

Hrvatsko reumatološko društvo
Hrvatski liječnički zbor ♦ Šubićeva 9 ♦ 10000 Zagreb

**SMJERNICE HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA
ZA LIJEČENJE OSTEOARTRITISA KUKA I KOLJENA**
**GUIDELINES OF THE CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY
FOR THE TREATMENT OF KNEE AND HIP OSTEOARTHRITIS**

Simeon Grazio ♦ Božidar Ćurković ♦ Đurđica Babić-Naglić ♦ Branimir Anić
Jadranka Morović-Vergles ♦ Tonko Vlák ♦ Zoja Gnjidić ♦ Dušanka Martinović Kaliterna
Srđan Novak ♦ Tatjana Kehler ♦ Marino Hanih

Sažetak

Osteoartritis kuka i koljena pripadaju bolestima s najvećom onesposobljenošću. Ciljevi liječenja za te bolesnike su smanjenje boli, poboljšanje pokretljivosti i ograničavanje funkcionalnog oštećenja. Odgovarajuće liječenje osteoartritisa uključuje nefarmakološke (neintervencijske)

i farmakološke metode, dok manji broj bolesnika zahtijeva kirurško liječenje. Sukladno dosadašnjim znanstvenim dokazima o dostupnim mogućnostima liječenja te na temelju mišljenja stručnjaka predstavljene su smjernice liječenja bolesnika s osteoartritisom kuka i koljena u Hrvatskoj.

Ključne riječi

osteoartritis, liječenje, preporuke, Hrvatska

Summary

Osteoarthritis of the hip and the knee belongs to one of the most disabling conditions. Treatment goals for these patients include a reduction in pain, an improvement in joint mobility and to limit functional impairment. To properly manage osteoarthritis, both nonpharmacologic

(non-interventional) and pharmacologic modalities may be employed, while minority of patients will require surgery. According to the available evidence for available therapies and experts' opinion here we present guidelines for the treatment of hip and the knee osteoarthritis in Croatia.

Keywords

osteoarthritis, treatment, recommendation, Croatia

Uvod

Osteoartritis (OA) je najčešća zglobna bolest, te je glavni uzrok kronične mišićno-koštane boli i fizičke onesposobljenosti u starijoj populaciji (1,2).

Iako nema općeprihvaćene definicije, OA može smatrati skupinom bolesti koje su rezultat mehaničkih i bioloških zbivanja, koji destabiliziraju sintezu i razgradnju hondrocita i međustanične tvari, te subhondralne kosti. OA može biti potaknut nizom čimbenika, uključujući nasljedne, razvojne, metaboličke i traumatske, a zahvaća sve strukture diartodijarnog zgloba (3,4).

OA se može pojaviti na bilo kojem zglobovima, ali češći je u zglobovima prstiju šaka, kuku, koljenu, zglobovima vratne i slabinske kralježnice, te u prvom metatarzofalangealnom zglobovima. Shodno lokalizaciji, te i zbog razlika u prirodnom tijeku između zglobova/zglobnih etaža najnepovoljnije posljedice na funkcionalni status ima OA kuka i koljena (5,6).

U medicinskoj literaturi opisano je više od 50 različitih načina liječenja OA. U ime Hrvatskoga reumatološkog društva iznosimo smjernice za liječenje bolesnika s OA-om kuka i koljena. Radi se o hibridnom

prof.dr.sc. Simeon Grazio

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ Klinička bolnica "Sestre Milosrdnice"

Referentni centar za spondiloartropatije Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske

Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb ♦ Hrvatska

tel.: +385 (0)1 3787248 ♦ fax: +385 (0)1 3787395, +385 1 3769067 ♦ e-mail: simeon.grazio@zg.t-com.hr

konsenzusu, koji je kombinacija podataka iz literature (prema uobičajenoj hijerarhiji dokaza) i mišljenja stručnjaka, s tim da je potonje prisutno prvenstveno kada dokazi nedostaju, a vodilo se računa i o specifičnostima naših uvjeta u kojima se provodi zdravstvena zaštita tih bolesnika.

Liječenje OA je kompleksno i multimodalno. Možemo ga podijeliti na nefarmakološko neinvazivno, farmakološko i kirurško liječenje. Optimalno liječenje OA obično zahtijeva kombinaciju nefarmakoloških (neinvazivnih) i farmakoloških modaliteta, dok je kirurško liječenje indicirano u relativno malog broja bolesnika.

Prije početka liječenja ključno je napraviti detaljnu evaluaciju bolesnika, kao polazišnu točku za ocjenu učinkovitosti intervencija. Među simptomima (prema ICF klasifikaciji tjelesne funkcije i strukture) najveći problem za bolesnike s OA-om je bol, a smanjene su i brojne aktivnosti svakodnevnog života (prema ICF klasifikaciji aktivnosti i sudjelovanje), među kojima bolesnici najčešće spominju socijalne aktivnosti, avokacijske aktivnosti, bliske odnose, mobilnost u zajednici, zaposlenje i teške kućanske poslove (7). Opseg pokreta je poznat i validiran i reproducibilan način mjerenja funkcije zgloba, a ograničenje opsega pokreta sudjeluje u oko 25% onesposobljenosti bolesnika s OA kuka i koljena (8). Stoga, najvažniji ciljevi liječenja bolesnika s OA-om kuka i/ili koljena obuhvaćaju smanjenje boli, poboljšanje pokretljivosti, odnosno u konačnici restituciju (ili poboljšanje) funkcionalne sposobnosti (9). Drugi čimbenici, kao što su na primjer oni psihosocijalni i osobni (depresija, tjeskoba, zadovoljstvo životom i dr.), također, imaju utjecaj na ishod liječenja, pa je preporuč-

ljivo uzeti ih u obzir (primarno ocijeniti mogućnosti bolesnika da se nosi sa stresom koji donosi bolest), ali to nadilazi okvire ovih smjernica. Načelno, liječenje treba prilagoditi svakom bolesniku ponaosobno (dob, opće stanje bolesnika, tjelesna aktivnost, očekivanja i dr.), kao i pojedinom zglobu (stupanj oštećenja, lokalizacija, faza bolesti i dr.).

U ocjeni učinka liječenja u OA-u koriste se bolest-specifični instrumenti i generički instrumenti, s tim da potonji obično više uključuju aspekte participacije i aktivnosti.

Postoji nekoliko bolest-specifičnih instrumenata za OA zglobova nogu, a najčešće se primjenjuju WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) s 24 pitanja u 3 područja (10) i Lequesneov algofunkcijski upitnik s 11 pitanja iz 3 područja (11). Za WOMAC je utvrđeno da je najmanje primjetno poboljšanje od strane bolesnika glede boli 9,7 mm, glede fizičke funkcije 9,3 mm, a glede zakočenosti 10,0 mm (na 100 milimetarskoj VAS ljestvici) (12). Minimalno klinički značajno poboljšanje (MCII) za 4-tjedno razdoblje praćenja bolesnika s OA kuka i koljena za funkciju (17 pitanja WOMAC upitnika na Likertovoj ljestvici) iznosi -7,9 (95%CI -8,8 do -5,0) za kuk i -9,1 (95%CI -10,5 do -7,5) za koljeno, dok su za bol i bolesnikovu globalnu procjenu (na 100 mm VAS ljestvica) te vrijednosti za kuk -15,3 (95%CI -17,8 do -12,5) i -15,2 (95%CI -16,9 do -13,4), a za koljeno -19,9 (95%CI -21,6 do -17,9) i -18,3 (95%CI -19,8 do -16,7) (13). Na 11-stupanjskoj numeričkoj ljestvici WOMAC-a najmanji klinički značajan rehabilitacijski učinak (najmanja razlika u rezultatu koji bolesnik osjeća kao dobrobitan) je od 0,80-1,01 (14).

