

PREPORUKE I SMJERNICE ZA LIJEČENJE OSTEOARTRITISA

RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Simeon Grazio

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

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

simeon.grazio@kbcsm.hr

Zaprimljeno: 7. kolovoza 2015.

Prihvaćeno: 20. kolovoza 2015.

Sažetak

Osteoarthritis je najčešća zglobna bolest koja ima velike socijalno-ekonomsko posljedice. Naime, uz narušavanje kvalitete života bolesnika osteoarthritis je povezan s visokim izravnim i neizravnim troškovima. Stoga je odgovarajuće liječenje, primjenom metoda koje su dokazano učinkovite, jedan od prioriteta u skrbi za te bolesnike. Preporuke i smjernice najvažnija su sastavnica u uspješnom liječenju

bolesnika s osteoartritisom. U ovom se članku iznose najnovije preporuke i smjernice međunarodnih i nacionalnih stručnih tijela i organizacija, kao i neke recentne spoznaje iz tog područja, kako bi se dobio uvid u nove dokaze u liječenju osteoartritisa.

Cljučne riječi: osteoarthritis, preporuke, smjernice, liječenje

Abstract

Osteoarthritis is the most prevalent joint disease, with significant socio-medical consequences. Namely, apart from impairing the patients' quality of life, osteoarthritis is associated with high direct and indirect costs. Therefore, appropriate treatment using proven modalities is one of the priorities in the care for OA patients. Recommendations and guidelines are the most important components of a successful treatment. This article presents a review of

recent recommendations and guidelines established by international and national professional bodies and organizations, as well as of some other novelties in this area, in order to get insight into new evidence in the treatment of osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis, recommendations, guidelines, treatment

Uvod

Osteoarthritis (OA) najčešća je zglobna bolest razvijenog svijeta, koja je znatan uzrok nesposobnosti i narušenosti kvalitete života, a ima velik socijalno-ekonomski učinak za društvo u cjelini, tim više što stanovništvo stari, a prevalencija bolesti raste s dobi (1). Sukladno tome na nacionalnoj i međunarodnoj razini razvijene su preporuke i smjernice za liječenje bolesnika s osteoartritisom kao vodič ponajprije stručnjacima s konačnim ciljem postizanja što uspješnije skrbi za te bolesnike. Zglobovi najčešće zahvaćeni osteoartritisom su: distalni interfalangealni (skr. DIP) zglobovi, proksimalni interfalangealni (PIP) zglobovi, trapezo-metakarpalni zglob, koljena, kukovi te zglobovi kralježnice, napose vratnoga i slabinskog segmenta (2). Neke od preporuka i smjernica odnose se na osteoarthritis općenito, a neke na najvažnije lokalizacije (kuk, koljeno i šake), dok su smjernice za osteoarthritis u području kralježnice, najčešće slabinskog segmenta, uklopljene u smjernice za pojedine segmente kralježnice, na primjer križbolju, čiji je važan uzrok upravo osteoarthritis (primjer su smjernice Hrvatskoga vertebraloškog društva Hrvatskoga liječničkog zbora) (3). Do sada je objavljeno više preporuka

i smjernica uglednih međunarodnih i nacionalnih stručnih skupina, stručnih društava ili organizacija za liječenje osteoartritisa (4-12). U svim su preporukama i smjernicama analizirani dokazi o pojedinom predloženom načinu liječenja, ali velikoj većini nije učinjeno stupnjevanje, odnosno prioritizacija pojedinih modaliteta liječenja. Jednak je pristup primijenjen u smjernicama Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a za liječenje osteoartritisa kuka i koljena 2010. (12). Razlog tome je prije svega mali broj kliničkih studija čiji je nacrt uključivao evaluaciju učinka pojedinog načina liječenja nakon neuspjeha prethodnoga, odnosno kako i kada treba uključiti neki od načina liječenja. Dakle, liječenje se uglavnom zasniva na individualnoj ocjeni stanja bolesnika uzimajući u obzir njegove potrebe i preferencije i na interpretaciji dokaza za pojedini način liječenja samog liječnika. Načelno, kod OA intervencije se sastoje od edukacije, nefarmakoloških mjera promjene životnog stila, uključivo i primjene zaštitnih položaja, uporabe ortopedskih pomagala, primjene medicinskih vježbi, različitih pasivnih metoda fizikalne terapije i lijekova, s tim da lijekovi imaju primarno simptomatski učinak.

U ovom će radu, nakon kratkog osvrt na smjernice Hrvatskoga reumatološkog društva, biti iznesene glavna svojstva novih preporuka i smjernica za liječenje osteoartritisa koja su objavljena nakon smjernica Hrvatskoga reumatološkog društva (2010.), jer su prijašnje smjernice bile već uzete u obzir u sastavljanju hrvatskih smjernica. Također će biti učinjen osvrt na najnovije studije objavljene nakon objavljivanja nacionalnih i međunarodnih preporuka/smjernica. Time će se dobiti uvid u nove dokaze i trendove liječenja OA.

Smjernice Hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje osteoartritisa kuka i koljena iz 2010.

U smjernicama Hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje osteoartritisa kuka i koljena prvi su put u hrvatskoj stručnoj javnosti detaljno analizirani dokazi o učinkovitosti pojedinih metoda liječenja, s tim da su obuhvaćene sve poznate metode liječenja bez obzira na to koliko se one primjenjivale u svakidašnjoj kliničkoj praksi (12). Smjernice su osmišljene u skladu s osnovnim načelima liječenja, a u zaključku je dan opći okvir slijeda liječenja tih bolesnika. Sažeto, u svih bolesnika treba primijeniti osnovne nefarmakološke neinvazivne mjere (edukacija, savjeti i samopomoć, terapijske vježbe, smanjenje prekomjerne tjelesne težine), a u nekih ortoze i pasivne oblike fizikalne terapije; većina bolesnika zahtijeva farmakološku analgeziju, pri čemu se u praksi najčešće koriste nesteroidni antireumatici (skr. NSAR), korisni mogu biti topički pripravci analgetika/NSAR, dok su u evolutivnoj fazi bolesti učinkoviti lokalno primijenjeni glukokortikoidi. Također je navedeno da neki bolesnici imaju korist od intraartikularne primjene hijaluronske kiseline, odnosno njezinih derivata, dok se u bolesnika s blažim oblikom bolesti može tijekom ograničenog razdoblja pokušati primijeniti glukozamin/kondroitin sulfat. Kad indicirana aloartoplastika zadovoljavajuće obnavlja funkciju, radi njezine odgode potrebno je učiniti osteotomiju i slične kirurške zahvate (12).

