrolnom pregledu T2, uz statistički značajnu razliku između T0 i T1 ($p < 0,01$) te između T0 i T2 ($p < 0,01$).
- Prosječna vrijednost boli prema VAS-u smanjila se s početnih $63 \pm 20,5$ (T0) na $37 \pm 23,3$ (T2), a prosječni ukupni rezultat SPADI s $80,6 \pm 21,5$ na $50,3 \pm 23,5$.
- Svi su pacijenti dobro podnijeli ultrazvučno vođene injekcije i, osim jednog pacijenta s progresijom rupture tetive, nisu zabilježeni štetni događaji.

Ključne riječi: Bol u ramenu; Peptidi hidroliziranog kolagena; Ultrazvučno vođene injekcije; Ultrasonografija; Ruptura tetive m. supraspinatus

Sažetak

Pozadina: Ova studija procjenjuje kliničku djelotvornost i sigurnost dviju ultrazvučno (UZV) vođenih injekcija otopine niskomolekularnih peptida (LWP) 5 mg/1 ml, dobivenih iz hidroliziranog goveđeg kolagena, u pacijenata s djelomičnim rupturama tetive m. supraspinatus.

Metode: U studiju je konsekutivno uključen ukupno 21 pacijent s ultrazvučno utvrđenom simptomatskom djelomičnom rupturom tetive m. supraspinatus; svi su primili jednu injekciju na početnom pregledu (T0) i jednu nakon dva tjedna (T1). Primarna mjera ishoda bila je vizualno-analogni ljestvica (VAS) za bol. Sekundarne mjere ishoda bile su ukupni rezultat indeksa boli i onesposobljenosti ramena (SPADI) te sigurnost injekcija LWP-a. Pacijenti su pregledani na početku (T0) te na kontrolnim pregledima u 2. tjednu (T1) i u 12. tjednu (T2).

Rezultati: Između pregleda T0 i T2 utvrđeno je statistički značajno poboljšanje obje mjere ishoda, i boli prema VAS-u i ukupnog rezultata SPADI. Ultrazvučno vođene injekcije bile su dobro podnošene i, osim jednog pacijenta s progresijom rupture tetive, nisu zabilježeni štetni događaji.

Zaključci: Ultrazvučno vođena injekcijska terapija otopinom LWP-a primijenjenom u intratendinoznu rupturu pokazala se sigurnom i djelotvornom u ublažavanju boli i poboljšanju funkcije ramena na kontrolnom pregledu nakon 12 tjedana. Ovu pilotnu studiju treba smatrati prvim korakom koji opravdava veće konfirmacijsko istraživanje.

1. Uvod

Mišićno-koštana bol jedan je od najčešćih uzroka onesposobljenosti u zapadnom svijetu, a utvrđeno je da je rame bolno mjesto u otprilike trećini slučajeva [1-3].

Perzistentna bol u ramenu vrlo je često stanje koje zahvaća i mlađe i starije pacijente, s najvećom prevalencijom u fizičkih radnika i sportaša koji se bave sportovima s pokretima ruku iznad glave. Takvo stanje često ima multifaktorsku patogenezu i povezano je s visokim društvenim troškovima i velikim opterećenjem za pacijenta [4,5].

Česti uzroci jednostrane perzistentne boli u ramenu, koji se mogu javiti zajedno ili kao zasebni entiteti, uključuju burzitis, tendinopatiju, rupturu rotatorne manšete (RC), adhezivni kapsulitis, sindrom sraza (impingement), osteoartritis glenohumeralnog zgloba te druge uzroke povezane s degenerativnom bolešću zgloba ili ozljedama uzrokovanim traumom. U općoj populaciji poremećaji rotatorne manšete uzrok su 30 - 40 % svih slučajeva boli u ramenu [6,7]. Prema smjernicama Talijanskog društva za mišiće, ligamente i tetive (I.S.M.U.L.T.), klinički pregled i ultrazvučni (UZV) pregled dvije su „polazne točke” u procjeni pacijenta s poremećajima ramena [8].

U posljednja dva desetljeća ultrazvuk se sve češće koristi za brzu i neinvazivnu vizualnu potvrdu mišićno-koštane patologije procijenjene fizikalnim pregledom. To osobito vrijedi za anatomske složena područja poput ramena, u kojem mogu biti zahvaćene različite strukture, što dovodi do vrlo slične kliničke slike [9-12]. Osim toga, prikaz u stvarnom vremenu i jasna vizualizacija igle i cilja čine ultrazvuk najprikladnijim alatom za vođenje injekcija [13-15]. Iako u većini slučajeva postupak bez slikovnog vođenja i dalje ostaje standard u svakodnevnoj kliničkoj praksi, prema našem je iskustvu ultrazvučno vođenje vrlo važno, ako ne i nužno, osobito kada djelotvornost injekcije ovisi o preciznom postavljanju vrha igle, a time i terapijskog sredstva, u ciljno područje. Djelomična ruptura rotatorne manšete malen je patološki cilj koji za identifikaciju i topografsku lokalizaciju zahtijeva dijagnostički slikovni prikaz [16,17]. Anatomske orijentacijske točke, naime, nisu dovoljne za potvrdu točnog položaja igle na razini patološkog cilja.

Iako ne postoji jedinstveni validirani protokol, konzervativno liječenje smatra se prvim terapijskim pristupom kod djelomičnih ruptura tetive (< 1 cm). Početno nekirurško liječenje može se sigurno provesti u pacijenata

odabranih prema specifičnim kliničkim i patološkim obilježjima: starija dob (> 70 godina) uz kronične rupture, ireparabilne rupture rotatorne manšete s ireverzibilnim patološkim promjenama, uključujući mišićnu atrofiju i masnu infiltraciju uz superiornu migraciju glave humerusa i glenohumeralnu artropatiju, te male (< 1 cm) rupture pune debljine ili djelomične rupture, neovisno o dobi. U pacijenata s navedenim obilježjima konzervativno liječenje čini se uspješnim pristupom, s povoljnim funkcionalnim ishodom u 40 % do 60 % slučajeva [18]. Nasuprot tomu, rani kirurški zahvat treba razmotriti kod znatnih (većih od 1 - 1,5 cm) akutnih ruptura i u mladih pacijenata s rupturama pune debljine u kojih postoji visok rizik od razvoja ireparabilnih promjena rotatorne manšete [18-20].

