

Osteoartritis kuka

Šoklić, Bruno

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:580967>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Bruno Šoklić

Osteoartritis kuka

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Porina Perića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Popis kratica

ACR - *American College of Rheumatology* (Američko reumatološko društvo)

COX - *Cyclooxygenase* (ciklooksigenaza)

ESCEO - *The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases* (Europsko društvo za kliničke i ekonomske aspekte osteoporoze, osteoartritisa i muskuloskeletnih bolesti)

ESR - *Erythrocyte Sedimentation Rate* (sedimentacija eritrocita)

EULAR - *The European League Against Rheumatism* (Europsko udruženje protiv reumatizma)

IPP – inhibitor protonske pumpe

NICE - *National Institute for Health and Clinical Excellence* (Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost)

NSAR – nesteroidni antireumatik

OA - osteoarthritis

RTG - rentgen

SAD - Sjedinjene Američke Države

TENS - *transcutaneous electrical nerve stimulation* (transkutana električna živčana stimulacija)

Sadržaj:

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod.....	1
4. Osteoartritis kuka.....	2
4.1. Epidemiologija.....	2
4.2. Patogeneza.....	4
4.3. Klinička slika.....	7
4.4. Dijagnostika.....	8
4.4.1. Dijagnostika u primarnoj medicini.....	10
4.4.2. Klasifikacija progresije bolesti.....	12
4.4.3. Diferencijalna dijagnoza.....	12
4.5. Liječenje.....	13
4.5.1. Konzervativno.....	14
4.5.2. Farmakološko.....	15
4.5.3. Kirurško.....	18
5. Zahvale.....	20
6. Literatura.....	21
7. Životopis.....	27

1. Sažetak

Naslov rada: Osteoartritis kuka

Ime i prezime autora: Bruno Šoklić

Tekst sažetka:

Ovaj diplomski rad obrađuje temu osteoartritisa kuka. Osteoartritis (OA) najčešća je zglobna bolest i najčešći uzrok kronične fizičke nesposobnosti osoba starije životne dobi. Budući da incidencija raste s dobi, a sve je veći udio starijih osoba za očekivati je da će doći do porasta prevalencije osteoartritisa. Uzrokom osteoartritisa smatra se oštećenje uzrokovano mehaničkim stresom zajedno sa smanjenom regeneracijom zglobova. Uzastopni stres na površini hrskavice povezan je sa staničnim i molekularnim promjenama koje su uključene u patogenetski mehanizam nastanka OA. Najčešći simptomi OA kuka su bol i smanjeni opseg pokreta. OA kuka najčešće postupno napreduje, a simptomi se često zanemaruju sve dok nisu zahvaćene aktivnosti svakodnevnog života. Osteoartritis kuka je klinička dijagnoza koju je često moguće dijagnosticirati samo prema kliničkoj slici, ali radiološki nalaz može biti koristan za potvrdu dijagnoze ili za praćenje bolesti. Liječenje bolesnika s osteoartritisom kuka možemo podijeliti na konzervativno, farmakološko i kirurško. U bolesnika s blagim OA bez izraženih simptoma, zadovoljavajući učinak može se postići redukcijom tjelesne mase, vježbanjem i paracetamolom. U uznapredovalom stadiju bolesti nužno je farmakološko liječenje jednim ili kombinacijom analgetika. Ukoliko konzervativnim liječenjem ne možemo postići odgovarajuću kontrolu simptoma, pristupa se kirurškom liječenju.

Ključne riječi: kuk, osteoartritis, starost, bol

2. Summary

Title: Hip Osteoarthritis

Author: Bruno Šoklić

Text summary:

This graduate thesis deals with the topic of hip osteoarthritis. Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease and a leading cause of disability among the elderly. Since the incidence of OA is increasing with age and the proportion of older people is constantly increasing, it is expected that the prevalence of OA will rise. The mechanical stress accompanied with decreased cartilage regeneration has been recognized as a cause of OA. Repetitive stress at the articular surface has been associated with cellular and molecular changes involved in the pathogenesis of OA. The main symptoms are pain and limited range of motion. Typically, osteoarthritis develops gradually. The symptoms are often ignored until they affect daily activities. Hip osteoarthritis is a clinical diagnosis which can be diagnosed just by physical examination but radiographic imaging is useful for confirmation or follow up. Treatment options can be divided into conservative, pharmacological and surgical. In patients with mild, asymptomatic OA, weight loss, exercise and paracetamol are effective. In cases of advanced OA pharmacological treatment with one or more analgetics is necessary. If conservative management is ineffective, joint replacement surgery may be recommended.

Keywords: hip, osteoarthritis, elderly, pain

3. Uvod

Osteoartritis (OA) je najčešća zglobna bolest i najčešći uzrok kronične fizičke nesposobnosti osoba starije životne dobi (1). Budući da prevalencija raste s dobi bolesnika, a sve je veći udio starijih osoba u ukupnom stanovništvu, za očekivati je da će doći do porasta prevalencije osteoartritisa. U Njemačkoj je 2013. godine 21 % ljudi bilo starije od 65 godina, a predviđa se da će do 2060. godine svaka treća osoba biti starija od 65 godina (2). OA može zahvatiti bilo koji zglob u tijelu. Iako je OA šake najčešći, najveću važnost imaju OA kuka i koljena (3) zbog izraženije kliničke slike, etioloških čimbenika na koje možemo utjecati i time prevenirati ili odgoditi bolest. Budući da ti isti rizični čimbenici uzrokuju kardiovaskularne incidente koji su jedan od najčešćih uzroka smrtnosti, preventivnim djelovanjem možemo smanjiti smrtnost i poboljšati kvalitetu života. Zbog učestalosti OA važnost pravilnog liječenja nije samo zbog pojedinca nego i zbog sustavnog opterećenja. U Francuskoj je 2010. godine procijenjeno da je direktni godišnji trošak liječenja OA iznosio 3 milijarde dolara (4). U cilju postizanja optimalnog rezultata, te s obzirom na visoke troškove liječenja jedan od prioriteta u sveukupnoj skrbi za bolesnike jest provođenje odgovarajućeg liječenja.

