

STUDIO COMPARATIVO SULL'EFFICACIA DI TENDHYAL® NELLA TENDINOPATIA ACHILLEA E NELL'EPICONDILITE

Comparative study on Tendhyal® efficacy in Achilles tendinopathy and epicondylitis

RIASSUNTO

La tendinopatia achillea e l'epicondilite costituiscono alcune tra le tendinopatie più comuni nella popolazione generale. Questo studio randomizzato in aperto ha indagato l'effetto di Tendhyal®, un complesso di attivi utili a favorire il metabolismo e i processi autoriparativi del tendine, in pazienti con tendinopatia achillea ed epicondilite.

Sono stati arruolati 60 pazienti, 30 con tendinopatia achillea e 30 con epicondilite: in ciascun gruppo 15 pazienti sono stati trattati con fisioterapia (10 sedute di tecarterapia associata a massaggio trasverso profondo secondo Cyriax) e 15 pazienti sono stati trattati con fisioterapia più assunzione di 1 compressa di Tendhyal® ogni 12 ore per 30 giorni. I pazienti sono stati valutati a 7, 15 e 30 giorni per dolore, funzione e assunzione di paracetamolo.

A 30 giorni il punteggio VAS dolore era più favorevole nel gruppo fisioterapia + Tendhyal® (F+T) rispetto al gruppo fisioterapia (F) sia nell'epicondilite (VAS dolore a 30 gg, media \pm ES: 2,80 \pm 0,40 F vs. 1,33 \pm 0,39 F+T) sia nella tendinopatia achillea (VAS dolore a 30 gg: 3,40 \pm 0,45 F vs. 1,60 \pm 0,34 F+T). Inoltre nell'epicondilite la riduzione del dolore è stata ottenuta più precocemente nel gruppo F+T (7 giorni) rispetto al gruppo F. Per quanto riguarda la funzione, i punteggi delle scale PRTEE per l'epicondilite e della VISA-A per la tendinopatia achillea sono risultati più favorevoli nei gruppi F+T rispetto ai gruppi F sia nella rilevazione a 15 giorni sia in quella a 30 giorni. Una maggiore percentuale di pazienti nei gruppi F+T rispetto ai gruppi F, infine, ha ridotto il consumo di paracetamolo rispetto al periodo precedente a ogni rilevazione, sia nell'epicondilite che nella tendinopatia achillea, con una differenza apprezzabile sin dalla prima settimana. Il trattamento con Tendhyal® in aggiunta alla fisioterapia ha permesso di ottenere una più precoce e più marcata riduzione del dolore rispetto alla sola fisioterapia, e un più marcato miglioramento della funzione.

Per quanto riguarda la funzione, i punteggi delle scale PRTEE per l'epicondilite e della VISA-A per la tendinopatia achillea sono risultati più favorevoli nei gruppi F+T rispetto ai gruppi F sia nella rilevazione a 15 giorni sia in quella a 30 giorni. Una maggiore percentuale di pazienti nei gruppi F+T rispetto ai gruppi F, infine, ha ridotto il consumo di paracetamolo rispetto al periodo precedente a ogni rilevazione, sia nell'epicondilite che nella tendinopatia achillea, con una differenza apprezzabile sin dalla prima settimana. Il trattamento con Tendhyal® in aggiunta alla fisioterapia ha permesso di ottenere una più precoce e più marcata riduzione del dolore rispetto alla sola fisioterapia, e un più marcato miglioramento della funzione.

Parole chiave: epicondilite, tendinopatia achillea, fisioterapia, Boswellia, collagene di tipo I, acido ialuronico, glucosamina

SUMMARY

Achilles tendonitis and epicondylitis are major commonly encountered tendinopathies in orthopaedic practice. This open randomized study examined effects of Tendhyal®, an active complex aimed to favour tendon metabolism and restoration, in patients affected by the above mentioned tendinopathies. Sixty patients (30 Achilles tendonitis and 30 epicondylitis) were enrolled. In each group 15 patients underwent physical therapy only (P), while the other 15 physical therapy plus Tendhyal® 1 tablet/12 hours for 30 days (P+T). Assessment on pain, function and paracetamol intake were performed at day 7, 15 and 30. At day 30 VAS score gave a lower pain score in P+T vs P group both in epicondylitis (mean \pm SEM: 2.80 \pm 0.40 P vs. 1.33 \pm 0.39 P+T) and in Achilles tendonitis (3.40 \pm 0.45 P vs. 1.60 \pm 0.34 P+T). Furthermore, pain reduction in epicondylitis was achieved faster in group P+T (7 days) than in group P. Functional scores (PRTEE on epicondylitis and VISA-A on Achilles tendonitis) showed better results in P+T groups at day 15 and 30. Incidence of patients taking paracetamol was constantly lower in P+T groups. Tendhyal® treatment associated with physical therapy allows an early and more remarkable pain reduction, and better functional recovery in comparison with physical therapy only.

Key words: epicondylitis, Achilles tendinopathy, physical therapy, Boswellia, type I collagen, hyaluronic acid, glucosamine

F. LAZZARO

*Centro di Chirurgia Ortopedica Oncologica,
Istituto Ortopedico "Gaetano Pini", Milano*

Indirizzo per la corrispondenza:

Fabio Lazzaro

Centro di Chirurgia Ortopedica Oncologica
Istituto Ortopedico "Gaetano Pini"
via G. Pini 9, 20122 Milano
E-mail: fabio.lazzaro@gpini.it

Ricevuto il 28 maggio 2014

Accettato il 6 giugno 2014

INTRODUZIONE

La tendinopatia achillea e l'epicondilite sono tra le tendinopatie più comuni nella popolazione generale.

Frequentemente si tratta di condizioni che evolvono cronicamente con l'instaurarsi di una tendinosi e la comparsa delle tipiche alterazioni patologiche a carico dell'istologia del tendine, nonché delle sue proprietà biomeccaniche.

Il trattamento conservativo si basa generalmente su riposo (per l'epicondilite anche con l'uso di tutori), uso di paracetamolo o FANS, esercizi di stretching e rinforzo, terapie fisiche, iniezioni di acido ialuronico. All'impiego di corticosteroidi per via sistemica o iniettiva locale oggi si ricorre con molte più cautele rispetto al passato, per il loro effetto di inibizione della sintesi di collagene nel tessuto¹ e un documentato aumento del rischio di rottura soprattutto nei tendini sottoposti a intense sollecitazioni quali l'achilleo².

La caratterizzazione clinica e istopatologica ha ormai chiarito che nelle tendinopatie la componente infiammatoria, seppure spesso presente nella fase iniziale della patologia, è marginale quando la tendinopatia si caratterizza essenzialmente come tendinosi^{2,3}.