Nefarmakološko neinvazivno liječenje

Nefarmakološko neinvazivno liječenje uključuje edukaciju, savjete i samopomoć, terapijske vježbe, smanjenje prekomjerne tjelesne težine, ortoze i pasivne oblike fizikalne terapije (15).

Edukacija, savjeti i samopomoć

Svi bolesnici s OA kuka i koljena trebaju dobiti informacije i biti im ponuđena edukacija o ciljevima liječenja i važnosti promjena štetnih životnih navika, redovitim provođenju terapijskog vježbanja i drugih oblika tjelesnih aktivnosti, usklađenju aktivnosti svakodnevnog života sa svojim zdravstvenim stanjem (na primjer izbjegavanje težih i nepravilnih statičkih i dinamičkih opterećenja, prilagodba radnog mjesta, odgovarajući odmor), kao i o potrebi smanjenja tjelesne težine (u onih s prekomjernom težinom) i ostalih mjera s ciljem oštećenja oštećenih zglobova (16,17).

Sveukupno samopomoć i samoliječenje pokazuju mali, ali statistički značajan učinak na bol i funkciju u bolesnika s OA-om (ES, od engl. effect size, 0,06; 95%CI 0,02 do 0,10) (18).

Iako je pokušano identificirati koje su najkorisnije sastavnice takvih intervencija meta-regresijskom analizom se to nije moglo odrediti (17,19). Općenito, preporuča se da početno usmjeravanje bude prvenstveno prema samopomoći i liječenju koja može provesti sam bolesnik, a da se izbjegavaju pasivne metode koje provode zdravstveni djelatnici (npr. fizioterapeuti). Prema rezultatima randomiziranih kontroliranih studija o terapijskom vježbanju vrlo je važno ohrabrivati suradljivost bolesnika u sklopu nefarmakološkoga liječenja, koja je u praksi mala (20-24).

Uz poznate metode osobnog kontakta, tiskanih materijala, elektroničkih medija, edukacije bračnog partnera, drugih članova obitelji i osoba koje organiziraju i nadziru posao bolesnika, kao i grupa za edukaciju i potporu (u nas, na primjer Hrvatska liga protiv reumatizma), zbog jednostavnosti i učinkovitosti najviše je pozornosti dobilo redovito kontaktiranje bolesnika putem telefona, za koje je pokazano da značajno može poboljšati kliničko stanje bolesnika s OA koljena (ES za bol 0,12; 95%CI 0,00 do 0,24) (20,25,26).

Terapijske vježbe

U bolesnika s OA kuka i koljena terapijske vježbe predstavljaju glavnu nefarmakološku mjeru kojom se poboljšava funkcija i smanjuje bol (27,28,29). Važno je, barem u početku, da edukacija i supervizija vježbi bude provedena od strane fizioterapeuta. U studijama su se pokazale korisnima aerobne vježbe (na primjer hodanje, vožnja bicikla, plivanje) i analitičke vježbe (poglavito vježbe snaženja mišića). Tako, prema rezultatima sistematskog pregleda i meta-analize bol u koljenu smanjuju i aerobne vježbe (ES 0,52; 95%CI 0,34 do 0,70) i vježbe snaženja (ES 0,32; 95%CI 0,23 do 0,42), a imaju povoljan učinak na onesposobljenost (ES primjenom aerobnih vježbi 0,46; 95%CI 0,25 do 0,67, a ES primjenom vježbi snaženja 0,32; 95%CI 0,23 do 0,41) (30). Prema rezultatima sistematskog pregleda vježbe snaženja smanjuju bol i u kuku (ES 0,38; 95%CI 0,08 do 0,68) (31). U bolesnika sa simptomatskim OA kuka dobar učinak glede smanjenja boli i zakočenosti su pokazale terapijske vježbe u vodi (ES 0,25; 95%CI 0,02 do 0,47), što je potvrđeno za kuk i koljeno u recentnom sistematskom pregledu u okviru Cochrane grupe (32-34). Veličina pozitivnog učinka hidrokineziterapije na fizičku kvalitetu života može biti ovisna o indeksu tjelesne mase (BMI) (35). U našim prilikama prednost može biti primjena balneoloških i drugih ljekovitih prirodnih činitelja, iako su za potvrdu takvog povoljnog učinka potrebna daljnja kvalitetna istraživanja.

Čini se da vježbe propriocepcije imaju isti učinak kao i vježbe snaženja (36,37). Iako se mora procijeniti individualno, smatra se da je bol koja traje više od 2 sata nakon vježbe pokazatelj da je vježbanje bilo pretjerano u intenzitetu, načinu provođenja i/ili trajanju. Ostaje pitanje koje mišiće, odnosno grupe mišića treba specifično snažiti u kojim situacijama, a nedostatak preporuka odražava nepostojanje kvalitetnih studija.

Smanjenje prekomjerne tjelesne težine

Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom trebali bi se educirati o važnosti i najboljim metodama smanjenja težine i održavanja težine na nižoj razini (31,38,39,40). Meta-regresijska analiza je pokazala značajno poboljšanje u onesposobljenosti bolesnika s OA koljena uz smanjenje tjelesne težine za više od 5% (stopa više od 0,24% tjedno) (39). U novijem sistematskom pregledu u kojem su analizirane samo studije koje su za cilj imale smanjenje tjelesne težine pokazan je mali, ali konzistentan pozitivan učinak na bol (udruženi ES 0,20, 95%CI 0,0-0,39) i na fizičku funkciju (udruženi ES 0,23, 95%CI 0,04-0,42) uz prosječno smanjenje tjelesne težine od 6,1 kg (40). Kako je za određenu snagu koljena niži indeks tjelesne mase (BMI) povezan s boljim dinamičkim balansom, to dodatno ukazuje na važnost optimiziranja BMI-a kao modificirajućeg čimbenika u suodnosu snage i balansa, odnosno poboljšanja funkcije (41). Podaci po-

kazuju da je pozitivan učinak smanjenja tjelesne težine izraženiji ako se kombinira s terapijskim vježbama, pa to u kliničkoj praksi treba implementirati (38).

Ortoze

Pomagala za podupiranje mogu značajno odrediti pritisak na zglobove i smanjiti bol u bolesnika s OA kuka i koljena. To je podržano rezultatima kinematičkih studija koljena (42), kao i u biomehaničkoj studiji kuka (43). Štap ili štaku treba držati u suprotnoj ruci od zahvaćenog zgloba, a u bolesnika s obostranom bolešću, osim dvije štake, u obzir dolazi primjena hodalice.

Bandaža koljena elastičnim poveskama sa ciljem pravilnog pozicioniranja patele te pomoći u frontalnoj femorotibijalnoj stabilizaciji može rezultirati smanjenjem boli i poboljšanjem funkcije (bolje kad je radi stručnjak). U bolesnika s OA koljena i blagim do umjerenim varus ili valgus instabilitetom ortoze za koljena mogu smanjiti bol, poboljšati stabilnost i sniziti rizik od pada (44,45).

