

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Alma Mešinović

Farmakološko i nefarmakološko liječenje osteoartritis koljena

Diplomski rad



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za fizikalnu medicinu i opću rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC-a Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Porina Perića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

OA – osteoarthritis

ACR - American College of Rheumatology

OARSI - Osteoarthritis Research Society International

ESCEO - The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases

NSAR – nesteroidni antireumatici

IL-1 β - Interleukin-1 beta

COX - Ciklooksigenaza

VAS – vizualna – analogna skala

WOMAC - The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

MMP - matriks metaloproteinaza

MR - magnetska rezonanca

IL – 6 - interleukin-6

SADRŽAJ

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod	1
4. Farmakološko liječenje	2
4.1. Peroralna primjena	2
4.1.1. Paracetamol.....	2
4.1.2. NSAR.....	3
4.1.3. Opioidi.....	4
4.1.4. Simptomatski sporodjelujući lijekovi (engl. SYSDOA - symptomatic slow-acting drugs forosteoarthritis.....	5
4.2. Topička primjena	6
4.3. Intraartikularna primjena	7
4.3.1. Hijaluronska kiselina.....	7
4.3.2. Glukokortikoidi.....	8
4.3.3. Plazma bogata trombocitima.....	9
4.3.4. Mezenhimalne matične stanice.....	10
5. Nefarmakološko liječenje	12
5.1. Edukacija i samopomoć	12
5.2. Redukcija tjelesne mase u onih s prekomjernom tjelesnom masom	13
5.3. Fizikalna terapija	14
5.3.1. Kineziterapija.....	14
5.3.2. Hidroterapija.....	15
5.3.3. Termoterapija.....	16

5.3.4. Standardna elektroterapija	16
5.4.5. Ultrazvuk.....	16
5.3.6. Transkutana električna živčana stimulacija	17
5.3.7. Laser niske snage (engl.Low Level Laser Therapy) / Laser visoke snage (engl.High Intensity Laser Therapy – HILT)	17
5.4. Akupunktura.....	17
6. Kirurško liječenje.....	18
7. Zaključak.....	20
8. Zahvale.....	21
9. Literatura.....	22
10. Životopis.....	30

1. Sažetak

Naslov : Farmakološko i nefarmakološko liječenje osteoartritis koljena

Ime i prezime : Alma Mešinović

Osteoartritis je kronična bolest obilježena degeneracijom zglobne hrskavice i okolne kosti što dovodi do progresivnog gubitka funkcije zgloba. Bolesniku najveći problem predstavljaju svakodnevni bolovi te ograničavanje u njegovim svakodnevnim aktivnostima. Prvenstveno zahvaća zglobnu hrskavicu, ali i sve druge zglobne strukture odgovorne za funkciju zgloba. Brojni su rizični čimbenici za razvoj osteoartritis, a najvažniji su starija životna dob, pretilost i ozljede. Ciljevi terapije osteoartritis koljena jesu ublažavanje bolnih signala koji potječu iz zglobnih struktura zahvaćenog zgloba te unaprjeđenje funkcije samoga zgloba, ali i usporavanje progresije same bolesti. Prilikom liječenja bitno je sagledati sve moguće opcije liječenja te odabrati onu najprimjereniju pacijentu, obzirom na njegovu dob, simptomatologiju, stadij bolesti, komorbiditete i pacijentove osobne preferencije. Trenutne mogućnosti liječenja osteoartritis jesu farmakološke, nefarmakološke i kirurške metode. Farmakološke metode liječenja možemo podijeliti na one koje se primjenjuju peroralno, topički ili intraartikularno. Nefarmakološke metode obuhvaćaju edukaciju i samopomoć, tjelovježbu, redukciju tjelesne mase u pretilih, pomagala za hod, biomehaničke intervencije, fizikalnu terapiju te brojne adjuvantne opcije liječenja kao što je akupunktura. Tjelovježba i redukcija tjelesne mase u pretilih trebali bi biti sagledani kao prva opcija liječenja u svih pacijenata, samostalno ili u kombinaciji sa farmakološkim liječenjem ili tehnikama liječenja fizikalne medicine. Terapija osteoartritis i dalje je većim dijelom bazirana na simptomatskom liječenju. Prilikom liječenja pacijentu moramo pristupiti individualnim pristupom i ne fokusirati se na liječenje na temelju radiografskog nalaza jer često postoji nesrazmjer između kliničke slike i simptoma te radiografske slike u pacijenta. Najčešće se koriste kombinacije farmakološkog i nefarmakološkog liječenja kako bismo učinkovitije kontrolirali simptome. Kirurške metode liječenja najčešće se koriste tek nakon što su se farmakološke i nefarmakološke metode liječenja pokazale nedovoljno učinkovitima te kada degenerativni procesi u koljenu značajno progrediraju.

