

# Primjena viskosuplemenata kao oblik liječenja bolesnika s artrozom koljena

---

**Giljanović, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*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:105:974428>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Ana Giljanović**

**Primjena viskosuplemenata kao oblik liječenja bolesnika s  
artrozom koljena**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ortopediju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Mislava Jelića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS KRATICA

AAOS- Američka akademija ortopedskih kirurga, engl. *American Academy of Orthopaedic Surgeons*

ACR- Američko reumatološko društvo, engl. *American College of Rheumatology*

ADAMTS- disintegrin i metaloproteinaza s motivima trombospondina, engl. *a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs*

CD44- engl. *cluster determinant 44*

COX-2- ciklooksigenaza 2

Da- Dalton

DAMP- molekularni obrasci povezani s oštećenjem tkiva, engl. *damage-associated molecular patterns*

DMOAD- lijekovi koji mijenjaju ishod osteoartritisa, engl. *disease-modifying osteoarthritis drug*)

HA- hijaluronska kiselina, engl. *Hyaluronic Acid*

ICAM- međustanična adhezijska molekula, engl. *intercellular adhesion molecule*

IL- interleukin

KL- *Kellgren-Lawrence*

MR- magnetska rezonancija

NF- $\kappa$ B- nuklearni faktor- $\kappa$ B, engl. *Nuclear factor- $\kappa$ B*

NICE- Nacionalni institut za izvrsnost u zdravstvu, engl. *The National Institute for Health and Care Excellence*

NSAR- nesteroidni antireumatici, engl. *non-steroidal antirheumatics drugs*

OA- osteoartritis

OARSI- Međunarodno društvo za istraživanje osteoartritisa, engl. *Osteoarthritis Society International*

PRP- plazma bogata trombocitima, engl. *platelet rich plasma*

RTG- rendgenogram

TLR- receptori nalik na *Toll*, engl. *toll-like receptor*

TNF $\alpha$ - tumor nekrotizirajući faktor  $\alpha$

VAS- vizualno analogna skala

WOMAC- Zapadni Ontario i McMaster Sveučilišta indeks osteoartritisa, engl. *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Indeks*

## SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	i
2. SUMMARY .....	ii
3. UVOD .....	1
4. OSTEOARTRITIS KOLJENA .....	2
4.1 ANATOMIJA KOLJENA .....	2
4.2 EPIDEMIOLOGIJA OSTEOARTRITISA KOLJENA .....	3
4.3 PATOGENEZA OSTEOARTRITISA .....	4
4.4 KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA OSTEOARTRITISA .....	7
4.5 LIJEČENJE OSTEOARTRITISA .....	9
5. VISKOSUPLEMENTI.....	10
5.1 OBILJEŽJA HIJALURONSKE KISELINE .....	10
5.2 PROMJENE HIJALURONSKE KISELINE U OSTEOARTRITISU .....	11
6. INTRAARTIKULARNA PRIMJENA HIJALURONSKE KISELINE .....	11
6.1 TEORIJA UČINKA EGZOGENE PRIMJENE HIJALURONSKE KISELINE .....	11
6.2 POSTUPAK INTRAARTIKULARNE PRIMJENE HIJALURONSKE KISELINE .....	12
6.3 SIGURNOST INTRAARTIKULARNE PRIMJENE HIJALURONSKE KISELINE .....	13
6.4 PRIMJENA HIJALURONSKE KISELINE U SMJERNICAMA ZA LIJEČENJE OSTEOARTRITISA.....	13
6.5 UČINKOVITOST INTRAARTIKULARNE PRIMJENE HIJALURONSKE KISELINE .....	14
6.6 USPOREDBA INTRAARTIKULARNE PRIMJENE HIJALURONSKE KISELINE S DRUGIM FARMAKOLOŠKIM METODAMA LIJEČENJA OSTEOARTRITISA ..	15
6.7 USPOREDBA HIJALURONSKE KISELINE VISOKE I NISKE MOLEKULARNE MASE .....	16
7. ZAKLJUČAK .....	17
8. ZAHVALE .....	18
9. LITERATURA .....	18
10. ŽIVOTOPIS .....	28

# 1. SAŽETAK

Primjena viskosuplemenata kao oblik liječenja bolesnika s artrozom koljena

Ana Giljanović

Osteoartritis nije samo najčešća bolest zglobova, koja zahvaća više od 500 milijuna ljudi diljem svijeta, nego je i glavni uzrok invalidnosti u starijih osoba, s prevalencijom u porastu. Utvrđeno je da 80% globalnog opterećenja društva osteoartritisom uzrokuje osteoartritis koljena. Do sada nije pronađen učinkovit lijek koji bi modificirao tijek osteoartritisa pa se trenutno liječenje osteoartritisa uglavnom odnosi na kontrolu simptoma, odnosno kontrolu boli, što se najčešće postiže sistemskim analgeticima ili intraartikularnom primjenom glukokortikoida. Intraartikularne injekcije hijaluronske kiseline, poznate i kao viskosuplementacija, relativno su novija metoda liječenja čiji mehanizam djelovanja i dalje nije u potpunosti razjašnjen. Iako je poznato da hijaluronska kiselina vjerojatno ne može smanjiti postojeće strukturno oštećenje zgloba uzrokovano osteoartritisom ili zaustaviti napredak osteoartritisa, u određenom broju ljudi ona smanjuje bol i poboljšava funkciju zgloba, čime uvelike utječe na kvalitetu života pojedinca. Viskosuplementacija je uvjetno preporučena u smjernicama za liječenje osteoartritisa, ali predloženi pozitivni učinci hijaluronske kiseline trebali bi se uzeti u obzir, pogotovo u situacijama kada osoba ima značajne komorbiditete i kada je prva linija terapije kontraindicirana. Viskosuplementacija je kroz brojna klinička istraživanja pokazala nedosljedne rezultate što ju čini predmetom brojnih rasprava u svijetu ortopedije. Zbog njezine široke uporabe ključno je razumjeti njezinu učinkovitost, stoga se novija istraživanja o primjeni hijaluronske kiseline bave utvrđivanjem prediktivnih faktora povezanih s uspješnosti njezine primjene, definiranjem optimalnih terapijskih protokola i ocjenjivanjem sigurnosnog profila i učinkovitosti različitih proizvoda hijaluronske kiseline.

Ključne riječi: hijaluronska kiselina, koljeno, osteoartritis, viskosuplementacija

## 2. SUMMARY

Viscosupplementation as a treatment for knee osteoarthritis

Ana Giljanović

Osteoarthritis is not only the most common joint disease, which affects more than 500 million people worldwide, but also the leading cause of disability in older adults, that has significantly increased in prevalence. Knee osteoarthritis accounts for more than 80% of the burden of osteoarthritis. Currently, there are no effective disease-modifying osteoarthritis drugs, so the therapeutic approach mostly puts focus on symptom modification, such as pain alleviation, which is mostly accomplished by systemic analgesics or intra-articular corticosteroid injections. Intra-articular hyaluronic acid injection, also known as viscosupplementation, is a relatively new treatment option whose exact mechanism of action remains unknown. Even though hyaluronic acid probably cannot significantly decrease the rate of deterioration of joint structure or stop the progression of knee osteoarthritis, in some patients it can reduce pain and improve joint function, which can significantly influence their quality of life. Although viscosupplementation is conditionally recommended in official guidelines for treatment of knee osteoarthritis, proposed benefits of hyaluronic acid should not be ignored, especially in patients with significant comorbidities and contraindications for main treatment options. Viscosupplementation has shown varied results through numerous clinical trials and it is still ambiguous and controversial topic in orthopedics world. Because it is widely used, it is important to understand its effectiveness, which is the reason why recent research about hyaluronic acid application puts focus on identifying predictors of successful treatment, optimal therapeutic protocols, as well as, evaluation of safety profile and efficacy of different products of hyaluronic acid.

Key words: hyaluronic acid, knee, osteoarthritis, viscosupplementation

### 3. UVOD

Osteoartritis (OA) je kronična upalna degenerativna bolest zglobova koja zahvaća 7% svjetske populacije (1). OA je poznat i pod nazivom artroza, no zbog prisutnosti upale u etiopatogenezi danas je prihvaćen naziv OA (2,3). OA se može razviti u bilo kojemu zglobu, ali najčešće pogađa nosive zglobove, uglavnom kuk i koljeno (1,4,5). OA uzrokuje brojne simptome, kao što su bol, ukočenost i ograničena pokretljivost čime dovodi do disfunkcije zgloba, narušavajući time kvalitetu života bolesnika te ekonomski opterećujući cijelo društvo (6,7,8). Osim što utječe na fizičko zdravlje, OA može negativno utjecati i na mentalno zdravlje, što se poglavito odnosi na povećani rizik od razvoja depresivnog sindroma u osoba s OA-om u području donjeg ekstremiteta (9). Važnost i veličina problema mišićno-koštanih bolesti u svijetu, među kojima veliki udio zauzima OA, potaknulo je Svjetsku zdravstvenu organizaciju da razdoblje od 2000. do 2010. godine proglasi „Desetljećem kostiju i zglobova“, a aktivnosti u sklopu toga nastavi i u desetljeću od 2010. do 2020. godine (10).

