

Smjernice za liječenje bolesnika s osteoartritisom kuka i/ili koljena

Simeon GRAZIO¹, Tea SCHNURRER-LUKE-VRBANIĆ², Frane GRUBIŠIĆ¹,
Mira KADOIĆ³, Nadica LAKTAŠIĆ ŽERJAVIĆ⁴, Dubravka BOBEK⁵, Tonko VLAK^{6 u}
ime Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu HLZ-a

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju,
KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

²Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

³Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Osijek, Osijek

⁴Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Zagreb

⁵Centar za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, KB Dubrava, Zagreb

⁶Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom, KBC Split, Split

Primljeno / Received : 2015-12-01; Prihvaćeno / Accepted: 2016-01-28

Dopisivanje s:

Prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Vinogradska cesta 29

10 000 Zagreb

E-mail: simeon.grazio@zg.t-com.hr

simeon.grazio@kbcsm.hr

Sažetak

Osteoartritis (OA) najčešća je zglobna bolest i jedan od najvažnijih uzroka kronične fizičke nesposobnosti osoba starije životne dobi, pri čemu najveću važnost ima OA kuka i koljena. Postoji više načina liječenja i rehabilitacije bolesnika s OA-om kuka i koljena. U cilju postizanja optimalnog rezultata, te s obzirom na visoke troškove liječenja jedan od prioriteta u sveukupnoj skrbi za te bolesnike jest provođenje odgovarajućeg liječenja, primjenom metoda koje su dokazano učinkovite. Stoga ovdje iznosimo smjernice Hrvatskog društva

za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu Hrvatskog liječničkog zbora za liječenje bolesnika s OA-om kuka i/ili koljena. Uz napomenu potrebe za individualnim pristupom, načelno je svim bolesnicima s OA-om kuka i koljena potrebna edukacija, sa savjetima za samopomoć. U početnom/nekompliciranom OA-u bit će dovoljno provođenje medicinskih vježbi, zaštitne mjere (zaštitni pokreti i položaji), u nekih i biomehaničke modifikacije (npr. ulošci za obuću i sl.) te čisti analgetici (paracetamol), topički primijenjeni nesteroidni antireumatici (NSAR) ili kapsaicin, a eventualno se može pokušati s preparatima glukozamina i kondroitina. U srednje teškoj bolesti uz prethodno navedeno mogu se sustavno primijeniti NSAR (najčešće per os) ili slabi opiodi (ili kombinacija slabih opioda i paracetamola), metode fizikalne terapije, intraartikularna primjena hijaluronske kiseline i njezinih derivata. U slučaju izražene upalne sastavnice intraartikularno se mogu instilirati glukokortikoidi. Kad bol ima obilježja proširene boli s neuropatskom sastavnicom, mogu se primijeniti i neki koanalgetici (npr. duloksetin). U cilju rasterećenja, bolesnik može koristiti pomagala za podupiranje. U odabranih bolesnika u obzir dolazi artroskopski debridement. U završnoj fazi bolesti najbolji rezultati se postižu ugradnjom totalne endoproteze, nakon čega slijedi odgovarajuća rehabilitacija. U bolesnika koji imaju kontraindikaciju za aloartoplastiku ili se na takav zahvat ne žele odlučiti dolazi u obzir primjena jakih opoidnih analgetika, uzimajući u obzir dobiti i rizike takve terapije.

Gljučne riječi: osteoartritis, smjernice, liječenje, farmakološko, nefarmakološko, Hrvatska.

Guidelines for the treatment of patients with osteoarthritis of the hip and/or knee

Summary

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease and one of the most important cause of chronic physical disability among elderly population, OA of hip and knee being of greatest significance. There is more than one way for the treatment and rehabilitation of patients with osteoarthritis of the hip and knee. In order to achieve optimal results, due to high cost of treatment, one of the priorities in overall care for the patients is conducting adequate treatment by implementing methods which have been proved efficient. Therefore, here are presented the guidelines of the Croatian Society for Physical and Rehabilitation Medicine of the Croatian Medical Association for the treatment of patients with hip and/or knee OA. Next to the individual approach, all patients with OA of hip and knee should be educated, with advice for self-help. In the beginning/uncomplicated OA it is enough to perform

medical exercises and take protective measures (protecting movements and positions), and in some cases use biomechanical modifications (e.g. insoles, arch supports) as well as pure analgesics (paracetamol), topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or capsaicin; glucosamine and chondroitin could possibly be tried. If the OA is of medium severity, in addition to the previously stated, NSAIDs can be systematically applied (usually per os) or mild opioids (or a combination of a mild opioid and paracetamol) as well as physical therapy methods, intra-articular implementations of hyaluronic acid and its derivatives can also be implemented. In the case of an expressed inflammatory component locally glucocorticoids can be instilled intra-articular. When pain has widespread characteristics with neuropathic components, some co-analgesics (e.g. duloxetine) can be used. In order to unload the joints, orthopedic support aid can be used. In selected patients arthroscopic debridement of joint can be taken into consideration. In the final phase of the disease, the best results are achieved by alloarthroplasty, followed by adequate rehabilitation. Patients with contraindication for arthroplasty or those not wanting such a procedure, implantation of strong opioid analgesics can be taken into consideration, weighing benefits and risks of such a therapy.

Key words: osteoarthritis, guidelines, treatment, non-pharmacological, pharmacological, Croatia

Uvod

Osteoarthritis (OA) najčešća je reumatska bolest razvijenog svijeta, koja je značajan uzrok zglobove boli i nesposobnosti. Radi se o progresivnoj kroničnoj bolesti koja zahvaća sve strukture dijatrodarnih zglobova, a najčešće lokalizacije u kojima se bolest pojavljuje su šake (interfalangealni zglobovi i trapezometakarpalni zglob), kukovi, koljena, prvi metatarzofalangealni zglob, te zglobovi kralješnice (prvenstveno vratnog i slabinskog dijela). Procjena prevalencije u općoj odrasloj populaciji je 11% za OA kuka, a 24% za OA koljena, a u populaciji starijoj od 65 godina procjenjuje se da od OA-a boluje 30-50% osoba (1,2). OA je u razvijenim zemljama prvi uzrok fizičke nesposobnosti u starijih osoba, ali i najbrže rastući problem zdravlja i nesposobnosti. Tako je, na primjer, nađeno da je od 2010. bilo nešto više od 17 milijuna godina-života s onesposobljenošću zbog OA-a, što je porast od čak 64% u odnosu na 1990. (3,4). OA je povezan s visokim direktnim, a još više indirektnim troškovima (smanjeno sudjelovanje u aktivnostima života, izgubljena produktivnost, bolovanje, prijevremeno umirovljenje, gubitak kvalitete života itd.) (5-7).

OA je multifaktorijalna bolest, a etiološki se općenito može podijeliti na primarni i sekundarni. U zadnje vrijeme su postignuti značajni pomaci u razumijevanju etiopatogeneze i tijeka bolesti (8-10). Ipak, još nije nedvosmisleno utvrđeno koji su uzroci nastanka i razvoja OA-a, pa sukladno tome ne postoji niti učinkovita ciljana terapija za njegovu prevenciju i liječenje.

Za bolesti i stanja s visokim utjecajem na osobnu razinu i na razinu društva postoji potreba za smjernicama i preporukama koje bi bile putokaz u što uspješnijem liječenju. Isto se odnosi na OA, za čije liječenje je objavljeno više smjernica i preporuka, kako onih nacionalnih tako i međunarodnih (11-20). Neke od preporuka i smjernica odnose se na OA općenito, neke na najvažnije lokalizacije bolesti (kuk, koljeno i/ili šake), a neke na samo neke modalitete liječenja (npr. nefarmakološke, farmakološke, kirurške). S obzirom na relativno mali broj visokokvalitetnih kliničkih studija čiji nacrt nije uključivao evaluaciju učinka pojedinog načina liječenja nakon neuspjeha prethodnoga, u većini smjernica nije učinjeno stupnjevanje, odnosno prioritizacija. Isto je primijenjeno i u prvim smjernicama za liječenje OA-a kuka i koljena publiciranim u hrvatskoj stručnoj literaturi (20). Nedavni pregled najvažnijih recentnih smjernica objavljen u časopisu Reumatizam daje dobar uvid u ovu problematiku (21). Ovdje iznosimo smjernice za liječenje bolesnika s OA-om kuka i koljena u ime Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ-a). Smjernice se temelje na konsenzusu mišljenja stručnjaka, s tim da su u obzir uzeti dokazi iz kliničkih studija prema njihovoj snazi i ograničenjima. Načelno, vodili smo se prvenstveno somatskim manifestacijama i intervencijama, dok se smjernice ne bave specifičnim psihosocijalnim i osobnim čimbenicima (npr. depresija, tjeskoba, zadovoljstvo životom), koji mogu biti dio intervencija i utjecati na ishod liječenja, pa je preporučljivo uzeti ih u obzir (primarno ocijeniti mogućnosti bolesnika da se nosi sa stresom koji donosi bolest), jer držimo da to nadilazi okvire ovih smjernica. Smjernice su namijenjene specijalistima fizikalne medicine i rehabilitacije, ali i liječnicima obiteljske medicine i liječnicima drugih specijalnosti koji se u svom radu susreću s bolesnicima koji imaju OA kuka i koljena (npr. reumatolozi, ortopedi).

Ciljevi liječenja

Općenito, ciljevi liječenja u skrbi bolesnika s OA-om su kontrola boli i deformacija, poboljšanje pokretljivosti odnosno minimiziranje onesposobljenosti, poboljšanje kvalitete života i sprečavanje progresije bolesti. Iako liječenje bolesnika s OA-om obuhvaća različite intervencije, načelno ono uključuje nefarmakološke i neinvazivne intervencije (npr. edukacije, nefarmakološke mjere promjene životnog stila, uključivo i primjene zaštitnih položaja, uporabe ortopedskih pomagala, primjene medicinskih vježbi, različitih metoda fizikalne terapije), primjenu lijekova (lokalno i sustavno) te kirurško liječenje. Liječenje treba

prilagoditi svakom bolesniku ponaosob (dob, opće stanje bolesnika, tjelesna aktivnost, očekivanja i dr.), kao i pojedinom zglobu (lokalizacija, zahvaćenost broja zglobova, stupanj oštećenja, faza bolesti i dr.).

Evaluacija bolesnika

Prije početka liječenja ključno je napraviti detaljnu evaluaciju bolesnika, kao polazišnu točku za planiranje liječenja i rehabilitacije, a i u kasnijem tijeku s ciljem ocjene učinkovitosti intervencija.

U pregledu bolesnika s OA-om kuka ili koljena opseg pokreta je poznati validiran i reproducibilan način mjerenja funkcije zgloba, a ograničenje opsega pokreta sudjeluje u oko 25% onesposobljenosti bolesnika s OA-om kuka i koljena, kako u samoizvještavanju tako i u opserviranju (22). Postoje brojni testovi kojima se ispituje funkcija nogu, a Međunarodna organizacija za proučavanje osteoartritisa, OARSI (Osteoarthritis Research Society International), preporuča Test ustajanja i sjedanja kroz 30 sekundi (engl. 30-Second Chair Stand Test, skr. 30CST), Test 40 metara brzog hodanja (engl. Fast-paced walk test 40 m), Test uspinjanja po stubama (engl. Walking up stairs test), 6-minutni test hodanja (engl. 6-Minute Walk test, skr. Six MWT), Vremenski test ustajanja i hodanja (engl. Timed Get-up-and-Go, skr. TGUG test) (23). Prva tri se preporučuju kao minimalni sržni set za ocjenu performansi u bolesnika s OA-om kuka ili koljena. Neki testovi funkcije nogu usmjereni su, primjerice, na mjerenje statičke propriocepcije (npr. Joint Position Test, skr. JPT) (24), mjerenje mogućnosti hoda i održavanja ravnoteže (npr. Tinetti test, Performance Oriented Mobility Assessment, skr. POMA) (25), ili mjerenje statičke ravnoteže (npr. Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques, skr. FICSIT-4) (26).

Ipak, ocjena funkcije bolesnika s OA-om kuka i koljena najčešće se provodi uporabom strukturiranih upitnika koje ispunjava sam bolesnik (engl. patient-reported outcomes) osmišljenima za sveobuhvatnu ocjenu funkcije zglobova nogu. Ima više takvih testova i obično se koriste u klinički, studijama. Kao oni koji su najbolje validirani, a nisu previše zahtjevniji, pa i za klinički rad, izdvajaju se WOMAC upitnik (Western Ontario and McMaster Universities) s 24 pitanja u 3 područja (27) i Lequesneov algofunkcijski upitnik s 11 pitanja iz 3 područja (28).

Glede ocjene učinka liječenja 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) (29).

Minimalno klinički značajno poboljšanje (MCII) za 4-tjedno razdoblje praćenja bolesnika s OA-om 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) (30). 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 (31). Za izolirani OA kuka nakon 9 puta primijenjenog fizikalno-terapijskog programa bolesniku prihvatljivo stanje simptoma PASS (engl. patient acceptable symptom state) nakon 9 tjedana iznosi ≤ 10 za WOMAC podljestvicu boli i ≤ 35 na WOMAC podljestvici fizičke funkcije, a nakon jedne godine to je ≤ 11 za WOMAC podljestvicu boli i ≤ 40 na WOMAC podljestvici fizičke funkcije (32).

Kao i kod drugih instrumenata ocjene funkcije, u primjeni ovih upitnika postoje određena ograničenja koja se mora uzeti u obzir prilikom interpretacije rezultata (33,34).

U evaluaciji bolesnika s OA-om kuka i koljena koriste se i generički upitnici. Među tim instrumentima najpoznatiji su SF-36 (engl. 36-item short-form health survey) i Euroqol-5D, koji u odnosu na specifične upitnike više obuhvaćaju elemente sveukupne kvalitete života (35,36).

Najsveobuhvatniji okvir za ocjenu stanja bolesnika s osteoartritisom je Međunarodna klasifikacija funkcioniranja, bolesti i zdravlja (International Classification of Functioning Disability and

Health, skr. ICF) (37). Inače, ICF se sastoji od 3 glavne sastavnice koje čine ono što se naziva Funkcioniranje i nesposobnost, a to su: tjelesne funkcije, aktivnosti i sudjelovanja. Sastavnica Tjelesne funkcije i strukture odnosi se na fiziološke funkcije i anatomske dijelove, Aktivnost označava izvršavanje zadataka od strane pojedinca, a Sudjelovanje je uključivanje u životne situacije. Osim u međusobnom, one su u odnosu prema zdravstvenom stanju (npr. bolesti ili poremećaju) i prema osobnim i okolinskim čimbenicima. U okviru ICF klasifikacije donesen je preliminarni set sržnih sastavnica za OA, koji ima 55 kategorija: 13 za tjelesne funkcije, 6 za tjelesne strukture, 19 za aktivnosti i participaciju i 17 za okolinske čimbenike. Kratki sržni set, koji je značajno pogodniji za klinički rad, ima ukupno 13 kategorija: 3 za tjelesne funkcije, 3 za tjelesne strukture, 3 za aktivnosti i participaciju i 4 za

okolinske čimbenike. Među sastavnicama tjelesnih funkcija u kratki sržni set su uvrštene one: Osjeta boli, Funkcije pokretljivosti zgloba i Funkcije mišićne snage (38). Za tjelesne funkcije i strukture je nađeno da je najveći problem za bolesnike s OA-om bol, ali 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 (17). ICF se može koristiti u svrhu procjene učinka OA-a na svakog bolesnika individualno, pa se mogu koristiti u kliničkoj praksi, ali i istraživanjima u ishodima, rehabilitaciji, edukaciji, zdravstvenoj statistici i u regulatorne svrhe, s tim da se mora voditi računa o tome da se ICF klasifikacija stalno istražuje i mijenja (39).