Ključne riječi : osteoartritis, liječenje

2. Summary

Title : Pharmacological and non-pharmacological management of knee osteoarthritis

Author : Alma Mešinović

Osteoarthritis is a chronic disease characterized by the degeneration of the articular cartilage and surrounding bones leading to progressive loss of joint function. The biggest problem for the patient is daily pain and limitation in daily activities. It primarily affects the articular cartilage, but also all other articular structures responsible for joint function. There are a number of risk factors for developing osteoarthritis, the most important being old age, obesity and trauma. The primary goals of knee osteoarthritis therapy are to alleviate painful signals originating from the joint structure of the affected joint and to improve the functions of the joint itself, but also to slow down the progression of the same diseases. During treatment, it is important to consider all possible treatment options that should be chosen the most appropriate patient, given his age, symptoms, stage of the disease, comorbidity and the patient's personal preferences. Current treatment options for osteoarthritis are pharmacological, nonpharmacological, and surgical methods. Pharmacological methods of treatment can be divided into those that are administered orally, topically or with intra-articular injections. Non-pharmacological methods include education and self-help, exercise, weight reduction in obese people, walking aids, biomechanical interventions, physical therapy, and numerous adjuvant treatment options such as acupuncture. Exercise and weight loss in obese people should be considered as the first treatment option in all patients, alone or in combination with pharmacological treatment or physical medicine treatment technique. Osteoarthritis therapy is still already based in part on a symptomatic treatment. When treating a patient, we must have an individual approaches approaches and not focus on treatment based on radiographic findings because there is often a disparity between clinical images and the symptoms of radiographic images in patients. Combinations of pharmacological and non-pharmacological treatments are most commonly used to control symptoms more effectively. Surgical methods of treatment are most often used only after pharmacological and non-pharmacological methods of treatment have proved to be insufficiently effective or when degenerative processes in the knee are significantly advanced.

Keywords : osteoarthritis , treatment , pharmacological, non-pharmacological, surgical

3. Uvod

Osteoartritis (OA) je najčešća je bolest zglobova i nameće ogroman teret zdravstvenim sustavima širom svijeta. Može zahvatiti gotovo bilo koji zglob, ali obično zahvaća ruke, koljena, kukove i stopala. Klasificiran je u dvije skupine prema svojoj etiologiji: primarni (idiopatski ili netraumatični) i sekundarni (obično zbog traume). Na rendgenskim snimkama karakterističan nalaz je suženje zglobne pukotine, skleroza i cistične promjene subhondralne kosti te stvaranje osteofita na rubovima zglobnih površina. Dijagnoza bolesti se postavlja na temelju simptoma i kliničkih znakova, a potvrđuje se radiološkim pretragama. Vjerovalo se da je osteoartritis isključivo degenerativna bolest hrskavice, međutim, najnoviji dokazi dokazali su da je OA multifaktorska cjelina, koja uključuje više uzročnih čimbenika poput traume, mehaničkih sila, upale, biokemijskih reakcija i metaboličkih poremećaja. (1) Također je poznato da hrskavično tkivo nije jedino uključeno. S obzirom na nedostatak krvnih žila i inervacije, hrskavica sama po sebi nije sposobna proizvesti upalu ili bol barem u ranim fazama bolesti. Dakle, izvor boli uglavnom potječe od promjena na hrskavičnim komponentama zgloba, poput zglobne kapsule, sinovije, subhondralne kosti, ligamenata i periartikularnih mišića. Promjene su progresivne, s malo vjerojatnom regresijom i obnavljanjem oštećenih struktura. Trenutni modaliteti liječenja usmjereni su na kontrolu simptoma, osim ako stupanj ozbiljnosti nalaže nužnost kirurške intervencije s nadomještanjem zgloba. Iako je osteoartritis jedna od najčešćih bolesti današnjice te u velikoj mjeri smanjuje kvalitetu života oboljelih još uvijek nema jasnu patofiziologiju niti jednu najučinkovitiju intervenciju za liječenje povezanih simptoma i degeneracije.