Svakom bolesniku s OA kuka ili koljena treba dati savjet glede odgovarajuće obuće. U bolesnika s OA koljena ulošci u cipelama mogu smanjiti bol i poboljšati hodanje. Primjenom lateralnih klinastih plantarnih ulošaka postiže se poboljšanje simptoma u nekih bolesnika s OA medijalnog tibiofemoralnog zgloba, što se objašnjava teorijom adukcijskog momenta i teorijom kinematičkog lanca (44,46-51). Neki radovi ukazuju da bi se dodatna dobrobit mogla ostvariti kombinacijom uložaka i subtalarnih traka („strapping“), jer se time održava valgus korekcija tibiofemoralnog zgloba (52).

Pomagala za samopomoć kod kuće, u autu i drugim aktivnostima svakodnevnoga života mogu olakšati funkcioniranje bolesnika s OA kuka i koljena.

Metode pasivne fizikalne terapije

Metode pasivne fizikalne terapije su najvrijednije kao priprema zglobova za terapijske vježbe, te u fazi pogoršanja bolesti (15).

Neki termički modaliteti fizikalne terapije su se pokazali učinkovitima u smanjenju simptoma OA kuka i koljena (53-55). U evolutivnom stadiju OA obično se primjenjuje krioterapija (npr. kriomasaza 3-4x dnevno), a u kroničnoj fazi bolesti površinska ili duboka termoterapija.

Transkutana električna živčana stimulacija (TENS) pomaže u kratkotrajnoj kontroli boli u bolesnika s OA kuka i koljena, a učinak može trajati 2 do 4 tjedna (56-58). Glavna prednost TENS-a je mogućnost korištenja u bilo kojoj fazi bolesti, te vrlo malo kontraindikacija. U našoj sredini često se koriste i drugi oblici fizikalne terapije, ali, na žalost, vrlo je malo visoko-kvalitetnih kliničkih studija o njihovim učincima na mišićnokoštano bol, odnosno OA. Terapijski ultrazvuk, kao i masaža, također, mogu biti učinkoviti u liječenju OA koljena (59,60). Nekoliko radova je pokazalo da u bolesnika s OA koljena akupunktura smanjuje bol, zakočenost i poboljšava funkci-

ju (61,62), dok pozitivan učinak lasera može biti održan čak do 8 tjedana nakon prekida terapije (58).

Mora se imati na umu da su učinci fizikalnih agenasa relativno malih veličina, a za pojedine, iako ih često koristimo u praksi, nema niti čvrstih dokaza u kliničkim istraživanjima. Tako, kod primjene hladnoće/topline na koljeno veličina analgetskog učinka iznosi 0,69 (95% CI -0,07 do 1,45), snaga kvadricepsa 1,03 (95%CI 0,44 do 1,62), a fleksija 1,13 (95%CI 0,54 do 1,73) (53). U odnosu na placebo smanjenje boli (mjereno na VAS) za TENS (uključivo interferentne struje) iznosi 18,8 mm (95% CI 9,6 do 28,1) (n=414), za elektro-akupunkturu 21,9 mm (95% CI 17,3 do 26,5) (n=73), a za laser niske energije 17,7 mm (95% CI 8,1 do 27,3) (n=343), dok su analizom podgrupa s pretpostavljenom optimalnom dozom vrijednosti nešto bolje i iznose: za TENS 22,2 mm (95% CI 18,1 do 26,3), a za elektro-akupunkturu 24,2 mm (95% CI 17,3 do 31,3) (58). Zadnja meta-analiza

Farmakološko liječenje

Za farmakološko liječenje, općenito, ima više dokaza o učinkovitosti u odnosu na nefarmakološke mjere. Glavni učinak lijekova koji se primjenjuju u liječenju OA je analgezija, a glavni nedostatak sistemske primjene lijekova je da ono nije specifično s obzirom na lokalizaciju OA.

Paracetamol

Paracetamol može biti djelotvoran kao početni oralni analgetik u liječenju blage do umjerene boli u bolesnika s OA kuka ili koljena (65,66). Najnoviji pregled u sklopu Cochrane grupe pokazao je njegov vrlo mali analgetski učinak (ES 0,13; 95%CI 0,04 do 0,22), a bez značajnog utjecaja na zakočenost (ES 0,16; 95%CI -0,05 do 0,37) i na fizičku funkciju (ES 0,09; 95%CI -0,03 do 0,22) (67). Osim toga, zadnjih je godina učinkovitost i sigurnost dugotrajne primjene paracetamola dovedena u pitanje (68,69). Postoje podaci o gastrointestinalnoj i renalnoj toksičnosti, te pogoršanju arterijske hipertenzije s njegovom dugotrajnom primjenom (67,70-73). Stoga, shodno navedenim novim spoznajama, kao i zbog uske terapijske širine za hepatotoksičnost, iako relativno netoksičan, paracetamol se treba uzimati s oprezom kod dugotrajne primjene, s njim se ne smije konzumirati alkohol, te nikako ne prelaziti dozu od 4 g/dan. Paracetamol je dostupan u ručnoj prodaji.

Nesteroidni antireumatici (NSAR)

U bolesnika sa simptomatskim OA kuka i koljena NSAR su se pokazali učinkovitima i u praksi su prva linija liječenja tih bolesnika (74,75). Analgetski učinak im je veći nego onaj paracetamola (ES 0,29; 95%CI 0,22 do 0,35), što je potvrđeno i sistematskim pregledom njihove usporedbe (ES za superiornost NSAR 0,20; 95%CI 0,10 do 0,30) (75). U tom je pregledu utvrđen viši klinički odgovor za NSAR (RR 1,24; 95%CI 0,10

„slijepih“ studija za akupunkturu je u odnosu na lažnu („sham“) akupunkturu pokazala učinkovitost u smislu smanjenja bolova (ES 0,35; 95%CI 0,15 do 0,55), poboljšanja funkcije (ES 0,35; 95%CI 0,14 do 0,56) i smanjenje zakočenosti koljena (ES 0,41; 95%CI 0,13 do 0,69), uz primjetnu značajnu redukciju 6 mjeseci nakon terapije (ES za bol 0,13; 95%CI 0,01 do 0,24) (63).

Unatoč pozitivnom trendu veličine učinka za terapijski ultrazvuk, elektromagnetoterapiju i za masažu, za sada, nisu pokazale statističku značajnost: 0,06 (95% CI -0,39 do 0,52) (kuk i koljeno), 0,16 (95%CI -0,08 do 0,39), odnosno 0,10 (95%CI - 0,23 do 0,43) (koljeno) (59,64,60).

Stoga, uz neke izuzetke, iskustvo propisivača, teorijska osnova, uz oprezno monitoriranje odgovora svakog pojedinog bolesnika, za sada se čini glavnim racionalnim pristupom u korištenju većine pasivnih metoda fizikalno-terapijskog liječenja bolesnika s OA kuka i koljena.

do 1,41), kao i broj bolesnika koji su preferirali NSAR (RR 2,46; 95%CI 1,50 do 4,12) u odnosu na paracetamol (75). Povišenjem doze iznad one maksimalne ne postiže se dodatni učinak (tzv. efekt stropa), dok se značajno povisuje rizik za nuspojave.

Najvažnije nuspojave NSAR su one gastrointestinalne, a općenito manje su izražene u COX-2 selektivnih inhibitora (77-79). Ozbiljne nuspojave kao što su ulkusi, perforacije i krvarenje mogu završiti letalno, a rizik se povisuje s dobi, visokom dozom lijeka, istovremenom primjenom drugih NSAR (ali i nekih drugih lijekova), anamnezom ulkusne bolesti, te vjerojatno s trajanjem terapije (78). Na primjer, u velikoj populacijski-temeljenoj kohortnoj studiji starijih bolesnika ozbiljne gastrointestinalne nuspojave su bile češće nego kod primjene paracetamola (HR 1,63; 95%CI 1,44 do 1,85 prema HR 1,20; 95%CI 1,03 do 1,40) (70). Međutim, rizik je bio najviši kod kombinirane primjene NSAR i visokih doza paracetamola (HR 2,55; 95%CI 1,98-3,28), što navodi na opreznu primjenu ove, u praksi česte kombinacije, koja se uobičajeno smatra relativno sigurnom (70).