4. Osteoartritis kuka

Definicija

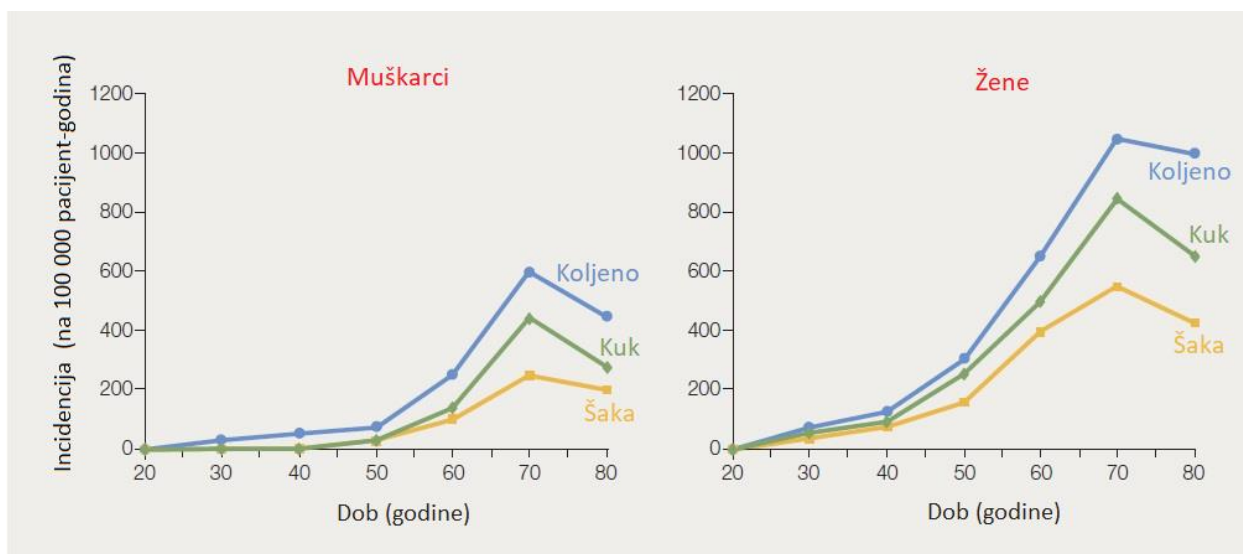
Osteoartritis, poznat još i pod nazivima osteoartroza ili samo artroza predstavlja kroničnu, progresivnu degenerativnu bolest zglobova kojoj je osnovni uzrok propadanje zglobne hrskavice.

4.1. Epidemiologija

Svjetska zdravstvena organizacija procijenjuje da 10 % muškaraca i 18 % žena starijih od 60 godina ima simptome OA; 80 % ih ima smanjen opseg pokreta, a 25 % nije u mogućnosti izvoditi većinu aktivnosti svakodnevnog života (5). Budući da prevalencija raste s dobi bolesnika, a sve je veći udio starijih osoba u ukupnom stanovništvu, za očekivati je da će doći do porasta prevalencije osteoartritisa. Svjetska zdravstvena organizacija predviđa da će do 2050. godine 130 milijuna ljudi bolovati od osteoartritisa, a 40 milijuna će biti teško onesposobljeno zbog posljedica osteoartritisa. Distribucija ovisi o geografskim i etničkim područjima te o socioekonomskom statusu.

Studije iz Kine koje koriste slične metode onima u Framinghamskoj studiji pokazale su da je OA 2-3 puta češći kod Kineza u usporedbi sa ljudima iz Framinghamske studije (6).

U Sjedinjenim Američkim Državama 2011. godine 964 000 bolesnika je hospitalizirano zbog OA, s učestalošću od 31 hospitalizacije na 10 000 stanovnika (7). S ukupnim troškom od 14.8 milijardi dolara godišnje (15 400 dolara po hospitalizaciji), OA kuka je bilo drugo najskuplje stanje u SAD-u (8,9).



Slika 1. Incidencija kliničkog osteoartritisa šake, koljena i kuka među učesnicima Fallon Health Plana, SAD. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum.* 1995;38(8):1134-41 (10).

U Njemačkoj je u osoba starijih od 60 godina sveukupno kod 595 754 bolesnika (srednja dob: 74.9 godina; 69.8 % žena) dijagnosticiran OA kuka ili koljena (21.8 %), s najvećom prevalencijom između 80 i 89 godina (31 %) i više među ženama u odnosu na muškarce (23.9 % nasprem 18.3 %). Prevalencija je u padu u odnosu na povećanje skrbi od 30.5 % kod bolesnika s niskom razinom do 18.7 % kod bolesnika s najvišom razinom skrbi (2).

U Njemačkoj je prevalencija za OA kuka iznosila 169 994 (6.2 %) dok je za SAD procijenjena prevalencija u općoj odrasloj populaciji 11 %.

Gledajući radiološki OA kuka je treći po učestalosti iza OA distalnog intrafalangealnog zgloba i koljena, ali budući da je prevalencija simptomatskog OA ruke iza OA koljena i kuka, OA kuka je nakon koljena najčešće mjesto prezentacije OA.

4.2. Patogeneza

Patogenetski mehanizam nastanka osteoartritis kuka isti je kao i kod svih ostalih OA. Razlika je vidljiva u značaju pojedinih etioloških čimbenika na nastanak bolesti.

Primarnim uzrokom osteoartritis smatra se oštećenje uzrokovano mehaničkim stresom zajedno sa smanjenom regeneracijom zglobova (11).

Čimbenike rizika koji dovode do patološkog mehaničkog stresa možemo podijeliti na lokalne i sustavne rizične čimbenike (12,13,14) s važnom napomenom da te dvije kategorije ne postoje zasebno. Lokalne rizične čimbenike možemo gledati kao uzrok OA, dok sustavni rizični čimbenici djeluju indirektno, pogodujući nastanku lokalnih patoloških promjena.

Etiološki čimbenici na razini cijelog sustava su:

- Otklon kostiju uzrokovan kongenitalnim ili patogenim uzročnicima:
 - Displazija kuka

Kod razvojne displazije kuka plitak i često krivo orijentiran acetabulum dovodi do smanjene kontaktne površine između femura i acetabuluma. To dovodi do anterosuperiornog prijenosa sila u zglobu kuka na rub acetabuluma. Kroz vrijeme te sile uzrokuju degeneraciju labruma acetabuluma u anterosuperiornom dijelu te degeneraciju hrskavice zbog zajedničkog odgovora na stres koji je opisan ranije. Na kraju dolazi do pogoršanja u cijelom zglobu i nastanka OA. U teškoj displaziji OA se može razviti ranije u životu, ali u blažim oblicima moguća je pojava puno kasnije.