4. Farmakološko liječenje

4.1. Peroralna primjena

4.1.1. Paracetamol

Paracetamol (acetaminofen) je najčešće korišteni analgetik u svijetu i SZO ga preporučuje kao prvu liniju liječenja u većini bolnih i febrilnih stanja [1]. Smatra se prvom opcijom farmakološkog liječenja u osteoartritisu koljena. [2] Maksimalna dnevna doza je 4 grama. Paracetamol može biti prva opcija farmakološkog liječenja u bolesnika u početnoj fazi bolesti. Cochraneova meta-analiza koja je uključivala pet randomiziranih kontroliranih istraživanja pokazala je da je uporaba paracetamola dovela do smanjenja boli za četiri boda (na skali od 0 do 10) u odnosu na ono postignuto placebom i do 5% poboljšanja u odnosu na početnu vrijednost [3]. Isto smanjenje intenziteta boli potvrđeno je i u metaanalizi za trenutne (≤ 2 tjedna) i kratkoročne učinke (između 2 tjedna i 3 mjeseca) [4]. Ista studija također je pratila pojavu nuspojava te nije uočena razlika u broju bolesnika u kojih su one prisutne, a liječeni su acetaminofenom te onih u placebo skupini [4]. Iako neki istraživači preporučuju acetaminofen kao vrlo moćan analgetik, meta-analize pokazuju da je acetaminofen u maksimalnoj dnevnoj dozi nema zadovoljavajući učinak na OA koljena [5]. Cochraneov sustavni pregled i meta-analiza koja uključuje 3541 bolesnika s osteoartritisom kuka ili koljena pokazuje kako nema statistički značajne razlike u subjektivnom intenzitetu boli, funkciji ili uočenim nuspojavama u skupini koja je primila acetaminofen u usporedbi s placebom [6]. Jung i sur. u svojoj meta-analizi pokazuju kako je acetaminofen učinkovit u liječenju bolesnika s osteoartritisom koljena u kojih je prisutna blaga do umjerena bol [7]. ACR daje uvjetnu preporuku za primjenu paracetamola. Preporuča njihovu kratkotrajnu ili povremenu primjenu u bolesnika u kojih su prisutne kontraindikacije za primjenu ostalih analgetika. [8] OARSI daje uvjetne preporuke protiv njegove primjene [8]. ESCEO daje uvjetne preporuke za primjenu paracetamola samo kao kratkotrajnu analgetsku terapiju u kombinaciji sa dugotrajnom terapijom hondroitin sulfatom ili glukozaminom [11]. Hepatotoksičnost je moguća prilikom primjene visokih doza ili produljene primjene. Jedna opservacijska studija pokazala je kako su visoke doze paracetamola (>3 g/dan) povezane sa povećanim rizikom od hospitalizacije uslijed gastrointestinalnog krvarenja u usporedbi sa dozama od 3 grama ili manje [11]. Također uočena je povezanost prolongirane primjene paracetamola u dnevnoj dozi iznad 3 grama i smanjene glomerularne filtracije kao i više incidencije hipertenzije [11].