Uz ostale nuspojave NSAR, jedna koja je došla u središte pozornosti zadnjih godina je povišeni rizik za kardiovaskularne incidente, što je izraženije u COX-2 selektivnih inhibitora, a napose kod njihove dugotrajne primjene (78,79).

Stoga, NSAR bi se trebali primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dozi, što je moguće kraće. U bolesnika koji imaju povišeni gastrointestinalni rizik preporuča se primijeniti COX-2 selektivne inhibitore ili neselektivne NSAR zajedno s gastroprotektivima (najčešće inhibitorima protonske crpke) (80,81). O važnosti gastroprotekcije govori i podatak iz populacijski-temeljene kohortne studije u kojoj je za osobe starije od 75 godina sto-

pa prijema u bolnicu zbog krvarenja iz gastrointestinalnog trakta bila 30% niža u bolesnika koji su istovremeno uzimali inhibitor protonске crpke u odnosu na COX-2 selektivni NSAR (70). COX-2 selektivni NSAR su kontraindicirani u bolesnika s ishemičnom bolesti srca ili moždanim udarom, a svi NSAR bi se trebali propisivati s oprezom u bolesnika s kardiovaskularnim čimbenicima rizika (82). Neki NSAR u nižim pojedinačnim dozama su dostupni u ručnoj prodaji.

Opioidi

Primjena opioida indicirana je u bolesnika s OA kuka i koljena, koji imaju umjerenu do jaku bol, a koji su refraktorni na drugu analgetsku terapiju ili su drugi lijekovi kontraindicirani (83). Prema rezultatima meta-analize 18 s placebom kontroliranih randomiziranih studija njihov učinak na bol u OA se može ocijeniti kao umjeren do jaki (ES 0,78, 95%CI 0,59-0,98), a za funkciju blagi do umjereni (ES 0,31, 95%CI 0,24-0,39) (83). Mora se voditi računa o nuspojavama koje su relativno česte, iako većinom nisu toliko izražene da zahtijevaju prekid terapije (mučnina, konstipacija, vrtoglavica i dr.). Slabi opioidi se često kombiniraju s čistim analgeticima i/ili NSAR. Jaki opioidi se mogu primijeniti samo u bolesnika s teškim oblicima OA, odnosno jakom i vrlo jakom boli, a glavno ograničenje njihove primjene su česte nuspojave (83). U tih bolesnika potrebno je nastaviti nefarmakološku terapiju i razmotriti mogućnost kirurškog liječenja.

Topički lijekovi

Topički NSAR i kapsaicin mogu biti učinkoviti kao alternativa oralnim analgeticima/NSAR u bolesnika s OA koljena, a u neuznapredovaloj bolesti mogu biti prva opcija farmakološkog liječenja (84,85).

Glavne prednosti topičkih lijekova su niska serumска koncentracija (za NSAR 1-2% koncentracije u odnosu na sistemsku primjenu), zaobilazanje puta lijeka kroz jetru, manje sistemskih nuspojava te ciljani lokalni učinak, dok je glavni nedostatak otežano točno doziranje lijeka.

Povećano prodiranje lijeka kroz kožu postiže se poboljšanom kemijskom strukturom ili primjenom nosača (engl. vehicle solution containing dimethyl sulfoxide (DMSO)). Analgetski učinak NSAR se može pojačati kombinacijom s tvarima koje hlade (npr. mentolom) (86). Pojačanje unošenja lijeka u topičkom obliku kroz neoštećenu kožu se postiže uz pomoć galvanске struje (iontoforeza) ili putem ultrazvuka (ultrasonoforeza).

Neka studije su pokazale da bi smanjenje boli primjenom topički primijenjenih NSAR moglo biti ograničeno na dva tjedna primjene, a mora se voditi računa i o relativno visokom placebo učinku (87,88).

Topički kapsaicin (lipofilni alkaloid izdvojen iz feferona), koji reducira količinu supstance P na perifernim c-nociceptorima, također rezultira analgezijom u

bolesnika s OA koljena, ali uz latenciju nastupa učinka (oko 2 tjedna) (88). Ipak, ima nešto više lokalnih kožnih reakcija nego topički NSAR.

Topički lijekovi nisu na pozitivnoj listi HZZO-a.

Intraartikularna instilacija glukokortikoida

Intraartikularne injekcije glukokortikoida su se pokazale korisnima u liječenju bolesnika s OA kuka i koljena (89,90). Indicirani su u bolesnika s umjerenom do jakom boli, koji imaju zglobni izljev i druge znakove lokalne upale (evolutivna faza bolesti), a nemaju zadovoljavajući odgovor na sistemsku primjenu analgetika/NSAR. Uobičajena doza po jednom velikom zglobo (kuk, koljeno) je 40 mg metil-prednizolona, a preporuča se prethodno evakuirati izljev (smanjenje pritiska, razrjeđenje lijeka), dok nakon infiltracije zglob treba nekoliko puta pokrenuti, uz mirovanje kroz 24 sata i smanjenje opterećenja kroz oko 1 tjedan. Veličina učinka (ES) glede smanjenja bolova je umjerena. U jednom sistematskom pregledu, a bez obzira na broj primijenjenih injekcija i vrijeme nakon primjene, iznosila je 0,58 (05%CI 0,34 do 0,82) (91), a u drugom je 1 tjedan nakon pojedinačne injekcije ta veličina bila 0,72 (95%CI 0,42 do 1,01), uz NNT 3 (95%CI 2-5), da bi nakon 4, odnosno 6 tjedana veličina analgetskog učinka pala na 0,28 (95%CI -0,17 do 0,73) i 0,21 (95%CI -0,17 do 0,59) (90). Dakle, za intraartikularno primijenjene glukokortikoide nedostaju dokazi o dugotrajnome analgetskom učinku, a nema niti statistički značajnih dokaza o njihovom utjecaju na fizičku funkciju (ES 0,20; 95%CI -0,14 do 0,53) i na zakočenost (ES 0,25; 95%CI -0,23 do 0,74) (89). Kontraindikacije za lokalnu primjenu glukokortikoida su infekcija, izražena destrukcija zgloba, izrazita osteoporoza i intraartikularna fraktura, a moguće nuspojave uključuju postinjekcijsko pogoršanje boli, sinovijske reakcije, hemartrozu, unošenje infekcije i oštećenje hrskavice (92). Uz ogradu o ograničenim dokazima glede učestalosti primjene, ipak, većina stručnjaka preporuča oprez od prečeste intraartikularne primjene glukokortikoida (ne više od 3-4 puta godišnje).