- Sindrom sraza

Zbog abnormalnog rasta i razvoja dolazi do promjene oblika glave femura ili acetabuluma. Deformirane se kosti u zglobu prilikom pokreta sudaraju i stružu jedna o drugu. Posljedično, dolazi do oštećenja mekih tkiva koja okružuju zglob (labrum i zglobna hrskavica).

- Mehaničke ozljede

Budući da kuk i koljeno imaju veću kontaktnu površinu u zglobu od skočnoga zgloba, rijetko nailazimo na postraumatski OA koji je najčešći tip kod OA skočnoga zgloba.

- Povećana tjelesna masa

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 (15). Drugi mehanizam je putem povećanog lučenja proupalnih citokina koji 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 (16). Metabolički sindrom, uključujući hiperglikemiju, povezan je s promjenama u matriksu makromolekula hrskavice, pa je i šećerna bolest čimbenik rizika za razvoj OA-a (17).

- Gubitak snage u mišićima

Mišićna slabost jedan je od prvih i najčešćih znakova OA-a. Međutim, iako su mišićna slabost i atrofija karakterističan nalaz uz OA, još nije jasno da li oni prethode ili su uzrokovani OA-om.

- Profesionalne bolesti

Povećani rizik za razvoj OA kuka pronađen je kod fizičkih radnika, osoba koje puno hodaju na poslu ili se moraju uspinjati (po stepenicama ili po ljestvama) te osoba koje rade sagnuti.

- Genetika

Genetski faktor koji bi uzrokovao bolest nije pronađen, međutim mnogobrojne studije su pokazale da je povećana prevalencija OA kod srodnika, a pogotovo kod jednojajčanih blizanaca, a to nam ukazuje na nasljednu sklonost (18).

- Spol

Promjene u spolnim hormonima mogle bi imati ulogu u razvoju OA-a, budući da je prevalencija OA-a veća kod postmenopausalnih žena nego kod muškaraca iste dobi.

Patološke promjene u zglobu

Uzastopni stres na površinu hrskavice povezan je sa staničnim i molekularnim promjenama koje su uključene u patogenetski mehanizam nastanka OA. Neke od tih promjena su: smanjena ekspresija kolagena tip II i proteoglikana u hrskavici zgloba; pojačano opuštanje proupalnih medijatora i pojačana apoptoza stanica (12). Subhondralna kost i hrskavica funkcioniraju kao jedinstvena cjelina koja na promjenjeno biomehaničko djelovanje odgovara zajednički (19, 20, 21). Subhondralna kost se remodelira s povećanom brzinom, a to se manifestira s povišenom poroznošću i stanjenjem subhondralne i trabekularne kosti. Istovremeno, pojavljuju se mikropukotine unutar hrskavice koje prati povećana vaskularizacija i dvosmjerni protok važnih citokina i faktora rasta kroz osteohondralni spoj te na taj način hrskavicu i subhondralnu kost povezuju dodatno biomehanički uz njihovu mehaničku vezu (19, 20, 21). Točne signalne molekule koje su uključene u biomehaničku vezu između hrskavice i subhondralne kosti nisu još do kraja istražene. Hipoteza je da hrskavica pod stresom ispušta proupalne citokine i molekule koje stimuliraju osteoklaste te oni dosežu subhondralnu kost te utječu na remodeliranje subhondralne kosti. (19, 22) Na taj isti način, proupalne signalne molekule ispuštene iz osteoblasta u subhondralnoj kosti dosežu zglobnu hrskavicu i potiču razaranje hrskavice (19, 23). Sinovitis s limfocitnom infiltracijom je također identificiran u ranoj fazi OA (24), naglašavajući cijelozglobnu prirodu u patogenezi bolesti čak i u ranoj fazi. S vremenom nastaje i zadebljanje i skvrčavanje zglobne čahure koje uzrokuje kontrakturu zgloba. Daljnje istraživanje patogeneze ranog OA je važno zbog mogućnosti ranog otkrivanja i terapijskog djelovanja prije ekstenzivnih oštećenja unutar zgloba koje su rjeđe u toj fazi bolesti.

4.3. Klinička slika

Najčešći simptomi OA kuka su bol i smanjeni opseg pokreta. OA kuka najčešće postupno napreduje, a simptomi se često zanemaruju dok nisu zahvaćene aktivnosti svakodnevnog života.

- Bol u kuku, preponama, leđima ili bedrima

Lagana bol, ukočenost u preponama, stražnjici ili bedrima može biti znak OA kuka. Brojni bolesnici osjete bol sa lateralne ili stražnje strane kuka kada je kuk pod opterećenjem. Ta bol se može širiti duž prepone, a čak uzrokovati i bol u koljenu. Bol se najčešće pojavljuje ujutro prilikom ustajanja iz kreveta, a može se pojačati prilikom vježbanja ili nekih drugih intenzivnih tjelesnih aktivnosti. Kao što bol nije jednoznačno i proporcionalno povezana sa strukturnim promjenama (suženje zglobnog prostora, formiranje osteofita ili subhondralna skleroza), tako bol i strukturne promjene pokazuju različitu povezanost sa smanjenjem funkcije (mogućnost hodanja i izvođenja svakodnevnih životnih aktivnosti) (25). Bol se manifestira kao pečenje ili kao oštra ubodna bol.

- Smanjenje opsega pokreta

Zglob kuka je kuglasti i fiziološki omogućuje velik opseg pokreta. OA kuka može značajno utjecati na opseg pokreta, a primarno se očituje sa smanjenjem opsega abdukcije noge, ekstenzije te unutarnje rotacije. Dnevne aktivnosti koje uključuju saginjanje, kao što su oblačenje čarapa i cipela, ulaženje i izlaženje iz auta može biti otežano ili čak onemogućeno za neke ljude s OA-om.

- Kronična oteklina kuka

Suženje zglobnog prostora koje dovodi do povećanog trenja između kosti femura i zdjelične kosti može uzrokovati oteklinu koja dovodi do boli.

- Zvučni fenomeni

Škripanje i pucketanje se mogu pojaviti tijekom pokreta zbog trenja kosti o kost.