Ukupna svjetska prevalencija OA koljena ili gonartroze (lat. *gonarthrosis, osteoarthritis genus*) procjenjuje se na 16% u osoba s 15 ili više godina i 22.9% u osoba s 40 i više godina, a incidencija se procjenjuje na 203 na 10 000 osoba-godina (11,12). OA koljena se dugo vremena smatrao samo bolešću hrskavice, no danas se zna da je to bolest koja utječe na cijeli zglob, odnosno da su strukturne promjene hrskavice, usko vezane s promjenama u sinovijalnoj ovojnici i subhondralnoj kosti te da OA koljena uključuje i patološke promjene okolnog tkiva, odnosno meniska, ligamenata, zglobne kapsule, tetiva i mišića (5,8,13). Zbog velike prevalencije OA koljena i zbog njegovog značajnog utjecaja na kvalitetu života, jasna je potreba za adekvatnim liječenjem OA. Zbog izostanka etiološke terapije OA koljena, liječenje OA uglavnom se odnosi na kontrolu simptoma (14). Jedna od strategija za konzervativno liječenje OA, koja se primjenjuje više od dvadesetak godina, je primjena hijaluronske kiseline (engl. *Hyaluronic Acid-HA*) u obliku intraartikularnih injekcija. Zbog načina djelovanja, primjena HA i njezinih derivata naziva se još i viskosuplementacija. Viskosuplementacija se prvo počela koristiti u Japanu i Italiji već 1987. godine, a njezina uporaba se vrlo brzo proširila po cijelome svijetu (15). Primjena viskosuplementacije do sada je pokazala raznovrsne rezultate kroz brojna istraživanja i predloženi su brojni mehanizmi njezinog djelovanja (16,17). Cilj ovog preglednog rada je iznijeti najnovije spoznaje o intraartikularnoj primjeni viskosuplemenata kao oblik liječenja bolesnika s artrozom koljena.



## 4. OSTEOARTRITIS KOLJENA

### 4.1 ANATOMIJA KOLJENA

Koljeno je najveći sinovijalni zglob u čovjeka. Čine ga distalni dio bedrene kosti (lat. *femur*), proksimalni dio goljениčne kosti (lat. *tibia*) i iver (lat. *patella*), a dodirne plohe navedenih kosti prekrivene su zglobnom hrskavicom. Zglobna ovojnica okružuje zglob, a čine ju fibrozna i sinovijalna ovojnica koja je ključna za proizvodnja sinovijalne tekućine, koja omogućuje lubrikaciju zgloba i prehranu avaskularne hrskavice (3,18). Glavni nosioci stabilnosti koljena su pobočne (kolateralne) i ukrižene sveze (ligamenti), koje ujedno određuju i granice najvećeg raspona pokreta u zglobu. Abdukcija i adukcija potkoljenice u ispruženom koljenu onemogućene su pobočnim svezama (medijalnom i lateralnom), a dvije ukrižene sveze (prednja i stražnja) osiguravaju stalan dodir zglobnih tijela u svakom položaju koljena. Sukladnost zglobnih tijela (ravnih koštanih ploha) dopunjuju menisci. Menisci su strukture građene od vezivne hrskavice, djelomično su pomični, a pritom je lateralni menisk pokretniji od medijalnog meniska. Osim što povećavaju sukladnost, menisci povećavaju i dodirne površine zglobnih tijela, smanjuju pritisak na hrskavicu te sudjeluju u prenošenju opterećenja s femura na tibiju i održavanju stabilnosti tijekom rotacije zgloba. Menisci djeluju usklađeno s križnim i pobočnim svezama tijekom cijelog opsega kretnji u koljenskom zglobu. Koljeno je najsloženije građen zglob u tijelu čovjeka koji se sastoji od zgloba između tibije i femura (tibiofemoralni) te zgloba između patele i femura (femoropatelarni zglob) (19). Po mehanici koljenski zglob ima elemente kutnog i obrtajnog zgloba, što znači da se pokreti u njemu mogu izvoditi oko poprečne i uzdužne osi, a same pokrete omogućuju mišići i tetive. Sile generirane kontrakcijom mišića kvadricepsa omogućuju aktivnu ekstenziju koja je izvediva do položaja od nula stupnjeva, a pasivna ekstenzija izvediva je do pet stupnjeva. Aktivna fleksija koju vrši *hamstrings* skupina mišića ili mišići stražnje lože (mišić *semitendinosus*, mišić *semimembranosus* i mišić *biceps femoris*) u prosjeku je izvediva od 0 do 135 stupnjeva, a pasivna do 160 stupnjeva. Osim ekstenzije i fleksije, u koljenu je moguća i aksijalna rotacija. Mišići i tetive važni su stabilizatori koljena, a mišić koji je ključan za dinamičku stabilizaciju, odnosno konačno učvršćenje koljenskog zgloba, je mišić *vastus medialis*. Pri neaktivnosti on je prvi koji atrofira zbog obrambenog fleksijskog stava koljena, prisutnog tijekom ozljede koljena, te time izostanka završne ekstenzije s rotacijom potkoljenice koju izvodi mišić *vastus medialis*. Pri stajanju na dvije noge gravitacijska sila, odnosno težina dijelova tijela iznad koljena, jednakomjerno se raspoređuje na oba koljena, ali čak i male promjene na strukturama koljena mogu stvoriti velike promjene u biomehanici

koljena i time mogu promijeniti ravnomjeran raspored tjelesne težine i prouzročiti značajne tegobe i time uvelike ograničiti normalno kretanje (3).

#### 4.2 EPIDEMIOLOGIJA OSTEOARTRITISA KOLJENA

U okviru studije Globalno opterećenje bolešću (engl. *Global Burden of Disease*) iz 2015. godine utvrđeno je da je u svijetu više od 80% opterećenja OA-om povezano s OA-om koljena (20). Prevalencija simptomatskog OA koljena u svijetu je procijenjena na 3,8% (21). OA koljena najčešće se razvija u srednjoj i starijoj životnoj dobi te je vodeći uzrok invaliditeta u starijih osoba (1,22,23). Dob je jedan od glavnih rizičnih čimbenika za razvoj OA (24). Kako prevalencija OA koljena raste s dobi, nije iznenađujuće da je porastom udjela starijeg stanovništva u ukupnoj populaciji, porasla i prevalencija OA koljena (12). Iako su dob i OA koljena međusobno povezani (primjerice starenjem se stanjuje hrskavica), oni su neovisni procesi. Predloženi su brojni mehanizmi kojima bi starenje pridonijelo razvoju OA, a neki od njih uključuju stanično starenje, disfunkciju mitohondrija i energetskog metabolizma stanice te oksidativni stres (23). Prevalencija OA koljena sada je značajno veća nego u prošleme desetljeću, što je djelomično uzrokovano i povećanom prevalencijom debljine (25,26). Uzrok veće prevalencije OA koljena u pretilih je kombinacija učinka preopterećenja zglobova tjelesnom težinom i sistemskog upalnog procesa vezanog uz pretilost uzrokovanog lučenjem citokina (adipokina) iz adipocita (24,26,27). Smatra se da adipokini stimuliraju kataboličke procese u hrskavici i time dovode do razgradnje izvanstaničnog matriksa (24). Faktor koji povezuje OA i pretilost je i način života, odnosno smanjena fizička aktivnost u pretilih i time gubitak protektivne mišićne snage (27).

U rizične čimbenike za razvoj OA koljena ubraja se i ženski spol (12,28). Osim što je OA koljena učestaliji u žena nego u muškaraca, čak je i klinička slika često teža u žena nego u muškaraca (12,29). Izdvojenu skupinu čine žene u postmenopauzi koje imaju i veći rizik za razvoj OA, ali i češće od drugih dobnih skupina, razvijaju težu kliničku sliku. Činjenica da žene u postmenopauzi imaju veći rizik za razvoj artritisa povezuje se sa sniženjem razine estrogena tijekom tog perioda života (30). Razlike u anatomiji koljena između spolova, također se smatraju mogućim uzrokom veće prevalencije OA koljena u žena. Značajan rizični čimbenik predstavljaju deformiteti koljena i ozljede raznih struktura koljena, a takav se OA, s preegzistirajućom abnormalnošću zgloba, koja može biti uzrokovana traumom, kongenitalnim abnormalnostima, metaboličkim poremećajima, avaskularnom nekrozom i

slično, klasificira kao sekundarni OA (31,32). OA koljena ipak je najčešće primarni, odnosno idiopatski (32). Ozljede koljena su važan uzrok nastanka OA u mlađih osoba. To se ponajprije odnosi na ozljede hrskavice, dislokacije zgloba, puknuća i istegnuća ligamenata (24).

Osim podjele na primarni i sekundarni, prethodne klasifikacije dijelile su artritis na upalne i neupalne te je tada OA bio definiran kao neupalni artritis zbog manje razine leukocita u sinovijalnoj tekućini, nego kod reumatoidnog artritisa i reaktivnog artritisa, koji su se smatrali upalnim artritima. Sada se zna da u patogenezi OA koljena važnu ulogu ima upala, stoga takva klasifikacija više nije odgovarajuća (33,34).

#### 4.3 PATOGENEZA OSTEOARTRITISA

Prošlo je desetljeće doživjelo važne promjene u razumijevanju mehanizma nastanka OA. OA se više ne smatra samo tipičnom degenerativnom bolešću uzrokovanom trošenjem i starenjem zgloba, nego se smatra multifaktorijalnom bolešću kojoj je centralni uzrok blaga i kronična upala posredovana uglavnom nespecifičnim upalnim mehanizmom (31,33).

Propadanje hrskavice smatra se glavnim obilježjem OA. Hrskavica je vrlo važna za normalno funkcioniranje zgloba. Ona može podnijeti veliki mehanički pritisak i intenzivne ponavljajuće radnje, ali da bi održala svoj integritet potrebna je izmjena razdoblja kompresije, u kojima se tekućina iz hrskavice otpušta u zglob, s razdobljem dekompresije, prilikom kojeg se hrskavica ponovno ekspanira, hidrira i apsorbira potrebne elektrolite i nutrijente. Osim toga, u uvjetima homeostaze održavanje normalne strukture zglobne hrskavice usko je regulirano ravnotežom između anaboličkih i kataboličkih procesa hrskavičnog matriksa (35). Tijekom života hrskavica se sporo, ali kontinuirano remodelira, odnosno hondrociti kontinuirano stvaraju novi izvanstanični matriks koji zamjenjuje degradirani matriks. Prevagom kataboličkih procesa u hrskavičnom matriksu ili stvaranjem ozljeda hrskavice, vrlo brzo dolazi do propadanja hrskavice i pojave OA (36).