Većina bolesnika s OA-om može biti uspješno liječena od strane liječnika obiteljske medicine, a neki bolesnici s težim simptomima zahtijevaju upućivanje specijalistu/subspecijalistu.

Nefarmakološko konzervativno liječenje

Nefarmakološko liječenje vrlo je bitan element liječenja bolesnika s osteoartritisom. Načelno, u odnosu na farmakološko liječenje, za nefarmakološko liječenje ima puno manje dokaza, pa su naši prijedlozi koji se u ovom dijelu iznose ovdje više posljedica vlastitih stavova i iskustava tijekom kliničke prakse te oslanjanja na smjernice pojedinih uglednih nacionalnih i međunarodnih smjernica, a manjim dijelom posljedica medicine utemeljene na dokazima.

Treba napomenuti da kod nefarmakološkog liječenja najviše dolazi do izražaja koncept o načelu da je bolesnik u centru liječenja, da je obavezan individualan pristup, i uz holističko sagledavanje problema (npr. komorbiditeti) (12, 16, 18, 40-42). S obzirom na to da brojni čimbenici utječu na izbor pojedinih metoda liječenja OA-a, načelno se preporuča zajednička primjena nefarmakoloških i farmakoloških metoda liječenja (40,43).

Za sve bolesnike bez obzira na stupanj bolesti osnovne nefarmakološke metode liječenja OA-a su edukacije i samopomoć, redukcija tjelesne težine (u onih s prekomjernom tjelesnom težinom) i provođenje vježbi (16, 40, 41). U nefarmakološko liječenje spadaju i druge opcije liječenja, koje se određuju prema individualnoj potrebi bolesnika. To su biomehaničke intervencije, pomagala za hod, fizikalna terapija, kao i radna terapija.

Edukacija i samopomoć

Edukacija i samopomoć su esencijalni dijelovi liječenja bolesnika s OA-om kuka i koljena. Kroz edukaciju, bolesniku se daju osnovna znanja o bolesti, o njezinim uzrocima, simptomima, mogućnostima liječenja, prvenstveno mjerama samopomoći te prognozi. Liječnik savjetuje bolesnika o promjenama životnog stila s ciljem zaštite zglobova, a kroz tehnike samopomoći bolesnik nauči kako prepoznati i liječiti osnovne simptome bolesti. U navedenom od pomoći mogu biti i pisani materijali koji se daju bolesniku, grupni sastanci pri liječniku obiteljske medicine i telefonska podrška bolesniku. To je sukladno EULAR-ovim smjernicama (engl. European League Against Rheumatism, skr. EULAR), koje preporučuju edukaciju i samopomoć kod svih stupnjeva OA koljena (40,42,44), jednako kao AAOS smjernice (engl. American Academy of Orthopaedic Surgeons) (19) te ESCEO smjernice (engl. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) koje navedeno izdvajaju sa snažnom snagom preporuke (45). OARSI smjernice, utemeljene na rezultatima dva sistematska pregleda, meta-analize i randomizirane kontrolirane studije, daju, također, preporuku za edukaciju i samopomoć i to na temelju dobre kvalitete dokaza (veličina učinka; engl. effect size, engl. skr. ES za bol u rasponu od 0,06 (0,02-0,10) do 0,29 (0,17-0,41); ES za funkciju nije dostupan) (16). Mora se imati na umu da ACR (engl. American College of Rheumatology) smjernice preporučuju edukaciju o bolesti kod OA-a kuka i koljena, dok samopomoć preporučuju samo uvjetno (12), a u NICE (engl. National Institute for Health and Care Excellence) smjernicama preporuča se edukaciju i samopomoć u OA-u odraslih, kao i edukaciju o primjeni termoterapije (18). Zaključno, preporučamo edukaciju i provođenje mjera samopomoći u bolesnika s OA-om kuka i koljena.

Redukcija tjelesne mase u onih s prekomjernom tjelesnom masom

Poznato je da je povišeni indeks tjelesne mase (engl. body mass index, skr. BMI) značajan rizični čimbenik u nastanku i razvoju OA koljena, a nešto manje izraženo i kuka, dok intervencije u smislu njezinog smanjenja dovode do poboljšanja simptoma (46). Debljina je povezana s OA-om drugih lokalizacija, zglobova koji ne nose tjelesno opterećenje. Tako su još 1994. godine Carman i suradnici opisali moguću vezu debljine i OA-a šaka objašnjavajući vezu metaboličkim i upalnim sistemskim efektom (47). Kako je debljina dio metaboličkog sindroma zajedno s intolerancijom glukoze, hipertrigliceridemijom, niskim lipoproteinima

visoke gustoće (engl. high density lipoproteins, skr. HDL) i arterijskom hipertenzijom, poznata su najmanje dva mehanizma djelovanja debljine i metaboličkog sindroma na razvoj OA-a. Prvi mehanizam je povećana tjelesna težina koja povećava mehanički stres na zglobove, što dovodi do promjena strukturnih elemenata zgloba i u konačnici do problema u prehrani hrskavice i do njene degeneracije (48). Drugi mehanizam je putem proupalnih citokina koji se povećano izlučuju u debljini i izazivaju OA u zglobovima koji ne nose tjelesnu težinu (npr. OA šaka). Masno tkivo luči adipocitokine koji su medijatori upale (npr. resistin, adiponektin, leptin) i postoje saznanja o njihovom djelovanju u patogenezi OA-a. Tako npr. leptin povećava djelovanje proupalnih citokina u otpuštanju dušičnog oksida i drugih medijatora upale, a time i oštećenje hrskavice (40). Metabolički sindrom, uključujući hiperglikemiju, povezan je s promjenama u matriksu makromolekula hrskavice, pa je i šećerna bolest čimbenik rizika za razvoj OA-a (49).

Također, kroz brojne međunarodne smjernice liječenja OA-a redukcija tjelesne mase u osoba s prekomjernom tjelesnom masom ima zadovoljavajuću snagu preporuke. Tako, EULAR-ove smjernice preporučuju redukciju tjelesne mase kod OA-a koljena (42,44), AAOS smjernice preporučuju redukciju tjelesne mase kod OA-a koljena kada je indeks tjelesne mase veći od 25 sa srednjom snagom preporuke, uz konstataciju da kombinacija dijete i vježbi daje bolje rezultate nego svaka intervencija pojedinačno (19). U OARSI smjernicama se navodi da smanjenje tjelesne mase smanjuje bol i fizičku onesposobljenost s dobrom razinom i kvalitetom dokaza (ES za bol 0,20 (0,00-0,39); ES za funkciju 0,23 (0,04-0,42) (16). ACR smjernice daju snažnu preporuku za redukciju tjelesne mase i kod OA-a kuka i koljena (12), a i ESCEO smjernice navode da gubitak tjelesne mase za 5% tijekom 6 mjeseci smanjuje simptome OA-a, s većom učinkovitošću na poboljšanje funkcije nego na smanjenje boli. Glavni cilj bi trebao biti smanjenje tjelesne mase za 10% kako bi došlo do smanjenja simptoma OA-a (45). NICE smjernice preporučuju smanjenje tjelesne mase koje uz vježbu predstavljaju ključni dio nefarmakološkog liječenja osteoartritisa (18). Dakle, sukladno prethodno navedenome, u bolesnika koji imaju prekomjernu tjelesnu masu, a napose debelim bolesnicima ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) s OA-om preporučujemo smanjenje tjelesne mase.

Medicinske vježbe

Poznato je da su se vježbe koristile u prevenciji i liječenju bolesti zglobova još od Hipokrata i Galena, te su do danas ostale glavna okosnica fizikalne terapije.

Tri osnovne vrste vježbi mogu smanjiti bol i dugotrajnu onesposobljenost, a mogu se primijeniti u bolesnika s OA-om, neovisno o dobi. To su: aerobne vježbe, vježbe snaženja i vježbe opsega pokreta. Aerobne vježbe povećavaju aktivnost bolesnika, potiču njegovo zadovoljstvo, stimuliraju tzv. delta spavanje i oporavak moždanih funkcija, te imaju povoljan učinak u smislu smanjenja prekomjerne tjelesne težine i metaboličkog sindroma. Vježbe opsega pokreta i vježbe snaženja povećavaju gibljivost zgloba i snagu mišića, te djeluju na zglobnu propriocepciju i ravnotežu, smanjujući rizik od pada (43).

Dakle, za bolesnike s OA-om, uključivo i one starije životne dobi, opće preporuke su dozirane vježbe i postupna progresija intenziteta vježbi, aerobni trening srednjeg intenziteta koji traje barem 30 minuta dnevno (za veći učinak i 60 minuta dnevno) i progresivni trening snaženja glavnih mišićnih grupa najmanje dva puta tjedno srednjeg do jakog intenziteta (60-80% maksimuma jednog ponavljanja) u seriji od 8-12 ponavljanja, 1-3 serije (40,41). U literaturi se navodi preferiranje promjene ritma vježbanja ili intermitentna promjena u intenzitetu i brzini pojedinih serija vježbanja (engl. „pacing“). Također, preferira se integracija fizičke aktivnosti u svakodnevni život (hodanje i razgledavanje izloga dućana, vršenje kućnih poslova, vrtlarjenje), kao dio stalnog i svakodnevnog režima vježbanja s većom učinkovitošću u bolesnika s OA-om kuka i koljena u usporedbi s pisanim uputama (42). Sveukupno, rezultati pokazuju da s vremenom treba povećavati intenzitet i/ili trajanje vježbanja. Navedeno se temelji na rezultatima, u kojima se u cilju postizanja optimalnog rezultata većina programa vježbi snaženja (dinamične – izotonične vježbe), evaluiranih u bolesnika s OA-om koljena zahtijevaju progresiju opterećenja tijekom vremena (42,50).

Preporuke OARSI smjernica glede vježbi su dobre kvalitete dokaza (preporuka: odgovarajuća; razina dokaza: sistematski pregledi, randomizirane kontrolirane studije; kvaliteta dokaza: dobra; ES za bol u rasponu od 0,34 (0,19-0,49) do 0,63 (0,39-0,87); ES za funkciju 0,25 (0,03-0,48) (16). Posebno dobru kvalitetu dokaza pokazale su vježbe snaženja (preporuka: odgovarajuća; razina dokaza: sistematski pregledi, randomizirane kontrolirane studije; kvaliteta dokaza: dobra; ES za bol 0,38 (0,23-0,54); ES za funkciju 0,41 (0,17-0,66) (16). Aerobni trening (hodanje) učinkovit je u smanjenju boli i u poboljšanju funkcije za bolesnike s OA-om koljena (12,42,45). EULAR-ove i ACR smjernice preporučuju aerobne vježbe i vježbe s otporom (vježbe snaženja) u OA-u koljena i kuka sa snažnom snagom preporuke (12,42). Navedene vježbe preporučuju i NICE smjernice, AAOS smjernice i ESCEO smjernice (18,19,45).

Specifične vježbe koje se preporučuju kod OA-a koljena su one snaženja natkoljencične grupe mišića, te vježbe snaženja mišića donjih ekstremiteta, uopće. Dokazano je da one učinkovito smanjuju bol te da učinkovito i poboljšavaju funkciju. U literaturi, vježbe snaženja kod bolesnika s OA-om koljena opisane su kao dinamičke izotonične vježbe, dok su istraživanja primjenom izometričnih vježbi rijetka (41,42). Vježbe snaženja mišića u području kuka, za bolesnike s OA-om kuka, nedovoljno su evaluirane. U Cochrane pregledu o vježbama u OA-u kuka zaključeno je da vježbe na suhom (na strunjači) smanjuju bol i poboljšavaju funkciju, a učinak traje 3-6 mjeseci od završetka vježbanja, dok nema dovoljno dokaza o djelovanju vježbe na kvalitetu života bolesnika (51). NICE smjernice preporučuju uz vježbe i istezanje i manipulaciju zgloba kuka (18). Nadalje, kod bolesnika s medijalnim tibiofemoralnim OA-om koljena vježbe snaženja mišića u području oko kuka smanjuju bol i poboljšavaju funkciju (41,42). Bolesnicima koji imaju hondromalaciju patele ili OA patelofemoralnog zgloba, sa simptomima prednje koljenske boli, također se preporuča provođenje medicinskih vježbi. U radu Koli i sur. dokazan je pozitivan učinak vježbe na hrskavicu patele (52). Naime, ti su autori istraživali učinak vježbi na hrskavicu patele primjenom magnetske rezonancije na uzorku od 80 postmenopausalnih žena s blagim OA-om patelofemoralnog zgloba te su zaključili da progresivno i intenzivno vježbanje dovodi do zadovoljavajućeg podražaja i ima pozitivan učinak na kvalitetu hrskavice patele i poboljšava funkciju koljena (52). No, unatoč navedenome, sveukupno je uočena niska ukupna razina dokaza da vježbe koje se inače propisuju u hondromalaciji patele ili kod OA-a patelofemoralnog zgloba smanjuju bol, poboljšavaju funkciju i pospješuju dugoročni oporavak. Također, ne postoji dovoljna razina dokaza da su pojedine vrste vježbi koje su uobičajeno propisivane kod patelofemoralnog sindroma bolje i učinkovitije od drugih. Uspoređivane su vježbe zatvorenog kinetičkog lanca nasuprot vježbama otvorenog kinetičkog lanca te kombinirane vježbe za kuk i koljeno u odnosu na vježbe samo za koljeno. Nađena je jako niska razina dokaza da su kombinirane vježbe za kuk i koljeno bolje u smanjenju boli od izoliranih vježbi samo za koljeno (53).

Za razliku od ACR smjernica koje vježbe ravnoteže ne preporučuju u bolesnika s OA-om kuka i koljena (12), AAOS kliničke smjernice bolesnicima sa simptomatskim OA-om koljena, pored vježbi snaženja i aerobnih vježbi niske snage, preporučuju i neuromišićnu edukaciju. Sve navedene vježbe u AAOS smjernicama imaju snažnu snagu preporuke. Neuromišićna edukacija u 3 od 4 analizirane studije je rezultirala statistički značajnim poboljšanjem

propriocepcije (kinestezije), te je nađena značajna učinkovitost udruženog djelovanja vježbi balansa i vježbi snaženja u usporedbi samo sa vježbama snaženja (19). U 7 od 23 studije rezultati su bolji ako se uz medicinske vježbe primjenjuju i procedure fizikalne terapije (19).

Načelno, dugotrajni učinci vježbanja se ne razlikuju ovisno o vrstama vježbi (izometrične, izotonične ili izokinetične vježbe), niti o izboru opterećenja (vježbe koje koriste tjelesnu težinu ili vježbe koje koriste dodatno opterećenje) (19). Klinički dokazi za kombinirane programe vježbanja, uključujući vježbe snaženja, aerobne vježbe i vježbe istezanja u bolesnika s OA-om koljena su proturječni. Tako da se može zaključiti da niti jedan tip vježbanja nije dokazano bolji od drugog (42). Unatoč navodu da se kod miješanih programa vježbi mogu očekivati slabiji rezultati što se tiče snage, aerobnog kapaciteta i opsega pokreta, te da oni mogu biti manje učinkoviti nego fokusirani programi, grupa EULAR-ovih stručnjaka konsenzusom je zaključila da se ipak preporučuju miješani programi vježbi (42).

U Cochrane sistematskim pregledima, gdje se govori o vježbama kod OA-u koljena i kuka, medicinske vježbe imaju visoku razinu učinkovitosti u smanjenju boli i srednju razinu učinkovitosti u poboljšanju funkcije kratkoročno nakon vježbanja, ali malu razinu učinkovitosti u dugoročnom praćenju (dva do šest mjeseci nakon prestanka vježbanja) (51,54). U bolesnika s OA-om koljena medicinske vježbe mogu poboljšati vremensko trajanje hodanja, brzine hodanja, a možda i duljinu hodne pruge (55).