- Šepanje ili posrtanje

Bolesnicima s dijagnozom OA-a kuka hodanje može postati bolno pa često mogu podsvijesno šepati ili posrtati kako bi smanjili opterećenje na kuk, a time i bol (26).

4.4. Dijagnostika

Dijagnoza osteoartritis kuka postavlja se na temelju anamneze te fizikalnog pregleda.

- Razgovorom s bolesnikom doznat ćemo podatke o karakteristikama boli, jačini, vremenu pojave, lokalizaciji, karakteru boli.

- Fizikalni pregled uključuje inspekciju, palpaciju i funkcionalnu procjenu. Inspekcijom se proučava držanje, hod, prisutnost šepanja i deformacija zgloba (skraćanje noge). Palpacijom se procijenjuje prisutnost bolnosti, aktivnog upalnog procesa te tonus mišića. U funkcionalnom statusu posebnu pažnju treba posvetiti pregledu opsega pokreta (pasivnog i aktivnog), mišićne snage i izdržljivosti, te stabilnosti zgloba.

Američko reumatološko društvo postavilo je kriterije koji se najčešće koriste za dijagnozu OA kuka u kliničkoj praksi (tablica 1).

Tablica 1. Kriteriji Američkog reumatološkog društva za dijagnozu OA kuka. Prema: Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, i sur. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* (27).

klinički kriterij A	klinički kriterij B	klinički i radiološki kriterij
Bol u kuku	Bol u kuku	Bol u kuku
Unutarnja rotacija kuka <15°	Bol pri unutarnjoj rotaciji	Bilo koji od sljedećih:
ESR ≤45mm/h ili fleksija ≤115° ako je ESR nedostupan	Jutarnja ukočenost ≤60 min Preko 50 godina starosti	ESR <20 mm/h radiološki osteofiti/ suženje zglobnog prostora

Osteoartritis kuka je klinička dijagnoza koju je često moguće dijagnosticirati samo prema kliničkoj slici, ali radiološki nalaz može biti koristan za potvrdu dijagnoze ili za praćenje bolesti.

Na nativnoj rentgenskoj snimci to uključuje:

- Suženje zglobnog prostora
- Formiranje osteofita
- Sklerozu subhondralne kosti
- Ciste

Najčešći način za radiološko određivanje uznapredovalosti OA je Kellgren i Lawrencovo stupnjevanje, koje koristi skalu od 5 stupnjeva, od 0 do 4. Ocjena 2 ili više predstavlja radiološki OA (28). Viši stupnjevi predstavljaju povećano suženje zglobnog prostora, povećano nakupljanje osteofita i subhondralnu sklerozu. Simptomatska progresija bolesti može se još pratiti s prijavljenim napredovanjem bolesti od bolesnika kao što je Oxfordska ljestvica kuka. Postoji velika disproporcija između simptoma i radiološkog nalaza. Veliki broj bolesnika koji imaju radiološki izražen OA klinički su asimptomatski i isto tako puno njih s jako izraženim simptomima nema radiološki nalaz koji bi odgovarao kliničkoj slici (29). Uzimanje u obzir i radiološkog nalaza i kliničke slike je ključno u kliničkoj terapiji.

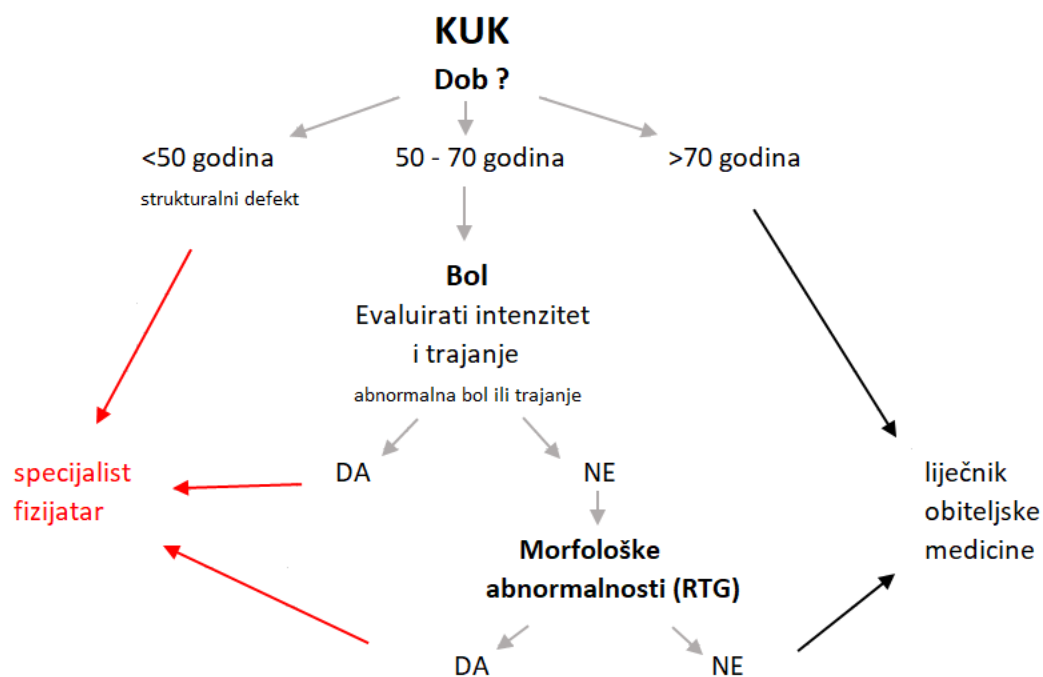


Slika 2. Kellgren Lawrencovo radiološko stupnjevanje uznapredovalosti OA. Slika A prikazuje 1. stupanj, slika B 2. stupanj, slika C 3. stupanj i slika D 4. stupanj OA. Prema: Fujii M, Nakashima Y, Noguchi Y, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, i sur. Effect of intra-articular lesions on the outcome of periacetabular osteotomy in patients with symptomatic hip dysplasia (30).

4.4.1. Dijagnostika u primarnoj medicini

Budući da se osobe s osteoartritisom najčešće prvo javljaju doktorima primarne medicine, koji često nemaju dovoljno iskustva za točno postavljanje dijagnoze što može dovesti do pogrešnog i zakašnjelog liječenja, Međunarodno reumatološko društvo (International rheumatologic Board – IRB) sačinjeno od 8 stručnjaka s 3 kontinenta donijelo je smjernice za dijagnozu osteoartritisa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (31).