Pokretači nastanka OA mogu biti razni. OA može pokrenuti oštećenje tkiva zbog mehaničke ozljede, čime dolazi do destabilizacije zgloba, primjerice kod ozljede meniska. Pokretač OA može biti i poremećaj u hrskavičnom metabolizmu na kojeg utječu brojni citokini, kemokini, adipokini i faktori rasta pa tako u pretilih osoba pojačano lučenje adipokina može dovesti do poremećaja metabolizma hrskavice. OA može pokrenuti i prijelaz upalnih medijatora iz

sinovijalne ovojnice u hrskavicu u koljenu s reumatoidnim artritismom, za kojeg je karakteristična upala sinovijalne ovojnice (35,37).

Patogeneza OA vrlo je složena i nije u potpunosti razjašnjena. Najčešće kombinacija poremećaja biomehanike s mogućom nasljednom predispozicijom, u osoba s prisutnim jednim ili više rizičnih čimbenika (pretilost, starija dob, metabolički poremećaji) dovodi do nastanka OA (24,33).

Iako OA može imati različit tijek u ljudi, karakteristično je da u ranim stadijima OA, kada još nisu prisutne makroskopske promjene, hrskavični matriks pojačano razgrađuju katabolički enzimi (24,38). Pomak ravnoteže metabolizma hrskavice u smjeru katabolizma sa značajnim smanjenjem sinteze hrskavičnog izvanstaničnog matriksa i uz to pridruženu apoptozu hondrocita, dovodi do nakupljanja izvanstaničnog debrisa i hondrocitnog debrisa, koji su izloženi ili otpušteni u artritičnom zglobu (39,40). Stanice nespecifičnog upalnog odgovora prepoznaju otpuštene tvari izvanstaničnog matriksa čime dolazi do aktivacije medijatora upale, kao što su interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6) i tumor nekrotizirajući faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (24,41,42). Osim citokina važnim upalnim medijatorima smatraju se i prostaglandini, leukotrieni, dušikov oksid i neuropeptidi, koji pridonose upali i oštećenju zgloba u OA-u (33,39,43,44). U ključne komponente nespecifičnog upalnog mehanizma u OA-u ubrajaju se molekularni obrasci povezani s oštećenjem tkiva (engl. *Damage-associated molecular pattern-DAMP*)-receptor nalik na *Toll* (engl. *toll-like receptor-TLR*) signalizacija, sustav komplementa, karboksipeptidaza B, makrofazi i mastociti (33). Uz apoptozu hondrocita dio se hondrocita, slično kao u odgovoru na ozljedu, aktivira i pretvara u hipertrofične hondrocite koji izlučuju kataboličke enzime koji razgrađuju izvanstanični matriks, a čiji razgradni produkti ponovno stimuliraju hondrocite na izlučivanje kataboličkih enzima čime se stvara progresivni začarani krug (33,37,45). Nakon aktivacije upalnog procesa dolazi do vjerojatno najranijeg patološkog znaka OA, raslojavanja hrskavice, odnosno fokalne lezije hrskavice (46). Progresijom fokalne lezije hrskavice dodatno se povećava opterećenje na preostalu hrskavicu što dovodi do njezine dodatne razgradnje, čime se povećava opterećenje na kost i pogoršavaju se bolovi, što vodi u disfunkciju zgloba (33,45).

Mehanizam katabolizma glavnih sastojaka izvanstaničnog matriksa, agrekana i kolagena, velikim je dijelom nepoznat pa je zbog toga predmet brojnih istraživanja (2). Istraživanja navode agrekanaze koje pripadaju porodici disintegrin i metaloproteinaza s motivima

trombospondina (engl. *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-ADAMTS*) i proteolitičke enzime (metaloproteinaze matriksa) kao glavne kataboličke enzime u razgradnji hrskavice (40,47,48). Agrekanaze razgrađuju agrekane što se na površinskom sloju hrskavice vidi kao raslojavanje i dovode do disfunkcije glikozaminoglikana čime smanjuju osmotske karakteristike hrskavičnog matriksa (49). Uz njih važnu ulogu u katabolizmu imaju i ciklooksigenaza dva, hipoksijom inducirajući faktor  $2\alpha$  i inhibicija signalizacije transformirajućeg čimbenika rasta (engl. *transforming growth factor beta-TGF $\beta$* ) (50-52).

U stvaranju začaranog kruga važan doprinos daje i sinovitis (infiltracija upalnih stanica u sinoviju) (50). Oštećenje hrskavice potiče nastanak sinovitisa lučenjem citokina IL-1, IL-6 i TNF, a sama upala sinovijalne ovojnice dodatno pogoršava OA jer vodi u razgradnju hrskavice i apoptozu hondrocita putem upalnih i degradacijskih medijatora (43,53). Sinovijalna tekućina može sadržavati brojne upalne medijatore uključujući proteine plazme (C-reaktivni protein, za kojeg se smatra da bi mogao biti marker razvoja i progresije bolesti), prostaglandin  $E_2$ , leukotrien B $_4$ , citokine, faktore rasta, dušikov oksid i komponente komplementa (33,54). Sve navedene komponente lokalno induciraju već spomenute metaloproteinaze i ostale hidrolitičke enzime, koji razgrađuju proteoglikane i kolagen i tako dovode do dodatnog raspada hrskavice (50,51).

Progresijom OA pojavljuju se i promjene na okolnome tkivu karakteristične za uznapredovali stadij OA, koje uključuju remodeliranje subhondralne kosti, degeneraciju ligamenata i meniska te hipertrofiju zglobne kapsule (55,56). Remodeliranje subhondralne kosti jedno je od karakterističnih obilježja OA i uključuje razvoj subhondralne skleroze, odnosno zadebljanje subhondralne kosti, formiranje osteofita i koštanih cista. Osteofiti se opisuju kao koštane izrasline koje se pojavljuju u području artritičnog zgloba s ciljem povećanja površine kosti i time bolje raspodjele težine na površini zgloba i pokušaja ostvarenja bolje stabilnosti (37,46). Pokretač navedenih promjena je perzistirajući abnormalni mehanički stres (nastao posljedično raspadu hrskavice) koji dovodi do pojave mikrofraktura u osteohondralnim spojevima i subhondralnoj kosti, čime aktivira proces cijeljenja kosti. Cijeli taj proces vodi u stvaranje histološki promijenjene subhondralne kosti povećane koštane mase, ali s manjom mineralnom gustoćom od zdrave kosti, što se na rendgenogramu (RTG) vidi kao skleroza subhondralne kosti. Takva kost ima manji broj trabekula, ali su one deblje od normalnih (51). Kako su osteohondralni spojevi ključni u apsorpciji stresa tijekom opterećenja zgloba i

predstavljaju određenu barijeru između tvrdog i mekog tkiva, gubitak njihovog integriteta vodi u značajnu progresiju OA. Pojava subhondralne skleroze zato se smatra obilježjem uznapredovalog ireverzibilnog stadija OA (51). Prvi znakovi remodeliranja subhondralne kosti vidljivi su na magnetskoj rezonanciji (MR) kao povećana vaskularizacija i lezije koštane srži, te promjene su reverzibilne ako se na vrijeme smanji ili zaustavi mehanički pritisak. Perzistiranje abnormalnog mehaničkog pritiska vodi u odgođeno cijeljenje ili nesrastanje kosti (51). Dodatnom oštećenju subhondralne kosti pridonose i mikrofrakture osteohondralnih spojeva i oštećenje hrskavice čime je omogućena penetracija sinovijalne tekućine u subhondralnu kost zajedno s citokinima i ostalim upalnim medijatorima (51).

Novija istraživanja imaju za cilj osvijetliti patofiziološku ulogu svih enzima koji sudjeluju u razgradnji hrskavice, čime bi se omogućilo dizajniranje ciljanih inhibitora razgradnje posredovane metaloproteinazama, ali bez negativnog učinka na putove koji popravljaju hrskavicu (51). Potpuno razumijevanje patofiziološke podloge OA smatra se ključnim za pronalazak konačne terapije OA (24). Za sada je napredak u razumijevanju patogeneze OA omogućio definiranje ključnih komponenti u patogenezi, kao što su IL-1 $\beta$  i TNF što je dovelo do ideja za lijekove koji mijenjaju ishod OA (engl. *disease-modifying OA drugs*-DMOAD) (42). Iako do sada ni jedan predloženi DMOAD nije pokazao značajni učinak na strukturalnu progresiju OA, postoji mogućnost da se ranijim otkrivanjem i liječenjem OA, prije pojave upale većih razmjera, primjenom nekog od DMOAD-a, može djelovati na njegovu progresiju (42).

#### 4.4 KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA OSTEOARTRITISA

Bol je karakterističan simptom OA. Bol se u početku javlja uglavnom tijekom aktivnosti, a s vremenom, odnosno pogoršanjem OA, bol postaje sve učestalija, ali i sve jača, i počinje se očitovati i u mirovanju kao kronična bol. Kronična bol može povremeno biti prekinuta naglom intermitentnom intenzivnom boli koja značajno utječe na kvalitetu života (3,45,57). Točno podrijetlo boli nije u potpunosti jasno, ali zbog toga što je hrskavica avaskularna i aneuralna, smatra se da je bol posljedica promjena u okolnim ne-hrskavičnim strukturama kao što su subhondralna kost i sinovijalna ovojnica ili je posljedica značajnih oštećenja hrskavice (45,58).