Rezultati glede učinka vježbi na kvalitetu života su nekonzistentni (39).

Uz vježbe snaženja i aerobne vježbe NICE smjernice kao dodatnu terapiju preporučuju i vježbe istezanja, te manipulaciju zgloba, napose kod OA-a kuka (18). I ACR smjernice uz vježbe preporučuju primjenu manualne terapije, također sa snažnom snagom preporuke, dok se izolirana primjena manualne terapije ne preporuča (12).

Najvažnije nuspojave koje ukazuju na neadekvatnost vježbanja ili načina provođenja vježbi (vrsta, intenzitet, trajanje i dr.) su bolovi u koljenu i križima, no, općenito nisu registrirane ozbiljne nuspojave (51,54).

Treba naglasiti da su u porastu istraživanja o pozitivnom učinku tai chi vježbanja i yoge. Iako razina dokaza nije na razini kontroliranih studija i sistematskih pregleda, nađeno je da su tai chi vježbe učinkovite u smanjenju boli u bolesnika s OA-om koljena i kuka (ES od 0,28-1,67), što je navedeno i u smjernicama EULAR-a za nefarmakološko liječenje (42). Iste vježbe u smjernicama ACR-a iz

2012. imaju uvjetnu preporuku za OA koljena, ali ne i za OA kuka (12). Tako je u radu Wayna i suradnika pokazana učinkovitost tai chi vježbanja na ravnotežu i na smanjenje rizika od pada (56). Nadalje, jedna randomizirana kontrolirana studija proučavala je sigurnost vježbanja tai chija, a zaključeno je da nisu prijavljene ozbiljne nuspojave vježbanja osim blage mišićno-koštane boli. Ipak, zbog nedovoljno kvalitetnoga i nekonzistentog prijavljivanja nuspojava tijekom vježbanja tai chija postoje ograničenja u zaključku da je navedena metoda potpuno sigurna (57).

Općenito, individualni programi tendiraju boljim rezultatima glede smanjenja boli i poboljšanja funkcije u odnosu na grupna vježbanja ili vježbanje kod kuće (54). Stoga se za početak preporučuju programi koji su individualno nadgledani, ali dugoročno je preporuka da se programi integriraju u aktivnosti svakodnevnog života, uz povremene kraće cikluse nadgledanih vježbanja s ciljem eventualnih korekcija u njihovom izvođenju. Ova preporuka je potkrijepljena rezultatima studije da broj nadziranih posjeta utječe na bolji krajnji ishod u bolesnika s OA-om koljena. Naime, nađeno je da dvanaest i više direktno nadgledanih posjeta od strane stručnjaka imaju bolji krajnji učinak nego manji broj sastanaka glede smanjenja boli i poboljšanja funkcije (42).

Zaključno, medicinske vježbe se preporučuju kao važna nefarmakološka mjera za bolesnike s OA-om kuka i koljena.

Vježbe u vodi

Voda kao medij koristi se od davnina u liječenju bolesti sustava za kretanje i vježbe u vodi i danas imaju važnu ulogu u fizikalnoj i rehabilitacijskoj medicini. Stoga su vježbe u vodi (hidrokinezioterapija) jedan od popularnih načina liječenja bolesnika s OA-om kuka i koljena (58). Vježbe u vodi značajno smanjuju bol i poboljšavaju funkciju u usporedbi s edukacijom, telefonskim pozivima ili bez ikakvog tretmana (42). No, uzimajući u obzir sveukupne rezultate, čini se da vježbe u vodi nemaju značajnu prednost u odnosu na vježbe na suhom što se tiče učinkovitosti i sigurnosti, već se odabir temelji na individualnom pristupu, ovisno o željama i mogućnostima bolesnika, te o raspoloživosti tog oblika vježbanja. Naime, vježbe u vodi imaju određene prednosti u odnosu na vježbe na suhom i nevježbanje u bolesnika s OA-om koljena, ali su ti učinci kratkotrajni (59). Načelno, vježbe u vodi su najkorisnije za bolesnike koji su dekonicionirani i s njima treba započeti prvenstveno s ciljem unapređenja aerobnog kapaciteta, a kasnije za progresiju u vježbe snaženja i/ili aerobni trening na suhom. Vježbe u vodi imaju jaku snagu preporuka u

smjernicama ACR-a (12). U OARSI smjernicama također se preporučuju vježbe u vodi s dobrom kvalitetom dokaza (preporuka: odgovarajuća; razina dokaza: sistematski pregledi, randomizirane kontrolirane studije, kvazirandomizirane studije), no ES za bol i funkciju nije dostupna (16). Kombinacija toplinskih fizikalnih čimbenika, što imerzijska hidroterapija jest, zajedno s manualnom terapijom i vježbama pod kontrolom fizioterapeuta imaju prednost pred monoterapijom (12). S druge strane, nađeno je da su vježbe u vodi (plivanje ili program vježbi u vodi) jednako učinkovite kao i vježbanje u kući u maloju randomiziranoj kontroliranoj studiji u bolesnika s OA-om kuka (12,42).

Vježbe u vodi najčešće se provode u sklopu balneoterapije, a poznato je da balneoterapija i lječilišna medicina imaju u Hrvatskoj bogatu tradiciju. Balneoterapija je spomenuta i u OARSI smjernicama, no sa slabom kvalitetom dokaza, a ES za bol i funkciju nisu dostupni (16). Ipak, te smjernice su jedine u kojima se navodi da nefarmakološko liječenje ovisi o tome jesu li kod bolesnika zahvaćena samo koljena ili su zahvaćene i ostale zglobove etaže, te ovisno o tome postoji li kod bolesnika komorbiditet (šećerna bolest, hipertenzija, CV bolest, bubrežna insuficijencija, krvarenje iz GI trakta, depresija, debljina) ili ne. U slučaju kad OA zahvaća više zgloboveta sa komorbiditetima, preporuča se upravo balneoterapija (16).

Načelno, hidrokinzioterapija se može preporučiti u bolesnika s OA-om kuka i koljena.

Biomehaničke intervencije

U biomehaničke intervencije spada primjena zgloboveta ortoza, centriranje patele samoljepljivom trakom (engl. taping), primjena klinastih uložaka za stopala, te primjena odgovarajuće obuće.

Mora se imati na umu da su, gledajući striktno rezultate medicine temeljene na dokazima, pokazatelji korisnosti koljenskih ortoza nedostatni, a postoje dokazi umjerene kvalitete koji upućuju na nepostojanje povoljnog učinka na poboljšanje boli, zakočenosti i funkcije primjenom lateralnih klinastih uložaka u odnosu na neutralne uloške, kao i dokazi niske kvalitete o nepostojanju povoljnog učinka valgus koljenske ortoze u usporedbi s lateralnim klinastim ulošcima. Stoga, uzimajući u obzir dokaze postoje nejasnoće u optimalnom izboru ortoza, a nedostaju i dugoročni rezultati (60). Ipak, unatoč tome prepoznaju se potencijalne dobrobiti biomehaničkih pomagala, a neka od njih se preporučuju od strane nacionalnih i međunarodnih organizacija i

udruga, temeljeno prvenstveno na iskustvu i konsenzusu stručnjaka. Ortoze za koljenski zglob obično se preporučuju kod poremećene biomehničke osi donjeg ekstremiteta, odnosno kod izraženog varus ili valgus koljena. Ortoza može smanjiti bol, poboljšati stabilnost i smanjiti rizik od pada. Ortoze kod OA-a koljena se preporučuju u EULAR-ovim smjernicama (42,44), kao i u NICE smjernicama (18), dok ACR smjernice što se tiče koljenskih ortoza nisu dale preporuku (12). U AAOS smjernicama stručnjaci navode da zbog neuvjerljivih dokaza nisu u mogućnosti preporučiti koljenske ortoze za rasterećenje medijalnog odjeljka zgloba (ortoza koja ispravlja valgus deformaciju u OA-u koljena) (19). ESCEO smjernice ističu heterogenost rezultata u studijama i njihovu lošu kvalitetu, ali ipak preporučuju koljenske ortoze s naznakom da one smanjuju biomehničku nepravilnost i mogu smanjiti simptome OA-a koljena (45). U OARSI smjernicama se navodi slaba kvaliteta dokaza glede učinkovitosti koljenskih ortoza (preporuka: odgovarajuća; razina dokaza: sistematski pregledi, randomizirane kontrolirane studije, nerandomizirana klinička ispitivanja), a ES za bol i funkciju nisu dostupni (16). U studiji Callaghana i suradnika na 126 bolesnika s OA-om patelofemoralnog zgloba, koji su nosili koljensku ortoza 7 sati dnevno, evidentirana je manja bolnost koljena (mjereno VAS skalom za bol), kao i smanjenje edema subhondralne koštane srži vizualizirano magnetnom rezonancijom (61).

Medijalno centriranje patele primjenjuje se kod lateralne hiperpresije patele i njezine lateralizacije, a ACR smjernice su jedine koje uvjetno preporučuju medijalni taping patele, dok se lateralni taping ne preporučuje (12).

Uložak za stopalo može biti podložen klinom s medijalne ili lateralne strane ispod petne kosti, a koristi se za rasterećenje kod OA-a lateralnog ili medijalnog odjeljka koljenskog zgloba. AAOS (19) i EULAR (42) smjernice ne preporučuju klinasti uložak za stopalo kod OA-a koljena, dok ACR (12) uvjetno preporučuje medijalni klinasti uložak za izolirani OA lateralnog odjeljka koljena, te lateralni klinasti uložak sa subtalarnom potporom za izolirani OA medijalnog odjeljka koljena. ESCEO smjernice navode da postoje studije o učinkovitosti i medijalnog i lateralnog klinastog uložka kod OA-a jednog odjeljka koljena, no rezultati su nedovoljni da bi se moglo konstatirati da navedeni ulošci utječu na progresiju OA-a (45).

Odgovarajuća obuća je bitna za apsorpciju sila opterećenja tijekom hodanja, te za stabilnost pri hodu. Prema EULAR-ovim smjernicama razina dokaza vezana uz obuću je nedostatna, no ipak navode da se odgovarajuća obuća preporučuju u bolesnika s OA-om kuka i koljena. Poznato je da obuća služi za

apsorpciju sila tlaka i vlaka prilikom hodanja, te kontrolira pronaciju stopala. Cipele ne smiju imati visoku petu, trebale bi imati uložak koji amortizira stres, podložak pod uzdužni svod stopala, te bi trebale biti dovoljno velike da prsti stopala imaju dovoljno mjesta, a da se ne stvore natisci. Kod OA-a koljena uložak koji amortizira stres može smanjiti bol i poboljšati funkciju. Međutim, nema dokaza koji potvrđuju da su pojedini ulošci bolji od drugih i nema razlike između pojedinih vrsta cipela u smanjenju simptoma OA-a koljena. Kod OA-a kuka nema dokaza da pojedina vrsta obuće ili uložka utječe na smanjenje boli i poboljšanje funkcije (42). Kod primjene uložaka za cipele u određenom su postotku prijavljene nuspojave, kao što su bol u stopalu i potkoljenici, križbolja ili bol u zakoljenoj jami (42). Navedeno se navodi i u preporukama ESCEO grupe (45).

Zaključno, glede biomehaničkih intervencija uvjetno preporučujemo lateralni ili medijalni klinasti uložak.

Pomagala za hod

Pomagala za hod (štap, jedna/dvije štake, hodalica) primjenjuju se kad je potrebno rasteretiti zglob kuka ili koljena. Ta pomagala mogu smanjiti bol u bolesnika s OA-om kuka i koljena, a teoretski mogu smanjiti strukturnu progresiju OA-a. Bolesnicima treba ponuditi i provesti edukaciju o optimalnom korištenju pomagala za hod. Štap ili jedna štaka nosi se u suprotnoj ruci od zahvaćenog ili više zahvaćenog zgloba. Za to postoji biomehaničko objašnjenje. Kod OA-a kuka štap u kontralateralnoj ruci smanjuje mehaničko opterećenje zgloba kuka, djelujući preko sistema poluga ravnoteže, dok kod OA-a koljena štap u suprotnoj ruci smanjuje adukcijski okretni moment u tibiofemoralnom odjeljku koljena. Budućida je adukcijski moment jedan od rizičnih čimbenika za nastanak strukturne progresije kod OA-a koljena, korištenje štapa nema samo učinak na smanjenje boli nego i na očuvanje strukture hrskavice i kosti. Dvije štake ili hodalica se koriste kada je potrebno veće rasterećenje, kada su OA-om zahvaćene obje strane ili više zglobnih razina. U OARSI smjernicama za OA koljena preporučuje se korištenje štapa ili jedne štake uz, općenito, slabu kvalitetu dokaza, dok je preporuka neodređena za OA više zglobnih razina (razina dokaza: jednostruko slijepa randomizirana kontrolirana studija), a ES za bol i funkciju nisu dostupni (16). Stoga je i preporuka za korištenje dvije štake ili hodalice neodređena, zbog nedostatne razine dokaza, ali konsenzusom eksperata je dogovoreno da se dvije štake ili hodalica mogu preporučiti s ciljem rasterećenja i smanjenja boli (16).

Prema EULAR-ovim smjernicama, iako ne postoje dobro kontrolirana klinička istraživanja, preporuča se koristiti pomagala za hod i pomagala za aktivnosti svakodnevnog života, te navodi i potreba prilagodbe okoline za bolesnike s OA-om kuka i koljena (42). U ACR smjernicama kod OA-a koljena i kuka pomagala za hod imaju uvjetnu preporuku (12), dok ESCEO smjernice navode da pomagala za hod smanjuju simptome OA-a (45).

Zaključno, u cilju rasterećenja zgloba, smanjenja bolova i poboljšanja funkcionalnosti hodanja kad su indicirani preporučamo pomagala za hod.

Fizikalna terapija

Od pamtivijeka su poznate blagodati fizikalne terapije. Od stare Grčke i Rima, preko Kine i Perzije, postoje pisani dokumenti o učinku sunca, vode, vježbe i masaže, dok začeci elektroterapije datiraju iz 18. stoljeća. Napretkom znanosti i tehnologije razvijeni se precizni i sigurni načini aplikacije različitih modaliteta fizikalne terapije, pa ona i dan danas ima svoje mjesto u liječenju OA-a. Zbog premalo znanstvenih dokaza, njezina primjena se više temelji na povijesnoj tradiciji i pozitivnom iskustvu liječnika i bolesnika.

Termoterapija

Lokalna primjena topline ili hladnoće preporučuje se u liječenju simptoma OA-a i učinkovita je kao adjuvantna terapija medicinskim vježbama. Lokalna primjena topline indicirana je u kroničnom obliku OA-a, kod kronične boli i kontrakture zgloba. Lokalna primjena hladnoće indicirana je kad postoje simptomi akutne upale (npr. izražena oteklina, hipertermija). Izborom različitih metoda termoterapije djelujemo na dubinu prodiranja toplinske procedure. Tako površinsko djelovanje hladnoće postižemo kriomasažom zgloba, dok krioblozi imaju jače dubinsko djelovanje. Također, površinsko djelovanje topline postižemo primjenom parafinskih obloga ili obloga blatom, a dubinsko djelovanje primjenom terapijskog ultrazvuka ili kratkovalnom elektroterapijom. Termoterapija se preporučuje u NICE smjernicama (18), ACR smjernice daju uvjetnu preporuku za edukaciju bolesnika u primjeni toplih ili hladnih procedura fizikalne terapije (12), dok ESCEO smjernice navode preporuku u korištenju termalnih procedura i kao primjer navode terapijski ultrazvuk, za koji postoji dokaz o učinkovitosti, iako u studijama niske kvalitete dokaza (45). U OARSI smjernicama terapijski ultrazvuk ima nesigurnu učinkovitost u OA-u koljena, dok mu učinkovitost nije zadovoljavajuća u OA-u više zglobnih razina. Za navedeno je kvaliteta dokaza dobra (sistematski pregledi, randomizirane

kontrolirane studije), a ES za bol je u rasponu od 0,49 (0,18-0,79) do 0,49 (0,23-0,76), dok za funkciju nije dostupan (16). I u nedavnom sistematskom pregledu i metaanalizi je nađen povoljan učinak terapijskog ultrazvuka u smislu smanjenja boli i poboljšanja fizičke, uz napomenu da ultrazvuk nije samo termička metoda već ima i netermičke učinke (62,63).