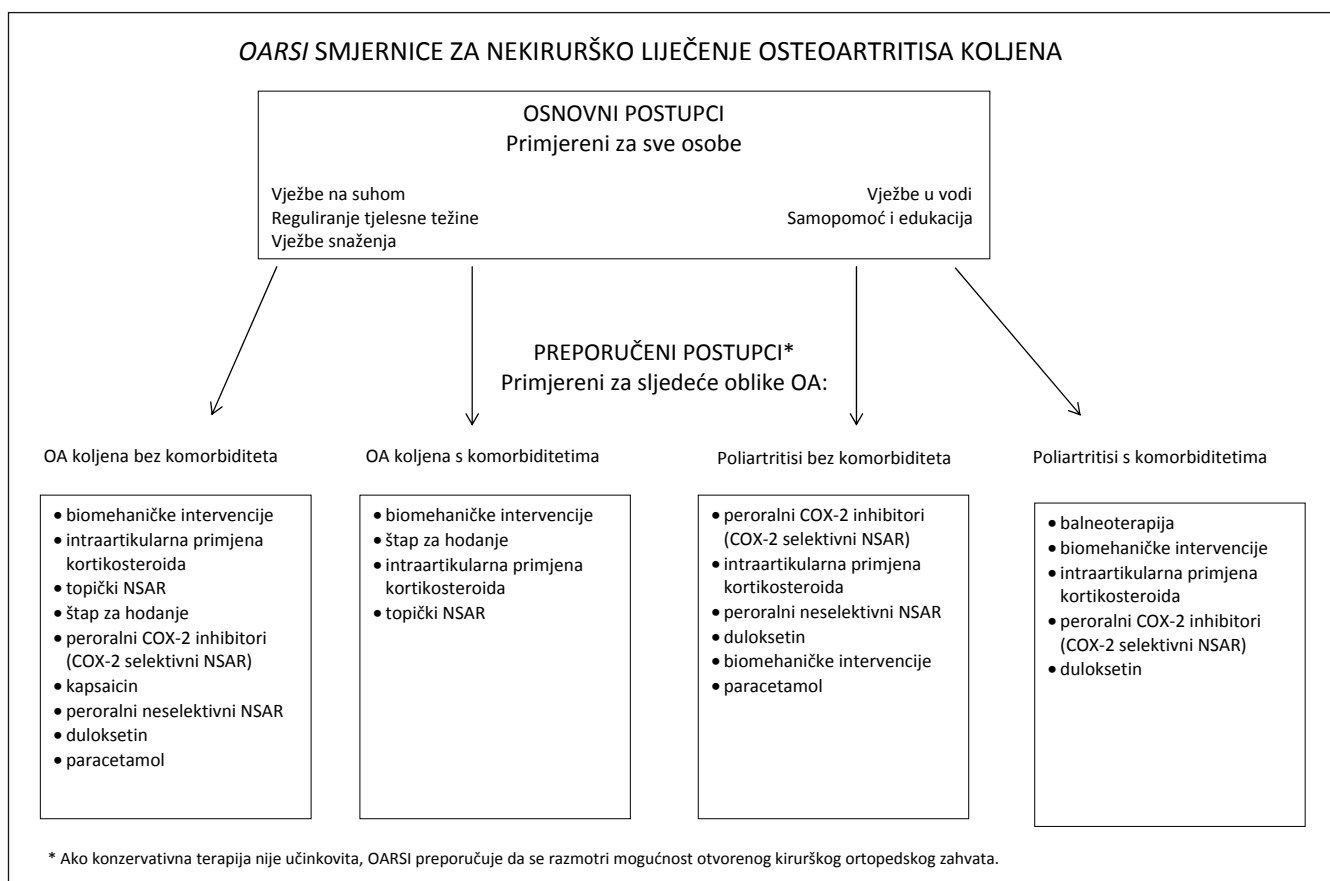
Preporuke Američkoga reumatološkog društva (ACR) za primjenu nefarmakološkoga i farmakološkog liječenja osteoartritisa šake, kuka i koljena

Američko reumatološko društvo (engl. American College of Rheumatology) 2012. je objavilo preporuke za primjenu nefarmakološkoga i farmakološkog liječenja OA šake, kuka i koljena (5). Preporuke koje odražavaju kvalitetu dokaza i odnos rizika prema dobrobiti su dane na Likertovoj petostupanjskoj ljestvici u rasponu od jake preporuke za primjenom do jake preporuke za neprimjenom, i to konsenzusom od $\geq 75\%$ članova panela. Troškovi liječenja nisu uzeti u obzir. U vezi s OA zglobova šaka ove smjernice navode zaštitu zglobova, primjenu termalnih fizikalno-terapijskih modaliteta i udlage/ortoze kod OA trapezo-metakaralnog zgloba. Farmakološko liječenje uključuje uvjetnu preporuku za topičku primjenu kapsaicina ili NSAR, kao i za peroralnu primjenu NSAR i tramadola, s preferencijom za topičkom primjenom u osoba starijih od 75 godina. Za razliku od prethodnih EULAR-ovih smjernica iz 2007. za OA šaka, nove ACR smjernice uvjetno ne preporučuju intraartikularnu instilaciju glukokortikoida, kao ni intraartikularnu primjenu hijaluronana kao ni primjenu jakih opioida. Za OA koljena preporučuje se primjena vježbi i savjeti u slučaju prekomjerne tjelesne težine

– uvjetne su preporuke za samoliječenje sa psihološkim intervencijama ili bez njih – primjena termalnih fizikalno-terapijskih modaliteta, programa manualne terapije u kombinaciji s nadgledanim vježbama, primjena tai chi-ja i pomagala pri hodu, dok se za određene bolesnike uvjetno preporučuju medijalizacija patele s pomoću samoljepljive trake, ulošci za obuču s medijalnim klinastim povišenjem ili lateralno klinasto povišenje, te subtalarno pričvršćeni ulošci za obuču. Za lijekove se uvjetno preporučuju paracetamol, peroralni ili topički NSAR, tramadol i intraartikularna primjena injekcija glukokortikoida. Nutricijski suplementi (glukozamin, kondroitin) i topički primijenjen kapsaicin uvjetno se ne preporučuju. Za bolesnike starije od 75 godina uvjetno se preporučuju topički NSAR pred peroralnim oblikom, kao i tramadol, duloksetin ili intraartikularno primijenjeni hijaluronan. Za pozitivnu anamnezu krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta preporučuju se COX-2 selektivni NSAR ili neselektivni NSAR uz inhibitore protonске crpke (skr. IPC), a u onih u kojih se krvarenje dogodilo u posljednjih godinu dana kombinacija COX-2 selektivnog inhibitora i IPC-a. Za bilo kojeg bolesnika koji dulje uzima NSAR zbog OA potrebno je razmotriti primjenu IPC-a. U bolesnika koji uzimaju kardioprotektivnu nisku dozu acetilsalicilne kiseline preporučuje se neselektivni NSAR s IPC-om, dok se ne bi trebali uzimati COX-2 selektivni inhibitori. U bolesnika u kojih prethodno navedene metode liječenja nisu dostatno uspješne, a imaju kontraindikaciju ili se ne žele podvrgnuti kirurškom zahvatu potpune aloartoplastike preporučuju se jaki opioidi, a uvjetno duloksetin. Za te se bolesnike uvjetno preporučuju i tradicionalna kineska akupunktura i transkutana električna živčana stimulacija (engl. skr. TENS). Slično kao i za simptomatski OA koljena, i za onaj kuka preporučuju se vježbe i savjeti za bolesnike s prekomjernom tjelesnom težinom, te uvjetno i druge preporuke za ostale nefarmakološke metode kao za OA koljena. Slične su preporuke i za farmakološko liječenje, osim što zbog nedostatka dokaza nisu dane nikakve preporuke u vezi s intraartikularnom primjenom hijaluronana, duloksetina ili topičkom primjenom NSAR. Zbog nedostatka dokaza nije raspravljano o primjeni akupunkture i TENS-a u bolesnika s OA kuka. Sukladno metodologiji koju su prihvatili u smjernicama ACR-a nema nijedne snažne preporuke za bilo koju farmakološku intervenciju u bolesnika s OA koljena, s iznimkom peroralnih NSAR u bolesnika koji nisu imali zadovoljavajući odgovor u primjeni paracetamola i nemaju kontraindikaciju za primjenu NSAR.