Va aggiunto che il ruolo dell'infiammazione come origine del sintomo doloroso è stato ridimensionato chiamando in causa come altri potenziali meccanismi l'aumento del numero di terminazioni nervose e della produzione di alcuni neurotrasmettitori^{4,6}, e inoltre che alcuni aspetti della risposta infiammatoria sono considerati condizione necessaria al processo di guarigione dei tendini e al ripristino di un'organizzazione tissutale il più possibile simile a quella del tendine sano⁷.

Un approccio farmacologico destinato alla soppressione completa della risposta infiammatoria non sembra quindi trovare un razionale alla luce di queste considerazioni, mentre la sua modulazione con attenuazione dei meccanismi lesivi per l'organizzazione del tessuto (per esempio il rilascio di metalloproteasi che degradano il collagene) potrebbe rivelarsi vantaggiosa.

In questa prospettiva appare particolarmente interessante la possibilità di intervenire con sostanze che, assunte per via orale, agiscono in senso trofico e protettivo nei confronti del tessuto tendineo. Se questo approccio è già consolidato in altri contesti artroreumatici (per esempio nella condroprotezione dell'osteoartrosi), nelle tendinopatie rappresenta un'opportunità ancora poco esplorata.

Questo studio si è proposto pertanto di indagare, in pazienti con epicondilite o con tendinopatia achillea, l'effetto di Tendhyal®, un complesso di attivi utili a favorire il metabolismo dei tessuti tendinei contenente estratti di *Boswellia serrata*, glucosamina cloridrato, acido ialuronico e collagene di tipo I. I principi attivi della *B. serrata* sono ampiamente utilizzati nella medicina tradizionale nell'ambito delle malattie muscoloscheletriche. Tendhyal®

è stato somministrato in aggiunta a un trattamento fisioterapico.

METODI

Questo studio, dal disegno randomizzato in aperto, ha arruolato 60 pazienti con diagnosi di epicondilite o tendinopatia achillea al terzo medio (2-7 cm dall'inserzione calcaneare) e sintomatologia insorta da meno di tre mesi in grado di interferire in maniera significativa con le attività della vita quotidiana.

La diagnosi di epicondilite o di tendinopatia achillea era formulata in base sia a criteri clinici sia a indagini strumentali (ecografia o RMN).

Sono stati esclusi dallo studio pazienti con altre reumatoartropatie o processi infiammatori acuti e i soggetti che avevano ricevuto precedenti trattamenti per epicondilite o tendinopatia achillea ipsilaterale, fratture, patologie del rachide cervicale o lombosacrale, patologie neurologiche, oncologiche, deficit cognitivi o che avevano anamnesi positiva per interventi chirurgici sul gomito, sulla gamba o sulla caviglia.

Trattamenti

I soggetti erano assegnati in maniera casuale, utilizzando una tabella di randomizzazione, a uno dei seguenti gruppi di trattamento:

- Gruppo A (30 pazienti): trattamento fisioterapico con tecarterapia associata a massaggio trasverso profondo (MTP) secondo Cyriax (10 sedute). In ogni seduta erano eseguiti 20 minuti di massaggio profondo seguiti da 20 minuti di tecarterapia in modalità sia capacitiva che resistiva multisequenziale.
- Gruppo B (30 pazienti): lo stesso trattamento fisioterapico più l'assunzione di 1 compressa di Tendhyal® ogni 12 ore per 30 giorni. La composizione in principi attivi di Tendhyal® è la seguente: ialuronato sodico (di origine biotecnologica) 20 mg, formulazione fosfolipidica di acidi triterpenici da *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr. (Casperome®) 250 mg; collagene di tipo I 50 mg; glucosamina HCl 250 mg.

L'uso di paracetamolo era ammesso al bisogno.

Outcome

Per il dolore sono stati valutati i seguenti outcome:

- per l'*epicondilite* punteggio alla VAS (Visual Analogue Scale) alla dorsiflessione del polso a gomito esteso contro resistenza e/o alla dorsiflessione del terzo dito;
- per la *tendinopatia achillea* punteggio alla VAS alla palpazione locale, alla dorsiflessione dell'articolazione tibiotarsica e alla marcia in equinismo.

Per la funzione sono stati valutati i seguenti outcome:

- per l'*epicondilite*: punteggio alla scala **Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation (PRTEE)** nella traduzione italiana validata⁸, somministrata dallo specialista. La PRTEE

TABELLA I.

Schema di valutazione dei pazienti nel corso dello studio.

| | Basale | 7 gg | 15 gg | 30 gg |
|--------------------|--------|------|-------|-------|
| VAS dolore | X | X | X | X |
| PRTEE/VISA-A | X | - | X | X |
| Consumo analgesici | X | X | X | X |

include tre sottoscale, una per il dolore (PRTEE dolore) e due per la funzione: le due relative alla funzione indagano il grado di disabilità nello svolgimento delle funzioni quotidiane (PRTEE funzione - attività abituali), e nello svolgimento di compiti specifici (PRTEE funzione - attività specifiche). Viene anche presentato un punteggio totale della scala (PRTEE totale).

La PRTEE prevede risposte con una scala numerica discreta da 0 (nessun dolore o disabilità) a 10 (il massimo dolore o disabilità immaginabile): a un punteggio inferiore corrisponde una situazione più favorevole.

- per la *tendinopatia achillea*: punteggio alla scala **Victorian Institute of Sport Assessment – Achilles questionnaire (VISA-A)** nella traduzione italiana validata ⁹, somministrata dallo specialista. Il VISA-A si compone di 8 domande, le prime tre sul dolore e le rimanenti su funzionalità e capacità nello svolgimento di attività. Le prime sette domande prevedono risposte con una scala numerica discreta da 0 (dolore o disabilità severa) a 10 (nessun dolore o disabilità), mentre nella domanda numero 8 il massimo punteggio possibile è 30 (nessun dolore o disabilità): a un punteggio superiore corrisponde una situazione più favorevole.

È stato inoltre valutato il consumo di analgesici (paracetamolo) chiedendo al paziente di riferire se, durante il

periodo dello studio, questo fosse invariato, aumentato o diminuito rispetto al periodo precedente.

I pazienti sono stati valutati all'arruolamento, a 7 giorni, a 15 giorni e a 30 giorni secondo lo schema riportato nella Tabella I.

RISULTATI

Sono stati arruolati 30 pazienti con epicondilite e 30 con tendinopatia achillea.