Intraartikularna primjena

hijaluronske kiseline i njezinih derivata

Intraartikularne injekcije hijaloronata i njihovih derivata (hilana) može biti korisna u bolesnika s OA kuka i koljena (93,94). Predloženi mehanizmi njihovog djelovanja su višestruki, a uključuje obnavljanje viskoelastičnih svojstava, antinocicepciju, stimulacija sinteze hijaluronana iz sinoviocita, hondroprotektivni i protuupalni učinak. Ako se nakon prve i.a. infiltracije pojave nuspojave (obično lokalna otekline i/ili bol u prvih 24-48 h) postoji povišen rizik za istu nuspojavu u sljedećim infiltracijama. Među brojnim sistematskim pregledima i meta-analizama najveća i najsveobuhvatnija među njima je pokazala da je učinak (ES) različitih preparata hijaluronske kiseline (3-5 injekcija u tjednim intervalima)

u odnosu na placebo nakon 1-4 tjedna za bol bio 0,60 (95%CI 0,37 do 0,83), za fizičku funkciju 0,61 (95%CI 0,35 do 0,87), za smanjenje zakočenosti 0,54 (95% CI -0,17 do 1,26), dok je NNT za bolesnikovu globalnu ocjenu pozitivnog kliničkog odgovora bio 7 (95%CI 3 do 119) (95). Klinički učinak je karakteriziran odgodom, ali i duljim trajanjem smanjenja simptoma u usporedbi s intraartikularnim injekcijama glukokortikoida (90,95). Potonje je potvrđeno i u recentnoj meta-analizi u kojoj su se glukokortikoidi pokazali učinkovitijima u smanjenju boli 2 tjedna nakon primjene (ES 0,39; 95%CI 0,12 do 0,65), ali ne i nakon 4 tjedna (ES 0,01; 95%CI -0,21 do 0,23), da bi nakon 8 tjedana preparati hijaluronske kiseline postali superiorniji (ES 0,22; 95%CI -0,5 do 0,49), što je dostiglo statističku značajnost nakon 12 tjedana (ES 0,35; 95%CI 0,03 do 0,66), a napose nakon 26 tjedana (ES 0,39; 95%CI 0,18 do 0,59) (96). Zbog heterogenosti među studijama ne može se sa sigurnošću odrediti postoji li značajna razlika između preparata s visokom molekularnom težinom u odnosu na one s niskom molekularnom težinom (93,97).

Hijaluronska kiseline i njezini derivati nisu na pozitivnoj listi HZZO-a.

Glukozamin, kondroitin, diacerein

Studije sugeriraju da liječenje glukozamin i/ili kondroitin sulfatom može dovesti do simptomatske poboljšanja u nekih bolesnika s OA koljena (98,99). Glukozamin i kondroitin su dijelovi proteoglikana. Teorijska osnova za njihovu primjenu su normalizacija metabolizma hrskavice, inhibicija njezine degradacije i fibrilacije, protuupalni učinak, te sinteza proteoglikana, što rezultira smanjenjem bolova i drugih simptoma, odnosno poboljšanjem/održanjem funkcije. Uobičajena doza za glukozamin je u kliničkim studijama bila 1500 mg, a za kondroitin 800 mg. U interpretaciji rezultata kliničkih studija veliku prepreku predstavljaju metodološki razlozi kao i heterogenost ishoda, dok se kao uzrok često naglašava i problem vrste pripravaka korištenih u studijama, odnosno razlike rezultata između sponzoriranih i nesponzoriranih studija (100,101). Općenito, u meta-analizama se opaža trend progresivnog smanjenja veličine terapijskog odgovora od ranijih do recentnijih rezultata (18,100). U najnovijem sistematskom pregled u sklopu Cochrane grupe, koji je uključio 25 studija s 4963 bolesnika učinkovitost glukozamina je ograničena na glukozamin sulfat, dok za glukozamin hidroklorid ona nije

nađena, a naglašena je razlika između pripravaka originalnog proizvođača u odnosu na ostale (102). U usporedbi s placeboom autori su utvrdili smanjenje od 22% za bol (SMD -0,47; 95% CI -0,72 do -0,23) i 11%-tno poboljšanje funkcije (promjena prema početnoj vrijednosti) primjenom Lequesneovog indeksa (SMD -0,47; 95% CI -0,82 do -0,12), dok, istovremeno nije nađena statistički značajan pozitivan učinak na dimenziju boli, funkcije i zakočenosti u WOMAC upitniku, a razlozi tome nisu jasni. Iako se u nekoliko istraživanja sugerira da glukozamin sulfat i kondroitin sulfat mogu imati strukturno modificirajući učinak u bolesnika sa simptomatskim OA koljena (98,103), to pitanje ostaje otvoreno, a u nekim studijama je pokazan samo u bolesnika s ranim OA-om koljena (stupanj 1-2 radiološke klasifikacije prema Kellgren-Lawrence-u) (104,105,106). Najbolja, za sada dostupna, metoda ocjene njihovog učinka kao potencijalnih lijekova koji modificiraju tijekom OA (engl. Disease Modifying OA Drugs - DMOADs) je magnetska rezonancija, iako se u većini istraživanja prvenstveno koristila nativna radiografija s mjerenjem širine zglobnog prostora. Rezultati promjene širine zglobnog prostora novijih radova, također su heterogeni, s brojnim mogućim objašnjenjima (107,108,109,110). Ipak, u recentnom pregledu u okviru Cochrane grupe, ponovno je istaknuta razlika u preparatima sa zaključkom da je u dva istraživanja u kojima su korišteni originalni preparati (proizvođača Rottapharm) pokazano da glukozamin može usporiti radiološku progresiju OA koljena kroz 3 godine (MD 0,32; 95% CI 0,05 do 0,58) (102).

Prema dosadašnjim saznanjima čini se racionalnim stav da glukozaminom i/ili kondroitinom vrijedi pokušati liječiti bolesnika s OA kuka i koljena, a ako očit odgovor izostane nakon 6 mjeseci primjene, s istima treba prekinuti.

Glukozamin i kondroitin su u nas registrirani kao pomoćna ljekovita sredstva.

Diacerein (diacetylrelin) je derivat antrakinaona, za kojeg je pokazan in vitro učinak inhibicije IL-1 β . Dokazan mu je strukturno-modificirajući učinak u bolesnika sa simptomatskim OA kuka (111,112), kao i blagi analgetski učinak (ES 0,24, 95%CI 0,08-0,39), a česta mu je nuspojava dijareja (u 37% bolesnika) (113-116). U cilju bolje resorpcije diacerein treba uzimati s hranom, a maksimalni učinak na simptome se može očekivati nakon 6 tjedana. Diacerein nije registriran u Hrvatskoj.

Kirurško liječenje

Aloartoplastika

Bolesnici sa simptomatskim OA kuka i koljena koji im značajno narušava kvalitetu života i ograničava ih u aktivnostima svakodnevnog života, a u kojih nije postignuto odgovarajuće smanjenje boli i poboljšanje funkcije kombinacijom nefarmakoloških i farmakoloških

kih mjera kandidati su za implantaciju umjetnih zglobova (116). Aloartoplastika je učinkovita metoda koja rezultira značajnim smanjenjem simptoma i poboljšanjem glede funkcionalnih ograničenja (117). Glede obnavljanja bolesnikovih funkcija implantacija totalne endoproteze kuka je, općenito, učinkovitija nego implantacija

totalne endoproteze koljena. Preporuka je odlučiti se za takav zahvat prije nego bol postane vrlo jaka i značajno i dugotrajno ograničava funkcioniranje, jer su postoperacijski rezultati bolji. Visoka dob, viši stupanj preoperativne boli, mišićno-koštani komorbiditeti (križobolja) i OA kontralateralnog kuka prediktori su nepovoljnijeg ishoda nakon operacije ugradnje endoproteze kuka (118), a viši stupanj boli, funkcionalna ograničenja, niski rezultat mentalnoga zdravlja i medicinski komorbiditeti su prediktori takvog ishoda nakon ugradnje endoproteze koljena (119). Parcijalna endoproteza koljena je dobra opcija u bolesnika u kojih je OA ograničen samo na jedan dio zgloba (120). Taj zahvat ima manje stope komplikacija, kao što je duboka venska tromboza, kao i revizija endoproteze.