Osim boli, u tipične simptome OA koljena ubraja se i ukočenost zgloba, koja se u početku pojavljuje nakon dugotrajnijeg sjedenja, ali popušta nakon razgibavanja koljena, odnosno

hodanjem, ali se nakon nekog vremena i samim hodanjem ponovno javljaju bol i umor. S vremenom zglob postaje sve osjetljiviji i ukočeniji, što dovodi do smanjenja pokreta, čime dolazi do razvitka mišićne slabosti, odnosno hipotonije mišića (poglavito ekstenzora koljena), ali i slabosti ligamenata, i posljedično tomu smanjenja mogućnosti ekstenzije koljena uz osjećaj nestabilnosti. Pri pregledu se mogu čuti krepitacije prilikom pokreta i može se uočiti ograničenost pokreta. U odmaklom stadiju bolesti prisutna je jaka kontraktura zgloba, promijenjene su konture koljena te je prisutna atrofija mišića kvadricepsa (3). Ponekad može doći do akutne dekompenzacije koljena što se očituje toplinom, crvenilom i oteklinom koljena te dodatnim pojačanjem boli (59).

Za postavljanje dijagnoze OA koljena potrebna je iscrpna anamneza i adekvatan klinički pregled, uz potvrdu dijagnoze radiološkom pretragom. Zlatni standard za morfološku procjenu OA je RTG nalaz. RTG snimke (iz dva smjera te aksijalna snimka patele) rade se u stojećem stavu (5). Karakteristična radiološka obilježja su suženje zglobne pukotine, što je indirektni znak gubitka hrskavice, ušiljenost interkondilarne eminencije te pojava osteofita (60). U uznapredovalom stadiju vidljiva je subhondralna sklerozacija uz moguću prisutnost degenerativnih cista (3). Iako je RTG vrlo važan u dijagnostici OA, vrlo često rezultati RTG nalaza ne odgovaraju težini kliničke slike. Minimalne promjene na RTG nalazu mogu se pojaviti kod osobe s jakim bolovima i obrnuto (3,61). Uz RTG mogu se koristiti i druge radiološke metode kao što je kompjuterizirana tomografija (CT) i MR, ali one ne pripadaju u rutinske dijagnostičke metode (59).

Stupanj OA može se definirati pomoću radiološkog nalaza korištenjem *Kellgren-Lawrence* skale (KL) za stupnjevanje OA koljena. Skala ima pet stupnjeva, a stupanj se određuje usporedbom rendgenskih snimaka zahvaćenog zgloba i snimaka zdravog zgloba. Nulti stupanj nema radioloških znakova OA. Za prvi stupanj karakteristična je moguća prisutnost suženja zglobne pukotine i naznake osteofita, a za drugi stupanj isto tako moguće suženje zglobne pukotine, ali sigurna prisutnost osteofita. U trećem stupnju uočava se sigurno suženje zglobnog prostora, prisutnost multiplih osteofita, uz pojavu koštane skleroze i mogućih deformiteta krajeva kostiju. U četvrtom stupnju prisutni su veliki osteofiti, značajno suženje zglobnog prostora, značajna skleroza i sigurni deformiteti krajeva kosti (62). Dijagnoza OA uglavnom se postavlja na temelju drugog stupnja, no u novijim se istraživanjima smatra da se dijagnoza ranog OA može postaviti već na temelju prvog stupnja (60).

Dijagnoza OA koljena u ranijem stadiju, prije uznapredovale kliničke slike i ireverzibilne patologije, mogla bi biti ključna za mogućnost eventualne prevencije progresije OA. Rani simptomatski OA koljena može se definirati po kriterijima međunarodne inicijative Talijanskog reumatološkog udruženja (engl. *Italian Rheumatology Association*) kao (I) prisutnost dva obvezna simptoma (bolnost koljena bez prethodne traume i ukočenost na početku pokreta u trajanju kraćem od 10 minuta) bez rizičnih čimbenika ili (II) prisutnost boli u koljenu uz jedan ili više rizičnih čimbenika ili (III) 3 ili više rizičnih čimbenika uz prisutnost barem jednog obveznog simptoma sa simptomima koji traju manje od 6 mjeseci i bez prisutnosti; aktivnog upalnog artritisa, generalizirane boli, stupnja većeg od nula po KL skali, nedavne traume ili ozljede koljena i dobi mlađe od 40 godina (63). Rezultati istraživanja koje je uspoređivalo razne kriterije za dijagnostiku OA pokazali su da je na razini primarne zdravstvene zaštite korištenje kriterija Nacionalnog instituta za izvrsnost u zdravstvu (engl. *The National Institute for Health and Care Excellence-NICE*) adekvatno za dijagnozu OA koljena (64). NICE kriteriji za OA koljena iz 2014. godine naglašavaju da se dijagnoza OA može donijeti i bez dodatnih pretraga ako osoba ima 45 ili više godina i ima prisutnu bol u zglobu povezanu uz aktivnost i nema jutarnju ukočenost zgloba ili ima jutarnju ukočenost zgloba, ali u trajanju kraćem od trideset minuta (61).

#### 4.5 LIJEČENJE OSTEOARTRITISA

Trenutno nema učinkovite terapije za prevenciju OA ili usporavanje njegove progresije, djelomično zbog nepotpunog razumijevanja patofiziološkog mehanizma OA (43). Zbog toga se trenutna terapija uglavnom provodi s ciljem smanjenja simptoma (58). Kao prva linija terapije preporučuje se konzervativna terapija. Konzervativna nefarmakološka terapija uključuje edukaciju i promjenu životnih navika, odnosno u najvažnije mjere ubrajaju se redukcija tjelesne težine i redovito vježbanje po posebno kreiranim programima koji se sastoje od aerobnih vježbi niskog intenziteta (vožnja bicikla, plivanje) uz vježbe za jačanje mišića (31,65). Ako se simptomi ne mogu kontrolirati nefarmakološkim metodama, odabire se farmakološka terapija. Primarno se preporučuje lokalna, a kasnije peroralna primjena nesteroidnih antireumatika (NSAR) uz dodatak inhibitora protonske crpke za zaštitu želuca, ili korištenje selektivnih inhibitora ciklooksigenaze dva (COX-2). NSAR djeluju analgetski, ali ne usporavaju progresiju bolesti. Za primjenu ostalih analgetike važno je napomenuti da se u smjernicama Međunarodnog društva za istraživanje OA (engl. *Osteoarthritis Society International-OARSI*) iz 2019. godine, primjena acetaminofena (paracetamol) uvjetno ne



preporučuje, a korištenje transdermalnih i oralnih opioida se ne preporučuje (66). Osim sistemske peroralne terapije, vrlo važnu ulogu ima i intraartikularna primjena lijekova. Intraartikularno se najčešće primjenjuju glukokortikoidi, ali sve više se primjenjuje i HA. U novije vrste terapije ubrajaju se terapija matičnim stanicama i terapija plazmom bogatom trombocitima (engl. *platelet rich plasma-PRP*) koje u nekim istraživanjima pokazuju obećavajuće rezultate, ali nisu preporučene u službenim smjernicama jer se smatraju nedovoljno istraženima (66,67). U slučaju neuspjeha konzervativnog liječenja ili nedovoljnog poboljšanja kliničkog stanja bolesnika, poduzimaju se ortopedski zahvati (14). Kirurgija održavanja zgloba uključuje zahvate kojima se pokušava vratiti funkcija zgloba kako bi se izbjegla ugradnja proteze, ali ugradnja proteze je u uznapredovalim stadijima OA uglavnom jedina opcija koja može pomoći u prestanku boli i povratku funkcije zgloba (68).

## 5. VISKOSUPLEMENTI

### 5.1 OBILJEŽJA HIJALURONSKE KISELINE

HA je prirodni biorazgradivi polimer visoke molekularne mase, a pripadnik je skupine glikozaminoglikana. Glikozaminoglikani su polimeri izgrađeni od ponavljajućih jedinica disaharida, a HA je disaharidni polimer glukuronske kiseline i N-acetilglukozamina. Glikozaminoglikane većinom nalazimo u izvanstaničnom matriksu, najviše u hrskavici, ali i u bazalnim membranama i rahlom vezivu (69). HA je fiziološki prisutna u većini vezivnog tkiva, a posebno je zastupljena u sinovijalnoj tekućini, staklovini i hijalinoj hrskavici (69). HA proizvode fibroblasti, keratinociti i hondrociti (69). HA je jedna je od najhidrofilnijih molekula u prirodi, koja zbog svoje polianionske strukture na sebe može vezati velik broj molekule vode i time stvoriti specifičan viskoznan hidratizirani gel nalik želatini (15). Zglobna hrskavica većinski je sastavljena od vode (oko 70%), kolagena tipa dva i proteoglikana koji se vežu s HA-om te oni zajedno stvaraju velik negativno nabijeni agregat koji zadržava vodu i hrskavici omogućuje ekspanziju i otpornost na kompresiju, odnosno ključna mehanička svojstva važna za normalnu biomehaničku funkciju hrskavice (70,71).

Funkcija HA je i održavanje viskoelastičnosti sinovijalne tekućine, vezanje slobodnih radikala i regulacija stanične aktivnosti vezanjem određenih proteina. HA sinovijalnoj tekućini omogućuje podmazivanje zgloba, olakšavanje kretanja i apsorpiranje mehaničkih sila koje djeluju na zglob (69).

## 5.2 PROMJENE HIJALURONSKE KISELINE U OSTEOARTRITISU

Glavne karakteristike OA su degeneracija i destrukcija zglobne hrskavice sa sinovitisom i sekundarnim povećanjem količine zglobne tekućine uz promjenu njezinog sastava (72). Promjena njezinog sastava odnosi se poglavito na promjenu u koncentraciji i distribuciji endogene HA-e, odnosno dolazi do smanjenja koncentracije HA-e visoke molekularne mase, što se može pripisati karakterističnom povećanju volumena sinovijalne tekućine (posljedično povećanoj propusnosti krvnih žila tijekom upale), ali se može pripisati i pojačanoj depolimerizaciji HA-e visoke molekularne mase u HA-u niske molekularne mase, čime se smanjuju viskoelastična svojstva sinovijalne tekućine u zahvaćenom zglobu (69,73-75). Osim lošijih viskoelastičnih svojstava, uočeno je da HA niske molekularne mase, nastala depolimerizacijom u osteoartritičnom koljenu, ima i proupalni učinak za razliku od HA-e visoke molekularne mase (76). Depolimerizacija HA-e vjerojatno je posljedica djelovanja slobodnih radikala i hijaluronidaze koji se luče kao posljedica upalnog procesa u osteoartritičnom koljenu (69,77). Otkriće o promjeni u sastavu zglobne tekućine potaknulo je korištenje egzogene HA-e kao terapijske opcije u liječenju OA (78).