Europske preporuke za nefarmakološko osnovno liječenje osteoartritisa kuka i koljena

Radna skupina Europske lige protiv reumatizma (engl. skr. EULAR) 2013. je objavila smjernice za nefarmakološko osnovno liječenje OA kuka i koljena (13). Riječ je o smjernicama koje su temeljene na dokazima i mišljenju višedisciplinarnе skupine stručnjaka, uz pregled literature i pet ciklusa Delphijeva procesa. Pojedini elementi smjernica su stupnjevani glede dokaza u kategorijama I – IV, a glede suglasja stručnjaka na ljestvici 0 – 10. Doneseno je jedanaest preporuka osnovnoga nefarmakološkog liječenja uzimajući u obzir devet područja: ocjenu, opći pristup, informiranje i edukaciju pacijenata, promjene životnog stila, vježbanje, gubitak na tjelesnoj težini, tehnologije



Slika 1. Smjernice Međunarodnog društva za istraživanje osteoartritis (OARSI) za nekirurško liječenje osteoartritis koljena (prilagođeno prema referenci br. 9)

Figure 1 OARSI guidelines for non-surgical management of knee osteoarthritis (adapted from reference No. 9)

pomoći i prilagodbe, obuća i posao. Stupanj dokaza varirao je između Ia i III. Među preporukama stupanj suglasja se kretao između 8,0 i 9,1; najvišu ocjenu dobila je preporuka koja glasi: „Edukaciju o gubitku tjelesne težine treba uključiti u individualne strategije koje uspješno dovode do smanjenja tjelesne težine i njezinog održavanja...“, a najniži stupanj dobila je preporuka u kojoj se iznosi sljedeće: „Kad se preporučuju promjene životnog stila, osobe s OA kuka i koljena trebaju dobiti individualno osmišljen program, uključivo i kratkoročne i dugoročne ciljeve, intervencije ili akcijske planove, te redovitu evaluaciju i praćenje s mogućnošću prilagodbe programa“.

Predložena agenda istraživanja odnosi se na potrebu većeg broja istraživanja o nefarmakološkim intervencijama za OA kuka, moderatorima optimizacije individualiziranog liječenja, zdravog stila života s ekonomskom evaluacijom i dugotrajnim praćenjem te prevencijom i smanjenjem nesposobnosti za posao. Predložene edukacijske aktivnosti uključuju odgovarajuće vještine za podučavanje, pokretanje i utvrđivanje promjena životnog stila, a odnose se ne samo na pružatelje skrbi već i na osobe s OA i na opću javnost.

Smjernice Američke akademije ortopedskih kirurga za liječenje bolesnika s osteoartritisom koljena

Američka akademija ortopedskih kirurga (American Academy of Orthopaedic Surgeons, skr. AAOS) 2013. je objavila nove smjernice za kliničku praksu za bolesnike s OA koljena (14). Ove smjernice snažno podupiru smanjenje

tjelesne težine u osoba s indeksom tjelesne mase većom od 25 kg/m², kao i provođenje niskointenzivnih aerobnih vježbi. Preporučena je primjena NSAR i tramadola te intraartikularna primjena glukokortikoida, a maksimalna doza paracetamola smanjena je s 4000 mg na 3000 mg na dan, uz opasku da to ne znači preporuku za uzimanje ili neuzimanje paracetamola, jakih opioida ili naljepaka protiv bolova jer su dokazi njihove učinkovitosti inkonzistentni. Nije razmatrana kombinacija paracetamola i tramadola. Najvažnija promjena prema prethodnim smjernicama je snažna preporuka protiv intraartikularne instilacije hijaluronske kiseline za simptomatski OA koljena. Ove smjernice snažno preporučuju neprimjenu akupunkturu, glukozamina i kondroitin sulfata i artroskopiju s lavažom za primarni OA koljena. Objašnjenje autora u vezi s negativnim mišljenjem o viskosuplementaciji jest da jedna metaanaliza četrnaest studija nije pokazala minimalan klinički važan učinak. U komentaru svojih smjernica autori su naveli kako bi mogla postojati podskupina bolesnika na koje bi intraartikularno primijenjeni hijaluronani mogli povoljno utjecati, ali da prethodni pozitivno intonirani sistematski pregledi nisu uzeli u obzir pristranost u objavljivanju, heterogenost među studijama i kliničko značenje rezultata. Objava smjernica izazvala je reakcije stručne javnosti, ponajprije zagovaratelja primjene derivata hijaluronske kiseline, koji su, između ostalog, autorima smjernica zamjerali striktno držanje kriterija minimalno klinički znatnog poboljšanja, koje je osmišljeno kao pomoćni instrument, a ne kao mjerilo za ocjenu u odlučivanju (15).

Smjernice Međunarodnog društva za istraživanje osteoartritisa (OARSI) za nekirurško liječenje osteoartritisa koljena