4.1.2. NSAR

U bolesnika s neodgovarajućim odgovorom na paracetamol, s izraženom upalnom sastavnicom bolesti ili jakim boli (npr. stalnom boli, prisutnom i u mirovanju) preporuča se primjena NSAR-ova, obično na usta. NSAR djeluju inhibirajući enzim ciklooksigenazu (COX) te mogu biti neselektivni kao što su ibuprofen, diklofenak ili indometacin te selektivni koji ostvaruju svoj učinak inhibirajući samo COX-2 kao što je primjerice celekoksib. Djeluju kao analgetici i protuupalni lijekovi te su zbog svoga dvojnoga učinka vrlo učinkoviti u liječenju simptoma osteoartritisa koljena. NSAR-ovi u nižim dozama imaju analgetski učinak, a u višima i protuupalni učinak. NSAR-ovi se mogu primijeniti u kombinaciji s paracetamolom, s tim da zbog udruženog nepovoljnog učinka prvenstveno na gastrointestinalni trakt doza paracetamola tada ne bi trebala biti viša od 2 grama/dan [16]. Unatoč svom pozitivnom učinku na simptome njihova primjena mora se preispitati kod svakog bolesnika posebice zbog velikog rizika od nuspojava vezanih uz gastrointestinalni i kardiovaskularni sustav. Uzimajući u obzir nedovoljan pozitivan učinak na kliničku sliku te velik rizik od nuspojava NSAR se preporučuju samo kao kratkotrajna opcija liječenja boli. Stoga NSAR treba primjenjivati u što kraćem trajanju i u najnižoj učinkovitoj dozi. ESCEO navodi kako se kod odabira adekvatnog NSAR moramo voditi procjenom rizika i koristi od primjene istoga. U obzir moramo uzeti individualne karakteristike i stupanj rizika od pojave gastrointestinalnih i kardiovaskularnih nuspojava kod bolesnika te sigurnosni profil lijeka baziran na znanstveno utemeljenim dokazima. [10] OARSI, ESCO i ACR smjernice preporučuju NSAR kao opciju liječenja iznimno kao kratkotrajnu terapiju u bolesnika sa perzistentnom boli koja se ne smanjuje ne ostale linije liječenja te u bolesnika koji nemaju prisutan kardiovaskularni rizik. [8,9, 10] Uz prisutne gastrointestinalne komorbiditete preporuča se primjena selektivnih COX-2 inhibitora ili neselektivnih NSAR uz primjenu inhibitora protonske pumpe [12]. U onih sa poznatim kardiovaskularnim komorbiditetima ne preporuča se preporuka NSAR zbog njihovog utjecaja na povećanje cjelokupnog kardiovaskularnog rizika [13]. Nissen i sur. istraživali su razlike u toksičnosti celekoksiba, selektivnog COX-2 inhibitora i neselektivnih COX inhibitora (naproksen, ibuprofen) na kardiovaskularni sustav. Nisu pronašli značajnije razlike u riziku izazivanja štetnih kardiovaskularnih događaja, ali celekoksib je pokazao značajno manju pojavu gastrointestinalnih nuspojava u usporedbi sa neselektivnim COX inhibitorima [14]. Različiti zaključci o djelotvornosti pojedinih NSAR-ova su doneseni u raznim studijama. Costa i sur. u svojoj meta-analizi zaključuju kako je diklofenak u dnevnoj dozi od 150 mg najučinkovitiji u ublažavanju boli te unaprjeđenju funkcije u usporedbi sa drugim NSAR-ovima kao što su rofekoksib, celekoksib, ibuprofen, naproksen i ostali [15]. Ako se NSAR-ovi prepisuju zbog neadekvatne kontrole boli, načelno se započinje sa nižom dozom neselektivnog NSAR-a ili COX – inhibitora, a zatim se postepeno povisuje doza, uz oprezno monitoriranje eventualnih nuspojava [16].