## 6. INTRAARTIKULARNA PRIMJENA HIJALURONSKE KISELINE

### 6.1 TEORIJA UČINKA EGZOGENE PRIMJENE HIJALURONSKE KISELINE

Kao što sam naziv viskosuplementacija kaže, osnovna ideja intraartikularne primjene egzogene HA-e, kao terapijske opcije u bolesnika s OA-om, je obnova viskoelastičnih svojstava sinovijalne tekućine, odnosno obnova udjela HA-e visoke molekularne mase u sinovijalnoj tekućini. Obnavljanjem viskoelastičnosti sinovijalne tekućine želi se povratiti njezina sposobnost podmazivanja zgloba (75,79). Točan mehanizam djelovanja egzogene HA-e u zglobu i dalje nije u potpunosti razjašnjen. HA ima biomehanički učinak, odnosno direktno poboljšava viskoelastičnost, ali vezanjem na receptore na sinoviocitima i hondrocitima pretpostavlja se da HA ima i antinocicepcijski, protuupalni i hondroprotektivni učinak (77,80).

Poznato je da se egzogena HA zadržava u zglobu samo dva do tri dana nakon primjene, ali njezin učinak može trajati i nekoliko tjedana ili mjeseci nakon injekcije. Njezin dugotrajni učinak sugerira da postoje drugi mehanizmi, osim poboljšanja lubrikacije, zaslužni za učinak HA-e na smanjenje simptoma OA (74). Dugotrajni učinak HA-e može se objasniti mogućim

protuupalnim djelovanjem HA-e putem više mehanizama, kao što su supresija proupalnih citokina putem inhibitora prijenosa signala i poticanje sinteze protuupalnih medijatora. Protuupalni učinak HA visoke molekularne mase ostvaruje preko receptora na stanici kao što su *cluster determinant 44* (CD44), TLR-2 i TLR-4, *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) i *layilin* stanični površinski receptor. Primarni receptor za HA-u je CD44, a vezanjem na CD44 receptor, HA suprimira proinflamatorne citokine, matriks metaloproteinaze, proizvodnju prostanglandina E2 i aktivaciju nuklearnog faktora- $\kappa$ B (*nuclear factor- $\kappa$ B-NF- $\kappa$ B*) (76). Iako su navedeni mehanizmi djelovanja uglavnom proučavani u sklopu pretkliničkih studija, u određenom broju kliničkih istraživanja protuupalni učinak HA dokazan je uočavanjem smanjene koncentracije proinflamatornih medijatora u sinovijalnoj tekućini i smanjenja njezinog volumena nakon primjene HA-e (72,74,77).

Mehanizam djelovanja egzogene HA-e, koji se predlaže, je i stimulacija endogene sinteze HA-e i time ponovo uspostavljanje normalne distribucije HA u sinovijalnoj tekućini (69,74). Poboljšanje endogene sinteze smatra se posljedicom već spomenutog protuupalnog učinka HA-e (72,77).

## 6.2 POSTUPAK INTRAARTIKULARNE PRIMJENE HIJALURONSKE KISELINE

Za OA koljena, terapijski postupak intraartikularne primjenu HA-e sastoji se od primjene 1-5 injekcija u razmaku po tjedan dana. Takav se postupak ne bi trebao ponavljati u razdoblju kraćem od šest mjeseci (37). Također, od 2004. godine predlaže se zamjena metode tako da se umjesto više injekcija koristi samo jedna (jedna koja sadrži ukupno jednaku masu HA-e kao sve tri prethodne injekcije zajedno), čime bi se primijenila jednaka količina HA-e, ali uz smanjen broj posjeta liječniku i invazivnih postupaka, a time bi se i smanjio rizik od nuspojava (37,79).

Intraartikularna primjena HA-e podrazumijeva primjenu HA-e unutar zglobne kapsule. Prije same primjene HA-e potrebno je anamnestički isključiti prisutnost alergija na sastojke injekcije. Injekcije HA-e nisu odobrene za pedijatrijsku populaciju ni za žene koje doje. Kontraindikacija za davanje HA-e je infekciju koljena ili kože u području gdje će se primijeniti injekcija. Također, u osoba koje imaju veći izljev u zglobu potrebna je prethodna aspiracija izljeva, a tek nakon toga preporučena je primjena HA-e, ako nije kontraindicirano iz drugih razloga (81). Bolesnika se postavlja u ležeći položaj s ispruženom nogom ili u

sjedeci položaj sa savijenim koljenom. Područje gdje će se učiniti punkcija dezinficira se. Bolesniku se napominje da opusti mišiće kako bi injiciranje bilo što bezbolnije. Injiciranje se može provoditi uz pomoć ultrazvuka ili bez njega. Injiciranje se provodi pomoću sterilne injekcije, a odmah nakon injiciranja preporučuje se savijanje i ispužanje koljena kako bi se sadržaj injekcije adekvatno proširio po zglobu (82). Unutar dva dana od injekcije ne preporučuje se naprezanje koljena, odnosno trčanje, dugotrajno stajanje kao ni zahtjevne sportske aktivnosti (81).

### 6.3 SIGURNOST INTRAARTIKULARNE PRIMJENE HIJALURONSKE KISELINE

Iako malobrojnost izvješća o nuspojavama HA-e onemogućuje davanje konkretnih zaključaka o sigurnosti primjene HA-e za OA koljena, po trenutno dostupnim podacima, HA se ne može povezati sa značajnim sigurnosnim rizicima prilikom terapije OA, ali razina sigurnosti dokaza je trenutno ocijenjena kao niska ili srednja. Potrebna su daljnja istraživanja i veći doprinos farmaceutskih tvrtki u davanju izvješća o nuspojavama, ali općenito govoreći HA se smatra sigurnom terapijom zbog zabilježenog malog broja nuspojava koje su uglavnom lokalne i kratkotrajne (79,83-85). One uključuju bolnost u području mjesta injiciranja koja traje do 72 sata i javlja se u oko 1-2% bolesnika, a rjeđe crvenilo, otok zgloba i infekciju. Sistemska alergijska reakcija se vrlo rijetko javlja (79,81,86). Neke od nuspojava su i otežano kretanje, ukočenost mišića i bol u mišićima (81). U većini slučajeva nuspojave prolaze samostalno bez potrebe za bilo kakvom intervencijom (87).

### 6.4 PRIMJENA HIJALURONSKE KISELINE U SMJERNICAMA ZA LIJEČENJE OSTEOARTRITISA

Iako su brojna klinička istraživanja pokazala pozitivan učinak HA-e, preporuke i smjernice o intraartikularnoj primjeni HA-e razilaze se. Do sada je objavljen velik broj preporuka i smjernica brojnih skupina stručnjaka za liječenje OA iz raznih međunarodnih društava. U drugom izdanju smjernica Američke akademije ortopedskih kirurga (engl. *American Academy of Orthopaedic Surgeons-AAOS*) za liječenje OA koljena objavljenih 2013. godine, donesena je snažna preporuka protiv intraartikularne primjene HA-e za bolesnika sa simptomatskim OA-om koljena, a navedena preporuka imala je visoku razinu sigurnosti, odnosno odluka se temeljila na istraživanjima s visokom snagom dokaza. Odluka je donesena jer, iako postoji određen broj istraživanja u kojima primjena HA-e pokazuje statistički

značajne rezultate, kombinirajući istraživanja u metaanalizu nisu dobiveni statistički značajni rezultati, odnosno nije pokazala minimalan klinički važan učinak (67). U smjernicama Međunarodnog društva za istraživanje OA (engl. *Osteoarthritis Society International-OARSI*) iz 2019. godine, primjena HA-e uvjetno se preporučuje, u ovisnosti o prisutnosti komorbiditeta, za dugotrajniju kontrolu simptoma, jer se povezuje s poboljšanjem simptoma u trajanju duljem od 12 tjedana i dugoročno povoljnim sigurnosnim profilom (66). U smjernicama Američkog reumatološkog društva (engl. *American College of Rheumatology-ACR*) iz 2012. godine za terapiju HA-om nema preporuke, osim u situacijama kada postoje kontraindikacije za primarnu terapiju, tada se primjena HA-e uvjetno preporučuje (31,87). Nedosljednost u smjernicama dovela je do daljnjeg izostanka adekvatnog standardiziranog algoritma za liječenje OA koljena (88).

#### 6.5 UČINKOVITOST INTRAARTIKULARNE PRIMJENE HIJALURONSKE KISELINE

Brojne su kliničke studije pokazale da je učinak intraartikularne primjene HA-e na bol i poboljšanje funkcije, superioran placebo (85,87,89-93). Iako je učinak HA-e na bol umjeren, on je klinički značajan (17,87,94). Primijećeno je da se subjektivno poboljšanje bolesnika očituje unutar pet tjedana nakon tretmana te se učinak zadržava i do godine dana, u rijetkim slučajevima i dulje (87,89-92). Klinički značajna redukcija bolova može se pojaviti već unutar dva tjedna, ali se uglavnom pojavljuje nakon trećeg ili četvrtog tjedna, a popravak funkcije zgloba vidljiv je uglavnom u osmome tjednu (87,92,95).