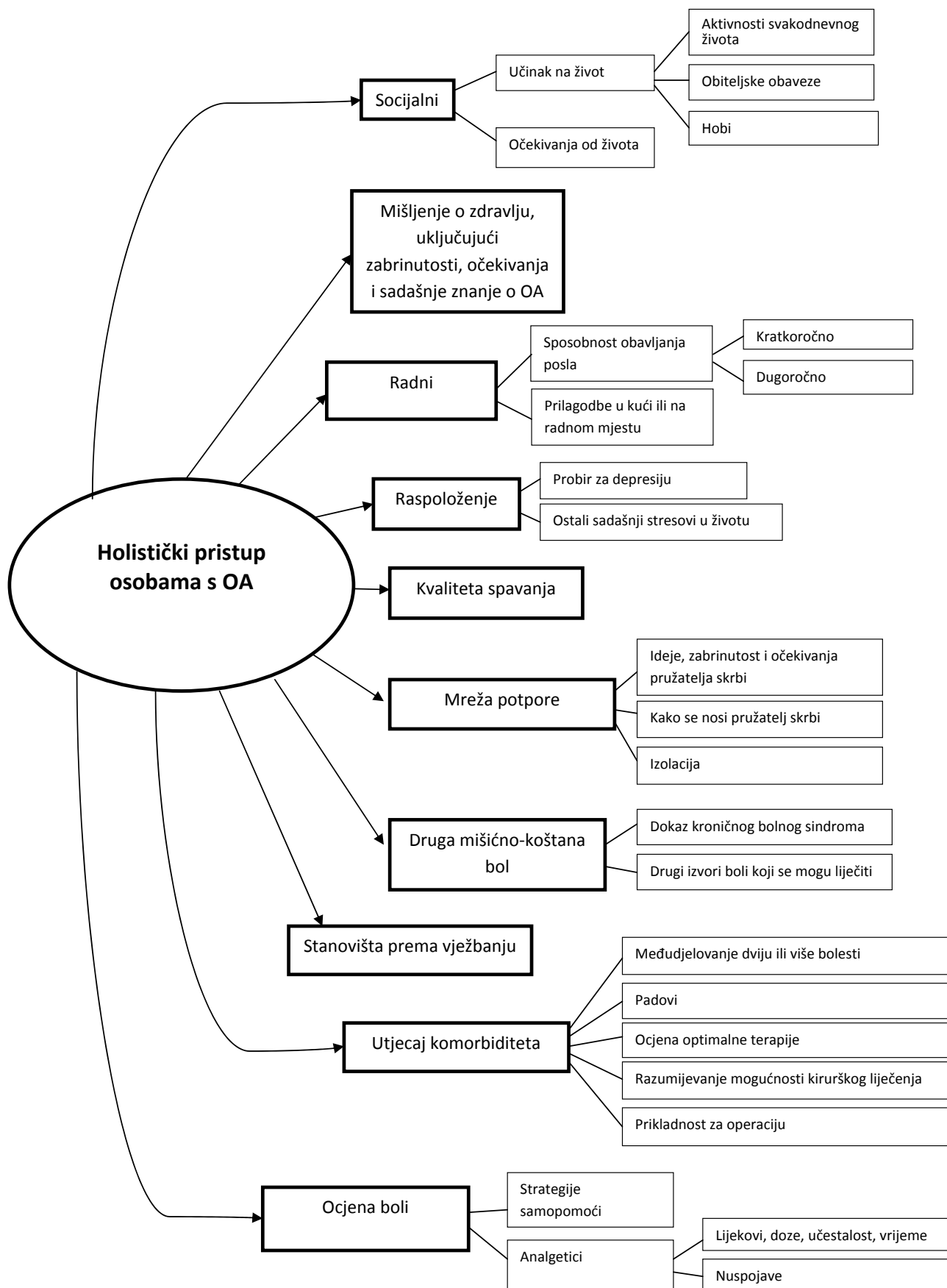
Međunarodno društvo za istraživanje osteoartritisa (engl. Osteoarthritis Research Society International, skr. OARSI) ugledno je stručno društvo koje ima iskustvo u detaljnoj analizi o dokazima učinkovitosti pojedinih metoda liječenja, a u posljednjoj verziji preporuka (prethodne su objavljene 2008. i 2010.) objavljenoj 2014., ovaj put samo za OA koljena, odabrali su „minimalistički“ pristup u kojem su dokazi o učinkovitosti prikazani ukratko i katkad nepotpuno (9). Predložene intervencije su nabrojene abecedno, a preporuka je za pojedinu od njih stupnjavana kao a) primjereno, b) nesigurno i c) neprimjereno (Slika 1). K tomu je dan odnos rizika i dobrobiti na ljestvici od 1 do 10. Bolesnici su podijeljeni po kategorijama s obzirom na to je li bolešću zahvaćeno samo koljeno ili i drugi zglobovi, te imaju li ili nemaju komorbiditete, s tim da su oni s komorbiditetima dodatno podijeljeni na bolesnike s umjerenim i visokim rizikom. Većina metoda liječenja dobila je preporuku „nesigurno“, a mali broj preporuku „primjereno“. Za sve bolesnike s OA koljena kao primjerene preporučene su sljedeće metode: biomehaničke intervencije, intraartikularna primjena glukokortikoida, vježbe (na suhom i u vodi), samopomoć i edukacija, trening jačanja i optimizacija tjelesne težine. Za specifične kliničke podtipove primjereni su: paracetamol, balneoterapija, kapsaicin, primjena pomagala za podupiranje pri hodaњу (štap), duloksetin, peroralni NSAR (neselektivni i COX-2 selektivni) i topički NSAR. Za većinu bolesnika s OA koljena, dakle za one starije dobi, s komorbiditetima preporučeni su kao „primjereni“ samo topički NSAR i intraartikularno primijenjeni glukokortikoidi, uz moguću primjenu biomehaničkih intervencija i pomagala za podupiranje pri hodaњу (štap). Liječenja nesigurne primjerenosti za specifične kliničke podtipove definirana su za: akupunkturu, nesaponificirane preparate soje/avokada, glukozamin, kondroitin, diacerein, primjenu štaka, intraartikularnu primjenu hijaluronske kiseline, jake opioide (transdermalne i peroralne), divlji šipak (šipurak), TENS i ultrazvuk. Terapije za koje je izglasano da nisu primjerene su rizedronat i elektroterapija (neuromuskularna električna stimulacija). O nekim terapijskim modalitetima se zbog nedostatka dokaza nije raspravljalo, npr. injekcijama plazme bogate trombocitima, manualnoj terapiji, patelarnom „tapingu“ i psihosocijalnim intervencijama.

NICE smjernice Ujedinjenoga Kraljevstva za skrb i liječenje odraslih bolesnika s osteoartritisom

Nacionalni institut za izvrsnost zdravstva i skrbi Ujedinjenoga Kraljevstva Velike Britanije i Sjeverne Irske (engl. National Institute for Health and Care Excellence, skr. NICE) među najuglednijim je svjetskim organizacijama koja donosi nacionalne smjernice radi poboljšanja zdravstvene i socijalne skrbi. NICE smjernice za skrb i liječenje odraslih bolesnika s osteoartritisom iz 2014. nova su verzija smjernica iz 2008., a jedine su smjernice za liječenje OA, za koje je postojala intencija algoritamskog pristupa. NICE smjernice, koje inače slijede najbolja načela u metodološkom smislu, nastoje biti sveobuhvatne, a uz kliničke ishode bave se i odnosom troškova i učinkovitosti (11). Temeljene su na snazi dokaza, a u obzir uzimaju korisnosti i štete terapije. U NICE smjernicama je osteoartritis definiran kao bolest koja se klinički dijagnosticira

u osoba iznad 45. godine koje osjećaju bol u zglobu potaknutu fizičkom aktivnošću te nemaju jutarnju zaočćenost ili ona traje kraće od trideset minuta. Naravno, u obzir treba uzeti druge moguće uzroke. Nova verzija NICE smjernica bila je usmjerena na nove dokaze u vezi s primjenom paracetamola, etorikoksiba i fiksne kombinacije NSAR i gastroprotektivnog lijeka, uz napomenu da isto mora biti uklopljeno u sveukupne smjernice o liječenju OA. U smjernicama se naglašava holistički pristup ocjeni i liječenju osteoartritisa (Slika 2).