Dijagnostički algoritam za osteoartritis kuka u primarnoj zdravstvenoj zaštiti prikazan je na slici broj 3.



Slika 3. Dijagnostički algoritam za OA kuka u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Prema: Martel-Pelletier J, Maheu E, Pelletier JP, Alekseeva L, Mkinsi O, Branco J, Monod P, i sur. A new decision tree for diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts (31).

Preliminarni dijagnostički kriteriji za osteoarthritis kuka su:

- bol u kuku
- radiološki vidljivo suženje zglobnog prostora i/ili osteofiti

Daljnji kriteriji uključuju dob, bol i morfološke abnormalnosti.

- dob - kod bolesnika ≤ 50 godina nužno je istražiti strukturalne defekte (displazija, labrum) te ukoliko postoje uputiti bolesnika specijalisti
 - kod bolesnika starijih od 70 godina, liječenje od strane liječnika obiteljske medicine
 - kod bolesnika u dobi između 50 i 70 godina nužno je provjeriti sljedeće dijagnostičke kriterije
- bol - za izrazito jaku i/ili dugu bol u zglobu, posumnjati na brzo destruktivni osteoarthritis ili na

subhondralnu mikrofrakturu kosti te hitno poslati specijalistu

- za bol umjerenog karaktera i trajanja provjeriti sljedeći kriterij

- morfološke abnormalnosti
 - ukoliko nisu radiološki vidljive, liječiti od strane liječnika obiteljske medicine
 - ukoliko su prisutne, uputiti bolesnika specijalisti

4.4.2. Klasifikacija progresije bolesti

Postoji više različitih metoda za procjenu progresije OA. The Western Ontario i McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) je dobro evaluirana metoda, koja kombinira 24 pitanja o boli, ukočenosti, i onesposobljenosti (5 pitanja o boli, 2 o ukočenosti, i 17 o funkciji). Odgovori su bodovani od 0 (najbolje) do 4 (najgore). Bodovi se zbrajaju, i konačni rezultat prikazuje se u postocima od 0% (najbolje) do 100% (najgore) (32). Riječ je o samoprimjenenom upitniku koji ima veliko značenje u praćenju progresije bolesti te procjeni učinkovitosti terapije.

4.4.3. Diferencijalna dijagnostika

- Trohanterni burzitis

Prezentira se lateralnom boli u kuku koja se širi duž lateralne strane noge. Uključen je i palpatorno bolan veliki trohanter.

- Tendinopatija gluteusa mediusa

Bol u lateralnom dijelu kuka uz palpatorno bolno hvatište mišića na velikom trohanteru.

- Lumboishijalgija

Bol u donjem dijelu leđa i u stražnjici koja se često širi duž stražnjeg dijela noge do ispod koljena.

Dijagnozu je moguće postaviti izvođenjem Lasegue-ovog testa..

- Avaskularna nekroza glave femura

U anamnezi najčešće postoje rizični faktori koji su doveli do avaskularne nekroze (npr. prekomjerno uzimanje steroida, arterijske bolesti), a radiološke promjene su drugačije od onih kod OA.

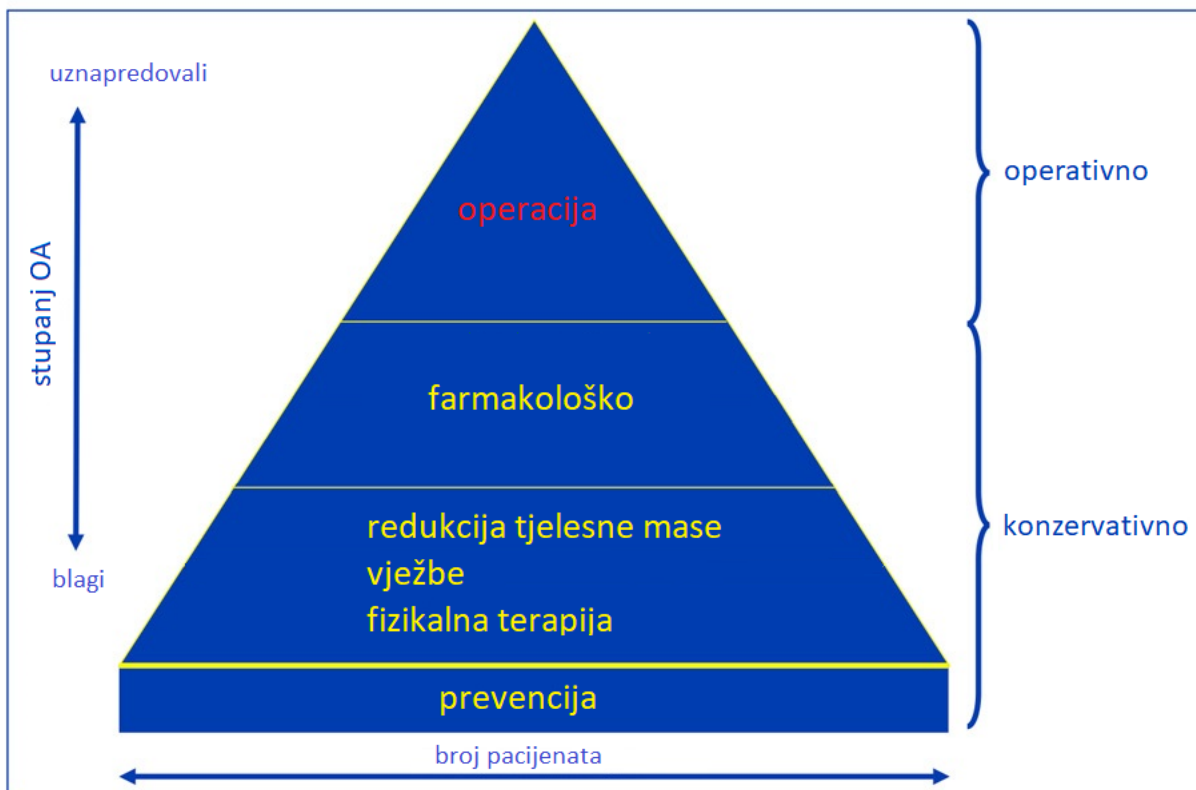
- Fraktura glave femura

Najčešće je u podlozi trauma ili teška osteoporozna. Bolesnici se zbog boli neće moći osloniti na bolesnu nogu, noga je skraćena i u vanjskoj rotaciji.