U posljednjem desetljeću literatura ističe ulogu hidroliziranog kolagena kao terapijske mogućnosti kod osteoartritisa i drugih mišićno-koštanih poremećaja, uključujući tendinopatiju rotatorne manšete [21-24]. Međutim, koliko nam je poznato, nisu objavljene studije o učinkovitosti injekcija niskomolekularnih kolagenskih peptida (LWP) u liječenju ruptura tetive m. supraspinatus.

Obrazloženje uloge injekcija LWP-a u liječenju ruptura tetiva temelji se uglavnom na preliminarnim i ograničenim, ali ohrabrujućim dokazima iz prethodnih studija in vitro [25,26]. Konkretno, u studiji Randellija i sur. injekcijski medicinski pripravak koji sadrži kolagen tipa I uspio je potaknuti anabolički fenotip u kultiviranim ljudskim tenocitima dobivenima iz fragmenata glutealnih tetiva prikupljenih od pacijenata kojima je ugrađena totalna endoproteza kuka [26].

Cilj ove pilotne studije bio je preliminarno istražiti može li liječenje koje se sastoji od dviju ultrazvučno vođenih injekcija LWP-a goveđeg podrijetla u pacijenata s ultrazvučno utvrđenim djelomičnim rupturama tetive m. supraspinatus biti klinički djelotvorno i sigurno.

2. Materijali i metode

2.1. Ustroj studije

Ova je studija prospektivno, nerandomizirano, nekontrolirano pilotno istraživanje koje obuhvaća konsekutivne pacijente s ultrazvučno dijagnosticiranom simptomatskom djelomičnom rupturom ili malom rupturom pune debljine tetive m. supraspinatus (najveći promjer < 1 cm).

Pacijenti su smatrani prikladnima za ultrazvučno vođene injekcije LWP-a ako su ispunjavali sljedeće kriterije uključenja: dob od 18 ili više godina, perzistentna bol u ramenu u trajanju od najmanje mjesec dana te ultrazvučni nalaz djelomične rupture ili male rupture pune debljine tetive m. supraspinatus (najveći promjer < 1 cm).

Kriteriji isključenja bili su: ultrazvučni nalaz drugih relevantnih patoloških promjena ramena [tj. ruptura drugih tetiva rotatorne manšete osim tetive m. supraspinatus, kalcificirajuće tendinopatije rotatorne manšete, umjerenog/teškog tenosinovitisa bicepsa, umjerenog/teškog glenohumeralnog sinovitisa i umjerenog/teškog subdeltoidnog (SAD) burzitisa], prethodni kirurški zahvat na ramenu ili značajna trauma ramena u anamnezi, poznata dijagnoza reumatskih bolesti - artritisa uzrokovanog kristalima, upalnog artritisa, fibromialgije ili simptomatske bolesti vratne kralježnice - te poznate reakcije preosjetljivosti na lijekove.

Kako se ne bi utjecalo na moguće učinke LWP-a na cijeljenje tkiva, jedini lijek za ublažavanje boli dopušten po potrebi tijekom studije bio je peroralni paracetamol u najvećoj dozi od 3 g/dan.

Pacijenti su procijenjeni tri puta: prije prve injekcije LWP-a (početni pregled, T0), 2 tjedna nakon početnog pregleda (prvi kontrolni pregled, T1) i 12 tjedana nakon početnog pregleda (drugi kontrolni pregled, T2). Na svakom su pregledu zabilježeni sljedeći klinički podaci: vizualno-analogni ljestvica (VAS) za bol te indeks boli i onesposobljenosti ramena (SPADI) [27].

Kliničke podatke bilježila su dva reumatologa koji nisu sudjelovali u ultrazvučnim pregledima ni u primjeni ultrazvučno vođenih injekcija. Studija je provedena u skladu s Helsinškom deklaracijom, a svi su pacijenti

prije uključivanja dali informirani pristanak. Istraživanje je provedeno u skladu s etičkim standardima, a odobrilo ga je lokalno etičko povjerenstvo Županijske hitne bolnice Craiova (Rumunjska) pod brojem 22763/09.05.2023.

2.2. Ultrazvučni pregled

Ultrazvučni pregled proveden je kako bi se dobili podaci za uključivanje pacijenata u studiju ili njihovo isključivanje, za vođenje injekcija i za procjenu patologije ramena odgovorne za neuspjeh liječenja.

Ramena pacijenata pregledana su ultrazvučnim uređajem MyLab Class C s linearnom sondom od 8 - 13 MHz ili uređajem MyLab X75 s linearnom sondom od 3 - 15 MHz (Esaote SpA, Genova, Italija), prema standardiziranim postupcima EULAR-a za ultrazvučni prikaz iz 2017. godine [28]. Sve ultrazvučne preglede obavio je reumatolog koji nije imao uvid u kliničke podatke, kako bi utvrdio ultrazvučne nalaze navedene u kriterijima uključenja i isključenja. Ultrazvučna procjena bila je usmjerena na otkrivanje djelomične rupture ili male rupture pune debljine tetive m. supraspinatus (najveći promjer < 1 cm) i na isključivanje drugih relevantnih patoloških promjena ramena. Ruptura tetive m. supraspinatus definirana je kao hipoeogeni ili anehogeni defekt tetive, uz koji mogu, ali ne moraju, biti prisutni znakovi kao što su znak „cartilage interface”, fokalno spljoštenje ili konkavitet površinskog ruba tetive, kortikalna nepravilnost velike kvrge i/ili blagi znakovi sinovijalne upale (SAD burzitis i/ili tenosinovitis bicepsa i/ili izljev u glenohumeralnom zglobu) [29].