Iako određene studije, uglavnom provedene na životinjskim modelima, predlažu da primjena HA-e može, osim simptoma, modificirati i tijek OA, odnosno da ima učinak DMOAD, u velikim kliničkim studijama to do sada nije dokazano (17,41,78,96). Primjerice u kliničkom istraživanju iz 2020. godine provedenom na 47 bolesnika s OA-om koljena zaključeno je da viskosuplementacija vjerojatno ne može spriječiti progresiju OA, a rezultati su dobiveni uzimajući u obzir prirodni tijek OA i varijabilnost u pojavnosti njegove progresije (17).

Prilikom procjene učinkovitosti primjene HA-e posebnu pozornost treba obratiti na mogućnost HA-e da odgodi potrebu za ugradnjom endoproteze. Ugradnja endoproteze koljena uglavnom se pokušava maksimalno odgoditi, kako bi se izbjegao revizijski zahvat zbog ograničenog trajanja implantata. U istraživanjima se uspoređivalo vrijeme odgode ugradnje endoproteze koljena u osoba koje su primile HA-u i osoba koje nisu, i uočeno je da osobe koje su primile HA-u imaju puno veći vremenski period odgode operacije nego osobe

koje nisu, te da se vremenski period odgode povećava proporcionalno s dodatnom primjenom HA-e (88,97).

U posljednjem desetljeću provedena su brojna istraživanja o učinkovitosti primjene HA-e koja su dala različite rezultate. S vremenom su se uočile određene zajedničke karakteristike bolesnika i OA koji su imali pozitivan odgovor na primjenu HA-e, stoga su provedena istraživanja s ciljem utvrđivanja prediktivnih faktora povezanih s učinkovitošću HA-e. Rezultati istraživanja pokazali su kako osobe s blagim do srednje teškim OA-om (prvi ili drugi stupanj po KL skali) i osobe koje su imale pozitivan učinak nakon prve injekcije, imaju dva puta veću šansu za pozitivan odgovor na seriju injekcija HA-e. Za osobe sa stupanjem tri ili većim po KL skali, ili indeksom tjelesne mase  $27\text{kg/m}^2$  ili većim, za intraartikularnu primjenu HA-e navedeno je da vjerojatno neće imati značajne pozitivne rezultate (17,75,86,98).

Jedan od važnih prediktora uspješnosti terapije HA je i prisutnost izljeva u zglobu. U istraživanju sa 137 bolesnika iz 2021. godine primijećeno je da je u osoba s ultrazvučno dokazanim suprapatelarnim izljevom nastalim posljedično sinovitisu, HA pokazuje smanjenu učinkovitost (99). Za klinička procjenu učinkovitosti korištena je vizualno analogna skala (VAS) i Zapadni Ontario i McMaster Sveučilišta indeks osteoartritisa (engl. *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Indeks-WOMAC*), upitnici vrlo često korišteni za evaluaciju stanja osoba s OA-om koljena (99). Osim porasta u broju istraživanja o prediktorima uspješnosti viskosuplementacije, trenutno raste i broj istraživanja koji pokušavaju definirati moguću učinkovitost viskosuplementacije u modifikaciji tijeka OA.

## 6.6 USPOREDBA INTRAARTIKULARNE PRIMJENE HIJALURONSKE KISELINE S DRUGIM FARMAKOLOŠKIM METODAMA LIJEČENJA OSTEOARTRITISA

Kako bi se osobama s OA-om koljena poboljšala kvaliteta života, od sistemske farmakološke terapije učestalo se primjenjuju NSAR-i, iako sa sobom nose brojne rizike pri dugotrajnom korištenju (31). Navedene rizike važno je naglasiti kod terapije OA jer su osobe oboljele od OA uglavnom srednje ili starije životne dobi s većom učestalošću komorbiditeta. Komorbiditeti im onemogućuju korištenje sistemske analgetske terapije uopće, ili u potrebnoj dozi, stoga se u situacijama kada osoba ima povećan kardiovaskularni rizik ili gastrointestinalni rizik (primjerice osobe s prisutnim želučanim ulkusom ili krvarenjem iz

gornjeg dijela probavnog sustava u anamnezi ili osobe na antikoagulantnoj terapiji) obavezno treba uzeti u obzir terapija HA-om, kao zadovoljavajuća alternativa sistemskim analgeticima, koja ne donosi slične rizike (86,94,100). HA se smatra zadovoljavajućom alternativom jer je u određenom broju istraživanja, u fazi svog najjačeg učinka, pokazala jednak ili jači analgetski učinak od NSAR-a, acetaminofena i COX-2 inhibitora (87,101).

Metaanalize u kojima se uspoređivala intraartikularna primjena glukokortikoida i HA-e, do sada su pokazale da, iako primjena glukokortikoida ima kraći učinak na bol od HA-e, primjena glukokortikoida je učinkovitija kod akutnih dekompenzacija s izljevom i jakim boli nego primjena HA-e (75,87,102). Određen broj istraživanja pokazao je da se intraartikularna primjena glukokortikoida može povezati s povećanim rizikom za naknadno pogoršanje OA, koji je sve veći kod kontinuirane primjene, za razliku od primjene HA-e koja do sada nije povezana s mogućnošću ubrzavanja progresije OA (103). Intraartikularna primjena glukokortikoida ima djelomičnu sistemska apsorpciju zbog koje postoji mogućnost pojave sistemskih nuspojava, koje mogu biti posebno opasne za osobe sa šećernom bolešću ili hipertenzijom, stoga je za takve bolesnike primjena HA-e vrlo važna terapijska opcija jer se prilikom njezine primjene takve nuspojave ne pojavljuju (104).

U metaanalizi provedenoj 2020. godine uspoređivana je učinkovitost intraartikularnih injekcijskih metoda za liječenje OA (HA visoke molekularne mase, glukokortikoidna terapija i terapija PRP-om). HA visoke molekularne mase jedina je prešla granicu minimalne značajne razlike (engl. *minimally important difference*) za bol, ali i za funkciju (85).

## 6.7 USPOREDBA HIJALURONSKE KISELINE VISOKE I NISKE MOLEKULARNE MASE

Velik se broj različitih pripravaka HA-e koristi na tržištu, stoga je važno diferencirati postoje li značajne razlike između proizvoda. HA je dostupna u različitim oblicima s različitom molekularnom masom od 500 000 Daltona (Da) do čak 90 milijuna Da (86). U metaanalizi provedenoj 2016. godine, u koju je uključeno 68 randomiziranih studija, utvrđeno je postojanje razlike između učinkovitosti i sigurnosti proizvoda HA-e. Proizvodi molekularne mase 3 milijuna Da ili veće te oni koje su dobiveni biološkom fermentacijom, pokazali su veću učinkovitost, ali i bolji sigurnosni profil (105). Općenito se smatra da HA visoke molekularne mase pokazuje jači učinak redukcije trenja zbog boljih viskoznih karakteristika (74). Iako sve više istraživanja ukazuje na statistički značajnu razliku u učinkovitosti između

HA-e visoke i niske molekularne mase, zbog heterogenosti među studijama još uvijek se ne mogu donijeti definitivni (znanstveno utemeljeni) zaključci o razlici u učinkovitosti između preparata HA-e s visokom i niskom molekularnom masom (67,85,106,107).

## 7. ZAKLJUČAK

Brojna su istraživanja provedena kako bi se utvrdio mehanizam djelovanja HA-e na koljeno s artrozom. Iako određen broj pretkliničkih studija navodi da HA djeluje na oporavak strukturnih oštećenja uzrokovanih OA-om te da HA može zaustaviti, ili čak i izliječiti OA, učinak HA-e koji je klinički dokazan je učinak poboljšanja lubrikacije zglobnih površina te učinak blagog smanjenja upalnog procesa. Smatra se da protuupalni učinak HA ostvaruje, među ostalim, vezanjem na CD44 receptor i posljedičnom supresijom proupalnih citokina i stimulacijom sinteze protuupalnih medijatora. U liječenju artroze koljena, u statistički značajnom postotku ljudi, HA pokazuje umjeren, ali klinički značajan učinak na bol, koji se zadržava kroz dulje vrijeme, stoga se viskosuplementacija smatra zadovoljavajućom terapijskom opcijom za kontrolu boli i poboljšanje funkcije zgloba. Viskosuplementacija može adekvatno zamijeniti sistemsku analgetsku terapiju u osoba kojima je zbog prisutnosti komorbiditeta, primjena sistemskih analgetika kontraindicirana. Za razliku od intraartikularne primjene glukokortikoida s mogućim negativnim posljedicama na zglob pri dugotrajnom korištenju, viskosuplementacija je kroz veći broj istraživanja pokazala odličan sigurnosni profil s povremenim blagim lokalnim nuspojavama i skoro nepostojećim sistemskim nuspojavama. Dokazano je da viskosuplementacija može odgoditi potrebu za ugradnjom endoproteze koljena. Prilikom odabira viskosuplementacije kao terapijske opcije potrebno je uzeti u obzir da je viskosuplementacija pokazala smanjenu učinkovitost u osoba s uznapredovalim stadijem OA i u osoba sa značajnim izljevom u zglobu. Detaljnije utvrđivanje prediktivnih faktora povezanih s uspješnosti primjene viskosuplementacije omogućit će bolji odabir kandidata za njezinu primjenu i smanjit će se heterogenost rezultata studija o njezinoj učinkovitosti. Dok buduća istraživanja ne predstavljaju novije vrste terapije koje će učinkovito inhibirati proces koji stimulira patogenezu OA, potrebno je definirati precizne indikacije i smjernice za korištenje viskosuplementacije, čime bi se uz individualni pristup bolesniku, dobili zadovoljavajući rezultati i veća isplativost njezine primjene.



## 8. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru, prof.dr.sc. Mislavu Jeliću, na savjetima, trudu i pomoći prilikom izrade ovoga rada.