4.5. Liječenje

Liječenje bolesnika s osteoartritisom kuka možemo podijeliti na konzervativno, farmakološko i kirurško.

Algoritam liječenja prikazan je na slici broj 4.



Slika 4. Algoritam liječenja OA kuka prema radu Egloff, Hügle, Valderrabano. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis (33).

4.5.1. Konzervativno

- Redukcija tjelesne mase

Budući da je povišeni indeks tjelesne mase (engl. body mass index, skr. BMI) rizični čimbenik u nastanku i razvoju OA kuka, redukcijom tjelesne mase u osoba s prekomjernom tjelesnom težinom postižu se pozitivni rezultati. ACR smjernice snažno preporučuju redukciju tjelesne mase kod OA-a kuka (34). NICE smjernice smanjenje tjelesne mase uz vježbanje predstavljaju kao ključni dio nefarmakološkog liječenja osteoartritisa (35).

- Vježbe

U bolesnika s OA-om vježbe mogu smanjiti bol i onesposobljenost. Tri osnovne vrste vježbi koje se mogu primijeniti su: aerobne vježbe, vježbe snaženja i vježbe opsega pokreta.

Aerobne vježbe povećavaju aktivnost bolesnika, potiču njegovo zadovoljstvo te dovode do smanjenja prekomjerne tjelesne težine i metaboličkog sindroma. Preporuča se aerobni trening srednjeg intenziteta koji traje barem 30 minuta dnevno (za veći učinak i 60 minuta dnevno).

Vježbe opsega pokreta i vježbe snaženja povećavaju gibljivost zgloba i snagu mišića te djeluju na zglobnu propriocepciju i ravnotežu smanjujući rizik od pada. 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 (36). NICE smjernice uz vježbe snaženja preporučuju i vježbe istezanja (35). Preporučeno vježbanje za bolesnike s OA-om uključuje vježbe snaženja glavnih mišićnih grupa dva puta tjedno srednjeg do jakog intenziteta (60-80% maksimuma jednog ponavljanja) u seriji od 8-12 ponavljanja, 1-3 serije uz postupnu progresija intenziteta vježbi.

- Biomehanička intervencija

Iako je odgovarajuća obuća bitna za apsorpciju sila te stabilnost prilikom hodanja kod OA-a kuka nema dokaza da pojedina vrsta obuće ili uloška utječe na smanjenje boli i poboljšanje funkcije (37). Unatoč tome EULAR u svojim smjernicama preporučuje odgovarajuću obuću u bolesnika s OA-om kuka. Cipele ne smiju imati visoku petu, trebale bi imati uložak koji amortizira stres te podložak pod uzdužnim svodom stopala.

- Fizikalna terapija

Termoterapija

Lokalna primjena topline ili hladnoće preporučuje se kao adjuvantna terapija medicinskim vježbama u simptomatskom liječenju OA-a. Ovisno o metodi termoterapije postiže se različita dubina prodiranja toplinske procedure. Lokalna primjena topline indicirana je u kroničnom obliku OA-a, kod kronične boli i kontraktura zglobova. Površinsko djelovanje topline postiže se primjenom parafinskih obloga, a dubinsko primjenom terapijskog ultrazvuka ili kratkovalnom elektroterapijom. Lokalna primjena hladnoće indicirana je kad postoje simptomi akutne upale (npr. izražena oteklina, hipertermija). Površinsko djelovanje hladnoće postizemo kriomasazom zglobova, dok krioblozi imaju jače dubinsko djelovanje. Termoterapija se preporučuje u NICE smjernicama (35), ACR smjernice daju uvjetnu preporuku za edukaciju bolesnika u primjeni toplih ili hladnih procedura fizikalne terapije (34).

Transkutana električna živčana stimulacija (TENS)

TENS je jedna od najprimjenjivijih elektroanalgetskih metoda u OA-u (38). NICE smjernice preporučuju TENS (35), dok u ACR i ESCEO smjernicama TENS ima uvjetnu preporuku (34).

4.5.2. Farmakološko

Zadovoljavajuća kontrola boli je važna kako bi osigurali mobilnost i kvalitetu života. Od velike su pomoći WHO ljestvice za određivanje intenziteta boli. 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. Odabir lijeka najviše ovisi o jačini boli, prisustvu upale, komorbiditetima i učinkovitosti prethodno primijenjene terapije.

- 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. Paracetamol ima blagi pozitivan učinak na bol u bolesnika s OA-om (39). Primjena paracetamola kao monoterapija je podržana i u novijim smjernicama liječenja OA-a, a indicirana je u bolesnika s početnim OA-om, kad je bol prisutna povremeno, obično kod fizičkog opterećenja (34, 35). Nuspojave paracetamola u terapijskim dozama su općenito blage, a najčešće je to povišenje vrijednosti jetrenih enzima, čija klinička važnost nije poznata. Do nje dolazi prvenstveno kod bolesnika koji istovremeno konzumiraju veću količinu alkohola stoga je važno upozoriti bolesnike da izbjegavaju konzumaciju alkohola i da ne prekoračuju dnevnu dozu od 3 grama (40).

- 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, izraženom upalnom sastavnicom bolesti ili jakom boli (npr. stalnom boli, prisutnom i u mirovanju) preporuča se oralna primjena NSAR-ova. S obzirom na relativnu inhibiciju COX-1 i COX-2 NSAR-ove se može podijeliti na neselektivne i COX-2 selektivne NSAR-ove (koksibe). Neselektivni NSAR-ovi i koksibi u liječenju bolesnika s OA-om imaju veću učinkovitost u odnosu na placebo i paracetamol (41). NSAR-ovi u nižim dozama imaju analgetski učinak, a u višima i protuupalni učinak. Nije dokazano da je u liječenju OA-a kuka neki NSAR bolji od drugoga (42), dok bolesnicima neki NSAR-ovi bolje odgovaraju od drugih. Upravo zbog toga ako bolesnicima jedan NSAR nije dovoljno učinkovit, može se pokušati s drugim. Nije preporučena istodobna primjena dvaju ili više NSAR-ova budući da se ne postiže bolji učinak, dok raste rizik za nuspojave (43). NSAR se može primijeniti u kombinaciji s paracetamolom, ali zbog udruženog negativnog učinka na gastrointestinalni trakt doza paracetamola ne bi trebala prelaziti 2 grama/dan. Primjena neselektivnih NSAR-ova i koksiba ograničena je njihovom toksičnošću i tzv. efektom stopa kada se povišenjem doze