Rupturom pune debljine tetive m. supraspinatus smatrali smo leziju koja zahvaća cijelu debljinu tetive, dok djelomična ruptura podrazumijeva nepotpunu rupturu koja zahvaća burzalni, intrasupstancijski ili zglobni dio tetive [30].

2.3. Ultrazvučno vođena injekcija

Svi su pacijenti primili dvije ultrazvučno vođene injekcije LWP-a: na početnom pregledu i na prvom kontrolnom pregledu. Ultrazvučno vođene injekcije primijenjene su prema standardiziranom protokolu [13,16].

Injekcija je primijenjena uz uporabu nesterilnih rukavica, nesterilne navlake za sondu i klorheksidina kao provodnog medija između dezinficirane kože i navlake za sondu. Dodatne pojedinosti o tehnici asepsa i dezinfekcije opisane su drugdje [13].

Svi su pacijenti zamoljeni da sjednu nasuprot liječniku, s rukom u neutralnom položaju, laktom flektiranim pod kutom od 90 stupnjeva i podlakticom u supinaciji položenom na istostranu natkoljenicu.

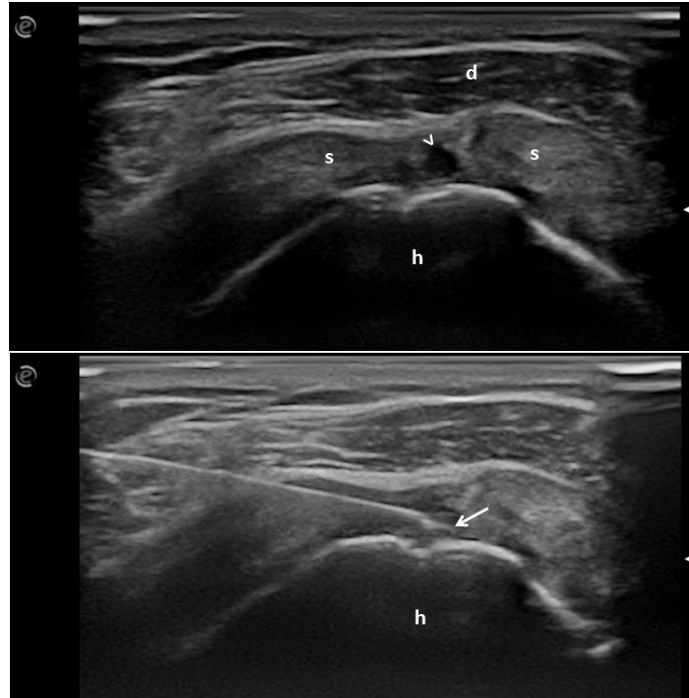
Takav se protokol može sažeti u sljedeće korake:

- izvođač postupka opranih ruku, s nesterilnim rukavicama;
- priprema pribora: (1) prikupljanje materijala i (2) provjera cjelovitosti pakiranja i rokova valjanosti;
- priprema ultrazvučne sonde: (1) čišćenje sonde suhim mekim papirom; (2) nanošenje nesterilnog gela na kontaktnu površinu sonde i (3) navlačenje smotane nesterilne navlake bez lubrikanta na sondu, pri čemu je kao provodni medij između dezinficirane kože i sterilne navlake za sondu korištena otopina alkohola i klorheksidina;
- priprema mjesta injekcije: (1) odabir područja kože; (2) prva dezinfekcija cijelog polja injekcije na ciljnom području kože gazom natopljenom povidon-jodom, kružnim pokretima od središta prema rubovima (ponovljeno 3 puta); u slučaju alergije na jod korištena je otopina alkohola i klorheksidina; (3) primjena rashladnog nesterilnog lokalnog anestetika (etil-klorid u spreju) i (4) druga dezinfekcija ciljnog područja kože gazom natopljenom povidon-jodom, kružnim pokretima (ponovljeno još 3 puta).

Pacijent je smješten na ležaj za pregled tako da je područje injekcije bilo u udobnom položaju koji omogućuje potpuno opuštanje mišića. U nekim slučajevima (npr. pacijent bez kontrole trupa, prethodna epizoda

sinkope) intratendinozna injekcija primijenjena je dok je pacijent ležao na ležaju za pregled.

Reumatolog je primijenio izravni ultrazvučno vođeni anterolateralni pristup u ravnini sonde (in-plane), tehnikom slobodne ruke, kako bi prikazao ispravan položaj vrha igle i ubrizgavanje LWP-a u rupturu tetive. Za ubrizgavanje LWP-a u intratendinoznu leziju korišten je specifični medicinski proizvod (napunjena sterilna štrcaljka za jednokratnu uporabu s 1 ml otopine LWP-a iz hidroliziranog goveđeg kolagena koncentracije 5 mg/ml, Tiss'You Srl RSM). Korištena je igla od 22 G. Ispravnost postupka i širenje otopine LWP-a provjereni su ultrazvučnom procjenom u stvarnom vremenu (Slika A1).



Slika A1. Uzdužni prikaz tetive m. supraspinatus. a. Djelomična ruptura tetive (vrh strelice). b. Strelica pokazuje vrh igle postavljene u leziju tetive. h = glava humerusa; s = tetiva m. supraspinatus; d = deltoidni mišić.

2.4. Mjere ishoda

Primarna mjera ishoda bila je bol prema VAS-u. Sekundarni ishodi bili su ukupni rezultat SPADI te sigurnost injekcija LWP-a. SPADI je indeks s 13 čestica koji ispunjava sam pacijent, a sastoji se od 13 čestica kojima se procjenjuju dvije glavne domene: bol (5 čestica) i onesposobljenost (8 čestica) [30].