Osteotomija

Osteotomija i slični kirurški zahvati s ciljem očuvanja zgloba dolaze u obzir u mlađih bolesnika sa simptomatskim OA kuka, osobito u slučajevima displazije (121). Za mlade i fizičke aktivne bolesnike s izraženim simptomima OA koljena u jednom dijelu tibiofemoral-

nog zgloba, visoka tibijalna osteotomija može biti alternativna intervencija koja odgađa potrebu za zamjenom zgloba (oko 10 godina) (122,123).

Lavaža i debridement zgloba

Uloga lavaže zgloba i artroskopskog debridementa u OA koljena je kontroverzna (122-132). Iako su neke studije pokazale kratkoročno smanjenje simptoma, druge sugeriraju da je poboljšanje prvenstveno posljedica placebo učinka (133-135). Recentni pregled u sklopu Cochrane grupe pokazao je da artroskopski debridement nema učinka u neselekcioniranih bolesnika s OA koljena (136).

Artrodeza

U bolesnika s OA koljena fuzija zgloba dolazi u obzir kao procedura spasa u slučajevima kada ne dolazi u obzir ili je neuspjela aloartroplastika (137). Bolesnici obično mogu očekivati skraćenje noge (2,5-6,4 cm), a relativno je visok i postotak komplikacija (oštećenje peronealnog živca, tromboflebitis, migracija metalnoga čavla) (137). Kontraindikacije za artrodezu kuka uključuju artrodezu kontralateralnog kuka ili koljena i značajni OA ipsilateralnog kuka ili gležnja (138).

Zaključak

Zaključno, opći pristup liječenju osteoartrisa kuka/koljena možemo sažeti tako da u svih bolesnika treba primijeniti osnovne nefarmakološke neinvazivne mjere (edukacija, savjeti i samopomoć, terapijske vježbe, smanjenje prekomjerne tjelesne težine) a u nekih ortoze i pasivne oblike fizikalne terapije. Većina bolesnika zahtijeva farmakološku analgeziju pri čemu su u praksi češće koriste NSAR u odnosu na jednostavne analgetike i opioide. Kao isključiva terapija ili u kombinaciji sa sistemskim lijekovima mogu biti korisni topički pripravci analgetika/NSAR, dok su u evolutivnoj fazi bolesti učinkoviti lokalno primijenjeni glukokortikoidi. Neki bolesnici će imati koristi od intraartikularne primjene hijaluronske kiseline odnosno njezinih derivata, dok se u bolesnika s blažim oblikom bolesti može kroz

ograničeno razdoblje pokušati primijeniti glukozamin/kondroitin sulfat. Kirurški zahvati, a prvenstveno aloartroplastika su zadnja opcija koja zadovoljavajuće restituiraju funkciju, dok u cilju njezine odgode u obzir dolazi osteotomija i slični zahvati.

OA je dominantno bolest starijih ljudi i često koegzistira s drugim bolestima i stanjima povezanim s uznapredovalom dobi, a nerijetko i s debljinom, kao što su kardiovaskularne bolesti ili šećerna bolest, česti su senzorni (npr. slabiji vid) i psihosocijalni problemi (npr. tjeskoba, depresija ili socijalna izolacija). Stoga, zasigurno prognoza OA ovisi i o tim komorbiditetima (139).

Rana dijagnoza OA kuka i koljena, edukacija i redovito provođenje terapijskih vježbi može prevenirati ili barem odgoditi onesposobljenost.

Literatura

1. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis* 2001;60(2):91-7.

2. Grazio S. Osteoarthritis - epidemiologija, ekonomski aspekti i kvaliteta života. *Reumatizam* 2005;52(2):21-9.

3. Sharma L, Kapoor D. Epidemiology of osteoarthritis. U: Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC, Buckwalter JA, Goldberg VM, ur. *Osteoarthritis: diagnosis and medical/surgical management*. Philadelphia: PA Saunders. 2007:3.

4. Vlák T. Patofiziologija osteoartrisa. *Reumatizam* 2005;52(2):30-5.

5. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA. i sur. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Int Med* 2000;133(8):635-46.

6. Doherty M, Mazieres B, Le BM. *EULAR recommendations for the treatment of osteoarthritis of the knee in general practice*. Bristol-Myers Squibb and Laboratoires UPSA. 2003.

7. Conaghan PG, Dickson J, Grant RL, Guideline Development Group. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:502-3.

8. Steultjens MPM, Dekker J, van Baar ME, Oostendorp RAB, Bijlsma JWJ. Range of joint motion and disability in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Rheumatol* 2000;39:955-61.

9. Michael JW, Schluter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:152-62.
10. Bellamy N, Buchabab WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833-40.
11. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation-value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987;65:85-9. Erratum: *Scand J Rheumatol* 1988;17(3):following 241. *Scand J Rheumatol* 1988;73(Suppl):1.
12. Echrich EW, Davies GM, Watson DJ, Bolognese JA, Seidenberg BC, Bellamy N. Minimal perceptible improvement with the western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index Questionnaire and global assessment in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2635-41.
13. Tubach F, Ravaud P, Baron G. i sur. Evaluation of clinically relevant changes in patients reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement. *Ann Rheum Dis* 2005;64:29-33.
14. Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample size using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)* 2001;45:453-61.
15. Babić-Naglić Đ. Nefarmakološko liječenje osteoartritisa. *Reumatizam* 2005;52:40-6.
16. Warsi A, LaValley MP, Wang PS, Avorn J, Solomon DH. Arthritis selfmanagement education programs: a meta-analysis of the effect on pain and disability. *Arthritis Rheum* 2003;48:2207-13.
17. Chodosh J, Morton SC, Mojica W. i sur. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med* 2005;143:427-38.
18. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW. i sur. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis and Cartilage* 2010;18(4):476-99.
19. Chodosh J, Morton SC, Suttrop MJ, Shekelle PJ. Self-management education for osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:618.
20. Ettinger WH Jr, Burns R, Messier SP. i sur. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness, Arthritis and Seniors Trial (FAST). *JAMA* 1997;277:25-31.
21. Rejeski WJ, Brawley LR, Ettinger W, Morgan T, Thompson C. Compliance to exercise therapy in older participants with knee osteoarthritis: implications for treating disability. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:977-85.
22. O'Reilly SC, Muir KR, Doherty M. Effectiveness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee: a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis* 1999;58:15-9.
23. Belza B, Topolski T, Kinne S, Patrick DL, Ramsey SD. Does adherence make a difference? Results from a community-based aquatic exercise program. *Nurse Res* 2002;51:285-91.
24. Thomas KS, Muir KR, Doherty M, Jones AC, O'Reilly SC, Bassey EJ. Home-based exercise programme for knee pain and knee osteoarthritis: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:752-5.
25. Mazzuca SA, Brandt KD, Katz BP, Chambers M, Byrd D, Hanna M. Effects of self-care education on the health status of inner city patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1997;40:1466-74.
26. Keefe FJ, Caldwell DS, Williams DA. i sur. Pain coping skills training in the management of osteoarthritis knee pain. II Follow-up results. *Behav Ther* 1990;21:435-47.
27. Fransen M, Crosbie J, Edmonds J. Physical therapy is effective for patients with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled clinical trial. *J Rheumatol* 2001;28:156-64.
28. Deyle GD, Henderson NE, Matekel RL, Ryder MG, Garber MB, Allison SC. Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:173-81.
29. Deyle GD, Allison SC, Matekel RL. i sur. Physical therapy treatment effectiveness for osteoarthritis of the knee: a randomized comparison of supervised clinical exercise and manual therapy procedures versus a home exercise program. *Phys Ther* 2005;85:1301-17.
30. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2005;64:544-8.
31. Christensen R, Astrup A, Bliddal H. Weight loss: the treatment of choice for knee osteoarthritis? A randomized trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:20-7.
32. Cochrane T, Davey RC, Matthes Edwards SM. Randomised controlled trial of the cost-effectiveness of water-based therapy for lower limb osteoarthritis. *Health Technol Assess* 2005;9(31):iii-iv.
33. Stener-Victorin E, Kruse-Smidje C, Jung K. Comparison between electro-acupuncture and hydrotherapy, both in combination with patient education and patient education alone, on the symptomatic treatment of osteoarthritis of the hip. *Clin J Pain* 2004;20:179-85.