## 9. LITERATURA

1. Hunter D, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *The Lancet*. 2020;396(10264):1711-1712.
2. Ljuban N, Perić P. NOVI KONCEPTI U PATOFIZIOLOGIJI I LIJEČENJU OSTEOARTRITISA. *Reumatizam* 2017;64(1):0-0.
3. Pećina M. i suradnici. Ortopedija: 3. izmijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska biblioteka, Naklada Ljevak; 2004.
4. Mabey T. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. *World J Orthop*. 2015;6(1):95. doi:10.5312/wjo.v6.i1.95
5. Bhandari M, Bannuru R, Babins E, Martel-Pelletier J, Khan M, Raynauld J et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2017;9(9):231-246.
6. Bobek D. Osteoarthritis jučer, danas, sutra. *Fizikalna i rehabilitacijska medicina* 2018;31(1-2):30-31.
7. Bowman S, Awad ME, Hamrick MW, Hunter M, Fulzele S. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med*. 2018;7(1):6. doi:10.1186/s40169-017-0180-3
8. Kanamoto T, Mae T, Yokoyama T, Tanaka H, Ebina K, Nakata K. Significance and definition of early knee osteoarthritis. *Annals of Joint*. 2020;5:4-4.
9. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, et al. Association between lower limb osteoarthritis and incidence of depressive symptoms: data from the osteoarthritis initiative. *Age Ageing*. 2017;46(3):470-476. doi:10.1093/ageing/afw216
10. Lidgren L. The bone and joint decade 2000-2010. *Bull World Health Organ*. 2003;81(9):629.
11. Appleton C. Osteoarthritis year in review 2017: biology. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018;26(3):296-303. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.10.008>

12. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2020;29-30:100587.
13. 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):19805-19830. doi:10.3390/ijms141019805
14. Delimar D, Crnogaća K, Bićanić G. KIRURŠKO LIJEČENJE OSTEORATRITISA. *Reumatizam*, 2015;62(suppl 1), 0-0.
15. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinárni Medicína*. 2008;53(No. 8):397-411. doi:10.17221/1930-vetmed
16. Bowman S, Awad ME, Hamrick MW, Hunter M, Fulzele S. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med*. 2018;7(1):6. doi:10.1186/s40169-017-0180-3
17. Miyazaki T, Sakamoto T, Aoki N, Nakajima H, Oki H, Matsumine A. Does hyaluronic acid injection prevent the progression of knee Osteoarthritis ?. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2020;28:S500.
18. Sharma V, Anuvat K, John L, Davis M. *Scientific American Pain Management - Arthritis of the knee*. Decker: Pain related disease states; 2017.
19. Flandry F, Hommel G. Normal anatomy and biomechanics of the knee. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2011;19(2):82-92. doi:10.1097/JSA.0b013e318210c0aa
20. Vos T, Allen C, Arora M, Barber R, Bhutta Z, Brown A et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1545-1602.
21. Raeissadat SA, Rayegani SM, Sedighipour L, Bossaghzade Z, Abdollahzadeh MH, Nikray R, Mollayi F. The efficacy of electromyographic biofeedback on pain, function, and maximal thickness of vastus medialis oblique muscle in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *J Pain Res*. 2018;11:2781-2789 <https://doi.org/10.2147/JPR.S169613>
22. Chen Z, Wang C, You D, Zhao S, Zhu Z, Xu M. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(11):e19388. doi:10.1097/MD.00000000000019388

23. Loeser RF, Collins JA, Diekman BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(7):412-420.  
doi:10.1038/nrrheum.2016.65
24. Chen D, Shen J, Zhao W, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Res.* 2017;5:16044.  
doi:10.1038/boneres.2016.44
25. Nguyen US, Zhang Y, Zhu Y, Niu J, Zhang B, Felson DT. Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis: survey and cohort data. *Ann Intern Med.* 2011;155(11):725-732. doi:10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00004
26. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med.* 2000;133(8):635-646.  
doi:10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016
27. Wluka AE, Lombard CB, Cicuttini FM. Tackling obesity in knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(4):225-235. doi:10.1038/nrrheum.2012.224
28. Sasaki E, Ota S, Chiba D, et al. Early knee osteoarthritis prevalence is highest among middle-aged adult females with obesity based on new set of diagnostic criteria from a large sample cohort study in the Japanese general population. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020;28(3):984-994. doi:10.1007/s00167-019-05614-z
29. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13(9):769-781.  
doi:10.1016/j.joca.2005.04.014
30. Hame SL, Alexander RA. Knee osteoarthritis in women. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2013;6(2):182-187. doi:10.1007/s12178-013-9164-0
31. Mora JC, Przkora R, Cruz-Almeida Y. Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. *J Pain Res.* 2018;11:2189-2196.  
doi:10.2147/JPR.S154002
32. Sen R, Hurley J. Osteoarthritis. Ncbi.nlm.nih.gov. Dostupno na:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482326/#\\_NBK482326\\_pubdet\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482326/#_NBK482326_pubdet_)
33. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(10):580-592. doi:10.1038/nrrheum.2016.136

34. Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013;5(2):77-94. doi:10.1177/1759720X12467868
35. Tsuchida AI, Beekhuizen M, 't Hart MC, et al. Cytokine profiles in the joint depend on pathology, but are different between synovial fluid, cartilage tissue and cultured chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):441. doi:10.1186/s13075-014-0441-0
36. Eyre DR, Weis MA, Wu JJ. Articular cartilage collagen: an irreplaceable framework?. *Eur Cell Mater*. 2006;12:57-63. doi:10.22203/ecm.v012a07
37. Pain in Multiple Joints - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders - MSD Manual Professional Edition. MSD Manual Professional Edition. Dostupno na: <https://www.merckmanuals.com/professional/musculoskeletal-and-connective-tissue-disorders/pain-in-and-around-joints/pain-in-multiple-joints>.
38. Primorac D, Molnar V, Rod E, et al. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes (Basel)*. 2020;11(8):854. doi:10.3390/genes11080854
39. Sofat N. Analysing the role of endogenous matrix molecules in the development of osteoarthritis. *Int J Exp Pathol*. 2009;90(5):463-479. doi:10.1111/j.1365-2613.2009.00676.x
40. Okada A, Okada Y. *Clin Calcium*. 2009;19(11):1593-1601.
41. De Lucia O, Murgio A, Pregnolato F, Pontikaki I, De Souza M, Sinelli A et al. Hyaluronic Acid Injections in the Treatment of Osteoarthritis Secondary to Primary Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Qualitative Synthesis. *Advances in Therapy*. 2020;37(4):1347-1359.
42. Zarringam D, Bekkers JEJ, Saris DBF. Long-term Effect of Injection Treatment for Osteoarthritis in the Knee by Orthokin Autologous Conditioned Serum. *Cartilage*. 2018;9(2):140-145. doi:10.1177/1947603517743001
43. Wang Q, Onuma K, Liu C et al. Dysregulated integrin  $\alpha V\beta 3$  and CD47 signaling promotes joint inflammation, cartilage breakdown, and progression of osteoarthritis. *JCI Insight*. 2019;4(18). doi:10.1172/jci.insight.128616
44. Billesberger L, Fisher K, Qadri Y, Boortz-Marx R. Procedural Treatments for Knee Osteoarthritis: A Review of Current Injectable Therapies. *Pain Research and Management*. 2020;2020:1-11. doi:10.1155/2020/3873098

45. Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop.* 2014;5(3):351-361. doi:10.5312/wjo.v5.i3.351
46. Yunus MHM, Nordin A, Kamal H. Pathophysiological Perspective of Osteoarthritis. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(11):614. doi:10.3390/medicina56110614
47. Stanton H, Rogerson FM, East CJ, et al. ADAMTS5 is the major aggrecanase in mouse cartilage in vivo and in vitro. *Nature.* 2005;434(7033):648-652. doi:10.1038/nature03417
48. Loeser RF. Molecular mechanisms of cartilage destruction: mechanics, inflammatory mediators, and aging collide. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1357-1360. doi:10.1002/art.21813
49. Pratta MA, Su JL, Leesnitzer MA, et al. Development and characterization of a highly specific and sensitive sandwich ELISA for detection of aggrecanase-generated aggrecan fragments. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(7):702-713. doi:10.1016/j.joca.2006.01.012
50. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology.* 2010;6(11):625-635.
51. Donell S. Subchondral bone remodelling in osteoarthritis. *EFORT Open Rev.* 2019;4(6):221-229. doi:10.1302/2058-5241.4.180102
52. Zhen G, Wen C, Jia X, et al. Inhibition of TGF- $\beta$  signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis. *Nat Med.* 2013;19(6):704-712. doi:10.1038/nm.3143
53. Pelletier J, Martel-Pelletier J, Abramson S. Osteoarthritis, an inflammatory disease: Potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis & Rheumatism.* 2001;44(6):1237-1247. doi:10.1002/1529-0131(200106)44:6<1237::aid-art214>3.0.co;2-f
54. Richards M, Maxwell J, Weng L, Angelos M, Golzarian J. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. *The Physician and Sportsmedicine.* 2016;44(2):101-108.
55. Martel-Pelletier J, Boileau C, Pelletier J, Roughley P. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2008;22(2):351-384.