Bol prema VAS-u odabrana je kao primarna mjera ishoda jer je bol bila jedan od kriterija za uključivanje u studiju, dok je SPADI odabran kao sekundarna mjera ishoda jer se na temelju sveobuhvatne procjene glavnih aspekata valjanosti, uključujući osjetljivost na stvarnu promjenu i provedivost, smatra upitnikom izbora specifičnim za rame u procjeni pacijenata s bolnim ramenom u svakodnevnoj praksi [27].

Klinička djelotvornost injekcija LWP-a definirana je, na temelju vrijednosti minimalne klinički važne razlike, kao poboljšanje od 1,37 cm za bol prema VAS-u i od 8 bodova za SPADI [31,32].

2.5. Statistička analiza

Kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutna frekvencija i/ili odgovarajući postotak, a kvantitativne varijable kao srednja vrijednost i standardna devijacija (SD) ili kao medijan i interkvartilni raspon, kako je bilo primjereno. Za usporedbu kvalitativnih varijabli korišten je hi-kvadrat test, a za usporedbu kvantitativnih varijabli Studentov t-test odnosno Mann-Whitneyjev U-test, kako je bilo primjereno. Dvostrane p-vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima. Statistička analiza provedena je u programu STATA (StataCorp, College Station, TX, SAD), v. 17.

3. Rezultati

Ukupno je uključen 21 pacijent. Prosječna dob pacijenata bila je 64,2 (SD 10,8) godine. Jedanaest pacijenata (52,4 %) bilo je ženskog spola. Samo jedan pacijent nije pristupio drugom kontrolnom pregledu.

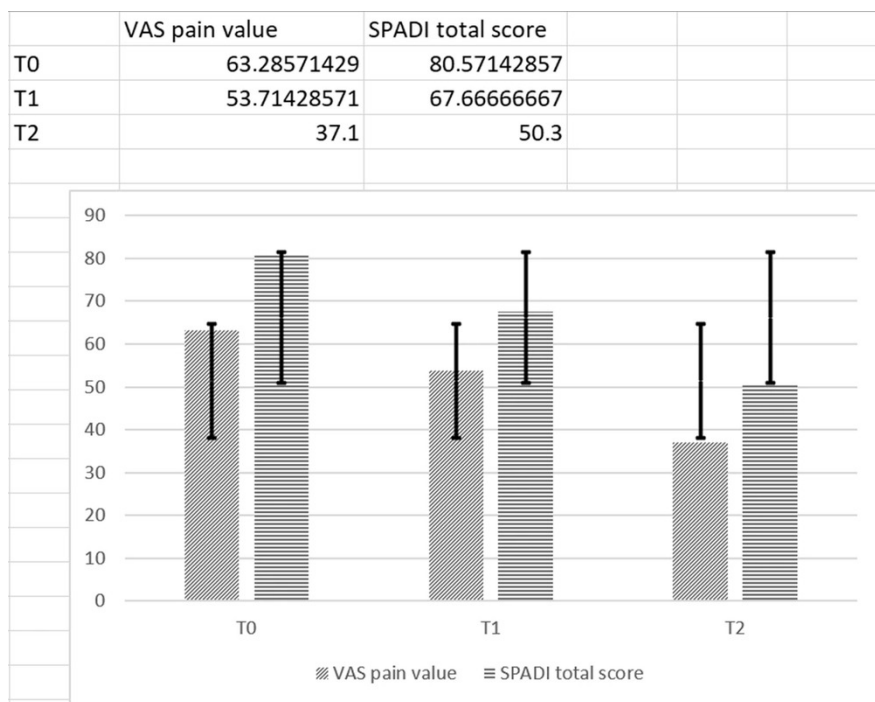
Između početnog pregleda (T0) i T2 utvrđeno je statistički značajno poboljšanje obiju mjera ishoda ove studije (tj. boli prema VAS-u i ukupnog rezultata SPADI).

Tablica A1 i Slika A2 u Prilogu A prikazuju vrijednosti boli prema VAS-u i ukupne rezultate SPADI na početku i na kontrolnim pregledima.

Tablica 1. Vrijednosti boli i funkcionalni status na početku (T0) i na kontrolnim pregledima (T1 i T2).

****	Bol prema VAS-u	Ukupni rezultat SPADI
Početni pregled (T0)	63 ± 20,5	80,6 ± 21,5
Prvi kontrolni pregled (T1)	54 ± 26,1	67,7 ± 25
Drugi kontrolni pregled (T2)	37 ± 23,3	50,3 ± 23,5
p-vrijednost (T0-T1)	0,07	< 0,01
p-vrijednost (T0-T2)	< 0,01	< 0,01
p-vrijednost (T1-T2)	< 0,01	0,08

SPADI: indeks boli i onesposobljenosti ramena. VAS: vizualno-analogni ljestvica.



Slika A2. Vrijednosti boli prema VAS-u i ukupni rezultati SPADI na početku i na kontrolnim pregledima. SPADI = indeks boli i onesposobljenosti ramena; VAS = vizualno-analogni ljestvica. Prijevod oznaka izvornog grafikona: VAS pain value = rezultat boli prema VAS-u; SPADI total score = ukupni rezultat SPADI.

U odnosu na početne vrijednosti zabilježene u T0, poboljšanje vrijednosti boli prema VAS-u utvrđeno je u 3 (14,3 %) pacijenta na kontrolnom pregledu T1 i u 17 (81 %) na kontrolnom pregledu T2. Iako između T0 i T1 nije zabilježena statistički značajna razlika u vrijednostima boli prema VAS-u ($p = 0,07$), značajno poboljšanje uočeno je između T0 i T2 ($p < 0,01$) te između T1 i T2 ($p < 0,01$).