Zaključno, preporučamo primjenu termoterapije, uključivo i terapijskog ultrazvuka (s termičkim i netermičkim učincima) u bolesnika s OA-om kuka i koljena.

Standardna elektroterapija

Standardnu elektroterapiju (galvanizaciju, dijadinamske struje, interferentne struje, ultrapodražajne struje, visokovoltažne struje) u OA-u koristimo s ciljem analgezije koja nastupa zbog inhibicije nociceptora, modulacije prijenosa boli na razini leđne moždine i povećanja razine endogenih endorfina. Također, očekujemo i sekundarni sinergistički učinak elektroterapije u smislu smanjenja otekline, poboljšanja prokrvljenosti tkiva i poboljšanja lokalne cirkulacije (64). Kao i kod drugih metoda fizikalne terapije, glavni nedostaci kliničkih istraživanja su mali uzorci ispitanika, nedostavno definirani parametri elektroterapije te nekonzistentno praćenje učinka. Danas se elektroterapija koristi u multimodalnom programu liječenja, s glavnom funkcijom pripreme bolesnika za vježbu.

Većina međunarodnih smjernica od različitih grupa stručnjaka, koje se citiraju u ovom radu, ne daju preporuke glede elektroterapije. Takav neodređen stav glede preporuke ne znači nužno negativnu preporuku, već je odraz manjka znanstvenih dokaza, pa navedene grupe nisu bile u mogućnosti izdati razinu preporuke.

Transkutana električna živčana stimulacija

Transkutana električna živčana stimulacija (engl. transcutaneous electrical nerve stimulation, skr. TENS) jedna je od najprimjenjivijih elektroanalgetskih metoda inače, pa tako i u OA-u (65). NICE smjernice preporučuju TENS (18), dok u ACR i ESCEO smjernicama TENS ima uvjetnu preporuku (12,45). U OARSI smjernicama, preporuka za OA koljena je neodređena, a neodgovarajuća za OA više zglobnih razina (razina dokaza: sistematski pregledi, randomizirane kontrolirane studije, kvazirandomizirane studije; kvaliteta dokaza: dobra; ES za bol 0,07 (0,32-0,46); ES za funkciju 0,34 (0,14-0,54)) (16).

Najnoviji sistematski pregled rada s analizom randomiziranih kontroliranih studija primjene TENS-a u bolesnika s OA-om pokazao je da TENS značajno smanjuje bol u odnosu na kontrolu, iako nije nađena razlika u WOMAC indeksu, kao niti u svim uzrocima prekida terapije (66).

Sveukupno, držimo da se TENS može preporučiti kao elektroanalgetska metoda u liječenju bolesnika s OA-om koljena i kuka.

Elektrostimulacija četveroglavog mišića natkoljenice kod OA-a koljena

S obzirom na to da u OA-u koljena zbog bola dolazi do atrofije četveroglavog mišića natkoljenice, pogotovo m. vastus medialis, preporuča se elektrostimulacija navedenog mišića s ciljem ponovne edukacije kontrakcije mišića (intencijska vježba) te kao uvod u vježbe snaženja (61,65,67).

Može se preporučiti u onih bolesnika s OA-om koljena koji ne mogu zadovoljavajuće provoditi aktivne medicinske vježbe.

Laser niske snage (Low Level Laser Therapy) / Laser visoke snage (High Intensity Laser Therapy – HILT)

U liječenju OA-a svoje mjesto imaju laseri niske snage (engl. Low Level Laser Therapy, skr. LLLT) i laseri visoke snage (engl. High Intensity Laser Therapy, skr. HILT). Laseri niske snage se prvenstveno koriste s ciljem analgezije. Njihov učinak nastaje smanjenjem bolnog podražaja preko redukcije amplitude akcijskih potencijala i usporenjem brzine osjetnog provođenja. Tako su u randomiziranoj kontroliranoj studiji Ferreira de Meneses i sur. ispitivali učinkovitost LLLT-a i vježbi istezanja u 145 bolesnika sa OA koljena, a grupa bolesnika koja je imala LLLT i provodila vježbe istezanja imala bolje krajnje rezultate što se tiče smanjenja bolnog podražaja i poboljšanja funkcije (68). Također, na eksperimentalnom modelu životinja istraživao se učinak LLLT-a i aerobne vježbe, a rezultati pokazuju preventivni efekt zajedničkog djelovanja vježbe i lasera na degeneraciju zglobne hrskavice i modulirajuće djelovanje na upalni proces OA-a koljena (69). No, na primjer, u radu Huanga i sur. o učinkovitosti LLLT-a u OA-u koljena, pregledano je 612 studija, od toga je 9 randomiziranih kontroliranih studija (518 bolesnika) te nije nađeno kliničkih dokaza za potvrdu učinkovitosti LLLT-a u smanjenju bola, niti u poboljšanju funkcije OA-a koljena (70).

Laseri visoke snage (HILT) pored analgetskog učinka imaju niz fizioloških učinaka koji mogu biti korisni u liječenju OA-a. Zbog velike dubine prodiranja (do 6 cm) taj tip lasera je učinkovit u OA-u koljena. Osnovni fiziološki učinci lasera visoke snage su analgezija, fotokemijski, fotomehanički i fototermički učinci, koji su značajno izraženiji i vjerojatno klinički relevantni u odnosu na laser niske snage. Analgetski učinak se objašnjava različitim mehanizmima, no između ostalog smatra se da djeluje na stimulaciju descendnog antinocicepcijskog puta poticanjem proizvodnje endogeno stvorenih morfina (71). Fotokemijski učinak nastaje apsorpcijom energije laserske zrake od kromofora (melanina, hemoglobina i vode) i djelovanjem na stanične membrane i enzime te aktiviranjem oksidativnog lanca u mitohondriju. Ovu teoriju su potvrdile brojne studije, od Smolyaninova iz 1991. godine (72), do Haasa 1994. godine (73), Karua 2001. (74), te Manteifela iz 2004. godine (75). Fotomehanički učinak lasera visoke snage bazira se na impulsnom titranju laserskog snopa. Ovakav način primjene laserske zrake ne izaziva oštećenja stanica, nego izaziva stimulacijske valove različitog mehaničkog pritiska. Primjena lasera prvo se eksperimentalno istraživala na životinjama (76), a potom na ljudima (77). Zabilježeno je pozitivno djelovanje pogotovo na hrskavična tkiva, dok taj učinak nije bio zamijećen primjenom laserskog snopa manje snage. Fototermički učinak se bazira na apsorpciji topline u tkivima koja se prostrujavaju. U istraživanju Štiglić-Rogoznice i sur. skupina od 80 bolesnika s OA-om podijeljena je na tri grupe, te se istraživala učinkovitost lasera visoke snage u usporedbi s djelovanjem interferentnih struja i kontrolne grupe bez elektroterapije. U sve tri skupine rezultati istraživanja pokazali su statistički značajno smanjenje boli i poboljšanje funkcijske sposobnosti u odnosu na početno stanje. No, u međusobnoj usporedbi sve tri grupe bolesnika, grupa u kojoj su bolesnici liječeni laserom visoke snage, imala je statistički najveće smanjenje intenziteta boli i najveće poboljšanje funkcijske sposobnosti, dakle i najveću učinkovitost (78). Isti rezultati su dobiveni u studiji provedenoj na bolesnicima mlađe životne dobi, te blažeg stupnja OA-a koljena po Kellgren-Lawrence klasifikaciji, gdje se analgetski učinak lasera visoke snage očitovao već u prvih nekoliko dana liječenja (79).

Zaključno, terapijski laser koji koristimo u fizikalnoj medicini i rehabilitaciji može se preporučiti u bolesnika s OA-om.

Akupunktura

Akupunktura je tradicionalna kineska metoda liječenja, koja se široko primjenjuje u zapadnoj medicini. To je poseban oblik neurostimulacijske terapije koji može dovesti do analgezije. OARSI smjernice preporučuju akupunkturu s dobrom kvalitetom dokaza (ES za bol 0,28 (0,11-0,45); ES za funkciju 0,28 (0,09-0,46) (16). ACR i ESCEO smjernice uvjetno preporučuju akupunkturu za OA koljena (12,45), dok se u NICE i AAOS smjernicama akupunktura ne preporuča uz snažnu razinu preporuke (18,19). Postoji značajna heterogenost u studijama u kojima je akupunktura ispitivana u indikaciji OA-a. S obzirom na postojanje pozitivnih rezultata, vrlo nisku razinu rizika za nuspojave te malu cijenu koštanja same procedure, držimo da se akupunktura može pokušati u liječenju bolesnika s OA-om koljena, s tim da ne postoje čvrsti dokazi koliko bi tretmana trebalo provesti da bi se odredila njezina učinkovitost.

Radna terapija

Radna terapija je uglavnom bila proučavana u OA-u šaka (12,41). Ipak, i u OA-u kuka i koljena ima mjesto edukacija glede mogućnosti samostalnog izvođenja aktivnosti svakodnevnog života, a ako to nije moguće ili je otežano, učenje o primjeni pomagala, učenje o tehnikama zaštite zglobova, te korištenje toplinskih fizikalnih metoda za smanjenje boli i s ciljem poboljšanja funkcije, što je sve i dio radne terapije. Stoga, načelno se radnu terapiju može preporučiti u bolesnika s OA-om kuka i koljena, uvijek vodeći računa o isplativosti uložena i dobiti.

Farmakološko liječenje

Iako se značajni rezultati u skrbi bolesnika s OA-om postižu primjenom nefarmakoloških mjera i postupaka većina bolesnika samoinicijativno uzima ili im se zbog težine simptoma te utjecaja na obavljanje aktivnosti svakodnevnoga života i kvalitetu života propisuju neki od lijekova. Većina lijekova se koristi u svrhu analgezije, a mogu se primijeniti sistemski, topički ili putem lokalnih infiltracija. To su najčešće jednostavni neopioidni analgetik, paracetamol, nesteroidni antireumatici (NSAR) i slabi opiodi. Rjeđe se primjenjuju glukokortikoidi, jaki opiodi te ponekad viskosuplementacijska terapija i lijekovi ili pripravci koji imaju sporodjelujući simptomatski učinak. Odabir lijeka najviše ovisi o jačini boli, prisustvu ili odsustvu upale, komorbiditetima i učinkovitosti prethodno primijenjene terapije. Pri interpretaciji rezultata kliničkih studija

uvijek treba imati na umu relativno visoki placebo učinak lijekova koji se koriste u liječenju OA-a (80).

Osteoartritis u bolesnika s početnim/blagim osteoartritisom, bez izražene upalne sastavnice

Paracetamol

U bolesnika u početnoj fazi bolesti farmakološko liječenje se može započeti jednostavnim neopioidnim analgetikom, paracetamolom. Dokazi upućuju na blagi pozitivan učinak paracetamola na bol u bolesnika s OA-om, njegov sigurnosni profil je relativno povoljan (11,19,81). Primjena paracetamola kao monoterapija je podržana i u novijim smjernicama liječenja OA-a, a indiciran je u bolesnika s početnim OA-om, kad je bol prisutna povremeno, obično kod fizičkog opterećenja. (12,18). Međutim, najnovija metaanaliza 10 randomiziranih studija s više od 3500 bolesnika s OA-om kuka i koljena u kojoj je uspoređena učinkovitost i sigurnost paracetamola u odnosu na placebo pokazala je da se njegovom primjenom u dozi 3-4 g/dan postiže statistički značajno, ali klinički nedovoljno poboljšanje u odnosu na bol i funkciju (<4 na ljestvici 0-100) (82). Nuspojave paracetamola u terapijskim dozama su općenito blage. Među ostalima mogu se naći povišene vrijednosti jetrenih enzima, iako je klinička značajnost tog nalaza nepoznata, a viđa se prvenstveno u bolesnika koji istovremeno konzumiraju veću količinu alkohola. Neki podaci ukazuju na to da paracetamol može dovesti do nuspojava na gastrointestinalnom sustavu, renalne toksičnosti, te do pogoršanja arterijske hipertenzije, što još traži potvrdu u prospektivnim studijama (83-86). Kako se paracetamol može dobiti u ručnoj prodaji, a ima relativno usku terapijsku širinu, te u tom smislu postoji opasnost prvenstveno od slučajnog predoziranja, važno je upozoriti bolesnike da izbjegavaju konzumaciju alkohola i da ne prekoračuju dnevnu dozu od 3 grama (87,88). U svjetlu novijih podataka držimo da bi paracetamol kao monoterapiju trebalo uzimati samo u vrlo početnom simptomatskom OA-u kuka i koljena, te nikako ne prekoračivati preporučenu dozu.

Topički pripravci

U bolesnika u kojih su OA-om zahvaćena koljena može se primijeniti topički preparat u obliku masti, kreme, gela, spreja i dr., a lijek prodire kroz neoštećenu kožu. Neke formulacije topičkih NSAR-ova pokazale su se učinkovitima u

liječenju bolesnika s OA-om šaka i koljena. Topički NSAR-ovi najvjerojatnije ostvaruju svoj učinak kroz lokalno smanjenje simptoma s izvoristem u periartikularnim strukturama uz sistemski prijenos u intraartikularne strukture. Lokalna koncentracija je dovoljna za inhibiciju ciklooksigenaze (skr. COX), dok je plazmatska koncentracija relativno niska i obično iznosi do 5% kod oralne primjene NSAR-a, što smanjuje rizik za sistemske nuspojave. U više studija je pokazana bolja učinkovitost NSAR-a u odnosu na placebo i usporediva učinkovitost prema oralno primijenjenim NSAR-ovima kod OA-a jednoga zgloba. Stoga, ti lijekovi mogu biti dobra alternativa oralnim analgeticima/NSAR-ovima u bolesnika s OA-om koljena, a u neuznapređevaloj bolesti mogu biti prva opcija farmakološkog liječenja (89-92). Isto je potvrđeno i u recentnom sistematskom pregledu u sklopu Cochrane grupe u kojem su analizirani rezultati 34 studije, od kojih je u njih 23 uspoređen NSAR s placebo (93). Evaluirane studije su načelno bile visoke kvalitete, trajanja do 12 tjedana. Zaključeno je da formulacija može imati utjecaj na učinkovitost, a uz nešto više lokalnih reakcija učestalost gastrointestinalnih nuspojava je bila usporediva s placebom i svakako niža nego kod oralno primijenjenih NSAR-ova.

Povećano prodiranje lijeka kroz kožu može se postići poboljšanom kemijskom strukturom ili primjenom nosača (engl. vehicle solution containing dimethyl sulfoxide, skr. DMSO) (94). Analgetski učinak NSAR-a može se pojačati kombinacijom s tvarima koji hlade (npr. mentolom). Pojačanje unošenja lijeka u topičkom obliku kroz neoštećenu kožu postiže se uz pomoć galvanske struje (iontoforeza) ili ultrazvuka (ultrasonoforeza). Neke su studije pokazale da bi smanjenje boli primjenom topički primijenjenih NSAR-ova moglo biti ograničeno na dva tjedna primjene, a u ocjeni učinka mora se uzeti u obzir i relativno visoki stupanj placebo učinka (95,96).