Za većinu domena postoji nekoliko specifičnih elemenata ocjene, a svi oni se ne ocjenjuju u svakog bolesnika, dok za neke bolesnike trebati uzeti u obzir i dodatne domene. Između ostalog ističe se da je važno s bolesnikom usuglasiti plan liječenja, uzeti u obzir komorbiditete, raspraviti odnos dobrobiti i potencijalnih rizika. Osnovno (sržno) liječenje za sve osobe s OA uključuje pristup odgovarajućim informacijama, savjetovanje o aktivnostima i vježbama te intervencije u smislu postizanja optimalne tjelesne težine. Potrebno je osigurati odgovarajuću usmjerenost prema promjenama stila života, kao što su vježbanje, smanjenje tjelesne težine, primjena odgovarajuće obuće i načina hodaња. Programi samopomoći, individualni ili skupni, trebaju imati naglasak na preporučenim osnovnim metodama liječenja, napose vježbanju. Primjena lokalne topline ili hladnoće trebaju se smatrati dodatkom osnovnom liječenju. Nefarmakološko liječenje odnosi se na vježbanje, kao sržnu intervenciju, koje uključuje lokalno jačanje mišića i opće aerobne vježbe, a treba ga provoditi bez obzira na dob, komorbiditete, jačinu boli ili nesposobnost. Manipulacije i istezanje trebaju se uzeti u obzir i smatraju se dodatkom osnovnom liječenju, posebno za OA kuka. Smanjenje tjelesne težine u osoba prekomjerne tjelesne težine i u pretilih osoba dio je osnovnog liječenja. Elektroterapiju TENS navodi kao metodu koju treba razmotriti kao dodatak osnovnom liječenju. Ne preporučuje se ponuditi bolesnicima preparate glukozamina i kondroitina, a isti je stav i u vezi s akupunkturom. Preporučuje se ponuditi savjete o pomagalima za osobe s OA zglobova nogu, kao što je odgovarajuća obuća, i to je dio osnovnog liječenja, a za one koji imaju biomehaničku zglobnu bol ili nestabilnost treba razmotriti primjenu ortoza / globalne potpore / uložaka za obuću kao dodatnu terapiju. Također treba razmotriti primjenu pomagala (npr. štap ili dodatka za rukovanje slavinom) kao dodatnu terapiju osnovnom liječenju za osobe s OA koje imaju specifične probleme u aktivnostima svakodnevnog života. Te osobe mogu zatražiti savjet drugih stručnjaka, npr. radnog terapeuta. Od invazivnog liječenja ne preporučuje se artroskopija ili tzv. debridement, osim u pacijenata s jasnom anamnezom mehaničkog „zaključavanja“. Za primjenu farmakološkog liječenja naglašeni su noviji podaci o smanjenoj učinkovitosti paracetamola u usporedbi s onim što se smatralo prije i ta se informacija treba uzeti u obzir u kliničkoj praksi pri njegovom propisivanju sve dok se ne provede sveobuhvatan pregled o dokazima farmakološkog liječenja u OA. Ipak, paracetamol se treba razmotriti kao prvi dodatak osnovnom liječenju, a navodi se da može postojati potreba za njegovim redovitim uzimanjem. Paracetamol i/ili topički pripravci NSAR trebali bi se razmotriti prije peroralne primjene neselektivnih NSAR, COX-2 inhibitora ili opioida. U slučaju nedovoljnog učinka paracetamola i topičkih NSAR treba razmotriti dodavanje opioida, s tim da se mora voditi računa o odnosu rizika i



Slika 2. Holistički pristup ocjene osobe s osteoartritisom (OA) prema NICE smjernicama (prilagođeno prema referenci br. 11)

Figure 2 Holistic assessment of a person with osteoarthritis (OA) according to NICE guidelines (adapted from reference No. 11)

dobrobiti, a posebno u starijih osoba. Topičko se liječenje NSAR treba razmotriti za OA koljena ili šaka, a topički kapsaicin kao dodatno liječenje osnovnom osteoartritisu koljena i šaka. Rubefacijente se ne preporučuje ponuditi bolesnicima s OA. U slučaju nedovoljne učinkovitosti paracetamola ili topičkih NSAR na bol treba razmotriti njihovu zamjenu, dodavanje NSAR/COX-2 inhibitora, i to u najnižoj učinkovitoj dozi. U primjeni neselektivnog NSAR ili COX-2 inhibitora treba propisati IPC, uz odabir onoga s najnižom cijenom. Svi peroralni NSAR/COX-2 inhibitori imaju slične učinke, ali se razlikuju u potencijalnim gastrointestinalnim, jetrenim ili kardioresnalcima nuspojavama. Zbog toga treba uzeti u obzir individualne razlike, npr. dob bolesnika, koje treba odgovarajuće procijeniti i pratiti. Ako osoba s OA treba uzimati nisku dozu acetilsalicilne kiseline, u slučaju nedostatne analgezije treba razmotriti primjenu nekoga drugog lijeka prije zamjene ili dodavanja neselektivnog NSAR ili COX-2 inhibitora (s IPC). Primjenu intraartikularnih injekcija glukokortikoida treba razmotriti kao dodatak osnovnom liječenju radi smanjenja bolova u osoba s OA, koje imaju umjerenu do jaku bol. Ne preporučuje se ponuditi bolesnicima intraartikularne injekcije hijaluronana u liječenju OA. Upućivanje na eventualni kirurški zahvat na zglobovima moguće nakon što su bolesniku ponuđene barem osnovne (nekirurške) metode liječenja. Bolesnika o tome treba informirati, kao i raspraviti o: dobrobitima i rizicima kirurškog zahvata i mogućim posljedicama u slučaju ne poduzimanja kirurškog zahvata, o oporavku i rehabilitaciji nakon kirurškog zahvata, o tome kakav će biti utjecaj endoproteze na bolesnikov život i kako je organiziran put skrbi u lokalnom području. Temelj za takvo upućivanje jest rasprava između bolesnika, liječnika koji ga upućuje i kirurga prije negoli uporaba upitnika /alata sa svrhom prioritizacije. Upućivanje bolesnika na kirurško liječenje treba razmotriti ako postoje zglobni simptomi (bol, zategnutost i smanjena funkcija) koji znatno utječu na kvalitetu života i refrakterni su na nekirurško liječenje. Upućivanje na eventualan kirurški zahvat treba učiniti prije negoli su nastupili produljeno i uznapredovalo smanjenje funkcije i snažna bol. Čimbenici specifični za bolesnika, kao što su dob, spol, pušenje, debljina i komorbiditeti, ne bi trebali biti prepreke za upućivanje bolesnika kirurgu. Praćenje i ocjena stanja bolesnika sa simptomatskim OA mora se dogovoriti u suradnji sa samim bolesnikom, a uključuje: praćenje simptoma i ocjenu učinka na njegove svakodnevne aktivnosti i kvalitetu života, praćenje dugoročnog tijeka bolesti, raspravu s bolesnikom o poznavanju svojega stanja, o zabrinutosti koje imaju, osobnim preferencijama i njihovoj dostupnosti zdravstvenih servisa, ocjeni učinkovitosti i podnošljivosti liječenja te podržavanju samoliječenja. Potrebno je razmotriti jedanput godišnje nešto od sljedećeg: neugodnu zglobnu bol, simptome na više od jednog zgloba, više od jedan komorbiditet i redovito uzimanje lijekova za OA. Ukazana je potreba za daljnjim istraživanjima liječenja vrlo starih osoba s OA, kombiniranog liječenja osteoartritisa, liječenja uobičajenih prezentacija OA s vrlo malo dokaza (npr. bol u više zglobova, OA stopala), biomehaničkih intervencija u liječenju OA te liječenja koja mijenjaju strukturu zgloba. Zaključno, osim osnovnih intervencija (edukacije, vježbi i gubitka na tjelesnoj težini) malo je terapijskih modaliteta s niskim, ako uopće ikakvim stupnjem prioriteta. Ograničenja NICE