34. Bartels EM, Lund H, Hagen KB, Dagfinrud H, Christensen R, Danneskiold-Samsoe B. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. CD005523.
35. Cadmus L, Patrick MB, Maciejewski ML, Topolski T, Belza B, Patrick DL. Community-based aquatic exercise and quality of life in persons with osteoarthritis. *Med Sci Sports Exerc* 2010 Jan;42(1):8-15.
36. Roddy E, Zhang W, Doherty M. i sur. Evidence-based recommendations for the role of exercise in the management of osteoarthritis of the hip or knee - the MOVE consensus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:67-73.
37. Lin DH, Lin CH, Lin YF, Jan MH. Efficacy of 2 non-weight-bearing interventions, proprioception training, for patients with knee osteoarthritis: a randomised clinical trial. *J Orthop Sports Phys Ther* 2009;39:450-7.
38. Messier SP, Loeser RF, Miller GD. i sur. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the arthritis, diet, and activity promotion trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1501-10.
39. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:433-9.
40. Grazio S, Balen D. Debljina:čimbenik rizika i prediktor razvoja osteoartritisa. *Liječ Vjesn* 2009; 131:22-6.
41. Jadelis K, Miller ME, Ettinger WH, Messier SP. Strength, balance, and the modifying effects of obesity and knee pain: results from the Observational Arthritis Study in Seniors (oasis). *J Am Geriatr Soc* 2001;49:8841-91.
42. Chan GNY, Smith AW, Kirtley C, Tsang WWN. Changes in knee moments with contralateral versus ipsilateral cane usage in females with knee osteoarthritis. *Clin Biomech* 2005;20:396-404.
43. Blount WP. Don't throw away the cane. *J Bone Joint Surg Am* 1956;38-A:695-708.
44. Brouwer RW, Jakma TS, Verhagen AP, Verhaar JA, Bierma-Zeinstra SM. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* Jan 2005;25(1):CD004020.
45. Kirkley A, Webster-Bogaert S, Litchfield R. i sur. The effect of bracing on varus gonarthrosis. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:539-48.
46. Ogata K, Yasunaga M, Nomiya H. The effect of wedged insoles on the thrust of osteoarthritic knees. *Int Orthop* 1997;21:308-12.
47. Sasaki T, Yasuda K. Clinical evaluation of the treatment of osteoarthritic knees using a newly designed wedged insole. *Clin Orthop Relat Res* 1987;221:181-7.
48. Keating EM, Faris PM, Ritter MA, Kane J. Use of lateral heel and sole wedges in the treatment of medial osteoarthritis of the knee. *Orthop Rev* 1993; 22:921-4.
49. Toda Y, Segal N, Kato A, Yamamoto S, Irie M. Effect of a novel insole on the subtalar joint of patients with medial compartment osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2001;28:2705-10.
50. Maillefert JF, Hudry C, Baron G. i sur. Laterally elevated wedged insoles in the treatment of medial knee osteoarthritis: a prospective randomized controlled study. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:738-45.
51. Pham T, Maillefert JF, Hudry C. i sur. Laterally elevated wedged insoles in the treatment of medial knee osteoarthritis. A two-year prospective randomized controlled study. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:46-55.
52. Toda Y, Tsukimura N. A six-month followup of a randomized trial comparing the efficacy of a lateral-wedge insole with subtalar strapping and an in-shoe lateral-wedge insole in patients with varus deformity osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2004;50: 3129-36.
53. Brosseau L, Yonge KA, Robinson V. i sur. Thermotherapy for treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004522.
54. Yurtkuran M, Kocagil T. TENS, electroacupuncture and ice massage: comparison of treatment for osteoarthritis of the knee. *Am J Acupunct* 1999;27: 133-40.
55. Clarke RG, Willis LA, Stenner L, Nichols PJR. Evaluation of physiotherapy in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatol Rehabil* 1974;13:190-7.
56. Osiri M, Welch V, Brosseau L. i sur. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002823.
57. Brosseau L. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation for osteoarthritis of the lower extremities: a meta-analysis. *Phys Ther Rev* 2004;9:213-33.
58. Bjordal JM, Johnson MI, Lopes-Martins RAB, Bogen B, Chow R, Llunggren AE. Short-term efficacy of physical interventions in osteoarthritic knee pain. A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:51. doi:10.1186/1471-2474/8/51.
59. Robinson VA, Brosseau I, Peterson J, Shea BJ, Tugwell P, Wells G. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003132.
60. Bennell KL, Hinman RS, Metcalf BR. i sur. Efficacy of physiotherapy management of knee joint osteoarthritis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:906-12.
61. Witt C, Selim D, Reinhold T. i sur. Cost-effectiveness of acupuncture in patients with headache, low back pain and osteoarthritis of the hip and the knee. *Focus Alternative Compl Ther* 2005;10(Suppl 1):57-8 (12th Annual Symposium on Complementary Health Care - Abstracts, 19-21 September 2005, Exeter, UK).

62. Foster NE, Thomas E, Barlas P. i sur. Acupuncture as an adjunct to exercise based physiotherapy for osteoarthritis of the knee: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335(7617):436-40.
63. Manheimer E, Linde K, Lao L, Bouter LM, Berman BM. Metaanalysis: acupuncture for osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med* 2007;146:868-77.
64. McCarthy CJ, Callaghan MJ, Oldham JA. Pulsed electromagnetic energy treatment offers no clinical benefit in reducing the pain of knee osteoarthritis: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2006;51.
65. Zhang W, Doherty M, Arden N. i sur. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669-81.
66. Jordan KM, Arden NK, Doherty M. i sur. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55 (Review, 82 refs).
67. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. CD004257.
68. Case JP, Baliunas AJ, Black JA. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo controlled comparison trial with diclofenac sodium. *Arch Intern Med* 2003;163:169-78.
69. Rahme E, Pettitt D, LeLorier J. Determinants and sequelae associated with utilization of acetaminophen versus traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs in an elderly population. *Arthritis Rheum* 2002;46:3046-54.
70. Rahme E, Barkun A, Nedjar H, Gaugris S, Watson D. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol* 2008;103:872-82.
71. Curhan GC, Knight EL, Rosner B, Hankinson SE, Stampfer MJ. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women. *Arch Intern Med* 2004;164:1519-24.
72. Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med* 2002;162:2204-8.
73. Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men (See comment). *Arch Intern Med* 2007;167:394-9.
74. Kopjar B, Ćurković B, Grazio S, Vlasković T. Medicina temeljena na dokazima: preporuke za farmakološko liječenje bolesnika s osteoartritisom. *Medicus* 2004;13(1):121-6.
75. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slordal L. Non-steroidal antiinflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004;329:1317-20.
76. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901-7.
77. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-442.
78. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H. i sur. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx APPROV trial investigations. Cardiovascular events associated with rofecoxib in colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
79. Grazio S., Anić B. Quo vadetis koksibi? *Reumatizam* 2005;52(1):17-27.
80. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004;329:948-52.
81. Rahme E, Barkun AN, Toubouti Y, Scalera A, Rochon S, Lelorier J. Do proton-pump inhibitors confer additional gastrointestinal protection in patients given celecoxib? *Arthritis Rheum* 2007;57:748-55.
82. EMEA/CHMP/410051/2006.
83. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:957-65.
84. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical NSAIDs in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin J Evid Based Med* 2005;5(9):667-74.
85. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Topical agents in the treatment of rheumatic pain. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;34(2):415-32.
86. Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, Bookman AA, Zev Shainhouse J. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain* 2009;143:238-45.
87. Mason L, Moore RA, Edwards JE, Derry S, McQuay HJ. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disord* 2004;5:28.
88. Zhang WY, Li Wan Po A. The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:517-22.
89. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for tre-