Topički kapsaicin (lipofilni alkaloid izdvojen iz feferona), reducira količinu supstancije P na perifernim c-nociceptorima, odnosno djeluje kao tranzitorni receptor za TRPV1 (engl. transient receptor potential cation channel subfamily V member 1), uključen u prijenos osjeta topline, vrućine i boli (97). Potaknut kapsaicinom TRPV1 receptor otpušta osjetne neuropeptide i prijeći aksonalni prijenos supstancije P u osjetnim neuronima (98). Neka su istraživanja pokazala analgetski učinak topički primijenjenog kapsaicina u bolesnika s OA-om, uz sugestiju da formulacije s višom koncentracijom imaju i bolju učinkovitost. Također, na početku primjene oko polovica bolesnika ima lokalni osjećaj žarenja i bockanja, dok je nastup djelovanja odgođen za oko dva tjedna primjene (99,100).

Stoga, topički NSAR ili kapsaicin mogu biti prvi izbor farmakološkog liječenja bolesnika s OA-om koljena, a napose u onih koji imaju povišeni rizik za nuspojave kod sistemske primjene NSAR-a (npr. osoba starijih od 75 godina), u onih koji ne podnose ili imaju kontraindikacije za sistemsku primjenu NSAR-a. Mogu se primijeniti zajedno s drugim terapijskim modalitetima. Glavno ograničenje topičke primjene je otežano točno doziranje lijeka. Topički lijekovi nisu na pozitivnoj listi HZZO-a.

Osteoartritis u bolesnika s umjerenom ili jakom boli unatoč primjeni paracetamola/topičkih pripravaka NSAR i/ili s izraženom upalnom sastavnicom

Nesteroidni antireumatici

U bolesnika s neodgovarajućim odgovorom na paracetamol, s izraženom upalnom sastavnicom bolesti ili jakom boli (npr. stalnom boli, prisutnom i u mirovanju) preporuča se primjena NSAR-ova, obično na usta. S obzirom na relativnu inhibiciju COX-1 i COX-2 NSAR-ove se može podijeliti na neselektivne i COX-2 selektivne NSAR-ove (koksibe). Za neselektivne NSAR-ove i koksibe je u liječenju bolesnika s OA-om dokazana veća učinkovitost u odnosu na placebo i paracetamol, napose kad se radi o smanjenju boli (101,102). NSAR-ovi su i u praksi najčešće prvi izbor farmakološkog liječenja u bolesnika s OA-om kuka i koljena (20,103). Najkvalitetniji podaci koji potvrđuju veću učinkovitost NSAR-ova u odnosu na druge terapije kod OA-a koljena dolaze iz recentne metaanalize temeljene na podacima iz 137 randomizirana kontrolirana istraživanja (104). Nema uvjerljivih dokaza da je za liječenje OA-a kuka i koljena bilo koji od NSAR-ova superiorniji od drugoga (105,106). NSAR-ovi u nižim dozama imaju analgetski učinak, a u višima i protuupalni učinak. Pokazano je da NSAR-ovi ne dovode do pojačanog lučenja prostaglandina E2 (PGE2) u ljudskoj hrskavici, što upućuje na važnost PGE2 na lokalnu upalu i dodatni je razlog prednosti NSAR-a u odnosu na paracetamol kod izražene upalne sastavnice OA-a i kod jače boli (107,108). NSAR se može primijeniti u kombinaciji s paracetamolom, s tim da zbog udruženog nepovoljnog učinka prvenstveno na gastrointestinalni trakt doza paracetamola tada ne bi trebala biti viša od 2 grama/dan.

Primjena neselektivnih NSAR-ova i koksiba ograničena je njihovom toksičnošću. U vezi s tim mora se imati na umu da se povišenjem doze iznad one maksimalne ne postiže dodatni učinak (tzv. efekt stropa), dok se značajno povisuje rizik za nuspojave. Postoji značajna varijabilnost u individualnom odgovoru bolesnika

na određeni NSAR kako glede učinkovitosti tako i nuspojava, a uzroci tome nisu dovoljno jasni. Ipak, postoje određene bolesti i stanja kad je bolje izbjeći primjenu NSAR-ova, odnosno kad treba posebno voditi računa o njihovim nuspojavama. One koje zahtijevaju posebnu pažnju su gastrointestinalni i kardiovaskularni štetni učinci. Gastrointestinalni simptomi mogu biti širokog raspona, od dispepsije i osjećaja težine u trbuhu do ulkusa, krvarenja i perforacija. Češće su u bolesnika koji uzimaju neselektivne NSAR-ove u odnosu na paracetamol (81). Općenito, incidencija gastrointestinalnih nuspojava, napose onih težih, niža je kod primjene koksiba u odnosu na neselektivne NSAR-ove i nije značajno različita od rizika kod primjene paracetamola (109-111). Rizik za ozbiljne nuspojave povisuje se s dobi, visokom dozom lijeka, istovremenom primjenom drugih NSAR-ova (ali i nekih drugih lijekova), anamnezom ulkusne bolesti te s trajanjem terapije (83). Mora se imati na umu da, iako koksibi dovode do visokog stupnja relativne blokade COX-2, imaju i određeni, istina mali, učinak i na COX-1. Ako se istovremeno primjenjuju s niskom dozom acetilsalicilne kiseline, kao antiagregacijske terapije, poništava se povoljni profil koksiba za gastrointestinalne nuspojave, pa se u tom slučaju preporuča primjena i inhibitora protonske crpke (skr. IPC) (111).

Poznato je da zbog svojih učinaka na kardiovaskularni sustav NSAR-ovi mogu utjecati na povišeni rizik od infarkta miokarda, cerebrovaskularnog inzulta i drugih sličnih incidenata, načelno povezanih s protrombotskim učinkom i učinkom na povišenje krvnoga tlaka, odnosno renovaskularnu funkciju. To je izraženije kod NSAR-ova koji imaju jači selektivni učinak na COX-2, napose kod njihove dugotrajne primjene (112-115). Povišeni rizik ili već prisutna kardiovaskularna bolest, uključivo infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, zatajenje srca, nestabilna angina pectoris ili arterijska hipertenzija razlog je ograničenja u primjeni neselektivnih NSAR-ova ili koksiba. U bolesnika s povišenim rizikom ili već prisutnim zatajenjem bubrežne funkcije zbog različitih razloga (npr. intrinzično bubrežno zatajenje, zatajenje srca, ciroza jetre) postoji povišeni rizik za reverzibilno zatajenje bubrega kod primjene neselektivnih NSAR-ova ili koksiba (116).

Zbog rizika povezanih sa sustavnom primjenom NSAR-ova ti se lijekovi načelno primjenjuju u najnižoj učinkovitoj dozi kojom se mogu kontrolirati simptomi i znakovi bolesti i u što kraćem trajanju. Ovisno o vremenu potrebnom za postizanje stabilne serumske koncentracije da se ocijeni učinak NSAR-ova, napose onaj protuupalni, obično je potrebno 1 do 4 tjedna liječenja (117). Ako upalna sastavnica nije izražena već se radi o nedovoljnoj kontroli boli,

načelno se započinje s nižom dozom neselektivnog NSAR-a ili COX-2 inhibitora, a potom se doza po potrebi povisuje, uz oprezno monitoriranje eventualnih nuspojava. Neki bolesnici zahtijevaju kontinuirano uzimanje lijeka, pa je važno procijeniti dobrobiti i rizike. S obzirom na individualni terapijski odgovor, ako jedan NSAR nije dovoljno učinkovit, može se pokušati s drugim. Ne postoji opći konsenzus koliko bi se različitih NSAR-ova trebalo iskušati prije prelaska na neku drugu terapiju, ali se racionalnim čini da to ne bude više od njih tri. Ako se ne može izbjeći primjena NSAR-ova, treba propisati one koji prema svom mehanizmu djelovanja predstavljaju najmanji rizik, izbjegavajući formulacije s produženim oslobađanjem aktivne tvari. Dugotrajna primjena NSAR-ova indicirana je samo u onih bolesnika u kojih se postiže značajna dobrobit, uz razumijevanje rizika. U bolesnika koji zahtijevaju kontinuirano liječenje protuupalnim dozama bilo bi uputno učiniti barem jednom godišnje pretrage kompletne krvne slike, kreatinina, aminotrasferaza, a kod sumnje na povišeni rizik za nuspojave gastrointestinalne, renovaskularne i hepatalne nuspojave i češće. Ne preporuča se istodobna primjena dvaju ili više NSAR-ova jer se ne postiže bolji učinak, dok raste rizik za nuspojave (118). U bolesnika s povišenim rizikom za gastrointestinalne nuspojave neselektivni NSAR se može primijeniti zajedno s IPC-om, a moguća je primjena i COX-2 selektivnog inhibitora s IPC-om, iako je upitno koliko je potonja kombinacija isplativa glede odnosa troškova i dobrobiti (119). IPC-ovi se dobro podnose, brzo dovode do smanjenja simptoma dispepsije i pokazali su se učinkovitima u smanjenju ozbiljnih krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, iako nije jasno koji je od IPC-ova u tom smislu najbolji. Među neselektivnim NSAR-ovima i koksibima najniži kardiovaskularni rizik je do sada pokazao naproksen (120,121). Mora se voditi računa o tome da neki lijekovi koji su klasifikacijski smješteni u grupu koksiba, kao što je celekoksib, imaju nižu selektivnost inhibicije COX-2 u odnosu na neke druge lijekove te klase te uz primjenu u odobrenim terapijskim dozama imaju sličan rizik za kardiovaskularne nuspojave kao i neselektivni NSAR-ovi (122).

Neki, prvenstveno neselektivni NSAR-ovi, kao što su ibuprofen i naproksen, mogu utjecati na antiagregacijski učinak acetilsalicilne kiseline (ASK), pa se preporuča da se u tom slučaju, ako je moguće, izbjegava kontinuirana primjena NSAR-ova, a ako je neophodno, preporuča ga se uzeti najmanje dva sata nakon ASK-a. Koksibi nisu pokazali takav učinak na antiagregacijsku funkciju trombocita pa se u tom smislu, ako je potrebno, mogu primijeniti (123). Primjena neselektivnih NSAR-ova ne preporuča se u bolesnika koji

kontinuirano uzimaju peroralne antikoagulancije, npr. varfarin, jer inhibiraju funkciju trombocita, ali se i u tom slučaju, uvijek s oprezom i u bolesnika s niskim kardiovaskularnim rizikom, mogu primijeniti koksibi.

Zaključno, sistemska primjena NSAR-ova može se preporučiti u bolesnika s OA-om kuka i koljena, uvijek vodeći računa o dobrobiti i potencijalnim rizicima.

Opioidni analgetici

U bolesnika u kojih je bol umjerenog do jakog intenziteta i ne može se odgovarajuće kontrolirati, te u onih u kojih su rizici za primjenu NSAR-ova visoki u obzir dolazi primjena drugih analgetika, npr. opioida. Prema rezultatima metaanalize 18 s placebom kontroliranih randomiziranih studija učinak opioida na bol u OA-u 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) (124). Opioidi su se pokazali učinkovitima kod neuropatske boli, koja dolazi do izražaja kod kontinuiranog bolnog podražaja, kao što je to kod dugotrajnog osteoartrisa (125). Glavni nedostatak opioida je da oni nemaju protuupalni učinak, a mora se voditi računa o nuspojavama koje su relativno česte (mučnina, konstipacija, vrtoglavica i dr.). Slabi opioidi su se pokazali učinkovitima u bolesnika s OA-om. Tako je u sistematskom pregledu evlauacije učinka najčešće korištenog slabog opioida, tramadola nađeno da je u s placebo kontroliranim studijama doveo do sniženja razine boli za 8,5 na ljestvici 0-100 ili do 12%-nog relativnog smanjenja boli u odnosu na placebo. Bolesnici liječeni tramadolom su imali 37%-tno povišenje (95%CI 1,2 do 1,5) vjerojatnosti da postignu umjereni poboljšanje (126). Tramadol se često primjenjuju u fiksnoj kombinaciji s paracetamolom, s ciljem da se postigne sinergistički učinak, uz smanjenje rizika za nuspojave.

Primjena jakih opioida još je predmet rasprave u stručnim krugovima, iako stoji činjenica da se sve više koriste u liječenju bolesnika s nemalignom boli, uključivo i onu kod OA-a (127). U recentnom sistematskom pregledu u sklopu Cochrane grupe, u kojem su bile analizirane 22 studije s 8275 bolesnika nađeno je da su oralni i transdermalni jaki opioidi (netramadolni) u bolesnika s OA-om učinkovitiji u odnosu na placebo glede smanjenja boli i poboljšanja funkcije. Međutim, u istom je pregledu navedeno da je, s obzirom na relativno mali učinak, nejasna njihova klinička relevantnost, uz istodobni relativno visoki rizik od nuspojava, koje su česte i koje su u praksi glavni ograničavajući čimbenik njihove primjene (128). Nije jasno je li jedan jaki opioid bolji od drugoga i koji je režim primjene u cilju održavanja analgezije optimalan, pa se odluka

prvenstveno temelji na sigurnosti i podnošljivosti (125). Da bi se smanjio rizik od nuspojava i za slabe i za jake opioide primjenjuje se načelo da se započinje s nižom dozom lijeka, a potom se po potrebi doza povisuje. Primjenom formulacija s postupnim opuštanjem lijeka povisuje se suradljivost bolesnika (129). Fiksnom kombinacijom jakog opioida s njegovim antagonistom, npr. oksikodona i naloksona, smanjuje se rizik za gastrointestinalne nuspojave. Kod primjene jakih opioida za postizanje optimalnog rezultata napose važan čimbenik je edukacija bolesnika.

Zaključno, slabi opioidi (najčešće tramadol, sam ili u kombinaciji s paracetamolom) mogu se preporučiti u bolesnika s OA-om kuka i koljena, prvenstveno onih koji imaju kontraindikacije za primjenu NSAR-ova. Jaki opioidi bi se trebali pokušati primijeniti u bolesnika s teškim oblicima OA-a, odnosno jakom i vrlo jakom boli, u kojih prethodna terapija lijekovima slabijeg analgetskog učinka nije dala odgovarajući rezultat, i to prvenstveno u bolesnika u kojih kirurško liječenje nije opcija (npr. kontraindicirani su).

Ostali analgetici

Među lijekovima koji nisu primarno bili osmišljeni u svrhu liječenja bolesnika sa zglobnom boli i koji se ponegdje nazivaju koanalegetici, a mogu smanjiti bolnu sastavnicu, lijek koji se izdvojio na temelju rezultata provedenih kliničkih studija je duloksetin. Duloksetin je selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i norepinefrina, koji je pokazao učinkovitost u bolesnika s OA-om, uz relativno povoljan sigurnosni profil (130,131). U sistematskom pregledu literature i metaanalizi nije nađena razlika između duloksetina i ostalih oralnih lijekova post-prve linije za liječenje OA-a glede rezultata WOMAC indeksa nakon oko 12 tjedana liječenja (132). Osim OA-a, duloksetin koristi i u liječenju boli zbog dijabetičke periferne polineuropatije, fibromialgije i kronične križobolje, nerijetko udruženih sa samim OA-om (133).

Zaključno, u bolesnika u kojih druge terapijske opcije nisu dale zadovoljavajući rezultat, a napose kad držimo da je u bolesnika izražena neuropatska sastavnica boli, može se pokušati liječenje duloksetinom.

Intraartikularna instilacija glukokortikoida

Intraartikularno instilirani glukokortikoidi pokazali su se korisnima u liječenju bolesnika s OA-om kuka i koljena (134). Obično se primjenjuju u bolesnika s umjerenom do jakom boli, koji imaju zglobni izljev i druge znakove izražene

lokalne upale. Od glukokortikoida za lokalnu primjenu u nas se najčešće primjenjuje metilprednizolon, a uobičajena jednokratna doza po jednom velikom zglobu (npr. kuk, koljeno) je 40 mg. Preporuča se prethodno evakuirati izljev (smanjenje pritiska, razrjeđenje lijeka), dok nakon infiltracije zglob treba nekoliko puta pokrenuti, uz preporuku mirovanja kroz 24 sata i smanjenja opterećenja kroz oko 1 tjedan.