Dei pazienti con epicondilite 15 sono stati assegnati al trattamento con fisioterapia e i rimanenti 15 al trattamento con fisioterapia più Tendhyal®. Analogamente, dei pazienti con tendinopatia achillea 15 sono stati assegnati al trattamento con fisioterapia e i rimanenti 15 al trattamento con fisioterapia più Tendhyal®.

Le caratteristiche dei pazienti sono riportate nella Tabella II: per ciascun tipo di tendinopatia i due gruppi di trattamento apparivano omogenei per età e durata dei sintomi.

Effetti sul dolore

Epicondilite. Nella valutazione del dolore con la VAS ai test evocativi come descritti, entrambi i trattamenti hanno determinato una riduzione significativa del sintomo al termine del periodo di studio.

I pazienti trattati con fisioterapia + Tendhyal® hanno mostrato punteggi inferiori rispetto a pazienti trattati con sola

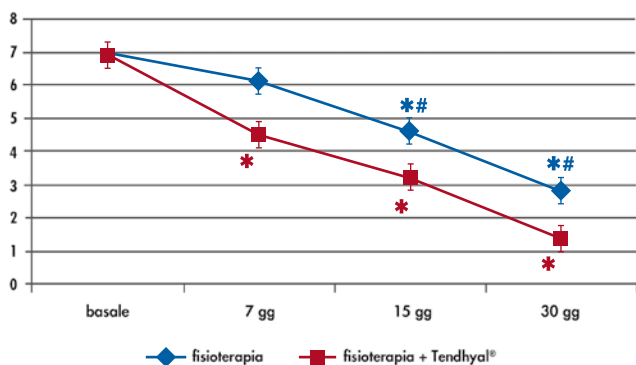
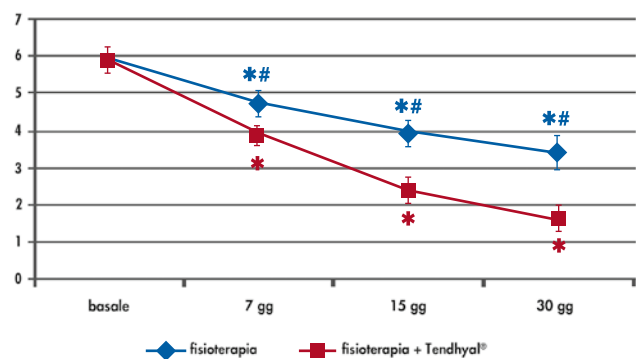
TABELLA II.

Caratteristiche dei gruppi di trattamento nei pazienti con epicondilite e in quelli con tendinopatia achillea.

| Epicondilite | Fisioterapia | Fisioterapia + Tendhyal® |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Numero | 15 (6 M, 9 F) | 15 (7 M, 8 F) |
| Età | 47 ± 11 (min 28; max 65) | 47 ± 14 (min 25; max 68) |
| Durata sintomi (gg) | 40 ± 24 (min 10; max 90) | 41 ± 21 (min 15; max 90) |
| Lato colpito | 12 dx, 3 sx | 12 dx, 3 sx |
| Concordanza con mano dominante | 9 | 10 |
| Tendinopatia achillea | Fisioterapia | Fisioterapia + Tendhyal® |
| Numero | 15 (8 M, 7 F) | 15 (10 M, 5 F) |
| Età | 46 ± 16 (min 26; max 70) | 49 ± 14 (min 23; max 71) |
| Durata sintomi (gg) | 58 ± 23 (min 30; max 90) | 51 ± 27 (min 15; max 90) |
| Lato colpito | 10 dx, 5 sx | 9 dx, 6 sx |

FIGURA 1 A-B.

Effetto dei trattamenti sul punteggio alla scala VAS per il dolore ai test evocativi nei pazienti con epicondilita (A) e con tendinopatia achillea (B). I dati sono espressi come media \pm ES.

A: epicondilita**B: tendinopatia achillea**

*: $p < 0,05$ vs. basale

#: $p < 0,05$ vs. terapia con Tendhyal®

fisioterapia a 7, 15 e 30 giorni, con differenze fra i due trattamenti statisticamente significative ai 15 e ai 30 giorni ($p < 0,05$).

Inoltre già a 7 giorni di trattamento i pazienti trattati con Tendhyal® in associazione alla fisioterapia mostravano un significativo beneficio rispetto alla situazione iniziale ($p < 0,05$), mentre i pazienti che ricevevano la sola fisioterapia riportavano una riduzione statisticamente significativa della VAS più tardivamente, a partire dalla valutazione ai 15 giorni (Fig. 1A).

I punteggi VAS dolore, sovrapponibili prima dei trattamenti, alla fine del periodo di studio sono risultati di $2,80 \pm 0,40$ (ES) e di $1,33 \pm 0,39$ (ES) rispettivamente per la sola fisioterapia e per fisioterapia+Tendhyal® (Tab. III).

TABELLA III.

Effetto dei trattamenti sul punteggio alla scala VAS per il dolore ai test evocativi.

| Epicondilita - VAS | | | | | |
|-----------------------------|-------|--------|------|-------|-------|
| | | Basale | 7 gg | 15 gg | 30 gg |
| Fisioterapia | Media | 6,93 | 6,13 | 4,60 | 2,80 |
| | DS | 1,28 | 1,41 | 1,45 | 1,57 |
| | ES | 0,33 | 0,36 | 0,38 | 0,40 |
| Fisioterapia + Tendhyal® | Media | 6,87 | 4,47 | 3,20 | 1,33 |
| | DS | 1,51 | 1,85 | 1,57 | 1,50 |
| | ES | 0,39 | 0,48 | 0,40 | 0,39 |
| Tendinopatia achillea - VAS | | | | | |
| | | Basale | 7 gg | 15 gg | 30 gg |
| Fisioterapia | Media | 5,87 | 4,73 | 3,93 | 3,40 |
| | DS | 1,36 | 1,28 | 1,39 | 1,72 |
| | ES | 0,35 | 0,33 | 0,36 | 0,45 |
| Fisioterapia + Tendhyal® | Media | 5,87 | 3,87 | 2,40 | 1,60 |
| | DS | 1,60 | 0,99 | 1,35 | 1,30 |
| | ES | 0,41 | 0,26 | 0,35 | 0,34 |