Kad je riječ o ukupnom rezultatu SPADI, poboljšanje je utvrđeno u 13 (61,9 %) pacijenata na kontrolnom pregledu T1 i u 18 (85,7 %) na kontrolnom pregledu T2. Statistički značajna razlika u ukupnom rezultatu SPADI utvrđena je između T0 i T1 ($p < 0,01$) te između T0 i T2 ($p < 0,01$). Iako je između T1 i T2 zabilježeno daljnje poboljšanje, razlika u ukupnom rezultatu SPADI nije bila statistički značajna ($p = 0,08$).

Naposlijetku, svi su pacijenti dobro podnijeli ultrazvučno vođene injekcije. Samo se u jednog pacijenta vrijednost boli prema VAS-u nije poboljšala (vrijednosti boli prema VAS-u na pojedinim pregledima iznosile su 71 mm u T0, 71 mm u T1 i 75 mm u T2), a na pregledu T2 ultrazvukom je utvrđena progresija rupture tetive m. supraspinatus, čiji je najveći promjer bio > 1 cm.

4. Rasprava

Tetiva je vezivnotkivna sastavnica mišićno-koštanog sustava koja sudjeluje u prijenosu sile između mišića i kosti. Njezina kolagenska struktura isprepletena je brojnim nefibrilarnim proteinima, koji su nužni kako bi tetiva mogla stabilno podnositi opterećenje [7].

Cjelovitost tetive nužna je za funkciju mišićno-koštanog sustava, a ruptura tetive može dovesti do širokog spektra onesposobljenosti. Ozljeda tetive uzrokuje ireverzibilno narušavanje građe tetive, a „*restitutio ad integrum*” strukture tetive i danas predstavlja izazov i u kliničkom i u istraživačkom području. Ipak, funkcija tetive može se obnoviti i bez strukturne cjelovitosti kakva je postojala prije rupture.

Tetiva se uglavnom sastoji od fibrila kolagena tipa I, usporedno poredanih duž osi tetive. Prostorni raspored kolagena tipa I specifičan za tetivu nužan je za mehanička svojstva potrebna za funkciju tetive [33]. Tenociti, glavne rezidentne stanice tetive, „osjećaju” opterećenje iz izvanstaničnog matriksa (ECM) i zauzvrat moduliraju ECM [34]. Ponavljano primjereno opterećenje, kao pri tjelovježbi, može potaknuti remodeliranje tetive i dovesti do dugoročnog poboljšanja njezine strukture i funkcije. Remodeliranje tetive uključuje i sintezu i razgradnju kolagena, pri čemu neto razgradnja počinje neposredno nakon tjelovježbe, a zatim prelazi u neto sintezu. Uočena razgradnja ECM-a upućuje na to da u prilagodbi tetive vjerojatno sudjeluju matriksne metaloproteinaze (MMP) [35]. Ozlijeđene tetive ne obnavljaju u potpunosti nativni ECM, što dovodi do promijenjenog biološkog i mehaničkog okruženja. Cijeljenje tetiva u odraslih obilježeno je stvaranjem ožiljka s neorganiziranim tkivom i slabijim mehaničkim svojstvima. Pokazalo se da fiziološka tjelovježba povećava obrtaj kolagena tipa I i potiče anabolički odgovor [36]. Poznato je da je sposobnost telopeptida kolagena tipa I da vežu susjedne molekule kolagena početni događaj u fibrilogenezi [37].

Posljednjih je godina predloženo nekoliko biomaterijala za poticanje cijeljenja tetiva [38], no dokazi koji bi poduprli njihovu sustavnu primjenu u pacijenata s rupturama tetiva i dalje su oskudni.

Medicinski proizvodi na bazi kolagenskih peptida, primijenjeni peroralno ili intraartikularnim injekcijama, pokazali su se djelotvornima u liječenju osteoartritisa koljena i u pacijenata s patologijom rotatorne manšete, kao i u poboljšanju mišićne izvedbe i prevenciji ozljeda mekih tkiva u sportaša [24,39-43]. Većina studija pokazala je statistički značajno poboljšanje i boli i onesposobljenosti ramena, pri čemu su se postignuti rezultati održali do 6 mjeseci praćenja [24,39,40,42].

Osim toga, studije in vitro pokazale su djelotvornost LWP-a u poticanju biosinteze molekula matriksa u tetivama, ligamentima i kultiviranim hondrocitima. Moguću ulogu kolagena, ali ne i LWP-a, u liječenju lateralnog epikondilitisa i ruptura rotatorne manšete istraživalo je samo nekoliko studija [44,45].

Naša se studija temelji i na dokazima da stimulaciju sinteze izvanstaničnog matriksa (ECM) vjerojatno uzrokuju specifični peptidi koji sadrže Hyp-Pro-Gly, molekularne veličine < 10 kDa [46-48].

Koliko nam je poznato, u literaturi dosad nema studija usmjerenih na ulogu injekcija LWP-a hidroliziranog kolagena kod djelomičnih ruptura ili malih ruptura pune debljine rotatorne manšete.

Kako bismo zadržali eksploratornu narav ove pilotne studije, odlučili smo ne uključiti randomiziranu ni placebo kontroliranu skupinu. U prethodnom radu sličan se protokol liječenja pokazao djelotvornim pri primjeni ultrazvučno vođenih injekcija biokompatibilne hijaluronske kiseline prilagođene mekim tkivima kod ruptura rotatorne manšete [16].

Ova je studija pokazala da je primjena medicinskog proizvoda na bazi LWP-a dobivenih iz hidroliziranog goveđeg kolagena bila sigurna i djelotvorna i u smanjenju boli i u poboljšanju funkcije ramena.

Iako je u 12. tjednu utvrđeno statistički značajno poboljšanje i boli prema VAS-u i ukupnog rezultata SPADI, pacijenti su navodili brže poboljšanje funkcije ramena nego vrijednosti boli prema VAS-u.