Veličina učinka (engl. skr. ES) kod intraartikularne primjene glukokortikoida glede smanjenja bolova je općenito umjerena. U jednom sistematskom pregledu, a bez obzira na broj primijenjenih injekcija i vrijeme nakon primjene, iznosila je 0,58 (95%CI 0,34 do 0,82) (101), a u drugom je 1 tjedan nakon pojedinačne injekcije ta veličina učinka bila 0,72 (95%CI 0,42 do 1,01), uz NNT 3 (95%CI 2-5) (134). U istom radu je navedeno da je nakon 4, odnosno 6 tjedana veličina analgetskog učinka snižena na 0,28 (95%CI -0,17 do 0,73) i 0,21 (95%CI -0,17 do 0,59). U drugom sistematskom pregledu glukokortikoidi su u odnosu na placebo pokazali statističko i klinički značajno smanjenje bolova 1 tjedan nakon primjene s prosječnom razlikom između grupa od 22% (135). 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) (134).

Ono što bi u kliničkom radu bilo korisno znati jest koji su prediktori povoljnog terapijskog odgovora lokalno primijenjenih glukokortikoida kod OA-a. Za lokalizaciju koljena to je evaluirano u dva sistematska pregleda. U prvom nisu nađeni čvrsti dokazi postojanja prediktora pozitivnog odgovora, uključivo stupanj radiografskog oštećenja, klinički ili ultrazvučno dijagnosticirani sinovitis (136). U drugom sistematskom pregledu je zaključeno da je nađen relativno mali broj studija, koje su bile heterogenog nacрта, pa nije bilo moguće izvesti zajednički zaključak (137). Ipak, rezultati iz individualnih studija upućuju da boljem ishodu kod lokalno primijenjenih glukokortikoida mogu pridonijeti postojanje izljeva, evakuacija izljeva iz koljena, težina bolesti, odsustvo sinovitisa, instilacija pod kontrolom ultrazvuka i jači simptomi na početku.

Prethodna primjena glukokortikoida ne predstavlja dodatnu dobrobit za vježbanje u bolesnika s OA-om koljena (138).

Glede usporedbe učinka pojedinog glukokortikoida malo je istraživanja. Dva su istraživanja sugerirala nešto brži nastup djelovanja triamcinolon heksacetonida u usporedbi s metilprednizolonom, ali su dugoročni rezultati bili podjednaki,

u jednom istraživanju nije nađena razlika između ta dva lijeka, dok su druga dva istraživanja ukazala na značajno bolji učinak triamcinolon heksacetonida u odnosu na triamcinolon acetamid ($p = 0,001$) i na betametazon ($p < 0,01$) (139).

Kontraindikacije za lokalnu primjenu glukokortikoida su infekcija, uznapredovala destruktivna zglobova, osteoporoza i intraartikularni prijelom. Nuspojave su kod pridržavanja načela asepse vrlo rijetke, a uključuju postinjekcijsko pogoršanje boli, sinovijske reakcije, hemartrozu, unošenje infekcije i oštećenje hrskavice (140). Iako nema općeprihvaćenog stanovišta, većina stručnjaka preporuča oprez od prečeste intraartikularne primjene glukokortikoida, pa se sugerira primjenjivati ih ne više od tri puta godišnje.

Zaključno, u bolesnika u kojih simptomi bolesti perzistiraju u jednom ili dva zglobova, unatoč primjeni ostalih nefarmakoloških i farmakoloških opcija, a izražena je upalna sastavnica, indicirana je intraartikularna primjena glukokortikoida.

Kirurško liječenje

U bolesnika u kojih je bolest uznapredovala i konzervativnim liječenjem (nefarmakološkim i farmakološkim) ne može se postići odgovarajuća kontrola simptoma, odnosno kvaliteta života, najbolja metoda liječenja je ugradnja umjetnog zgloba (aloartroplastika). Nema kriterija temeljenih na dokazima koji bi liječnike vodili u procesu donošenja odluke, pa ta situacija otvara mogućnost za svjesne ili nesvjesne pristranosti u upućivanju bolesnika na takav zahvat (141). Načelno, za sve kirurške zahvate, a napose za one kakav je ugradnja totalne endoproteze, potrebno je detaljno raspraviti s bolesnikom kratkoročne i dugoročne dobrobiti i rizike takvog zahvata. Totalna zamjena zgloba kuka ili koljena u velikoj većini slučajeva rezultira značajnim smanjenjem bolova i poboljšanjem funkcionalne sposobnosti (142,143). Također, totalna endoproteza kuka i koljena ima visoko povoljan odnos troškova i učinkovitosti, što je nađeno u više visokokvalitetnih studija (144).

U mlađih bolesnika s manje teškim i /ili više lokaliziranim područjima OA-a alternativni načini liječenja mogu uključiti parcijalnu aloartroplastiku i autolognu transplantaciju hondrocita (145,146). Neki bolesnici sa sekundarnim OA-om nastalim zbog varus ili valgus deformacija koljena ili kongenitalne displazije kukova mogu imati koristi od osteotomije i korekcije, čime se preraspodjeljuje opterećenje na zglob i odgađa ugradnja endoproteze. U mlađih bolesnika

određeni pozitivni učinak mogu imati neki zahvati artroskopskog debridementa, npr. u bolesnika s oštećenjem labruma acetabuluma ili femoroacetabularnog sraza, a bez izraženog OA-a, iako su za utvrđivanje dugoročne dobrobiti potrebne daljnje studije. Glede koljenskog zgloba rezultati studija ne ukazuju na pozitivan učinak lavaže koljenskog zgloba (147). Također, za većinu bolesnika se ne može preporučiti niti debridement koljenskog zgloba (148-153). Interpretacija rezultata je otežana metodološkim nedostacima studija (154). Štoviše, artroskopski debridement promijenjene hrskavice i resekcija degenerativno rascijepljenog/rastrgnutog meniska nije niti ekonomski isplativa terapijska opcija u odnosu na samo neoperativno liječenje, bez obzira na svotu koju je pojedinac ili zdravstveno osiguranje spremno platiti (155). Stoga, potrebne su studije kojima bi se utvrdilo postoji li određena grupa bolesnika koja bi imala koristi od takve procedure (npr. bolesnici sa simptomima mehaničkog „zaključavanja“ i oni s blažim zglobnim promjenama). Niti artroskopska abrazija s ciljem reparacije hrskavice nije pokazala pozitivne rezultate, kako kratkoročno tako niti dugoročno (156). „Hip resurfacing“ je artroplastična metoda, kojom se čuva vrat femura, a metalnom protezom se zamjenjuje glava femura, kao i acetabularni dio zgloba. Oduševljenje ovom metodom je splasnulo zbog toksičnog učinka iona metala. U usporedbi s totalnom zamjenom zgloba ova metoda je pokazala više stope revizije, više prosječne troškove, a niže prosječne dobitke u kvaliteti života (157). Ipak, neki kirurzi je smatraju dobrom metodom izbora u mladim, fizički aktivnih osoba, osobito sportaša.

Zaključno, kirurška opcija liječenja za bolesnike s uznapredovalim OA-om kuka i koljena koja se preporuča je totalna alortoplastika, parcijalna aloartoplastika i korektivna osteotomija mogu se preporučiti samo u određenih bolesnika, dok za ostale kirurške metode nema dovoljno uvjerljivih pozitivnih rezultata.

Ostale mogućnosti farmakološkog liječenja

Intraartikularna instilacija hijaluronske kiseline i njezinih derivata

Izvanjska intraartikularna primjena hijaluronata i njihovih derivata (hilana) sve je popularniji način liječenja OA-a. Iako nema dokaza o njihovom učinku na progresiju bolesti, na temelju fizikalno-mehaničkih svojstava takvih preparata predloženi su brojni mehanizmi koji bi mogli dovesti do smanjenja boli i poboljšanja funkcije. Među njima se u literaturi navode: poboljšanje inače

smanjenog viskoelasticiteta sinovijske tekućine (dijelom zbog smanjene produkcije endogene hijaluronske kiseline), antinocicepcijski učinak, protuupalni učinak (djelovanje na posrednike upale) i hondroprotektivni učinak (djelovanje na matriks-metaloproteinaze) (158-160). Dugotrajnost njihovog učinka i nakon što se hijaluronati više ne mogu naći u samom zglobu sugerira ponovno uspostavljanje homeostaze zgloba temeljem stimulacije endogene sinteze hijaluronata, što je izvjesnije za preparate manje molekularne težine. Zbog mehanizma djelovanja primjena hijaluronske kiseline i njezinih derivata naziva se viskosuplementacija. Preparati hijaluronske kiseline i njezinih derivata razlikuju se prema podrijetlu, odnosno načinu proizvodnje, a najvažnija je razlika u molekularnoj težini, koja je raspona između 100 do 10 000 kDa, o čemu, načelno ovisi primjenjuju li se jednokratno ili do 5 puta u jednom ciklusu (u tjednim intervalima).

U bolesnika s OA-om koljena primjena intraartikularno primijenjenih spojeva hijaluronata pokazala je učinkovitost, što je potvrđeno u brojnim izvješćima, uključivo i brojne kliničke studije (161-169). Isto je potvrđeno u nekoliko metaanaliza (134,170-173). Također, više izvješća je potvrdilo učinkovitost, u smislu smanjenja simptoma, primjenom spojeva hijaluronana kod OA-a kuka, uz vođenje pomoću ultrazvuka ili fluoroskopije (174-176). U većini studija je statistički i klinički značajno smanjenje boli zamijećeno nakon 4 tjedna, s vrhuncem u 8. tjednu, da bi se potom učinak smanjio i trajao do 24. tjedna nakon primjene lijeka. Najbolji učinak (u 8. tjednu) veći je u odnosu na onaj izviješten u većini studija s paracetamolom i usporediv s učinkom NSAR-a. Analiza ograničena samo na visokokvalitetne studije pokazala je dobrobit glede funkcije, a smanjenje boli i vremenski tijek odgovora bili su slični kao u ostalim studijama (104,177). Nepostojanje značajne razlike između učinka preparata hijaluronske kiseline i NSAR-ova sugerira na mogućnost njihove primjene u bolesnika koji imaju kontraindikacije ili ne podnose NSAR-ove, ali to zahtijeva potvrdu u daljnjim istraživanjima, uključivo ocjenu dobrobiti i potencijalnih rizika, kao i farmakoekonomske analize. Čini se da molekularna težina nije presudna u učinkovitosti preparata hijaluronske kiseline. Naime, sveukupno studije sugeriraju trend u smislu favoriziranja ukrižno spojenih visokomolekularnih hilana, ali se ta razlika ne uočava ako se analiza ograniči na studije sa „sljepoćom“ bolesnika, odgovarajuće skrivenom alokacijom i „intent-to-treat“ analizom. Tako je nepostojanje značajne razlike između ukrižno spojenih visokomolekularnih hilana i neukrižno spojenih standardnih preparata hijaluronske kiseline zaključak i sistematskog pregleda i metaanalize,

koji je uključio 13 studija i 2085 bolesnika, uz napomenu postojanja velike heterogenosti između studija (178). Intraartikularno primijenjeni preparati hijaluronske kiseline mogu glede bolova i funkcije imati sličan učinak kao i intraartikularno primijenjeni glukokortikoidi, s tim da u usporedbi s glukokortikoidima taj učinak nastupa kasnije, ali traje duže (134,162,179,180). Međutim, mora se imati na umu da neki radovi ne ukazuju na značajnu dobrobit primjene preparata hijaluronske kiseline (181,182). Stoga, općenito se može reći da mjesto ovih lijekova u liječenju OA-a kuka i koljena nije do kraja utvrđeno, niti općeprihvaćeno. Štoviše, u nekoliko recentnih smjernica, kako onih nacionalnih tako i internacionalnih, ne preporuča se primjenu hijaluronske kiseline i njezinih derivata u bolesnika s OA-om (16,18). Većina sumnji glede njihove učinkovitosti odnosi se na kvalitetu kliničkih studija, kao i na veličinu učinka, koji je najčešće skroman (171,173). Rezultati studija sugeriraju da bolesnici s uznapredovalim radiografskim promjenama i oni stariji od 65 godina imaju slabiji odgovor na ovu terapiju (172).

Nuspojave nakon intraartikularne primjene hijaluronske kiseline i njezinih derivata uključuju postinjekcijsko pogoršanje karakterizirano pojačanjem boli i otekline, a nađeno je u 1,5 do 5% injiciranih koljena. Leukocitoza (do 100,000/mm³) u sinovijskoj tekućini može podsjećati na septički artritis, ali su kulture sterilne, a kristali su odsutni (183). Čini se da nuspojave ovise o molekularnoj težini preparata (češći u ukrizno spojenih hilana s višom molekularnom težinom u odnosu na neukrizno spojene preparate hijaluronske kiseline), a možda i o tehnici primjene (češće kod prednjeg pristupa s flektiranim koljenom u odnosu na lateralni pristup u gornji recesus) (178). Ako se nakon prve intraartikularne infiltracije pojave nuspojave, povišen je rizik za istu nuspojavu u sljedećim infiltracijama. Ipak, općenito preparati hijaluronske kiseline i njezinih derivata relativno se dobro podnose, npr. u slučajevima primjene jednog ciklusa liječenja godišnje.

Zaključno, u bolesnika s OA-om kuka i koljena koji nisu imali odgovarajući odgovor na primjenu paracetamola, NSAR-ova (ili slabih opioda), kao i intraartikularnu primjenu glukokortikoida, može se pokušati s primjenom preparata hijaluronske kiseline i njezinih derivata, s tim da nije utvrđena njihova farmakoekonomska isplativost. Preparati hijaluronske kiseline i njezinih derivata nisu na pozitivnoj listi HZZO-a.

Glukozamin i kondroitin

Glukozamin sulfat i kondroitin sulfat su prirodni spojevi, glikozaminoglikani i njihove sastavnice, a kao farmakološki pripravci su također poznati kao simptomatski sporodjelujući lijekovi za OA (engl. symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis, skr. SySADOAs). Teoretska osnova za njihovu primjenu su normalizacija metabolizma hrskavice, poticanje sinteze proteoglikana, te protuupalni učinak, što rezultira smanjenjem bolova i drugih simptoma, odnosno poboljšanjem/održanjem funkcije, dok su u kliničkim studijama pokazali određeni simptomatski učinak, a u nekima od njih i bolest-modificirajući potencijal (usporeno suženje zglobnog prostora u odnosu na kontrolnu skupinu) (184-190). Unatoč brojnim objavljenim radovima učinkovitost ovih lijekova je i dalje predmet rasprava i nije jasno kome i kada ih treba preporučiti. Razlog tih proturječnosti dijelom proizlazi iz različitog regulatornog statusa, odnosno kategorizacije tih medicinskih tvari u različitim državama i regijama, a kao takvi oni su korišteni i u kliničkim studijama. Naime, u većini zemalja Europske unije, Latinske Amerike te u nekim zemljama Azije SySADOAs su lijekovi koji se propisuju na recept, odnosno njihova registracija treba biti utemeljena na dokazima iz randomiziranih kliničkih studija provedenih na temelju standarda dobre kliničke prakse (engl. Good clinical practice, skr. GCP). S druge strane, u brojnim drugim zemljama, uključivo i Sjedinjene američke države, to su nutritivni nadomjesci, za koje nije obvezna određena čistoća pripravka, pa je dokazano da su oni u tom smislu i inferiorniji (nižih vrijednosti aktivne tvari u ispitivanjima bioekvivalencije), imaju različitu formulaciju samog pripravka, pa čak niti ne sadržavaju sastojke u onim omjerima koji se navode na oznaci pakiranja. Ovo se čak odnosi i na generičke pripravke glukozamin sulfata i kondroitin sulfata, koji u nekim državama potpadaju u režim ručne prodaje (OTC lijekovi). Osim toga, u različitim studijama su primijenjene različite dnevne doze lijeka, različita je bila dužina praćenja te ocjena ishoda, dok su u nekima korištene molekularne formulacije za koje je poznato da nemaju učinkovitost (npr. glukozamin hidroklorid umjesto glukozamin sulfata u GAIT studiji) (191). Jedna je objavljena mrežna metaanaliza bila toliko kritizirana od strane stručne javnosti, da se uredništvo časopisa ogradilo od zaključaka samog rada (192). Također, može se zamijetiti određeni trend da sponzorirane studije pokazuju bolje rezultate od onih neovisnih (193,194). Rezultati iz randomiziranih kontroliranih kliničkih studija, provedenih s vjerodostojnim farmakološkim pripravcima i u primjerenom dozi, upućuju na njihov mali do eventualno umjereni pozitivan simptomatski učinak, prvenstveno u

smislu smanjenja boli (195,196). S druge strane nejasan je njihov bolest-modificirajući učinak, koji značajno ovisi o primijenjenoj metodi ocjene ishoda i o dužini praćenja bolesnika (197). Stoga, za ocjenu bolest-modificirajućeg učinka trebati pričekati kvalitetne studije primjenom novih tehnologija (npr. magnetske rezonancije) i to na većem broju bolesnika.