56. Loeser R, Goldring S, Scanzello C, Goldring M. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(6):1697-1707. doi:10.1002/art.34453
57. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1145-1153. doi:10.1016/j.joca.2013.03.018
58. Krishnan Y, Grodzinsky A. Cartilage diseases. *Matrix Biology*. 2018;71-72:51-69.
59. Overview O. Osteoarthritis of the knee: Overview. Ncbi.nlm.nih.gov. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544982/>
60. Favero M, Ramonda R, Goldring MB, Goldring SR, Punzi L. Early knee osteoarthritis. *RMD Open*. 2015;1(Suppl 1):e000062.. doi:10.1136/rmdopen-2015-000062
61. Overview. Osteoarthritis: care and management Guidance NICE. Nice.org.uk. 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>
62. Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(8):1886-1893. doi:10.1007/s11999-016-4732-4
63. Migliore A, Scirè CA, Carmona L, et al. The challenge of the definition of early symptomatic knee osteoarthritis: a proposal of criteria and red flags from an international initiative promoted by the Italian Society for Rheumatology [published correction appears in *Rheumatol Int*. 2017 Aug;37(8):1237-1238]. *Rheumatol Int*. 2017;37(8):1227-1236. doi:10.1007/s00296-017-3700-y
64. Skou ST, Koes BW, Grønne DT, Young J, Roos EM. Comparison of three sets of clinical classification criteria for knee osteoarthritis: a cross-sectional study of 13,459 patients treated in primary care. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(2):167-172. doi:10.1016/j.joca.2019.09.003
65. Kon E, Filardo G, Drobic M, et al. Non-surgical management of early knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20(3):436-449. doi:10.1007/s00167-011-1713-8
66. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578-1589. doi:10.1016/j.joca.2019.06.011

67. Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013;21(9):571-576. doi:10.5435/JAAOS-21-09-571
68. Ilas D, Churchman S, McGonagle D, Jones E. Targeting subchondral bone mesenchymal stem cell activities for intrinsic joint repair in osteoarthritis. *Future Sci OA*. 2017;3(4):FSO228. doi:10.4155/fsoa-2017-0055
69. Fakhari, A., & Berklund, C. (2013). Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment. *Acta biomaterialia*, 9(7), 7081–7092. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.03.005>
70. Xia B, Di Chen, Zhang J, Hu S, Jin H, Tong P. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. *Calcif Tissue Int*. 2014;95(6):495-505. doi:10.1007/s00223-014-9917-9
71. Levett PA, Hutmacher DW, Malda J, Klein TJ. Hyaluronic acid enhances the mechanical properties of tissue-engineered cartilage constructs. *PLoS One*. 2014;9(12):e113216. doi:10.1371/journal.pone.0113216
72. Kusayama Y, Akamatsu Y, Kumagai K, Kobayashi H, Aratake M, Saito T. Changes in synovial fluid biomarkers and clinical efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid for patients with knee osteoarthritis. *J Exp Orthop*. 2014;1(1):16. doi:10.1186/s40634-014-0016-7
73. Band P, Heeter J, Wisniewski H et al. Hyaluronan molecular weight distribution is associated with the risk of knee osteoarthritis progression. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(1):70-76. doi:10.1016/j.joca.2014.09.017
74. Altman R, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16(1). doi:10.1186/s12891-015-0775-z
75. Bhadra AK, Altman R, Dasa V, et al. Appropriate Use Criteria for Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis in the United States. *Cartilage*. 2017;8(3):234-254. doi:10.1177/1947603516662503
76. Altman R, Bedi A, Manjoo A, Niazi F, Shaw P, Mease P. Anti-Inflammatory Effects of Intra-Articular Hyaluronic Acid: A Systematic Review. *Cartilage*. 2019;10(1):43-52. doi:10.1177/1947603517749919

77. Altman RD, Dasa V, Takeuchi J. Review of the Mechanism of Action for Supartz FX in Knee Osteoarthritis. *Cartilage*. 2018;9(1):11-20.  
doi:10.1177/1947603516684588
78. Elmorsy S, Funakoshi T, Sasazawa F, Todoh M, Tadano S, Iwasaki N. Chondroprotective effects of high-molecular-weight cross-linked hyaluronic acid in a rabbit knee osteoarthritis model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(1):121-127.  
doi:10.1016/j.joca.2013.10.005
79. Baron D, Flin C, Porterie J, Despau J, Vincent P. Hyaluronic Acid Single Intra-Articular Injection in Knee Osteoarthritis: A Multicenter Open Prospective Study (ART-ONE 75) with Placebo Post Hoc Comparison. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2018;88:35-46. doi:10.1016/j.curtheres.2018.04.001
80. GRAZIO S, SCHNURRER-LUKE-VRBANIĆ T, GRUBIŠIĆ F, KADOIĆ M, LAKTAŠIĆ ŽERJAVIĆ N, BOBEK D i sur. Smjernice za liječenje bolesnika s osteoartritisom kuka i/ili koljena. *Fizikalna i rehabilitacijska medicina* 2015;27(3-4):330-381.
81. Hyaluronic Acid (Injection Route) Before Using - Mayo Clinic. [Mayoclinic.org](https://www.mayoclinic.org).  
Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/hyaluronic-acid-injection-route/before-using/drg-20074557>.
82. Vijay Vad M. Hyaluronic Acid Injection for Knee Osteoarthritis: Procedure and Risks. *Arthritis-health*. Dostupno na: <https://www.arthritis-health.com/treatment/injections/hyaluronic-acid-injection-knee-osteoarthritis-procedure-and-risks>.
83. Honvo G, Reginster J, Rannou F et al. Safety of Intra-articular Hyaluronic Acid Injections in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(S1):101-127. doi:10.1007/s40266-019-00657-w
84. Xu X, Jha AK, Harrington DA, Farach-Carson MC, Jia X. Hyaluronic Acid-Based Hydrogels: from a Natural Polysaccharide to Complex Networks. *Soft Matter*. 2012;8(12):3280-3294. doi:10.1039/C2SM06463D
85. Phillips M, Vannabouathong C, Devji T, et al. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020;28(9):3031-3039. doi:10.1007/s00167-019-05763-1



86. Migliore A, Granata M. Intra-articular use of hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):365-369. doi:10.2147/cia.s778
87. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(6):611-619. doi:10.1016/j.joca.2010.09.014
88. Concoff A, Niazi F, Farrokhyar F, Alyass A, Rosen J, Nicholls M. Delay to TKA and Costs Associated with Knee Osteoarthritis Care Using Intra-Articular Hyaluronic Acid: Analysis of an Administrative Database. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. 2021;14:117954412199409.
89. Gigis I, Fotiadis E, Nenopoulos A, Tsitas K, Hatzokos I. Comparison of two different molecular weight intra-articular injections of hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis. *Hippokratia*. 2016;20(1):26-31.
90. 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(5):951-956.
91. Day R, Brooks P, Conaghan PG, Petersen M; Multicenter Trial Group. A double blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and tolerance of intraarticular hyaluronan in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2004;31(4):775-782.
92. Cubukçu D, Ardiç F, Karabulut N, Topuz O. Hylan G-F 20 efficacy on articular cartilage quality in patients with knee osteoarthritis: clinical and MRI assessment. *Clin Rheumatol*. 2005;24(4):336-341. doi:10.1007/s10067-004-1043-z
93. Gigis I, Fotiadis E, Nenopoulos A, Tsitas K, Hatzokos I. Comparison of two different molecular weight intra-articular injections of hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis. *Hippokratia*. 2016;20(1):26-31.
94. Richette P, Chevalier X, Ea H, Eymard F, Henrotin Y, Ornetti P et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. *RMD Open*. 2015;1(1):e000071-e000071.
95. Petterson SC, Plancher KD. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2019;27(6):1992-2002. doi:10.1007/s00167-018-5114-0

96. Goldberg V, Buckwalter J. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2005;13(3):216-224.
97. Webb D, Naidoo P. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a focus on Hylan G-F 20. *Orthop Res Rev*. 2018;10:73-81. doi:10.2147/ORR.S174649
98. Bowman EN, Hallock JD, Throckmorton TW, Azar FM. Hyaluronic acid injections for osteoarthritis of the knee: predictors of successful treatment. *Int Orthop*. 2018;42(4):733-740. doi:10.1007/s00264-017-3731-8
99. Wang CC, Wang CT, Tsai KL, et al. Effect of ultrasound-detected synovitis on therapeutic efficacy of hyaluronic acid injection for symptomatic knee osteoarthritis *Rheumatology (Oxford)*. 2021;keab020. doi:10.1093/rheumatology/keab020
100. Bronstone A, Neary JT, Lambert TH, Dasa V. Supartz (Sodium Hyaluronate) for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Review of Efficacy and Safety. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2019;12:1179544119835221. doi:10.1177/1179544119835221
101. Cooper C, Rannou F, Richette P, et al. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(9):1287-1296. doi:10.1002/acr.23204
102. McGarry JG, Daruwalla ZJ. The efficacy, accuracy and complications of corticosteroid injections of the knee joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19(10):1649-1654. doi:10.1007/s00167-010-1380-1
103. Zeng C, Lane NE, Hunter DJ, et al. Intra-articular corticosteroids and the risk of knee osteoarthritis progression: results from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(6):855-862. doi:10.1016/j.joca.2019.01.007
104. Choudhry MN, Malik RA, Charalambous CP. Blood Glucose Levels Following Intra-Articular Steroid Injections in Patients with Diabetes: A Systematic Review. *JBJS Rev*. 2016;4(3):01874474-201603000-00002. doi:10.2106/JBJS.RVW.O.00029
105. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *Am J Sports Med*. 2016;44(8):2158-2165. doi:10.1177/0363546515609599

106. Hummer C, Angst F, Schemitsch E, Whittington C, Manitt C, Ngai W. High molecular weight intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: network meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27:S503-S504.
107. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;290(23):3115-3121. doi:10.1001/jama.290.23.3115

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 20. kolovoza 1996. godine u Zagrebu. Završila sam I. gimnaziju u Zagrebu. Medicinski fakultet upisala sam 2015. godine. Tijekom studija obnašala sam dužnost demonstratora u sklopu predmeta Temelji neuroznanosti. Aktivno sam sudjelovala na studentskom kongresu *Zagreb International Medical Summit (ZIMS)* dvije godine za redom. Dobitnica sam Dekanove nagrade za postignut uspjeh u akademskoj godini 2019./2020. i Rektorove nagrade za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici za projekt pod nazivom *ORTHOweek* u kojem sam sudjelovala kao član vodstva Studentske sekcije za ortopediju i traumatologiju.