Različita dinamika poboljšanja boli prema VAS-u i ukupnog rezultata SPADI, pri čemu su se vrijednosti boli prema VAS-u smanjivale sporije od ukupnog rezultata SPADI, može se objasniti očekivanim upalnim učinkom u matriksu tetive koji izazivaju injekcije otopine LWP-a.

Zbog eksploratorne naravi ove pilotne studije nije bilo moguće doći do konačnog rezultata o djelotvornosti injekcija LWP-a, a potrebno je navesti i nekoliko nedostataka. Prvi je ograničen broj pacijenata procijenjenih u samo jednom centru i izostanak kontrolne skupine. Drugi je razmjerno kratko razdoblje praćenja (tj. dvanaest tjedana). Treće, u razdoblju praćenja nije preporučeno nikakvo drugo liječenje osim peroralnog paracetamola u najvećoj dozi od 3 g/dan, kako bi se eventualna djelotvornost mogla pripisati injekcijskoj terapiji LWP-om. Osim toga, uz bol prema VAS-u i SPADI moglo bi se predvidjeti i opsežnije kliničko ocjenjivanje. Konačno, za procjenu djelotvornosti injekcija LWP-a nisu korišteni ni ultrazvučni nalazi ni nalazi MR-a. U našoj je studiji ultrazvuk na kontrolnim pregledima služio za otkrivanje patologije ramena odgovorne za neuspjeh liječenja, a progresija oštećenja tetive utvrđena je samo u jednog pacijenta.

Unatoč navedenim ograničenjima, ova je studija dala rezultate koji opravdavaju daljnja istraživanja radi potvrde i kliničke djelotvornosti i sigurnosnog profila injekcijske terapije LWP-om u placebo kontroliranom multicentričnom istraživanju.

5. Zaključci

Dobiveni rezultati preliminarno podupiru hipotezu da je serija od dviju ultrazvučno vođenih injekcija LWP-a djelotvorna i sigurna terapijska mogućnost za pacijente s ultrazvučno utvrđenim djelomičnim rupturama tetive m. supraspinatus. Iako nisu konačni, naši su rezultati ohrabrujući i opravdavaju daljnje studije u ovom području istraživanja kako bi se dobili čvršći dokazi o toj temi.

Izjave autora

Doprinos autora: Konceptualizacija, E.F., F.P. i F.A.V.; metodologija, L.L. i E.C.; validacija, R.M.M., E.F. i F.P.; istraživanje, L.L.; resursi, L.L.; obrada podataka, V.M. i D.Z.; pisanje - priprema izvornog nacrt, L.L. i E.C.; pisanje - pregled i uređivanje, E.F., F.P. i F.A.V.; vizualizacija, E.F., F.P. i F.A.V.; nadzor, E.F. Svi su autori pročitali objavljenu verziju rukopisa i suglasni su s njom.

Financiranje: Ovo istraživanje nije primilo vanjsko financiranje.

Izjava etičkog povjerenstva: Studija je provedena u skladu s Helsinškom deklaracijom, a odobrilo ju je Etičko povjerenstvo bolnice Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova pod brojem 22763 dana 9. svibnja 2023.

Izjava o informiranom pristanku: Informirani pristanak dobiven je od svih ispitanika uključenih u studiju. Za objavu ovog rada dobiven je pisani informirani pristanak pacijenta (pacijenata).

Izjava o dostupnosti podataka: Podaci prikazani u ovoj studiji dostupni su na zahtjev upućen autoru za korespondenciju. Podaci nisu javno dostupni zbog odredaba Opće uredbe o zaštiti podataka (GDPR).

Sukob interesa: Autori izjavljuju da nemaju sukoba interesa.