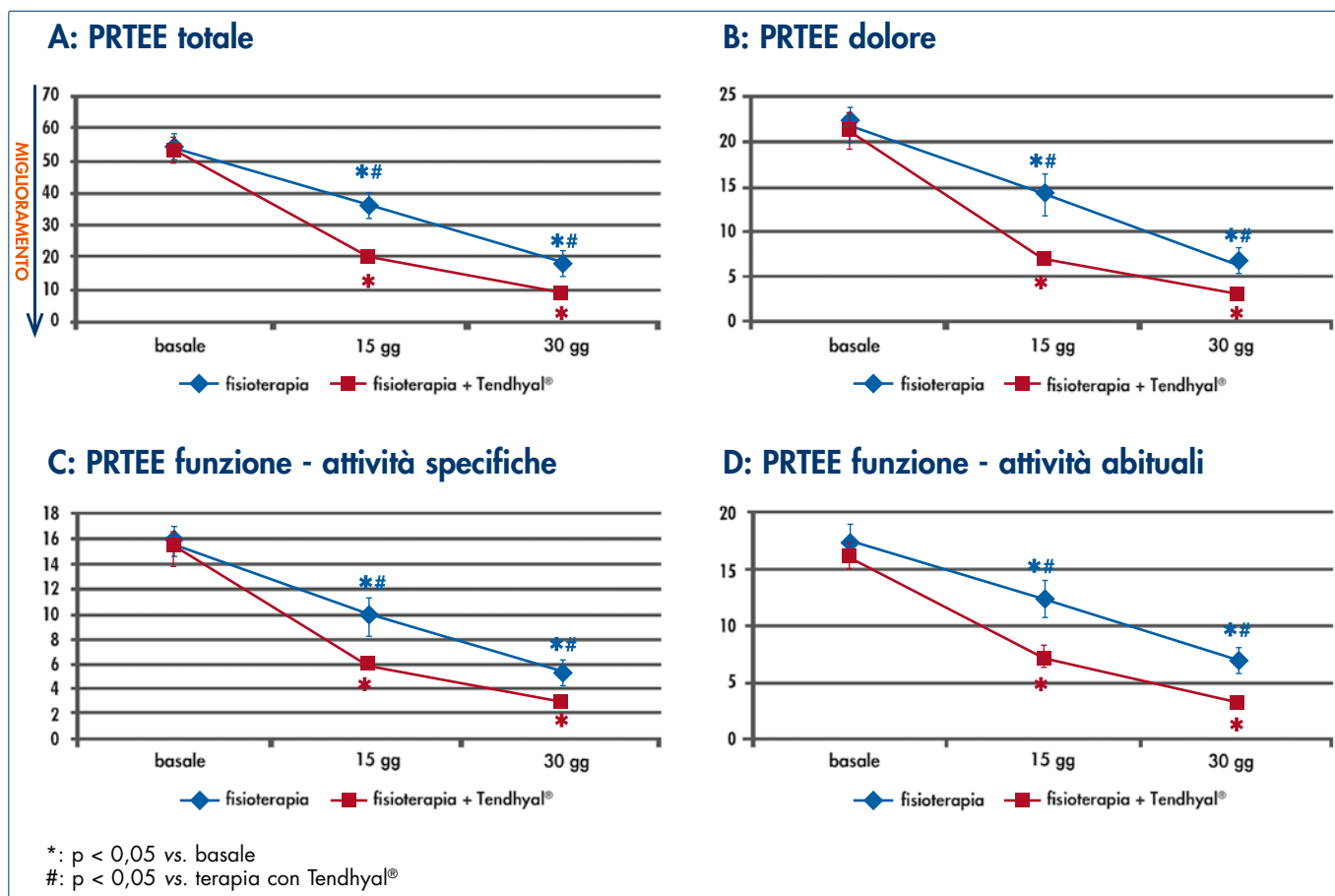
Anche nella sottoscala per il dolore della PRTEE, rilevata a 15 e 30 giorni, il punteggio riportato con fisioterapia + Tendhyal® era significativamente inferiore a quello con la sola fisioterapia ad entrambe le valutazioni (Fig. 2B).

Tendinopatia achillea. Analoghi risultati sono stati osservati nei pazienti con tendinopatia dell'achilleo. Entrambi i trattamenti determinano una riduzione statisticamente significativa del punteggio della VAS per il dolore al termine del periodo di studio; inoltre a tutti i tempi di valutazione a partire dai 7 giorni il punteggio della VAS è risultato inferiore nei pazienti che ricevevano fisioterapia + Tendhyal® rispetto alla sola fisioterapia, con differenza sempre statisticamente significativa (Fig. 1B).

I punteggi VAS dolore, sovrapponibili prima dei trattamenti, alla fine del periodo di studio sono risultati di $3,40 \pm 0,45$ (ES) e di $1,60 \pm 0,34$ (ES) rispettivamente per la sola fisioterapia e per fisioterapia + Tendhyal® (Tab. III).

Effetti sulla funzione

Epicondilita. Anche per gli aspetti funzionali, indagati con la scala Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation, entrambi i trattamenti hanno determinato un beneficio che si è mantenuto fino al termine dello studio. I punteggi ottenuti sono stati più favorevoli con il trattamento combinato rispetto alla sola fisioterapia a entrambe le valutazioni (15 e 30 giorni), con significatività della differenza sia rispetto al basale sia tra i punteggi dei due gruppi.

FIGURA 2.Effetto dei trattamenti sul punteggio alla scala PRTEE nei pazienti con epicondilita. I dati sono espressi come media \pm ES.

Ciò vale sia per il punteggio globale che per le tre sottoscale sul dolore, sulle attività abituali e sulle attività specifiche (Fig. 2, Tab. IV).

Tendinopatia achillea. La valutazione della funzione nella tendinopatia achillea è stata indagata con il questionario VISA-A. Entrambi i trattamenti hanno determinato un beneficio che si è mantenuto fino al termine dello studio. Nelle due valutazioni il punteggio rilevato nei pazienti che ricevevano il trattamento combinato era più favorevole rispetto al gruppo con sola fisioterapia, con significatività della differenza sia rispetto al basale sia tra i punteggi dei due gruppi (Fig. 3, Tab. IV).

Consumo di analgesici

L'assunzione di paracetamolo come analgesico al bisogno era ammessa. La variazione del consumo rispetto al periodo precedente è stata rilevata a 7, 15 e 30 giorni (Tab. V). Considerando complessivamente i pazienti con epicondilita e con tendinopatia achillea, con entrambi i trattamenti si osserva una riduzione del consumo di paracetamolo.

Tuttavia questa riduzione appare più precoce e numericamente più importante nei pazienti trattati con fisioterapia in associazione a Tendhyal®.