Sukladno visokom stupnju heterogenosti (nacrtu studija, formulacija, doziranja i standarda kvalitete), interpretacija i usporedba rezultata kliničkih studija je otežana, pa su i preporuke različitih nacionalnih i međunarodnih organizacija glede SYSADOA lijekova različite. Tako ih se smješta od kategorije jasne neučinkovitosti do preferabilne pozicije, čak ispred paracetamola kod dugotrajne primjene u bolesnika s blagom do umjerenom boli (198).

Nuspojave preparata glukozamina i kondroitina su općenito blage, te obično ne zahtijevaju prekid liječenja, a najčešće su one gastrointestinalne (npr. dispepsija, mučnina, proljev), dok je za glukozamin sulfat poznato da može povisiti inzulinsku rezistenciju, pa ga sukladno tome bolesnici koji boluju od šećerne bolesti moraju uzimati s oprezom i uz nadzor liječnika.

Na temelju prethodno navedenog mišljenje je naše grupe eksperata da se preparati glukozamin sulfata i kondroitin sulfata mogu pokušati primijeniti u bolesnika koji imaju osteoartritis kuka i koljena s blagim do umjerenim bolovima, pri čemu je važno koristiti preparate visoke čistoće i u dovoljnoj dozi. Takva primjena bi trebala biti kontinuirana, kroz najmanje 6 mjeseci, a nakon toga je potrebno donijeti zajedničku odluku s pacijentom hoće li se liječenje nastaviti ili ne. Preparati glukozamina i kondroitina su u Hrvatskoj registrirani kao dodaci prehrani.

Algoritam liječenja

Sukladno prethodno navedenom osmišljen je algoritam s načelnom prioritizacijom pojedinih modaliteta liječenja (Slika 1).

Slika 1. Algoritam liječenja bolesnika s osteoartritisom kuka i/ili koljena

Preporuča se kombinacija terapijskih modaliteta u liječenju

ZA SVE BOLESNIKE

Informacije/edukacija

Regulacija tjelesne težine (u osoba s prekomjernom tjelesnom težinom)

Vježbe općeg kondicioniranja (aerobne vježbe)

1. stupanj – bolesnici s početnim/blagim osteoartritisom, bez izražene upalne sastavnice

Lijekovi

Paracetamol (uvjetno*)

Topički NSAR (uvjetno*)

2. stupanj – bolesnici s umjerenim do jakim osteoartritisom (unatoč prethodnoj primjeni paracetamol/topičkih NSAR-ova i nefarmakoloških mjera) i/ili s izraženom upalnom sastavnicom

Lijekovi

Nesteroidni antireumatici (neselektivni ili COX-2 selektivni)

Slabi opioidi (i u kombinaciji s paracetamolom)¹

Glukokortikoidi – intraartikularno²

Koanalgetici*

Hijaluronska kiselina i njezini derivati – intraartikularno (uvjetno*)

Preparati glukozamin sulfata i kondroitin sulfata – per os (uvjetno*)

Kirurško liječenje

Osteotomija (uvjetno*)

Parcijalna aloartoplastika (uvjetno*)

NEFARMAKOLOŠKE (NEKIRURŠKE) MJERE – individualno; za sve stupnjeve

Edukacija i samopomoć

Redukcija tjelesne mase u onih s prekomjernom tjelesnom masom

Vježbe

Biomehaničke intervencije (klinasti ulošci – uvjetno*)

Pomagala za hod

Termoterapija

Standardna elektroterapija

Transkutana elektro neuralna stimulacija (TENS)

Elektrostimulacija mišića (m. quadricepsa) u OA koljena (uvjetno*)

Laser niske snage / Laser visoke snage

Akupunktura (uvjetno*)

Radna terapija

3. stupanj – bolesnici u završnoj fazi osteoartritisa s

izraženim bolovima i smanjenom

funkcionalnom sposobnošću

<i>Kirurško liječenje</i>
Totalna aloartroplastika
<i>Lijekovi</i>
Jaki opioidi ³

Kod svakog pregleda evaluirati stanje bolesnika, preferabilno primjenom nekog od kvantitativnih instrumenata ocjene

¹ U bolesnika koji ne podnose NSAR-ove ili imaju kontraindikacije za njihovu primjenu.

² U bolesnika s izraženom upalnom sastavnicom (izražena otekline, hipertermija iznadpriležne kože i sl.).

³ U slučaju kontraindikacije ili nepristajanja bolesnika na totalnu aloartroplastiku.

* Uvjet se odnosi na određene bolesnikove individualne značajke bolesti, kao i na farmakoekonomske značajke (za detalje molim vidjeti u tekstu rada).

Snaga i ograničenja smjernica

Snaga ovih smjernica je da su temeljene na konsenzusu grupe iskusnih stručnjaka koji se u svom znanstveno istraživačkom i praktičnom radu bave problematikom osteoartritisa. Proučena je opsežna stručna literatura, a dokazi iz te literature, njihova snaga ograničenja, bila su glavni čimbenici u sastavljanju smjernica. Važna prednost ovih smjernica je prioritizacija, a stupnjevana je i pojedina preporuka (npr. uvjetno). Glavna ograničenja smjernica su da pri izradi nismo koristili neki formalni proces u više faza odlučivanja (npr. Delfi metoda ili sl.), da prethodno nije učinjen sistematski pregled literature s kategoriziranom snagom dokaza, te da u smjernice nisu bili uključeni bolesnici. Također, pri sastavljanju smjernica autori su imali na umu situaciju u Hrvatskoj, pa postoji ograničenje da ove smjernice vjerojatno nisu primjerene za neku drugu zemlju. O nekim metodama liječenja, kao što je npr. injiciranje plazme bogate trombocitima, zbog oskudnih kvalitetnih dokaza nismo niti raspravljali.

Zaključak

Donesene su smjernice za liječenje bolesnika s osteoartritisom kuka i koljena, koje je načelno kompleksno i multimodalno. Držimo da smo iznijeli dovoljno dokaza o pojedinim modalitetima liječenja te da je algoritam koji je proistekao dovoljno jasan za kliničku praksu i proaktivan, te da će biti dobar

putokaz u što boljoj skrbi bolesnika s ovom prevalentnom bolešću. Kao i kod drugih smjernica, buduća će istraživanja vjerojatno ponuditi više podataka o dokazima učinkovitosti pojedinih metoda, razjasniti koja podgrupa bolesnika može očekivati najveću dobrobit primjenom određenog tipa intervencija, a vjerojatno će doći i neke nove metode liječenja. Stoga, kao i druge smjernice, i ove će smjernice za nekoliko godina trebati revidirati.

Literatura:

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, i sur. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):26–35.
2. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:1270–85.
3. Murray CJ, Vos T, Lozano R, i sur. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-223.
4. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M i sur. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163-96.
5. Grazio S. Osteoarthritis – epidemiologija, ekonomski aspekti i kvaliteta života. *Reumatizam* 2005;52:21-9.
6. Losina E, Walensky RP, Reichmann WM, i sur. Impact of obesity and knee osteoarthritis on morbidity and mortality in older Americans. *Ann Intern Med* 2011;154:217-26.
7. Hiligsmann M, Cooper C, FrancisGuillemin i sur. A reference case for economic evaluations in osteoarthritis: An expert consensus article from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Sem Arthritis Rheum* 2014;44:271–82.
8. Kosor S, Grazio S. Patogneza osteoartritisa. *Med Jad* 2013;43:33-45.
9. Brandt KD, Dieppe P, Radin EL. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:531-59.
10. Vlak T. Patofiziologija osteoartritisa. *Reumatizam* 2005;52(2):30–5.
11. 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.

12. Hochberg MC, Altman RD, April KT i sur. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64:465–74.
13. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G i sur. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:981–1000.
14. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G i sur. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:137–62.
15. 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 up date of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:476–99.
16. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC i sur. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:363–88.
17. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: National clinical guidelines for care and management in adults. London: Royal College of Physicians (UK);2008.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Osteoarthritis: the care and management of osteoarthritis in adults. Clinical guideline. London: NICE, 2014. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg177.
19. Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg* 2013;21(9):577-9.
20. Grazio S, Ćurković B, Babić-Naglić Đ i sur. Smjernice Hrvatskog reumatološkog društva za liječenje osteoartritisa kuka i koljena. *Reumatizam* 2010;57(1):36-47.
21. Grazio S. Preporuke i smjernice za liječenje osteoartritisa. *Reumatizam* 2015; Suppl 1: 36-45.
22. 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.
23. Dobson F, Hinman RS, Roos EM i sur. OARSI recommended performance-based tests to assess physical function in people diagnosed with hip or knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1042-52.
24. Knoop J, Steultjens MPM, van der Leeden M i sur. Proprioception in knee osteoarthritis: a narrative review. *Osteoarthritis and Cartilage* 2011;19:381-8.
25. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *JAGS* 1986;34:119-26.

26. Rossiter-Fornoff JE, Wolf SL, Wolfson LI, Buchner DM. A cross-sectional validation study of the FICSIT common data base static balance measures. *Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques. Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995;50(6):M291-7.
27. 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.
28. 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 in: *Scand J Rheumatol* 1988;17(3):following 241. *Scand J Rheumatol* 1988;73(Suppl):1.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Emerson Kavchak AJ, Cook C, Hegedus EJ, Wright AA. Identification of cut-points in commonly used hip osteoarthritis-related outcome measures that define the patient acceptable symptom state (PASS). *Rheumatology Int* 2013;33:2773-82.
33. Woolacott NF, Corbett MS, Rice SJ. The use and reporting of WOMAC in the assessment of the benefit of physical therapies for the pain of osteoarthritis of the knee: findings from a systematic review of clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2012 Aug;51(8):1440-6.
34. Wright AA, Cook CE, Baxter GD, Garcia J, Abbott JH. Relationship between the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index Physical Function Subscale and physical performance measures in patients with hip osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:1558-64.
35. Ware JE jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
36. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol.* 1997;36:551-9.

37. International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF. WHO, Geneva, 2001.
38. Dreinhöfer K, Stucki G, Ewert T i sur. ICF core sets for osteoarthritis. *J Rehabil Med* 2004;Suppl. 44:75-80.
39. Grazio S. Međunarodna klasifikacija funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (ICF) u najznačajnijim bolestima i stanjima reumatološke prakse. *Reumatizam* 2011;58(1):27-43.
40. Doherty M, Abhishek A, Leeb B. Osteoarthritis: Treatment. U: Bijlsma JWJ, ur. *EULAR textbook on rheumatic diseases*. London: BMJ Group; 2012. str. 749-67.
41. Schnurrer-Luke-Vrbanić T. Osteoarthritis - i vježbe djeluju kao lijekovi koji modificiraju tijek bolesti? *Reumatizam* 2015;62(1):46-51.
42. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW i sur. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(7):1125-35.
43. Grazio S. Nefarmakološko liječenje mišićnokoštane boli. *Reumatizam* 2007;54(2):37-48.
44. 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(5):669-81.
45. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP i sur. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:253-63.
46. Zheng H, Chen C. Body mass index and risk of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open* 2015;5(12):e007568.
47. Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, Weissfeld LA. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1994;139(2):119-29.
48. Grazio S, Balen D. Debljina: čimbenik rizika i prediktor razvoja osteoartritisa. *Liječ Vjesn* 2009;131:22-6.
49. Hunter DJ, Beavers DP, Eckstein F i sur. The Intensive Diet and Exercise for Arthritis (IDEA) trial: 18-month radiographic and MRI outcomes. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23(7):1090-8.
50. Vlak T, Kosinac Z. Kineziterapija u reumatskim bolestima. U: Kosinac Z. *Kineziterapija: tretmani poremećaja i bolesti organa i organskih sustava*. Split: Sveučilište u Splitu; 2006. str. 331-403.
51. Fransen M, McConnel S, Hernandez G, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of

- the hip. The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library 2014;4:1-52.
52. Koli J, Multanen J, Kujala UM i sur. Effects of Exercise on Patellar Cartilage in Women with Mild Knee Osteoarthritis. *Med Sci Sports Exerc* 2015;47(9):1767-74.
 53. van der Heijden RA, Lankhorst NE, van Linschoten R, Bierma-Zeinstra SMA, van Middelkoop M. Exercise for treating patellofemoral pain syndrome. The Cochrane collaboration, The Cochrane Library 2015;4:1-203.
 54. Fransen M, McConnel S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library 2015;4:1-146.
 55. Tanaka R, Ozawa J, Kito N, Moriyama H. Effects of exercise therapy on walking ability in individuals with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Rehabil* 2016;30(1):36-52.
 56. Wayne PM, Gow BJ, Costa MD i sur. Complexity-Based Measures Inform Effects of Tai Chi Training on Standing Postural Control: Cross-Sectional and Randomized Trial Studies. *PLoS One* 2014;9(12).
 57. Wayne PM, Berkowitz DL, Litrownik DE, Buring JE, Yeh GY. What do we really know about the safety of tai chi?: A systematic review of adverse event reports in randomized trials. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95(12):2470-83.
 58. Grazio S. Hidroterapija. U: Babić-Naglić Đ, ur. Fizikalna i rehabilitacijska medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 135-41.
 59. Lu M, Su Y, Zhang Y i sur. Effectiveness of aquatic exercise for treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Z Rheumatol* 2015;74(6):543-52.
 60. Duivenvoorden T, Brouwer RW, van Raaij TM, Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Mar 16;3:CD004020. doi: 10.1002/14651858.CD004020.pub3
 61. Callaghan MJ, Parkes MJ, Hutchinson CE i sur. A randomised trial of a brace for patellofemoral osteoarthritis targeting knee pain and bone marrow lesions. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1164-70.
 62. Zhang C, Xie Y, Luo X i sur. Effects of therapeutic ultrasound on pain, physical functions and safety outcomes in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2015 Oct 8. pii: 0269215515609415. [Epub ahead of print].
 63. Cameron MH. Physical agents from research to practice. St. Louis: Saunders; 2003. str. 185-248.
 64. Grazio S. Standardna elektroterapija. U: Babić-Naglić Đ, ur. Fizikalna i rehabilitacijska medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 155-64.
 65. Grazio S. Grubišić F. Elektrostimulacije, transkutana električna nervna stimulacija i