iznad one maksimalne ne postiže dodatni učinak, dok se značajno povisuje rizik za nuspojave. Zbog nuspojava povezanih sa sustavnom primjenom NSAR-ova ti se lijekovi primjenjuju u najnižoj učinkovitoj dozi u što kraćem trajanju. Kod bolesnika koji imaju potrebu kontinuirano uzimati NSAR-ove važno je procijeniti dobrobiti i rizike. Najčešće nuspojave NSAR-ova su gastrointestinalne i kardiovaskularne. Gastrointestinalni simptomi mogu biti širokog raspona, od dispepsije i osjećaja težine u truhu do ulkusa, krvarenja i perforacija. Incidencija gastrointestinalnih nuspojava, pogotovo onih težih, niža je kod primjene koksiba u odnosu na neselektivne NSAR-ove i slična je riziku kod primjene paracetamola (44, 45). Rizik za ozbiljne nuspojave povisuje se s dobi, visokom dozom lijeka, istovremenom primjenom drugih NSAR-ova (ali i drugih lijekova), prijašnjom ulkusnom bolesti te s trajanjem terapije (46). Neselektivni NSAR se može primijeniti zajedno s IPP-om (47). IPP-ovi imaju dobru podnošljivost, brzo dovode do smanjenja simptoma dispepsije i učinkoviti su u smanjenju ozbiljnih krvarenja iz gastrointestinalnog trakta. NSAR-ovi na kardiovaskularni sustav djeluju na način da moduliraju protrombinski sustav te povisuju krvni tlak. Time dovode do povišenog rizika od infarkta miokarda i cerebrovaskularnog infarkta. Izraženiji učinak imaju NSAR-ovi s jačim selektivnim učinkom na COX-2, pogotovo pri dugotrajnoj primjeni (48, 49). Primjena neselektivnih NSAR-ova nije preporučena kod bolesnika koji kontinuirano uzimaju peroralne antikoagulanse, npr. varfarin, budući da inhibiraju funkciju trombocita. Primjena neselektivnih NSAR-ova ili koksiba povisuje rizik od bubrežnog zatajenja, a pogotovo kod bolesnika kod kojih je već smanjena bubrežna funkcija (50).

• 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. Učinak opioida na bol u OA-u je umjereni do jaki, a na funkciju blagi do umjereni (51). Opioidi su se pokazali učinkovitima kod neuropatske boli koja dolazi do izražaja kod kontinuiranog bolnog podražaja, kao što je to kod dugotrajnog osteoartrisa (52). Glavni nedostatak opioida je nedostatak protuupalnog učinka, a relativno su česte nuspojave (mučnina, konstipacija, vrtoglavica i dr.). Slabi opioidi su učinkoviti u bolesnika s OA-om, a najčešće korišteni je tramadol. Tramadol se često primjenjuju u fiksnoj

kombinaciji s paracetamolom s ciljem postizanja sinergističkog učinka i manjeg rizika od nuspojava. Budući da jaki opioidi imaju visok rizik od nuspojava, uz neznajno bolji učinak od slabih opioida, njihova primjena nije u redovitoj upotrebi. Da bi se smanjio rizik od nuspojava i za slabe i za jake opioide liječenje se započinje nižom dozom lijeka, a potom se po potrebi doza povisuje. Lijekovi s postupnim otpuštanjem povisuju suradljivost bolesnika (53). Kombinacijom jakog opioida i njegovog antagonista, npr. oksikodona i naloksona, smanjuje se rizik za gastrointestinalne nuspojave.

Ostali analgetici

Jedan od lijekova koji nije primarno bio osmišljen u svrhu liječenja bolesnika sa zglobnom boli je duloksetin. Duloksetin je selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina koji je pokazao učinkovitost u liječenju OA-a. Primarno se koristi u liječenju boli zbog dijabetičke periferne polineuropatije, fibromialgije i kronične križobolje koji su često udruženi s OA. Prema ACR-ovim smjernicama u bolesnika u kojih druge terapijske opcije nisu dale zadovoljavajući rezultat, posebice kada je u bolesnika izražena neuropatska sastavnica boli, može se pokušati liječenje duloksetinom (34).

4.5.3. Kirurško

Kod bolesnika u kojih je bolest uznapredovala i konzervativnim liječenjem (nefarmakološkim i farmakološkim) se ne može postići odgovarajuća kontrola simptoma, odnosno kvaliteta života, pristupa se kirurškom liječenju.

Najbolja metoda kirurškog liječenja je ugradnja umjetnog zgloba (aloartroplastika). Ne postoje kriteriji prema kojima bi liječnici donijeli odluku u kojem trenutku je operacija najbolji izbor za bolesnika (54).

Kod svih kirurških zahvata, a pogotovo kod ugradnje totalne endoproteze važno je bolesnicima objasniti kratkoročne i dugoročne dobrobiti i rizike takvog zahvata. Totalna endoproteza kuka ima visoko povoljan odnos troškova i učinkovitosti (55).

U mlađih bolesnika koji još nemaju izraženu sliku OA-a, a imaju neki od rizičnih čimbenika, pozitivni učinak mogu imati zahvati kojima se djeluje na te rizične čimbenike. U bolesnika s oštećenjem labruma acetabuluma ili femoroacetabularnim srazom može se izvesti artroskopski debridement hrskavice.

Kod nekih bolesnika s varus ili valgus deformacijom koljena ili kongenitalnom displazijom kukova može se izvesti osteotomija, kojom se preraspodjeljuje opterećenje na zglob.

5. Zahvale

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Porinu Periću na mentorstvu i pruženoj prilici za suradnju na izradi ovog diplomskog rada.

Također, zahvaljujem roditeljima i Matei na nesebično pruženoj potpori tijekom cijelog studija.