Già a 7 giorni, infatti, una percentuale nettamente maggiore nel gruppo di trattamento fisioterapia + Tendhyal® rispetto alla sola fisioterapia ha ridotto il consumo di paracetamolo, con percentuali del 73,3% contro il 30,0%. Alle rilevazioni successive la differenza fra trattamenti permane, sebbene tenda a ridursi, e a 30 giorni le percentuali sono del 90% per fisioterapia + Tendhyal® e del 66,7% per la sola fisioterapia (Fig. 4).

DISCUSSIONE

In questo studio su un totale di 60 pazienti con epicondilita o tendinopatia achillea sono stati confrontati gli effetti del solo approccio fisioterapico (tecarterapia associata a massaggio trasverso profondo secondo Cyriax) con la combinazione di fisioterapia e assunzione di un complesso di attivi (per la composizione si veda la sezione me-

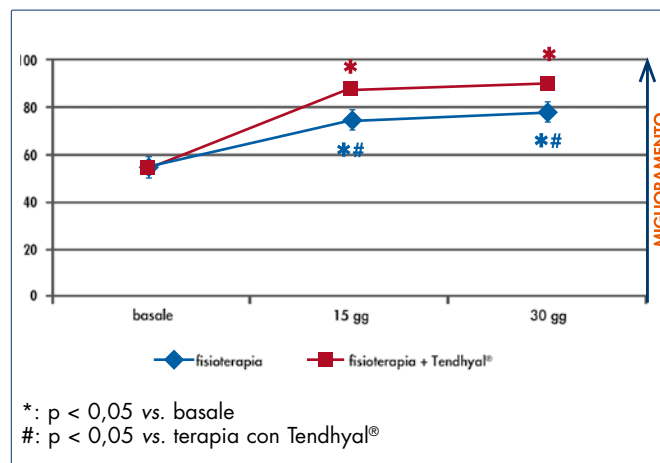
TABELLA IV.

Effetto dei trattamenti sul punteggio alla scala PRTEE nei pazienti con epicondilita e alla scala VISA-A nei pazienti con tendinopatia achillea.

| Epicondilita - PRTEE | | | | |
|--------------------------------------|-------|--------|-------|-------|
| PRTEE totale | | | | |
| | | Basale | 15 gg | 30 gg |
| Fisioterapia | Media | 53,80 | 36,07 | 19,00 |
| | DS | 18,66 | 20,26 | 10,50 |
| | ES | 4,82 | 5,23 | 2,71 |
| Fisioterapia + Tendhyal® | Media | 52,33 | 20,33 | 9,47 |
| | DS | 18,84 | 9,71 | 8,20 |
| | ES | 4,87 | 2,51 | 2,12 |
| PRTEE dolore | | | | |
| | | Basale | 15 gg | 30 gg |
| Fisioterapia | Media | 21,80 | 13,93 | 6,60 |
| | DS | 7,50 | 8,47 | 3,74 |
| | ES | 1,94 | 2,19 | 0,97 |
| Fisioterapia + Tendhyal® | Media | 21,07 | 7,07 | 3,13 |
| | DS | 8,34 | 3,75 | 2,85 |
| | ES | 2,15 | 0,97 | 0,74 |
| PRTEE funzione (attività abituali) | | | | |
| | | Basale | 15 gg | 30 gg |
| Fisioterapia | Media | 17,33 | 12,40 | 6,93 |
| | DS | 6,29 | 6,27 | 4,27 |
| | ES | 1,62 | 1,62 | 1,10 |
| Fisioterapia + Tendhyal® | Media | 16,13 | 7,27 | 3,27 |
| | DS | 5,48 | 3,51 | 3,06 |
| | ES | 1,41 | 0,91 | 0,79 |
| PRTEE funzione (attività specifiche) | | | | |
| | | Basale | 15 gg | 30 gg |
| Fisioterapia | Media | 15,33 | 9,73 | 5,47 |
| | DS | 6,29 | 6,18 | 3,09 |
| | ES | 1,62 | 1,60 | 0,80 |
| Fisioterapia + Tendhyal® | Media | 15,13 | 6,00 | 3,07 |
| | DS | 5,74 | 2,80 | 2,43 |
| | ES | 1,48 | 0,72 | 0,63 |
| Tendinopatia achillea - VISA-A | | | | |
| | | Basale | 15 gg | 30 gg |
| Fisioterapia | Media | 55,07 | 74,40 | 77,40 |
| | DS | 13,64 | 11,95 | 13,21 |
| | ES | 3,52 | 3,09 | 3,41 |
| Fisioterapia + Tendhyal® | Media | 54,33 | 87,87 | 90,00 |
| | DS | 13,12 | 10,79 | 10,55 |
| | ES | 3,39 | 2,79 | 2,72 |

FIGURA 3.

Effetto dei trattamenti sul punteggio alla scala VISA-A nei pazienti con tendinopatia achillea. I dati sono espressi come media \pm ES.



todi) utili a favorire il trofismo e la rigenerazione del tessuto tendineo, a composizione standardizzata e prodotto secondo le norme di good manufacturing practice (Tendhyal®). Entrambi i trattamenti si sono mostrati efficaci nel ridurre in maniera significativa i sintomi, ma in tutti i casi al termine dello studio la riduzione dei parametri algici e il miglioramento della funzionalità è risultata significativamente maggiore nei pazienti che assumevano Tendhyal® in associazione con la fisioterapia.

Sia il dato della VAS (in particolare nell'epicondilita) sia quello del consumo di analgesici sembrano inoltre suggerire che con la combinazione dell'approccio fisioterapico e trofico-protettivo per via orale è possibile arrivare più rapidamente al controllo del sintomo dolore, già entro la prima settimana. Questo aspetto è particolarmente rilevante in pazienti attivi come quelli del campione del presente studio, che è comunque rappresentativo della popolazione generalmente affetta da epicondilita e/o tendinopatia del tendine di Achille.

I trattamenti impiegati in questo studio sono adatti a situazioni in cui la degenerazione cronica del tessuto tendineo rappresenta la componente quasi esclusiva della tendinopatia, senza fenomeni infiammatori importanti.

La tecarterapia, per la quale ci sono evidenze di risultati positivi proprio nella tendinopatia inserzionale achillea¹⁰, ha come principale effetto la generazione di calore all'interno dei tessuti che favorisce l'iperemia nei tendini e conseguentemente attiva i processi autoriparativi del tessuto. Il massaggio trasverso profondo secondo Cyriax associato alla tecarterapia aumenta questo effetto di iperemia e favorisce l'eliminazione di aderenze.