atment of osteoarthritis of the knee. *The Cochrane Libr* (Oxford) 2005;(4):ID #CD005328.

90. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *The Cochrane Libr* (Oxford) 2006;(2):ID #CD005328.

91. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: a meta-analysis of randomised placebocontrolled trials. *Eur J Pain* 2007;11:125-38.

92. Jones A, Regan M, Ledingham J, Patrick M, Manhire A, Doherty M. Importance of placement of intra-articular steroid injections. *BMJ* 1993;307:1329-30.

93. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290:3115-21.

94. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Mullner M. Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005;172:1039-43.

95. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 April 19th;(2):CD005321.

96. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2009;61:1704-11.

97. Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW. i sur. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007;57:1410-8.

98. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP. i sur. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *The Cochrane Libr* (Oxford) 2005;(4):ID #CD002946.

99. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL. i sur. Glucosamine, chondroitin sulphate and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795-808.

100. Vlad SC, La Valley MP, McAlindon TE, Felson DT. Glucosamine for pain in osteoarthritis. Why do trial results differ? *Arthritis Rheum* 2007;56:2267-77.

101. Higgins JP, Simon GT, Deeks JJ, Altman RD. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.

102. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC, Wells GA. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *The Cochrane Libr* (Oxford) 2009;(4):ID #CD002946.

103. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster J-Y. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteo-

oarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:1514-22.

104. Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJVM. i sur. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;148:268-77.

105. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Mac-hacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162:2113-23.

106. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O. i sur. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.

107. Rozendaal RM, Uitterlinden EJ, van Osch GJVM. i sur. Effect of glucosamine sulphate on joint space narrowing, pain and function in patients with hip osteoarthritis; subgroup analyses of a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:427-32.

108. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF. i sur. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3183-91.

109. Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin* 2008;24(11):3029-35.

110. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:524-33.

111. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in OA of the hip. *Arthritis Rheum* 2001;44:2539-47.

112. Fidelix TS, Soares BG, Treviani VF. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1):CD005117.

113. Pavelka K, Trc T, Karpas K. i sur. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum* 2007;56:4055-64.

114. Nguyen M, Dougados M, Berdah L, Amor B. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1994;37:529-36.

115. Dougados M, Nguyen M, Berdah L. i sur. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in OA of the hip. *Arthritis Rheum* 2001;44:2539-47.
116. Lequesne M, Berdah L, Gerentes I. Efficacy and tolerance of diacerein in the treatment of gonarthrosis and coxarthrosis. *Rev Prat* 1998;48(Suppl 5).
117. Ethgen O, Bruyere O, Richey F, Dardennes C, Reginster J-Y. Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty: a qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86:963-74.
118. Nilsson AK, Petersson IF, Roos EM, Lohmander LS. Predictors of patient-relevant outcome after total hip replacement for osteoarthritis: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:923-30.
119. Lingard EA, Katz JN, Wright EA, Sledge CB, Kinemax Outcomes Group. Predicting the outcome of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86:2179-86.
120. Ledingham J, Regan M, Jones A, Doherty M. Radiographic patterns and associations of osteoarthritis of the knee in patients referred to hospital. *Ann Rheum Dis* 1993;52:520-6.
121. Millis MB, Kim YJ. Rationale for osteotomy and related procedures for hip preservation: a review. *Clin Orthop Relat Res* 2002;405:108-21.
122. Virolainen P, Aro HT. High tibial osteotomy for the treatment of osteoarthritis of the knee: a review of the literature and a meta-analysis of follow-up studies. *Arch Orthop Trauma Surg* 2004;124:258-61.
123. Brouwer RW, Raaij van TM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, Jakma TS, Verhaar JA. Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. CD004019.
124. Rand JA. Arthroscopic management of degenerative meniscus tears in patients with degenerative arthritis. *Arthroscopy* 1985;1:253-8.
125. Baumgaertner MR, Cannon WD Jr, Vittori JM, Schmidt ES, Maurer RC. Arthroscopic debridement of the arthritic knee. *Clin Orthop Relat Res* 1990;253:197-202.
126. McLaren AC, Blokker CP, Fowler PJ, Roth JN, Rock MG. Arthroscopic debridement of the knee for osteoarthrosis. *Can J Surg* 1991;34:595-8.
127. Ogilvie-Harris DJ, Fitzialos DP. Arthroscopic management of the degenerative knee. *Arthroscopy* 1991;7:161-7.
128. Yang SS, Nisonson B. Arthroscopic surgery of the knee in the geriatric patient. *Clin Orthop Relat Res* 1995;316:50-8.
129. Hubbard MJ. Articular debridement versus washout for degeneration of the medial femoral condyle. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:217-9.
130. Merchan EC, Galindo E. Arthroscopy-guided surgery versus nonoperative treatment for limited degenerative osteoarthritis of the femorotibial joint over 50 years of age: a prospective comparative study. *Arthroscopy* 1993;9:663-7.
131. Ike RW, Arnold WJ, Rothschild EW, Shaw HL. Tidal irrigation versus conservative medical management in patients with osteoarthritis of the knee: a prospective randomized study. Tidal Irrigation Cooperating Group. *J Rheumatol* 1992;19:772-9.
132. Livesley PJ, Doherty M, Needoff M, Moulton A. Arthroscopic lavage of osteoarthritic knees. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73:922-6.
133. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ i sur. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002;347:81-8.
134. Chambers K, Schulzer M, Sobelov B. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *Arthroscopy* 2002;18:683-7.
135. Siparsky P, Ryzewicz M, Peterson B, Bartz R. Arthroscopic treatment of osteoarthritis of the knee: are there any evidence-based indications? *Clin Orthop Relat Res* 2007;455:107-12.
136. Laupattarakasem W, Laopaiboon M, Laupattarakasem P, Sumananont C. Arthroscopic debridement for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD005118.
137. Conway JD, Mont MA, Bezwada HP. Arthrodesis of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86:835-48.
138. Damron TA, McBeath AA. Arthrodesis following failed total knee arthroplasty: comprehensive review and meta-analysis of recent literature. *Orthopedics* 1995;18:361-8.
139. Reeuwijk KG, de Rooij M, van Dijk GM, Veenhof C, Steultjens MP, Dekker J. Osteoarthritis of the hip or knee: which coexisting disorders are disabling? *Clin Rheumatol* 2010 Feb 23 [Epub ahead of publication]