6. Literatura

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati 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(9859):2163–2196
2. Postler A, Ramos AL, Goronzy J, Günther KP, Lange T, Schmitt J, Zink A, Hoffmann F; Prevalence and treatment of hip and knee osteoarthritis in people aged 60 years or older in germany: an analysis based on health insurance claims data. *Clin Interv Aging*. 2018 Nov 14;13:2339-2349
3. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, i sur. The global burden of hip and knee OA: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1323–1330
4. Bertin P, Rannou F, Grange L, Dachicout JN, Bruel P, Emery C, i sur. Annual cost of patients with OA of the hip and knee in France. *J Musculoskelet Pain*. 2014;22:356–364
5. Wittenauer R, Smith L, Aden K. Update on 2004 Background paper, BP 6.12 OA. U: Kaplan W, Wirtz VJ, Mantel-Teeuwisse A, Stolk P, Duthey B, Laing R, ur. Priority medicines for Europe and the world - 2013 update. Geneva World Health Organization, 2013. Str. 126. - 128.
6. Fransen M, Bridgett L, March L, Hoy D, Penserga E, Brooks P. The epidemiology of osteoarthritis in Asia. *Int J Rheum Dis*. 2011;14:113-121.
7. Pfunter A, Wier LM, Stocks C. Most Frequent Conditions in U.S. Hospitals, 2011. HCUP Statistical Brief #162. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, Maryland [Internet]. 2011 #162". [pristupljeno 15.3.2019.]
8. Torio CM, Andrews RM. "National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011". HCUP Statistical Brief #160. Rockville, Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality [internet]. August 2013 [pristupljeno 15.3.2019.]
9. Pfunter A, Wier LM, Steiner C. Costs for Hospital Stays in the United States, Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006-2013 Dec. [pristupljeno 15.3.2019.]

10. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum.* 1995;38(8):1134-41.
11. Brandt KD, Dieppe P, Radin E. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *The Medical Clinics of North America.* 93 (1): 1–24, xv. doi: 10.1016/j.mcna.2008. .08.009.
12. Smith RL, Carter DR, Schurman DJ. Pressure and shear differentially alter human articular chondrocyte metabolism: a review. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;427:S89–95.
13. Lane Smith R, Trindade MC, Ikenoue T, Mohtai M, Das P, Carter DR, i sur. Effects of shear stress on articular chondrocyte metabolism. *Biorheology.* 2000;37(1–2):95–107.
14. Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(6):815–23
15. Grazio S, Balen D. Debljina: čimbenik rizika i prediktor razvoja osteoartritisa. *Liječ Vjesn* 2009;131:22-6.
16. Doherty M, Abhishek A, Leeb B. Osteoarthritis: Treatment. U: Bijlsma JWJ, ur. *EULAR textbook on rheumatic diseases.* London: BMJ Group; 2012. str. 749-67.
17. 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.
18. Linn S, Murtaugh B, Casey E. Role of sex hormones in the development of osteoarthritis. *RM&R.* [internet] 2012 May [pristupljeno 18.3.2019.]; 4 (5): S169–73. doi:10.1016/j.pmrj.2012.01.013.
19. Li G, Yin J, Gao J, et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):223.
20. Mahjoub M, Berenbaum F, Houard X. Why subchondral bone in osteoarthritis? The importance of the cartilage bone interface in osteoarthritis. *Osteoporos Int.* 2012;23(Suppl 8):S841–6.
21. Sharma AR, Jagga S, Lee SS, Nam JS. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2013;14(10):19805–30.
22. Henrotin Y, Pesesse L, Sanchez C. Subchondral bone and osteoarthritis: biological and cellular aspects. *Osteoporos Int.* 2012;23(Suppl 8):S847–51.

23. Lajeunesse D, Reboul P. Subchondral bone in osteoarthritis: a biologic link with articular cartilage leading to abnormal remodeling. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(5):628–33.
24. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, van den Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(9):1263–7.
25. Spector, T.D. & Cooper, C. Radiographic assessment of osteoarthritis in population studies: whither Kellgren and Lawrence? *Osteoarthritis Cartilage* 1, 203-6 (1993).
26. Ronald J. Allen, Victoria Anne Brander, M.D., S. David Stulberg, M.D., *Arthritis of the Hip & Knee: The Active Person's Guide to Taking Charge*. Peachtree Publishers, Ltd., Atlanta: GA; 1998.
27. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, i sur. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 1991;34(5):505–14.
28. Kellgren JH. *Atlas of standard radiographs: the epidemiology of chronic rheumatism*. Oxford: Oxford University Press; 1963.
29. Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(11):1270–85.
30. Fujii M, Nakashima Y, Noguchi Y, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, i sur. Effect of intra-articular lesions on the outcome of periacetabular osteotomy in patients with symptomatic hip dysplasia. *J Bone Joint Surg Br*. 2011 Nov;93(11):1449-56. doi: 10.1302/0301-620X.93B11.27314.
31. Martel-Pelletier J, Maheu E, Pelletier JP, Alekseeva L, Mkinsi O, Branco J, Monod P, i sur. A new decision tree for diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts. *Aging Clin Exp Res*. 2019 Jan;31(1):19-30. doi: 10.1007/s40520-018-1077-8.
32. Dennison E, Cooper C, *Textbook of Osteoarthritis*. U: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, ur. Oxford University Press. Oxford: 2003. Str. 227-223.
33. Egloff C, Hügle T, Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13583. doi: 10.4414/smw.2012.

34. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, 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.
35. National Institute for Health and Clinical Excellence [internet]. Osteoarthritis: the care and management of osteoarthritis in adults. Clinical guideline. London: NICE, 2014. [Pristupljeno 18.3.2019.]; Dostupno na: www.nice.org.uk/guidance/cg177.
36. Fransen M, McConnel S, Hernandez G, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of the hip. *The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library* 2014;4:1-52.
37. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG, i sur. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(7):11125-35.
38. 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.
39. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. CD004257.
40. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CW, Day RO, 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.
41. 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.
42. 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.
43. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, 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.

44. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
45. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. 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.
46. 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.
47. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-38.
48. FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1709-11.
49. 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.
50. DeMaria AN, Weir MR. Coxibs – beyond the GI tract: renal and cardiovascular issues. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:S41-9.
51. 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.
52. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. 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.
53. 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.
54. Mandl LA. Determining who should be referred for total hip and knee replacements. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:351-7.

55. 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.

7. Životopis

Rođen sam 21.5.1991. godine u Zagrebu. Završio sam Osnovnu školu Augusta Šenoje i II. gimnaziju u Zagrebu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2010. godine. Raspoložem znanjem engleskog, talijanskog i španjolskog jezika.