Literatura

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017, 390, 1211-1259, Erratum in *Lancet* 2017, 390, e38.
2. Urwin, M.; Symmons, D.; Allison, T.; Brammah, T.; Busby, H.; Roxby, M.; Simmons, A.; Williams, G. Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: The comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation. *Ann. Rheum. Dis.* 1998, 57, 649-655.
3. Lucas, J.; van Doorn, P.; Hegedus, E.; Lewis, J.; van der Windt, D. A systematic review of the global prevalence and incidence of shoulder pain. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2022, 23, 1073.
4. Herberts, P.; Kadefors, R.; Högfors, C.; Sigholm, G. Shoulder pain and heavy manual labor. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1984, 191, 166-178.
5. Linaker, C.H.; Walker-Bone, K. Shoulder disorders and occupation. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2015, 29, 405-423.
6. Bunker, T. Rotator cuff disease. *Curr. Orthop.* 2002, 16, 223-233.
7. Akhtar, A.; Richards, J.; Monga, P. The biomechanics of the rotator cuff in health and disease-A narrative review. *J. Clin. Orthop. Trauma.* 2021, 18, 150-156.
8. Oliva, F.; Piccirilli, E.; Bossa, M.; Via, A.G.; Colombo, A.; Chillemi, C.; Gasparre, G.; Pellicciari, L.; Franceschetti, E.; Rugiero, C.; et al. IS Mu.LT-Rotator Cuff Tears Guidelines. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2016, 5, 227-263.
9. Corazza, A.; Orlandi, D.; Fabbro, E.; Ferrero, G.; Messina, C.; Sartoris, R.; Perugin Bernardi, S.; Arcidiacono, A.; Silvestri, E.; Sconfienza, L.M. Dynamic high-resolution ultrasound of the shoulder: How we do it. *Eur. J. Radiol.* 2015, 84, 266-277.
10. Serpi, F.; Albano, D.; Rapisarda, S.; Chianca, V.; Sconfienza, L.M.; Messina, C. Shoulder ultrasound: Current concepts and future perspectives. *J. Ultrason.* 2021, 21, e154-e161.
11. Bethina, N.K.; Torralba, K.D.; Choi, K.S.; Fairchild, R.M.; Cannella, A.C.; Salto, L.; Kissin, E.Y.; Vinh, J.; Aggarwal, M.; Thiele, R.; et al. North American musculoskeletal ultrasound scanning protocol of the shoulder, elbow, wrist, and hand: Update of a Delphi Consensus Study. *Clin. Rheumatol.* 2022, 41, 3825-3835.
12. Okoroha, K.R.; Fidai, M.S.; Tramer, J.S.; Davis, K.D.; Kolowich, P.A. Diagnostic accuracy of ultrasound for rotator cuff tears. *Ultrasonography* 2019, 38, 215-220.
13. Cipolletta, E.; Filippucci, E.; Incorvaia, A.; Schettino, M.; Smerilli, G.; Di Battista, J.; Tesei, G.; Cosatti, M.A.; Di Donato, E.; Tardella, M.; et al. Ultrasound-Guided Procedures in Rheumatology Daily Practice: Feasibility, Accuracy, and Safety Issues. *J. Clin. Rheumatol.* 2021, 27, 226-231.
14. Gomez-Casanovas, E.; Rojals, V.M.; Fernandez, A.P.; Busquets, M.P.; Lizarzaburu, M.S. Ultrasound-guided interventions in rheumatology. *Eur. J. Rheumatol.* 2022, 11, S323-S333.
15. Lin, J.S.; Gimarc, D.C.; Adler, R.S.; Beltran, L.S.; Merkle, A.N. Ultrasound-Guided Musculoskeletal Injections. *Semin. Musculoskelet. Radiol.* 2021, 25, 769-784.
16. Cipolletta, E.; Mashadi Mirza, R.; Di Matteo, A.; Di Carlo, M.; Grassi, W.; Filippucci, E. Clinical efficacy of ultrasound-guided hyaluronic acid injections in patients with supraspinatus tendon tear. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2021, 39, 769-774.
17. Messina, C.; Banfi, G.; Orlandi, D.; Lacelli, F.; Serafini, G.; Mauri, G.; Secchi, F.; Silvestri, E.; Sconfienza, L.M. Ultrasound-guided interventional procedures around the shoulder. *Br. J. Radiol.* 2016, 89, 20150372.
18. Tashjian, R.Z. Epidemiology, natural history, and indications for treatment of rotator cuff tears. *Clin. Sports Med.* 2012, 31, 589-604.
19. Pandey, V.; Jaap Willems, W. Rotator cuff tear: A detailed update. *Asia Pac. J. Sports Med. Arthrosc. Rehabil. Technol.* 2015, 2, 1-14.
20. Tarantino, D.; Mottola, R.; Palermi, S.; Sirico, F.; Corrado, B.; Gnasso, R. Intra-Articular Collagen Injections for Osteoarthritis: A Narrative Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2023, 20, 4390.
21. Zdzieblik, D.; Oesser, S.; Baumstark, M.W.; Gollhofer, A.; König, D. Collagen peptide supplementation in combination with resistance training improves body composition and increases muscle strength in elderly and omized men: A randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2015, 114, 1237-1245.
22. De Luca, P.; Colombini, A.; Carimati, G.; Beggio, M.; de Girolamo, L.; Volpi, P. Intra-Articular Injection of Hydrolyzed Collagen to Treat Symptoms of Knee Osteoarthritis. A Functional In Vitro Investigation and a Pilot Retrospective Clinical Study. *J. Clin. Med.* 2019,

8, 975.