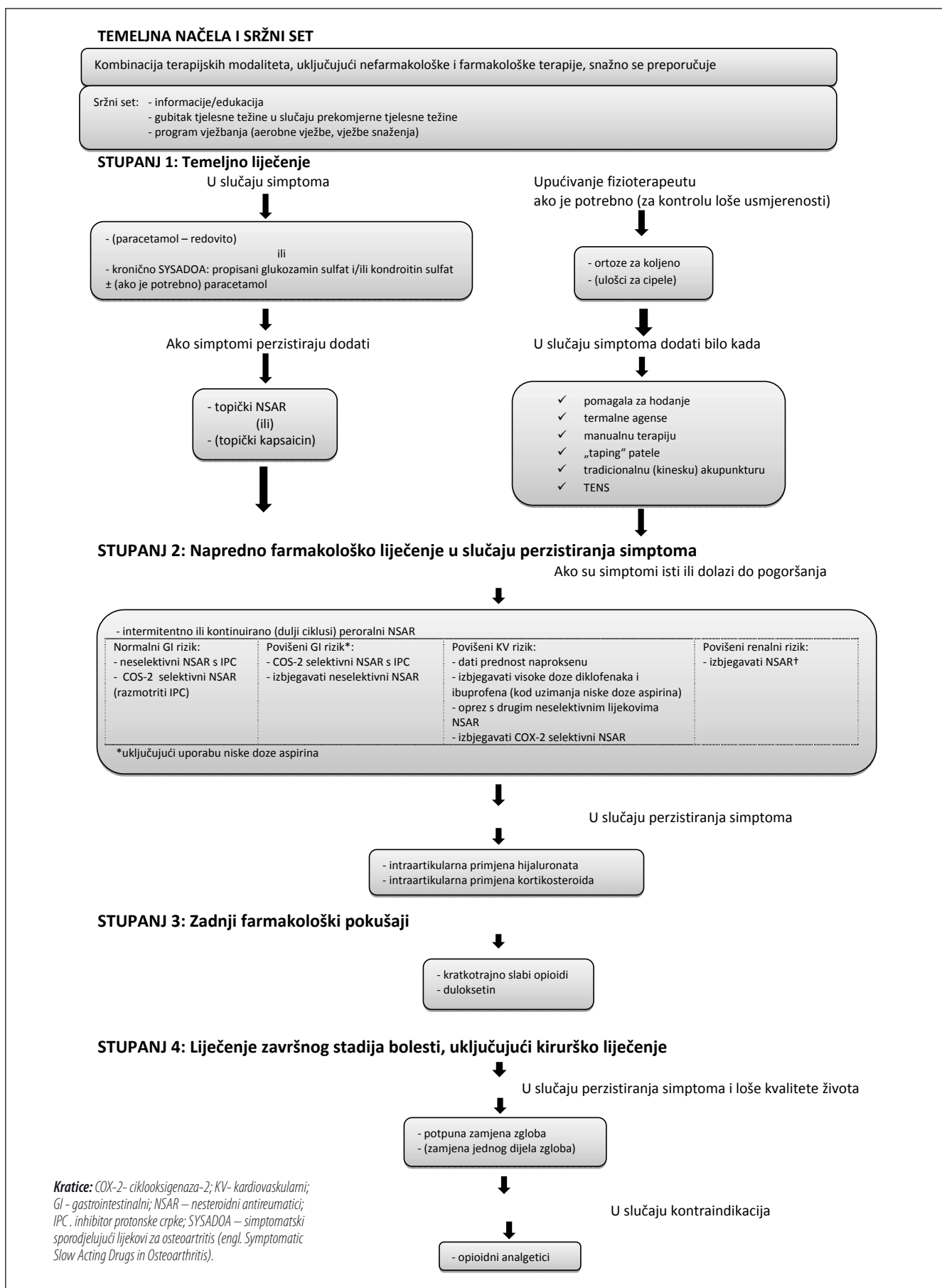
smjernica u njihovoj eventualnoj općoj primjeni je da nisu uzeti u obzir svi lijekovi, već samo oni registrirani u Ujedinjenom Kraljevstvu i oni koje je platilo zdravstveno osiguranje.

Preporuke (algoritam) za liječenje osteoartritisa koljena u Europi i međunarodne radne skupine Europskog društva za kliničke i ekonomske aspekte osteoporoze i osteoartritisa (ESCEO)

Radi sintetiziranja europskih preporuka i prilagodbe globalnih smjernica njihovoj većoj primjenjivosti Europsko društvo za kliničke i ekonomske aspekte osteoporoze i osteoartritisa (engl. skr. ESCEO) načinilo je preporuke u formi algoritma koji bi u kliničkoj praksi bio virtualno koristan u svim zemljama (16). Temeljna načela sastoje se u kombinaciji nefarmakoloških i farmakoloških oblika liječenja s osnovnim setom početnih mjera, poput informacija o edukaciji/pristupu, smanjenju tjelesne težine ako je prekomjerna i odgovarajućem programu vježbanja. Nakon toga razvijena su četiri višenačinska programa (slika 3).

Stupanj 1 sastoji se od temeljne terapije, nefarmakološke (upućivanje fizioterapeutu u smislu terapije ponovnog uspostavljanja pravnih funkcionalno-anatomskih odnosa i postupnog uvođenja ostalih fizioterapijskih intervencija) ili farmakološke. Farmakološka se sastoji od kontinuirane primjene simptomatskih sporodjelujućih lijekova (engl. *Symptomatic Slow-Acting Drugs*, skr. SYSA DOA), npr. glukozamin sulfata i/ili kondroitin sulfata, prema potrebi s paracetamolom, uz dodatak topičkih NSAR u bolesnika u kojih simptomi perzistiraju. Tu se primjenjuje i navedeni osnovni set mjera. Tijekom prvog stupnja postoji potreba za boljom karakterizacijom primjene paracetamola kao početne farmakološke intervencije s obzirom na ograničenu učinkovitost i neke nedavne zabrinutosti zbog nuspojava, pa radna skupina predlaže da paracetamol ostane lijek „izlaza“ (engl. *rescue*) tijekom osnovnog liječenja lijekovima iz skupine SYSA DOA, uz napomenu da ti lijekovi moraju biti specifično propisani lijekovi, odobreni u Europi i drugdje, i jedini su proizvodi koje radna skupina preporučuje na temelju snažnih kliničkih dokaza poput sigurnosti i moguće dodatne dobrobiti tijekom primjene u ranoj fazi bolesti (17,18). Topički NSAR se mogu primijeniti radi dodatne analgezije s obzirom na njihov kratkotrajni simptomatski učinak sličan onome oralnih NSAR i njihov dobar sistemski sigurnosni profil. Tijekom prvog stupnja potrebno je provoditi odgovarajuće nefarmakološko liječenje i dodavati ga povremeno tijekom provođenja kroz algoritam liječenja sukladno odgovoru bolesnika.