TABELLA V.**Variazione del consumo di analgesici nei diversi gruppi di trattamento (numero e percentuale di pazienti).**

| Epicondilite - variazione consumo analgesici: numero di pazienti (tra parentesi: %) | | | | |
|---|--------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | Aumentato | Invariato | Diminuito |
| 7 gg | Fisioterapia | 2 (13,3) | 10 (66,7) | 3 (20,0) |
| | Fisioterapia + Tendhyal® | 0 (0,0) | 5 (33,3) | 10 (66,7) |
| 15 gg | Fisioterapia | 0 (0,0) | 5 (33,3) | 10 (66,7) |
| | Fisioterapia + Tendhyal® | 0 (0,0) | 2 (13,3) | 13 (86,7) |
| 30 gg | Fisioterapia | 0 (0,0) | 3 (20,0) | 12 (80,0) |
| | Fisioterapia + Tendhyal® | 0 (0,0) | 1 (6,7) | 14 (93,3) |
| Tendinopatia achillea - variazione consumo analgesici: numero di pazienti (tra parentesi: %) | | | | |
| | | Aumentato | Invariato | Diminuito |
| 7 gg | Fisioterapia | 1 (6,7) | 8 (53,3) | 6 (40,0) |
| | Fisioterapia + Tendhyal® | 0 (0,0) | 3 (20,0) | 12 (80,0) |
| 15 gg | Fisioterapia | 0 (0,0) | 9 (60,0) | 6 (40,0) |
| | Fisioterapia + Tendhyal® | 0 (0,0) | 2 (13,3) | 13 (86,7) |
| 30 gg | Fisioterapia | 0 (0,0) | 7 (46,7) | 8 (53,3) |
| | Fisioterapia + Tendhyal® | 0 (0,0) | 2 (13,3) | 13 (86,7) |

L'aggiunta di un trattamento orale ad azione trofico-protettiva, infine, rappresenta un approccio innovativo e di interesse che può agire in modo sinergico con altri trattamenti: nel caso specifico di questo studio è stato somministrato un prodotto (Tendhyal®) i cui attivi sono rappresentati da acidi boswellici in fitosomi altamente assorbibili, acido ialuronico, collagene di tipo I e glucosamina cloridrato.

Esistono buone evidenze delle proprietà di modulazione dell'infiammazione degli acidi boswellici, che sono da tempo impiegati (come estratto della resina di *Boswellia serrata*) nella medicina tradizionale. Miscele di acidi boswellici hanno ottenuto risultati positivi sul dolore nell'osteoartrosi del ginocchio¹¹⁻¹³.

Anche altre condizioni causate o sostenute da processi infiammatori, per esempio l'asma e le malattie infiammatorie croniche intestinali, hanno beneficiato del trattamento con acidi boswellici in diverse esperienze¹⁴.

Uno studio in vivo sui ratti ha anche valutato la combinazione di glucosamina e acidi boswellici, mettendo in evidenza un effetto di tipo sinergico nel modulare la risposta infiammatoria tardiva in un modello sperimentale di artrite¹⁵.

L'azione degli acidi boswellici è stata descritta soprattutto come una modulazione della risposta infiammatoria, capace di attenuarne gli effetti più lesivi per il tessuto senza tuttavia sopprimerla completamente: questi composti ad esempio inibiscono l'azione delle elastasi, attenuano l'iperpressione delle metalloproteasi degradanti la matrice extracellulare¹⁶ e inibiscono la chemiotassi dei

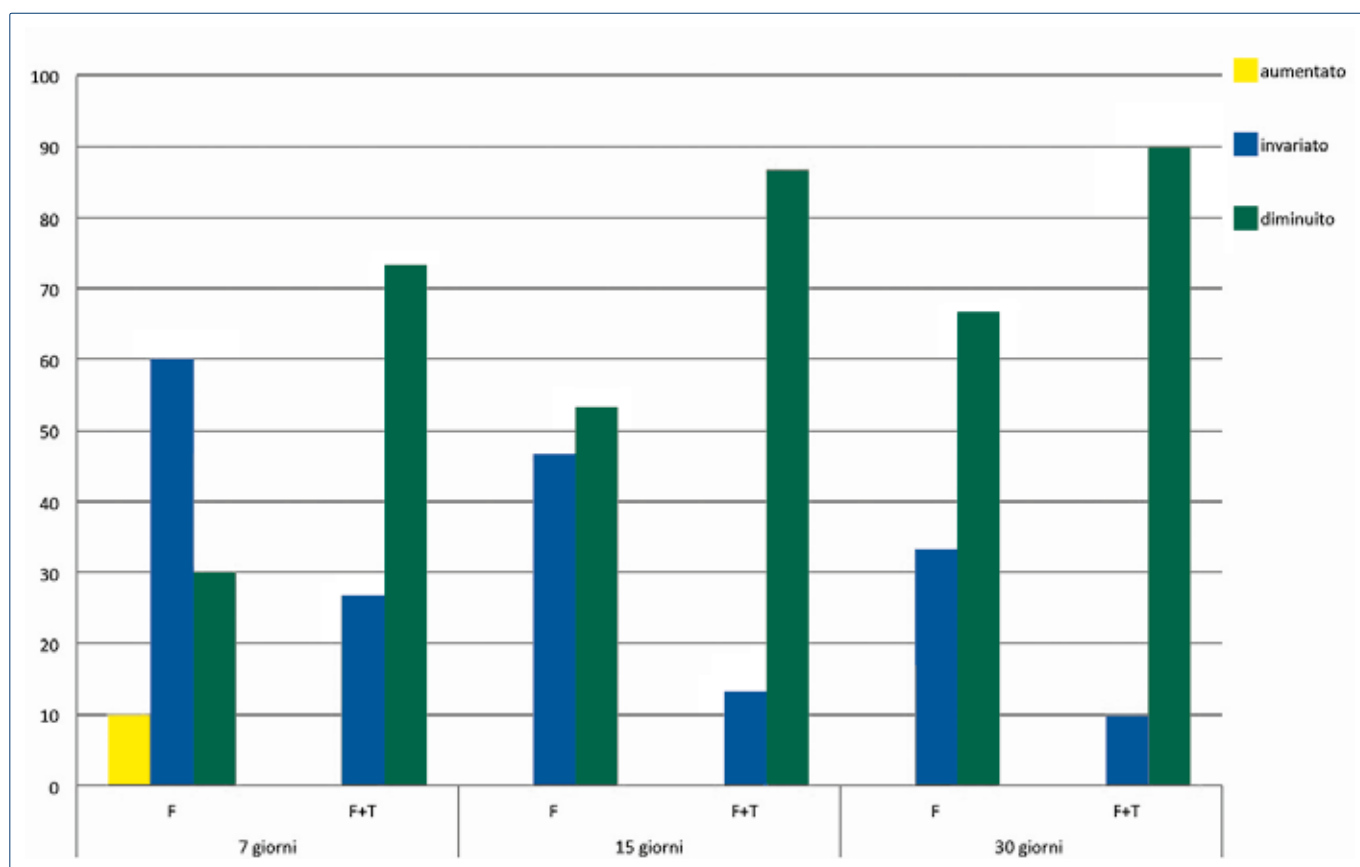
neutrofili¹⁷ e la formazione di PGE2 (prostaglandina E2) mediata da mPGES1 (prostaglandina E sintasi 1 microsomiale), la forma microsomiale inducibile di questo enzima proinfiammatorio¹⁸. Studi recenti hanno evidenziato la rilevanza per l'azione antinfiammatoria dell'intera frazione triterpenica della *Boswellia* rispetto a ogni suo singolo componente¹⁹: il trattamento orale impiegato in questo studio contiene acidi triterpenici della *Boswellia* (acidi boswellici e tirucallici) in una formulazione fitosomiale (Casperome®) che ne aumenta in modo significativo l'assorbimento orale sia in termini di livelli plasmatici di picco che di area sotto la curva²⁰.