- biološka povratna sprega. U: Babić-Naglić Đ, ur. Fizikalna i rehabilitacijska medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 173-81.
66. Chen LX, Zhou ZR, Li YL, Ning XB, Feng SQ. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Patients With Knee Osteoarthritis: Evidence From Randomized-controlled Trials. *Clin J Pain* 2016;32(2):146-54.
 67. Roseff MG, Schneeberger EE, Citera G i sur. Effects of functional electrostimulation on pain, muscular strength, and functional capacity in patients with osteoarthritis of the knee. *J Clin Rheumatol* 2004;10(5):246-9.
 68. Ferreira de Meneses SR, Hunter DJ, Young Docko E, Pasqual Marques A. Effect of low-level laser therapy (904 nm) and static stretching in patients with knee osteoarthritis: a protocol of randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:252.
 69. Assis L, Milares LP, Almeida T i sur. Aerobic exercise training and low-level laser therapy modulate inflammatory response and degenerative process in an experimental model of knee osteoarthritis in rats. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24(1):169-77.
 70. Huang Z, Chen J, Ma J, Shen B, Pei F, Kraus VB. Effectiveness of low-level laser therapy in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23(9):1437-44.
 71. Zati A, Valent A. Laserterapia in medicina. In *Terapia Fisica: Nuove Tecnologie in Medicina e Riabilitativa*. Torino: Edizioni Minerva Medicina; 2006.
 72. Smolyaninova NK, Karu TI, Zelenin AV, Fedoseva GE. Effects of He-Ne laser irradiation on chromatin properties and synthesis of nucleic acids in human peripheral blood lymphocytes. *Biomed Sci* 1991;2:121-6.
 73. Haas AF, Isseref RR, Weeland RG, Rood PA, Graves PJ. Low energy He-Ne laser irradiation increase the motility of cultured human keratocytes. *J Invest Dermatol* 1994;12:822-6.
 74. Karu TI, Playtibrat LV, Kalendo GS. Cells attachment modulation by radiation from pulsed light diode and various chemical. *Laser Surg Med* 2001;28:227-36.
 75. Maintelfel M, Karu TI. Increase of number of contacts of endoplasmic reticulum with mitochondria and plasma membrane in yeast cells stimulated to division with He-Ne laser light. *Tsitologia* 2004; 46:498-505.
 76. Fortuna D, Rossi G, Grigolo B, i sur. HILT in the treatment of deep osteochondral defect. Pilot study in animal model. 10th World Congress on Osteoarthritis. Boston Mass, 2005;8-11.
 77. Zati A, Buda R, Grigolo B i sur. Azione del laser Nd:YAG sulle lesioni cartilaginee: studio sperimentale sull animale e studio clinico sull uomo. Congresso SIMFER Catania, 2005;8-12.
 78. Štiglić-Rogoznica N, Stamenković D, Frlan-Vrgoč Lj, Avancini-Dobrović V, Schnurrer-Luke Vrbanić T. Analgesic effect of high intensity laser therapy in knee osteoar-

thritis. *Coll Antropol* 2011;35(Suppl2):183-5

79. Štiglić-Rogoznica N, Stamenković D, Grubišić-Karavanić V, Radović E, Rogoznica M, Schnurrer-Luke Vrbanić T. Comparison of efficiency between High Intensity Laser Therapy (HILT) and Interferential Current (IC) in patients with knee osteoarthritis. Abstracts of the 9 th Mediterranean Congress of Physical and Rehabilitation Medicine. Sorrento, 2012.
80. Zhan W, Robertson J, Jones AC i sur. The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1716-23.
81. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. CD004257.
82. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH i sur. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015; 350:h1225.
83. 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.
84. Doherty M, Hawkey C, Goulder M i sur. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination of tylenol/ ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1534-41.
85. Curhan GC, Knight EL, Rosner B, Hankinson SE, Stampfer MJ. Lifetime non-narcotic analgesic use and decline in renal function in women. *Arch Intern Med* 2004;164:1519-24.
86. 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.
87. U.S. Food and Drug Administration News Release. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm239894.htm (Accessed on September 15, 2011).
88. New initiatives to help encourage appropriate use of acetaminophen. McNeil-PPC, Inc. <http://www.tylenol.com/news/newdosing> (Accessed on October 24, 2013).
89. 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.
90. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Topical agents in the treatment of rheumatic pain. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;34(2):415-32.
91. Haroutinian S, Drennan DA, Lipman AG. Topical NSAID therapy for musculoskeletal pain. *Pain Med* 2010;11:535-49.
92. Barthel HR, Axford-Gatley RA. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. *Postgrad Med* 2010;122:98-106.

93. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007400.
94. 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.
95. 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.
96. Zhang WY, Li Wan Po A. The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:517-22.
97. Sharma SK, Vij AS, Sharma M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *Eur J Pharmacol* 2013;720:55-62.
98. Lynn B. Capsaicin: actions on nociceptive C-fibres and therapeutic potential. *Pain* 1990;41:61-9.
99. Schnitzer TJ, Posner M, Lawrence ID. High strength capsaicin cream for osteoarthritis pain: rapid onset of action and improved efficacy with twice daily dosing. *J Clin Rheumatol* 1995;1:268-73.
100. Altman RD, Aven A, Holmberg CE, Pfeifer LM, Sack M, Young GT. Capsaicin cream 0.025% as Monotherapy for Osteoarthritis: A double-blind study. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23(Suppl 3):25-33.
101. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slørdal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain* 2007;11:125-38.
102. 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.
103. Kopjar B, Čurković B, Grazio S, Vlák T. Medicina temeljena na dokazima: preporuke za farmakološko liječenje bolesnika s osteoartritisom. *Medicus* 2004;131:121-6.
104. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:46-54.
105. Watson MC, Brookes ST, Kirwan JR, Faulkner A. Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000142.
106. Towheed T, Shea B, Wells G, Hochberg M. Analgesia and non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000517.

107. Amin AR, Attur M, Patel RN i sur. Superinduction of cyclooxygenase-2 activity in human osteoarthritis-affected cartilage. Influence of nitric oxide. *J Clin Invest* 1997;99:1231-7.
108. Li X, Afif H, Cheng S i sur. Expression and regulation of microsomal prostaglandin E synthase-1 in human osteoarthritic cartilage and chondrocytes. *J Rheumatol* 2005;32:887-85.
109. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
110. Kuritzky L. Pain in the ambulatory setting: the role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Primary Care Special Edition* 2003;7:9-12.
111. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL i sur. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;284:1247-55.
112. FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1709-11.
113. 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.
114. Grazio S., Anić B. Quo vadetis koksibi? 2005;52(1):17-27.
115. Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:762-72.
116. DeMaria AN, Weir MR. Coxibs – beyond the GI tract: renal and cardiovascular issues. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:S41-9.
117. Batchlor EE, Paulus HE. Principles of drug therapy. In: Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, Mankin HJ, eds. *Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. str. 465-92.
118. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD i sur. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum* 1995;38:1535-40.
119. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-38.
120. Ray WA, Varas-Lorenzo C, Chung CP i sur. Cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:155-63.
121. Trelle S, Reichenback S, Wandel S i sur. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086.
122. White WB, West CR, Borer JS i sur. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2007;99:91-8.

123. Wilner KD, Rushing M, Walden C i sur. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1027-30.
124. 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.
125. Pergolizzi J, Boger RH, Dahan A i sur. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone) *Pain Pract* 2008;8:287-313.
126. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005522.
127. Peloso PM. Opioid therapy for osteoarthritis of the hip and knee: use it or lose it? *J Rheumatol* 2001;28:6-11.
128. da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R i sur. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD003115.
129. Goodwin JL, Kraemer JJ, Bjwa ZH. The use of opioids in the treatment of osteoarthritis: when, why, and how? *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:5-14.
130. Chappell AS, Desai AH, Liu-Seifert H, Zhang S, Skljarevski V, Belenkov Y, Brown JP. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain Pract* 2011;11:33-41.
131. Gahimer J, Wernicke J, Yalcin I, Ossanna M, Wulster-Radcliffe M, Viktrup L. A retrospective pooled analysis of duloxetine safety in 23,983 subjects. *Curr Med Res Opin* 2007, 23:175-84.
132. Myers J, Wielage RC, Han B, Price K, Gahn J, Paget MA, Happich M. The efficacy of duloxetine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and opioids in osteoarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:76.
133. *Cymbalta prescribing information*. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2011.
134. 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.
135. Hepper CT, Halvorson JJ, Duncan ST, Gregory AJ, Dunn WR, Spindler KP. The efficacy and duration of intra-articular corticosteroid injection for knee osteoarthritis: a systematic review of level I studies. *J Am Acad Orthop Surg* 2009;17:638-46.
136. Hirsch G, Kitas G, Klocke R. Intra-articular corticosteroid injection in osteoarthritis of the knee and hip: factors predicting pain relief - a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013.42:451-73.

137. Maricar N, Callaghan MJ, Felson DT, O'Neill TW. Predictors of response to intra-articular steroid injections in knee osteoarthritis - a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1022-32.
138. Henriksen M, Christensen R, Klokke L i sur. Evaluation of the benefit of corticosteroid injection before exercise therapy in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:923-30.
139. Garg N, Perry L, Deodhar A. Intra-articular and soft tissue injections, a systematic review of relative efficacy of various corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2014;33:1695-706.
140. 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.
141. Mandl LA. Determining who should be referred for total hip and knee replacements. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:351-7.
142. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD i sur. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum* 1995; 38:1541-6.
143. Skou ST, Roos EM, Laursen MB i sur. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *N Engl J Med* 2015;373:1597-606.
144. Daigle ME, Weinstein AM, Katz JN, Losina E. The cost-effectiveness of total joint arthroplasty: a systematic review of published literature. *Best Pract Rec Clin Rheumatol* 2012;26:649-58.
145. Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y i sur. The natural history of cartilage defects in people with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:337-42.
146. Gikas PD, Bayliss L, Bentley G, Briggs TW. An overview of autologous chondrocyte implantation. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91:997-1006.
147. Reichenbach S, Rutjes AW, Nuesch E i sur. Joint lavage for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007320.
148. 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.
149. Kirkley A, Birmingham TB, Litchfield RB i sur. A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2008;359:1097-107.
150. Herrlin S, Hållander M, Wange P, Weidenhielm L, Werner S. Arthroscopic or conservative treatment of degenerative medial meniscal tears: a prospective randomised trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007;15:393-401.
151. Herrlin SV, Wange PO, Lapidus G, Hållander M, Werner S, Weidenhielm. Is arthroscopic surgery beneficial in treating non-traumatic, degenerative medial meniscal tears? A five year follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013;21:358-64.

152. Katz JN, Brophy RH, Chaisson CE i sur. Surgery versus physical therapy for a meniscal tear and osteoarthritis. *N Engl J Med* 2013;368:1675-84.
153. Thorlund JB, Juhl CB, Roos EM, Lohmander LS. Arthroscopic surgery for degenerative knee: systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *BMJ* 2015;350:h2747.
154. Barlow T, Downham C, Griffin D. Arthroscopy in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *Acta Orthop Belg* 2015;81(1):1-8.
155. Marsh JD, Birmingham TB, Giffin JR i sur. Cost-effectiveness analysis of arthroscopic surgery compared with non-operative management for osteoarthritis of the knee. *BMJ Open* 2016;6(1): e009949. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009949.
156. Rand JA. Role of arthroscopy in osteoarthritis of the knee. *Arthroscopy* 1991;7:358.
157. Clarke A, Pulikottil-Jacob R, Grove A i sur. Total hip replacement and surface replacement for the treatment of pain and disability resulting from end-stage arthritis of the hip (review of technology appraisal guidance 2 and 44): systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19:1-668, vii-viii.
158. No authors listed. Intra-articular injections for osteoarthritis of the knee. *Med Lett Drugs Ther* 2006; 48:25-7.
159. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther* 2003;5:54-67.
160. Vlak T, Jungić A. Liječenje osteoartrisa viskosuplementacijom. *Reumatizam* 2006;53(2):91-4.
161. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. *J Rheumatol* 1998;25:2203-12.
162. Leopold SS, Redd BB, Warme WJ i sur. Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A:1197-203.
163. Jüni P, Reichenbach S, Trelle S i sur. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:3610-9.
164. Pasquali Ronchetti I, Guerra D, Taparelli F i sur. Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:158-69.
165. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P i sur. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:113-9.

166. Altman RD, Rosen JE, Bloch DA i sur. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of EUFLEXXA for treatment of painful osteoarthritis of the knee, with an open-label safety extension (the FLEXX trial). *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39:1-9.
167. Petrella RJ, Petrella M. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2006;33:951-6.
168. Lundsgaard C, Dufour N, Fallentin E i sur. Intra-articular sodium hyaluronate 2 mL versus physiological saline 20 mL versus physiological saline 2 mL for painful knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Scand J Rheumatol* 2008;37:142-50.
169. Petrella RJ, Cogliano A, Decaria J. Combining two hyaluronic acids in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rheumatol* 2008; 27:975-81.
170. 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.
171. Modawal A, Ferrer M, Choi HK, Castle JA. Hyaluronic acid injections relieve knee pain. *J Fam Pract* 2005;54:758-67.
172. Wang CT, Lin J, Chang CJ i sur. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A:538-45.
173. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR i sur. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:180-91.
174. Conrozier T, Bertin P, Mathieu P i sur. Intra-articular injections of hylan G-F 20 in patients with symptomatic hip osteoarthritis: an open-label, multicentre, pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:605-10.
175. van den Bekerom MP, Lamme B, Sermon A, Mulier M. What is the evidence for viscosupplementation in the treatment of patients with hip osteoarthritis? Systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008;128:815-23.
176. Migliore A, Tormenta S, Massafra U i sur. Intra-articular administration of hylan G-F 20 in patients with symptomatic hip osteoarthritis: tolerability and effectiveness in a large cohort study in clinical practice. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1309-16.
177. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:593-9.
178. 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.
179. George E. Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1998;57:637-40.

180. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE i sur. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1704-11.
181. Arrich J, Piribauer F, Mad P i sur. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005;172:1039-43.
182. Medina JM, Thomas A, Denegar CR. Knee osteoarthritis: should your patient opt for hyaluronic acid injection? *J Fam Pract* 2006;55:669-75.
183. Pullman-Moore S, Moore P, Sieck M, Cleyburn G, Schummacher HR. Are there distinctive inflammatory flares after hylan g-f 20 intraarticular injections? *J Rheumatol* 2002;29:2611-4.
184. Kahan A, Uebelhart D, DeVathaire F, Delmas P D, Reginster J Y. Long-term effects of chondroitins-4 and -6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:524-33.
185. Michel B A, Stucki G, Frey D, DeVathaire F, Vignon E, Bruehlmann P i sur. Chondroitins-4 and -6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:779-86.
186. Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M i sur. 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.
187. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O i sur. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.
188. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F i sur. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74(3):547-56.
189. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J i sur. u ime MOVES istraživačke grupe. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicenter, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus placebo. *Ann Rheum Dis* 2016;75:37-44.
190. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L i sur. u ime LEGS studijske suradne grupe. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis* 2015;74:851-8.
191. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL i sur. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795-808.

192. Wandel S, Jun P, Tendam B, Nuesch E, Villiger PM, Welton NJ i sur. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *Br Med J* 2010;341:c4675.
193. Higgins JP, Simon GT, Deeks JJ, Altman RD. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
194. 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.
195. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades T, Shea B, Houpt J, Robinson V. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (CD002646).
196. Altman RD. Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2009;2:359-71.
197. Reginster JY, Cooper C, Hochberg M, Pelletier JP, Rizzoli R, Kanis J i sur. Comments on the discordant recommendations for the use of symptomatic slow-acting drug in knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2015;31(5):1041-5.
198. Cutolo M, Berenbaum F, Hochberg M, Punzi L, Reginster JY. Commentary on recent therapeutic guidelines for osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:611-7.