Stupanj 2 se sastoji od naprednoga farmakološkog liječenja bolesnika koji imaju perzistentne simptome, a u središtu takvog liječenja je peroralna primjena COX-2 selektivnih inhibitora. Izbor između selektivnih i neselektivnih NSAR se temelji na prisutnosti konkomitantnih čimbenika rizika, a intraartikularni glukokortikoidi ili hijaluronani su sljedeći korak ako smanjenje simptoma nije dovoljno. Unatoč nedovoljno jasnoj razlici u izravnoj usporedbi između peroralnih NSAR, SYSA DOA ili topičkih NSAR radna skupina vjeruje da bi peroralni NSAR mogli biti učinkovitiji u bolesnika s težim simptomima bolesti. Jednako tako pregledane su najvažnije nuspojave pa je zaključeno da peroralni NSAR ne bi trebali biti



Slika 3. Algoritam liječenja kod OA koljena prema preporukama Europskog društva za kliničke i ekonomske aspekte osteoporozе i osteoartrisa (ESCEO) (prilagođeno prema referenci br. 16)

Figure 3. Knee osteoarthritis treatment algorithm according to the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) (adapted from reference No. 16).

primijenjeni dugotrajno, već povremeno ili kontinuirano u duljim ciklusima liječenja. Nadalje, sigurnosni podaci doveli su do drukčijeg načela odabira COX-2 selektivnosti, ovisno o gastrointestinalnom, kardiovaskularnom, odnosno renalnom riziku. Hijaluronska kiselina i glukokortikoidi bili su istraživani u bolesnika u kojih nije bila učinkovita prethodna analgetska ili protuupalna terapija. Obje se vrste lijekova mogu razlikovati u jačini i trajanju učinka koji je jači, ali traje kraće kod intraartikularno primijenjenih glukokortikoida (nekoliko tjedana kod pojedinačne injekcije) u usporedbi s hijaluronanima čiji je učinak manje izražen (i kontroverzniji), ali traje do šest mjeseci (nakon 1 do 3 tjedna instilacije).

Stupanj 3 zadnji je farmakološki pokušaj prije kirurškog liječenja, a sastoji se od primjene slabih opioidnih analgetika i drugih centralno djelujućih analgetika kao što je duloksetin, čiji je djelomičan učinak pokazan u bolesnika koji nisu odgovorili na prethodno liječenje, a uz umjereni učinak treba uzeti u obzir nuspojave koje mogu dovesti do češćeg odustajanja od liječenja i znatnog morbiditeta. Krajnji, 4. stadij liječenja odnosi se na završnu fazu bolesti, što uključuje „klasične“ (jake) opioide kad je operacija kontraindicirana ili kirurško liječenje.

Predloženi algoritam liječenja temeljen je na dokazima, s tim da je glavno ograničenje nedostatak odgovarajućih kliničkih studija radi određivanja prioritizacije. Ipak, radna skupina ESCEO-a vjeruje da su dokazi iz standardnih studija dovoljni da bi se moglo predložiti određeno liječenje na pojedinom stupnju algoritma. Dakle, smjernice ESCEO-a prvi su pokušaj stvaranja smjernica na temelju kombinacija ili višenačinskog liječenja, a upravo je individualizirani i višenačinski terapijski pristup poželjan u smanjenju boli i poboljšanju funkcije u ovih bolesnika. Lijekovi koji nisu uključeni u algoritam su bisfosfonati zbog neučinkovitosti rizedronata u fazi III kliničke studij (unatoč pozitivnim promjenama nekih biljega) (19), kao ni mišićni relaksansi zbog nedostatka odgovarajućih kliničkih studija u OA.

Najnovije spoznaje

Među rezultatima radova koji su objavljeni nakon navedenih smjernica, koji bi mogli utjecati na konačnu odluku o načinima liječenja bolesnika s OA, vrijedno je istaknuti nekoliko nefarmakoloških i farmakoloških studija.

U dugotrajnom praćenju randomiziranoga kontroliranog istraživanja o kombinaciji vježbi i edukacije u odnosu na samu edukaciju u bolesnika s OA kuka Svege i suradnici utvrdili su da u kumulativnom razdoblju od šest godina kombinirana terapija može smanjiti potrebu za ugradnjom potpune endoproteze kuka za 44 % (20). Callaghan i suradnici su na uzorku od 126 bolesnika u dobi od 40 do 75 godina koji su imali OA patelofemoralnog zgloba istražili učinak koljenske ortoze primijenjene tijekom šest tjedana i ustanovili smanjenje boli, ali i smanjenje edema kosti vidljivo na magnetskoj rezonanciji (21). Dva je vrijedna rada potrebno posebno izdvojiti u vezi s učincima nefarmakoloških mjera kod OA šaka. U randomiziranom kontroliranom istraživanju Henninga i suradnika autori su usporedili kombinaciju terapijskih vježbi i edukacije u odnosu na samu edukaciju te su našli znatno veće poboljšanje u kombiniranoj skupini glede performansa aktivnosti, snage stiska šake, boli i umora (22). U drugom su randomiziranom istraživanju Dziedzic i

suradnici bolesnike s OA šaka podijelili u četiri skupine: 1. letak i savjet, 2. provođenje zaštite zglobova, 3. vježbe za šaku i 4. zaštita zglobova i vježbe za šake. Rezultati su pokazali da je zaštita zglobova učinkovita intervencija u srednjoročnom praćenju (tri i šest mjeseci) (23). U najnovijem sistematskom pregledu i (18 istraživanja) metaanalizi (14 istraživanja) pokazano je da TENS u bolesnika s OA koljena znatno smanjuje bol u odnosu na placebo, dok nije bilo razlike u funkciji (mjereno WOMAC upitnikom), kao ni u stopi odustajanja od terapije zbog bilo kojeg uzroka (24).

Jedno od najkontroverznijih područja u liječenju OA je primjena gukozamin i kondroitina. U posljednje dvije godine objavljene su tri veće studije u kojima je proučavan njihov utjecaj. Martel-Pelletier i suradnici proučavali su strukturne promjene (radiološki mjereno gubitkom širine zglobnog prostora) i volumen hrskavice (mjereno MR) na uzorku od šest stotina bolesnika s OA koljena, koji su dvadeset četiri mjeseca uzimali konvencionalne lijekove, glukozamin/kondroitin sulfat ili oboje (25). Bez obzira na uzimanje ili neuzimanje analgetika/NSAR bolesnici koji su uzimali glukozamin/kondroitin imali su manje izraženo smanjenje volumena hrskavice u medijalnom dijelu koljena, mjereno kvantitativnom magnetskom rezonancijom, što je bilo izraženije u skupini s manjim suženjem zglobnog prostora, dakle u onih s umjerenom teškom bolešću.