23. Furuzawa-Carballeda, J.; Lima, G.; Llorente, L.; Nuñez-Álvarez, C.; Ruiz-Ordaz, B.H.; Echevarría-Zuno, S.; Hernández-Cuevas, V. Polymerized-type I collagen downregulates inflammation and improves clinical outcomes in patients with symptomatic knee osteoarthritis following arthroscopic lavage: A randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Sci. World J.* 2012, 2012, 342854.
24. Corrado, B.; Bonini, I.; Chirico, V.A.; Filippini, E.; Liguori, L.; Magliulo, G.; Mazzuocolo, G.; Rosano, N.; Gisonni, P. Ultrasound-guided collagen injections in the treatment of supraspinatus tendinopathy: A case series pilot study. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 2020, 34 (Suppl. 2), 33-39.
25. Edgar, S.; Hopley, B.; Genovese, L.; Sibilla, S.; Laight, D.; Shute, J. Effects of collagen-derived bioactive peptides and natural antioxidant compounds on proliferation and matrix protein synthesis by cultured normal human dermal fibroblasts. *Sci. Rep.* 2018, 8, 10474.
26. Randelli, F.; Menon, A.; Giai Via, A.; Mazzoleni, M.G.; Sciancalepore, F.; Brioschi, M.; Gagliano, N. Effect of a Collagen-Based Compound on Morpho-Functional Properties of Cultured Human Tenocytes. *Cells* 2018, 7, 246.
27. Breckenridge, J.D.; McAuley, J.H. Shoulder Pain and Disability Index (SPADI). *J. Physiother.* 2011, 57, 197.
28. Möller, I.; Janta, I.; Backhaus, M.; Ohrndorf, S.; Bong, D.A.; Martinoli, C.; Filippucci, E.; Sconfienza, L.M.; Terslev, L.; Damjanov, N.; et al. The 2017 EULAR standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology. *Ann. Rheum. Dis.* 2017, 76, 1974-1979.
29. Bianchi, S.; Martinoli, C. *Ultrasound of the Musculoskeletal System*, 1st ed.; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2007.
30. Paul, A.; Lewis, M.; Shadforth, M.F.; Croft, P.R.; Van Der Windt, D.A.; Hay, E.M. A comparison of four shoulder-specific questionnaires in primary care. *Ann. Rheum. Dis.* 2004, 63, 1293-1299.
31. Hawker, G.A.; Mian, S.; Kendzerska, T.; French, M. Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (NRS pain), McGill pain questionnaire (MPQ), short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ), chronic pain grade scale (CpGs), short Form-36 bodily pain scale (SF-36 BPs), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP). *Arthritis Care Res.* 2011, 63, S240-S252.
32. Roy, J.S.; MacDermid, J.C.; Woodhouse, L.J. Measuring shoulder function: A systematic review of four questionnaires. *Arthritis Rheum.* 2009, 61, 623-632.
33. Gaut, L.; Duprez, D. Tendon development and diseases. *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* 2016, 5, 5-23.
34. Andarawis-Puri, N.; Flatow, E.L.; Soslowsky, L.J. Tendon basic science: Development, repair, regeneration, and healing. *J. Orthop. Res.* 2015, 33, 780-784.
35. Sun, H.B.; Andarawis-Puri, N.; Li, Y.; Fung, D.T.; Lee, J.Y.; Wang, V.M.; Basta-Pijakic, J.; Leong, D.J.; Sereysky, J.B.; Ros, S.J.; et al. Cycle-dependent matrix remodeling gene expression response in fatigue-loaded rat patellar tendons. *J. Orthop. Res.* 2010, 28, 1380-1386.
36. Langberg, H.; Rosendal, L.; Kjaer, M. Training-induced changes in peritendinous type I collagen turnover determined by microdialysis in humans. *J. Physiol.* 2001, 534 Pt 1, 297-302.
37. Kunii, S.; Morimoto, K.; Nagai, K.; Saito, T.; Sato, K.; Tonomura, B. Actinidain-hydrolyzed type I collagen reveals a crucial amino acid sequence in fibril formation. *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 17465-17470.
38. Tang, Y.; Wang, Z.; Xiang, L.; Zhao, Z.; Cui, W. Functional biomaterials for tendon/ligament repair and regeneration. *Regen. Biomater.* 2022, 9, rbac062.
39. Corrado, B.; Bonini, I.; Alessio Chirico, V.; Rosano, N.; Gisonni, P. Use of injectable collagen in partial-thickness tears of the supraspinatus tendon: A case report. *Oxf. Med. Case Rep.* 2020, 2020, omaa103.
40. Kim, J.H.; Kim, D.J.; Lee, H.J.; Kim, B.K.; Kim, Y.S. Atelocollagen Injection Improves Tendon Integrity in Partial-Thickness Rotator Cuff Tears: A Prospective Comparative Study. *Orthop. J. Sports Med.* 2020, 8, 2325967120904012.
41. Chae, S.H.; Won, J.Y.; Yoo, J.C. Clinical outcome of ultrasound-guided atelocollagen injection for patients with partial rotator cuff tear in an outpatient clinic: A preliminary study. *Clin. Shoulder Elb.* 2020, 23, 80-85.
42. Buda, M.; Dlimi, S.; Parisi, M.; Benoni, A.; Bisinella, G.; Di Fabio, S. Subacromial injection of hydrolyzed collagen in the symptomatic treatment of rotator cuff tendinopathy: An observational multicentric prospective study on 71 patients. *JSES Int.* 2023, 7, 799-804.
43. Volpi, P.; Zini, R.; Erschbaumer, F.; Beggio, M.; Busilacchi, A.; Carimati, G. Effectiveness of a novel hydrolyzed collagen formulation in treating patients with symptomatic knee osteoarthritis: A multicentric retrospective clinical study. *Int. Orthop.* 2021, 45, 375-380.
44. Connell, D.; Datir, A.; Alyas, F.; Curtis, M. Treatment of lateral epicondylitis using skin-derived tenocyte-like cells. *Br. J. Sports Med.* 2009, 43, 293-298.

45. Godek, P.; Szczepanowska-Wolowiec, B.; Golicki, D. Collagen and platelet-rich plasma in partial-thickness rotator cuff injuries. Friends or only indifferent neighbours? Randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2022, 23, 1109.
46. Oesser, S.; Seifert, J. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Res.* 2003, 311, 393-399.
47. Watanabe-Kamiyama, M.; Shimizu, M.; Kamiyama, S.; Taguchi, Y.; Sone, H.; Morimatsu, F.; Shirakawa, H.; Furukawa, Y.; Komai, M. Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats. *J. Agric. Food Chem.* 2010, 58, 835-841.
48. Walrand, S.; Short, K.R.; Bigelow, M.L.; Sweatt, A.J.; Hutson, S.M.; Nair, K.S. Functional impact of high protein intake on healthy elderly people. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008, 295, E921-E928.

Napomena izdavača

Odricanje od odgovornosti / napomena izdavača

Tvrdnje, mišljenja i podaci sadržani u svim publikacijama pripadaju isključivo pojedinim autorima i suradnicima, a ne izdavaču MDPI i/ili urednicima. MDPI i/ili urednici ne preuzimaju odgovornost za bilo kakvu štetu nanесenu osobama ili imovini koja proizlazi iz bilo kakvih ideja, metoda, uputa ili proizvoda spomenutih u sadržaju.

Autorsko pravo: © 2024 autori. Stjecatelj licencije: MDPI, Basel, Švicarska. Ovo je članak otvorenog pristupa koji se distribuira pod uvjetima i odredbama licence Creative Commons Attribution (CC BY).

Izvor

Latini, L.; Porta, F.; Maccarrone, V.; Zompa, D.; Cipolletta, E.; Mirza, R.M.; Filippucci, E.; Vreju, F.A. Clinical Efficacy and Safety of Ultrasound-Guided Injection with Low-Molecular-Weight Peptides from Hydrolyzed Collagen in Patients with Partial Supraspinatus Tendon Tears: A Pilot Study. *Life* 2024, 14, 1351. <https://doi.org/10.3390/life14111351>