L'acido ialuronico, utilizzato per via iniettiva nelle tendinopatie, ha mostrato efficacia nell'epicondilite²¹, nella tendinopatia rotulea²² e nella tenosinovite dei flessori delle dita²³, ma ci sono dati favorevoli su dolore e funzione anche nella tendinopatia della cuffia dei rotatori^{24,25}. L'acido ialuronico esercita azioni biologiche che vanno al di là di un effetto immediato di lubrificazione che favorisce lo scorrimento dei tendini rispetto ai tessuti circostanti; per esempio è stata evidenziata un'azione di stimolo alla sintesi di collagene e all'espressione del VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), che si accompagnano a un più efficiente processo di guarigione del tendine con formazione di un minor numero di aderenze con i tessuti circostanti in un modello animale²⁶.

L'impiego orale dell'acido ialuronico è relativamente recente; evidenze della sua capacità di essere assorbito e localizzarsi nei tessuti connettivi e in particolare in quelli articolari sono state ottenute in modelli animali²⁷.

FIGURA 4.

Variatione del consumo di analgesici: percentuale di pazienti (F = fisioterapia; F+T = fisioterapia + Tendhyal®).



Il collagene di tipo I, la principale molecola strutturale della matrice extracellulare del tendine, costituisce oltre il 95% dei collagene presenti nel tessuto²⁸ e ne rappresenta circa il 70-80% del peso secco²⁹. Non solo la quantità di collagene prodotta dal tendine, ma anche il corretto orientamento e la disposizione delle fibrille determinano le proprietà biomeccaniche dei tendini: è soprattutto nella fase di guarigione dai microtraumi a cui queste strutture sono sottoposte che una insufficiente produzione di collagene o un orientamento non corretto delle fibre possono compromettere l'integrità biomeccanica della struttura.

Idrolizzati di collagene hanno mostrato un effetto di inibizione nei confronti di diverse molecole proinfiammatorie in modelli animali di aterosclerosi (topi con deficit di apolipoproteina E): con la somministrazione di idrolizzati di collagene per via orale è stata osservata una riduzione dei livelli plasmatici di IL-6, di TNF-alfa e della proteina di adesione sICAM-1³⁰. Poiché queste molecole sono ubiquitariamente coinvolte nei processi infiammatori, una loro regolazione o inibizione può risultare vantaggiosa anche nelle tendinopatie.

Il collagene di tipo I in forma di matrici sintetiche costituite dalla proteina purificata è stato utilizzato nell'ingegneria dei tessuti per favorire la guarigione dopo chirurgia dei tendini. Esperienze sugli animali hanno evidenziato che l'impianto di queste matrici su tendini lesionati favorisce la guarigione dei tendini aumentando il diametro e il grado di compattezza delle fibrille di collagene³¹.

La glucosamina, aminozucchero ubiquitario nei tessuti connettivi, è un trattamento già impiegato con successo nelle artropatie degenerative. L'applicazione terapeutica nell'ambito delle tendinopatie rappresenta una risorsa in parte poco esplorata ma di sicuro interesse, con il fondamento di un razionale scientifico ben consolidato in altri contesti – per esempio, come detto, nella condroprotezione – in cui il ruolo anatomico-funzionale e fisiologico della glucosamina è ben documentato.

Dati in vitro mostrano che l'esposizione a glucosamina cloridrato stimola l'attività metabolica di colture cellulari ottenute da tenociti, aumentando in 48 ore la produzione di collagene di circa il 30%³². Esperienze in vivo sugli animali hanno mostrato inoltre che la somministrazione

orale di glucosamina cloridrato e condroitin solfato associate a iniezioni locali di ialuronato sodico favoriscono la guarigione dei tendini dopo lesione chirurgica e sutura; in particolare migliorano l'organizzazione del tessuto (compattezza e diametro delle fibrille di collagene), accelerano la maturazione dei tenociti, aumentano l'ecogenicità del tendine e ne migliorano le proprietà biomeccaniche³³.

Dal momento che la tendinopatia può essere ricondotta prevalentemente a un modello di degenerazione cronica del tessuto (tendinosi), con episodi di tipo infiammatorio limitati nel tempo, un approccio terapeutico completo e orientato al lungo periodo deve proporsi come obiettivo non solo di controllare i sintomi, ma anche di sostenere la capacità autoriparativa del tessuto.

Questo può realizzarsi attraverso approcci di diverso tipo, inclusi quelli fisioterapici impiegati in questa esperienza e quelli che prevedono la somministrazione orale di sostanze attive sul tessuto tendineo sia in senso trofico (stimolo alla sintesi di matrice extracellulare da parte dei tenociti) sia in senso protettivo (modulazione di alcu-

ni aspetti della risposta infiammatoria che aumentano il danno tissutale).

CONCLUSIONI

Combinata con la fisioterapia (tecarterapia e massaggio trasverso profondo), in questa esperienza la somministrazione di Tendhyal®, un complesso di attivi utili a stimolare i processi autoriparativi del tessuto tendineo, ha consentito di ottenere un maggiore effetto rispetto alla sola fisioterapia in termini di riduzione del dolore e miglioramento della funzione nella tendinopatia achillea e nell'epicondilita. Inoltre ha consentito di ottenere una risposta più precoce nel controllo del dolore: ciò è sostenuto in primo luogo dai risultati alle scale algofunzionali validate somministrate ai pazienti ma anche dalla variazione del consumo di analgesici riferita dai pazienti nel corso dello studio.