Hochberg i suradnici su u multicentričnoj dvostruko slijepoj studiji usporedili učinkovitost i sigurnost kombinacije kondroitin sulfata (engl. skr. CS), 400 mg i glukozamin hidroklorida (engl. skr. GH), 500 mg tri puta na dan u odnosu na celekoksib (200 mg) jedan put na dan u bolesnika s OA koljena i srednjom do jakom boli (26). Bolesnici su mogli uzimati paracetamol kao „izlazni“ lijek, ali ne 24 sata prije evaluacije. Na uzorku od 606 bolesnika je nakon šest mjeseci liječenja nađena usporediva učinkovitost kombinacije CS+GH s celekoksibom u smanjenju boli, zakočenosti, funkcionalnih ograničenja i otekline/izljeva u zglob. Najnovija subanaliza te studije prezentirana na OARS kongresu 2015. upućuje na to da je kombinacija kondroitin sulfata i glukozamin hidroklorida učinkovitija u smanjenju biomarkera Coll2-, peptidnog sastojka kolagena tipa II, u odnosu na celekoksib, napose u bolesnika s uznapredovalim stupnjem bolesti (stupanj III prema Kellgren-Lawrenceu), u bolesnika sa sinovitisom, koji uključuje barem jedan zadebljani zglob ili događaj zglobnog izljeva, u bolesnika koji imaju dobar odgovor prema OMERACT-OARSI kriterijima ili u bolesnika koji imaju niži stupanj boli na WOMAC ljestvici (27). Ipak, mora se imati na umu da je riječ o studiji koja nije bila dvostruko slijepa i da je korišten glukozamin hidroklorid za koji ni u jednoj studiji nije pokazan pozitivan učinak za razliku od sulfatne soli. Treća studija o glukozaminu i kondroitinu je ona Fransena i suradnika koji su u dvostruko-slijepom randomiziranom istraživanju 605 bolesnika s uglavnom početnim OA koljena usporedili učinak pripravaka glukozamina (1500 mg/dan) i/ili kondroitina (800 mg/dan) u odnosu na placebo na suženje zglobnog prostora (28). Nakon dvije godine praćenja i usklađenja u odnosu na ostale čimbenike bolesnici koji su uzimali kombinaciju glukozamina i kondroitina imali su znatno manje izraženo suženje širine zglobnog prostora u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo. U svim je skupinama nađeno

smanjenje boli koje na kraju istraživanja nije bilo statistički važno, uz napomenu da su bolesnici mogli dodatno uzimati analgetike/NSAR. Jedna od glavnih poteškoća u usporedbi studija su njihovi različiti nacrti, različita čistoća primijenjenih preparata/lijekova i dr.

Nova metoda liječenja OA koja je zainteresirala stručnu javnost je autologno primijenjena plazma bogata trombocitima, kojom se potiče aktivnost različitih čimbenika rasta. Iako nije sasvim jasan mehanizam djelovanja ovog oblika liječenja, recentni sistematski pregled i metaanaliza pokazali su njezinu superiornost u odnosu na placebo (ograničeni dokazi) ili hijaluronane (umjereni dokazi), uz napomenu visokog rizika pristranosti studija (29). Nije jasno koliko se često trebaju primjenjivati ove injekcije,

ali dosadašnja iskustva govore o razmacima između šest i dvanaest mjeseci.

Zaključno, OA je multifaktorijalna bolest koja uključuje biokemijske, metaboličke, endokrinološke i upalne čimbenike koji mogu biti modificirani s dobi, spolom, naslijeđnim čimbenicima i biheviorijalnim utjecajima (30,31). Liječenje osteoartritisa mora biti višenačinsko i interdisciplinarno, a novija istraživanja upućuju na mogućnost personalizirane terapije (32). Liječenje ove prevalentne bolesti u svakodnevnom radu mora se provoditi ponajprije na medicinskim dokazima, pri čemu nam mogu pomoći biti smjernice i preporuke, a u slučaju nedostatnih dokaza mišljenje stručnjaka, odnosno iskustava kliničke prakse.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

Literatura

- Grazio S. Osteoarthritis – epidemiologija, ekonomski aspekti i kvaliteta života. *Reumatizam*. 2005;52:21-9.
- 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.
- Grazio S, Čurković B, Vlák T i sur. Dijagnostika i konzervativno liječenje križobolje: pregled i smjernice Hrvatskog vertebralnog društva. *Acta Med Croat*. 2012;66:259-94.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC i sur. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22:363–88.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: National clinical guidelines for care and management in adults. London: Royal College of Physicians; 2008.
- National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults. Clinical guideline CG177; 2014.
- Grazio S, Čurković B, Babić-Naglić Đ i sur. Smjernice Hrvatskog reumatološkog društva za liječenje osteoartritisa kuka i koljena. *Reumatizam*. 2010;57(1):36-47.
- Fernandes L, Hagen KB, Johannes Bijlsma WJ i sur. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1125–35.
- Jevsevar DS, Brown GA, Jones DL i sur. The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee, 2nd edition. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95:1885-6.
- Bannuru RR, Vaysbrott EE, McIntyre LF. Did the American Academy of Orthopaedic Surgeons osteoarthritis guidelines miss the mark? *Arthroscopy*. 2014;30:86-9.
- Bruyère O, Cooper C, Pelletier Jean-Pierre 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.
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC i sur. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001;357:251–6.
- Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002;162:2113–23.
- Bingham CO 3rd, Buckland-Wright JC, Garner P i sur. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3494–507.
- Svege I, Nordsletten L, Fernandes L, Risberg MA. Exercise therapy may postpone total hip replacement surgery in patients with hip osteoarthritis: a long-term follow-up of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:164–69.
- 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;74:1164-70.
- Hennig T, Hæhre L, Tryving Hornburg V, Mowinckel P, Sauer Norli E, Kjekken I. Effect of home-based hand exercises in women with hand osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1501-8.

23. Dzedzic K, Nicholls E, Hill S i sur. Self-management approaches for osteoarthritis in the hand: a 2×2 factorial randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:108–18.
24. Chen LX, Zhou ZR, Li NY i sur. Transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with knee osteoarthritis: evidence from randomized controlled trials. *Clin J Pain* 2015 Mar 23. [Epub ahead of print].
25. 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;74:547-56.
26. 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.* 2015. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206792 [Epub ahead of print].
27. Henrotin Y, Arden N, Berenbaum F i sur. Combined chondroitin sulfate and glucosamine is more efficient than Celebrex in reducing serum levels of COL2-1, a cartilage degradation biomarker, in patients with severe oa: results from a randomized, double-blind, multicentric clinical trial. OARSI World Congress of Osteoarthritis, 30.04.-03.05.2015., Seattle, SAD, poster br. 107.
28. Fransen M, Agalotiis 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.
29. Laudy AB, Bakker EW, Rekers M, Moen MH. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports.* 2015;49:657-72.
30. D'Ambrosia RD. Epidemiology of osteoarthritis. *Orthopedics.* 2005;28(Suppl 2):s201-s205.
31. Kosor S, Grazio S. Patogenez osteoartritisa. *Med Jad.* 2013;43:33-45.
32. Grazio S. Pathways of pain and possibility of personalized therapy in osteoarthritis. *Fiz Rehabil Med.* 2012;24(Suppl 1):20-2.