La somministrazione di Tendhyal® può rappresentare quindi una valida opzione per potenziare nel breve termine i risultati della fisioterapia nella tendinopatia achillea e nell'epicondilita.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Torricelli P, Fini M, Giavaresi G, et al. *Effects of systemic glucocorticoid administration on tenocytes*. Biomed Pharmacother 2006;60:380-5.
- 2 Paavola M, Kannus P, Järvinen TA, et al. *Treatment of tendon disorders. Is there a role for corticosteroid injection?* Foot Ankle Clin 2002;7:501-13.
- 3 Maffulli N, Wong J, Almekinders LC. *Types and epidemiology of tendinopathy*. Clin Sports Med 2003;22:675-92.
- 4 Lian O, Dahl J, Ackermann PW, et al. *Pronociceptive and antinociceptive neuromediators in patellar tendinopathy*. Am J Sports Med 2006;34:1801-8.
- 5 Schubert TE, Weidler C, Lerch K, et al. *Achilles tendinosis is associated with sprouting of substance P positive nerve fibres*. Ann Rheum Dis 2005;64:1083-6.
- 6 Alfredson H, Lorentzon R. *Chronic tendon pain: no signs of chemical inflammation but high concentrations of the neurotransmitter glutamate. Implications for treatment?* Curr Drug Targets 2002;3:43-54.
- 7 Marsolais D, Frenette J. *Inflammation and tendon healing*. Med Sci (Paris) 2005;21:181-6.
- 8 Cacchio A, Necozone S, MacDermid JC, et al. *Cross-cultural adaptation and measurement properties of the italian version of the Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation (PRTEE) questionnaire*. Phys Ther 2012;92:1036-45.
- 9 Maffulli N, Longo UG, Testa V, et al. *Italian translation of the VISA-A score for tendinopathy of the main body of the Achilles tendon*. Disabil Rehabil 2008;30:1635-9.
- 10 Wiegerinck JI, Kerkhoffs GM, van Sterkenburg MN, et al. *Treatment for insertional Achilles tendinopathy: a systematic review*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2013;21:1345-55.
- 11 Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, et al. *Efficacy and tolerability of Boswellia serrata extract in treatment of osteoarthritis of knee - a randomized double blind placebo controlled trial*. Phytomedicine 2003;10:3-7.
- 12 Sontakke S, Thawani V, Pimpalkhute S, et al. *Open, randomized, controlled clinical trial of Boswellia serrata extract as compared to valdecoxib in osteoarthritis of knee*. Indian J Pharmacol 2007;39:27-9.
- 13 Sengupta K, Alluri KV, Satish AR, et al. *A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee*. Arthritis Res Ther 2008;10:R85.
- 14 Ernst E. *Frankincense: systematic review*. BMJ 2008;337:a2813.
- 15 Singh S, Khajuria A, Taneja SC, et al. *Boswellic acids and glucosamine show synergistic effect in preclinical anti-inflammatory study in rats*. Bioorg Med Chem Lett 2007;17:3706-11.
- 16 Ammon HP. *Modulation of the immune system by Boswellia serrata extracts and boswellic acids*. Phytomedicine 2010;17:862-7.
- 17 Tausch L, Henkel A, Siemoneit U, et al. *Identification of human cathepsin G as a functional target of boswellic acids from the anti-inflammatory remedy frankincense*. J Immunol 2009;183:3433-42.
- 18 Siemoneit U, Koeberle A, Rossi A, et al. *Inhibition of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as a molecular basis for the anti-inflammatory actions of boswellic acids from frankincense*. Br J Pharmacol 2011;162:147-62.
- 19 Verhoff M, Seitz S, Paul M, et al. *Tetra- and pentacyclic triterpene acids from the ancient anti-inflammatory remedy frankincense as inhibitors of microsomal prostaglandin E2 synthase-1*. J Nat Prod 2014 (in press) doi: org/10.1021/np500198g
- 20 Hüsch J, Bohnet J, Fricker G, et al. *Enhanced absorption of boswellic acids by a lecithin delivery form (Phytosome®) of Boswellia extract*. Fitoterapia 2013;84:89-98.
- 21 Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. *Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials*. Lancet 2010;376:1751-67.
- 22 Muneta T, Koga H, Ju YJ, et al. *Hyaluronic injection therapy for athletic patients with patellar tendinopathy*. J Orthop Sci 2012;17:425-31.
- 23 Callegari L, Spanò E, Bini A, et al. *Ultrasound-guided injection of a corticosteroid and hyaluronic acid: a potential new approach to the treatment of trigger finger*. Drugs R D 2011;11:137-45.
- 24 Sengul I, Oz O, Yoleri O, et al. *Sodium hyaluronate injections compared to local modalities for the treatment of shoulder impingement syndrome*. Turk J Phys Med Rehab 2008;54:138-42.
- 25 Merolla G, Bianchi P, Porcellini G. *Ultrasound-guided subacromial 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.
- ²⁶ Halici M, Karaoglu S, Canoz O, et al. *Sodium hyaluronate regulating angiogenesis during Achilles tendon healing.* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2004;12:562-7.
- ²⁷ Balogh L, Polyak A, Mathe D, et al. *Absorption, uptake and tissue affinity of high-molecular-weight hyaluronan after oral administration in rats and dogs.* J Agric Food Chem 2008;56:10582-93.
- ²⁸ Tresoldi I, Oliva F, Benvenuto M, et al. *Tendon's ultrastructure.* Muscles Ligaments Tendons J 2013;3:2-6.
- ²⁹ Wang JHC, Guo Q, Li B. *Tendon biomechanics and mechanobiology - a mini-review of basic concepts and recent advancements.* J Hand Ther 2012;25:133-41.
- ³⁰ Zhang Y, Kouguchi T, Shimizu K, et al. *Chicken collagen hydrolysate reduces proinflammatory cytokine production in C57BL/6. KOR-ApoEshl mice.* J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2010;56:208-10.
- ³¹ Gigante A, Busilacchi A, Lonzi B, et al. *Purified collagen I oriented membrane for tendon repair: an ex vivo morphological study.* J Orthop Res 2013;31:738-45.
- ³² Lippiello L. *Collagen synthesis in tenocytes, ligament cells and chondrocytes exposed to a combination of glucosamine HCl and chondroitin sulfate.* eCAM 2006;4:219-24.
- ³³ Oryan A, Moshiri A, Meimandiparizi AH. *Effects of sodium-hyaluronate and glucosamine-chondroitin sulfate on remodeling stage of tenotomized superficial digital flexor tendon in rabbits: a clinical, histopathological, ultrastructural, and biomechanical study.* Connect Tissue Res 2011;52:329-39.