Dugotrajna primjena NSAR-ova indicirana je samo u onih bolesnika u kojih se postiže značajna dobrobit, uz razumijevanje rizika. U bolesnika koji zahtijevaju kontinuirano liječenje protuupalnim dozama bilo bi uputno učiniti barem jednom godišnje pretrage kompletne krvne slike, kreatinina, aminotrasnferaza, a kod sumnje na povišeni rizik za nuspojave gastrointestinalne, renovaskularne i hepatalne nuspojave i češće [16]. Primjena neselektivnih NSAR-ova ne preporuča se u bolesnika koji kontinuirano uzimaju peroralne antikoagulacije, npr. varfarin, jer inhibiraju funkciju trombocita, ali se i u tom slučaju, uvijek s oprezom i u bolesnika s niskim kardiovaskularnim rizikom, mogu primijeniti koksibi [16].

4.1.3. Opioidi

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. Opioidni analgetici ostvaruju svoje djelovanje kao agonisti opioidnih receptora u centralnom živčanom sustavu te time uzrokuje njegovu depresiju. Nuspojave njihova djelovanja jesu konstipacija, mučnina, povraćanje. Indicirani su za kratkotrajnu primjenu u bolesnika kod kojih su se ostali analgetici pokazali neučinkovitim ili su kontraindicirani [17]. Također dobar su izbor za bolesnike koji nisu kandidati za zamjenu zgloba [18]. Meta-analiza iz 2020. pokazala je da opioidi pružaju minimalne promjene u intenzitetu boli i funkciji zgloba u usporedbi sa placebom tijekom istraživanja njihove djelotvornosti tijekom 2 do 12 tjedana [19]. Također studija je pokazala kako jaki opioidi nemaju veći učinak na kliničku sliku bolesnika dok istovremeno povećavaju rizik od nastanka nuspojava [19]. Prema Cochrane studiji tramadol u samostalnoj primjeni ili u kombinaciji sa paracetamolom nije pokazao značajnije dobrobiti na ublažavanje boli i unaprjeđenje funkcije u bolesnika sa osteoartritisom koljena u usporedbi sa placebom [20]. ACR uvjetno preporuča primjenu tramadola u bolesnika sa osteoartritisom koljena koji imaju kontraindikacije za primjenu NSAR, nedjelotvorne ostale opcije liječenja ili nisu kandidati za kirurško liječenje [8]. Uvjetnu preporuku daje protiv primjene ostalih opioidnih analgetika osim u slučajevima kada su sve ostale opcije liječenja iscrpljene [8]. ESCEO daje slabe preporuke uz nisku razinu dokaza za slabe opioide u kratkotrajnoj primjeni kao zadnju opciju farmakološkog liječenja [10]. OARSI jedini daje preporuku protiv primjene oralnih i transdermalnih opioidnih analgetika zbog velikog potencijala za izazivanje ovisnosti te ograničene djelotvornosti [9].

4.1.4. Simptomatski sporodjelujući lijekovi

Simptomatski sporodjelujući lijekovi u liječenju osteoartritisa koljena osiguravaju ublažavanje simptoma u bolesnika putem djelovanja na mehanizam nastanka patoloških promjena u zglobovima, ali uz manji broj nuspojava. Ova skupina može se podijeliti na prekursore matriksa hrskavice (glukozamin, hondroitin-sulfat i hijaluronska kiselina) i modulatore citokina (diacerin) kao i ostale vrste lijekova kao što su bisfosfonati. Svojim djelovanjem trebali bi odgoditi ili stabilizirati patološke promjene u zahvaćenom koljenu zaustavljajući progresiju bolesti. Glukozamin je endogeni amino monosaharid i metabolički prekursor glikozaminoglikana koji su sastavnica ekstracelularnog matriksa hrskavice. Hondroitin sulfat prirodna je i glavna sastavnica ekstracelularnog matriksa hrskavice gdje čini bitnu komponentu proteoglikana. Kompleksni je polisaharid koji se sastoji od nanizanih disaharida. Hijaluronska kiselina viskoelastični je linearni polisaharid iz skupine glikozaminoglikana koji se nalazi u sinovijalnoj tekućini i hrskavici. Glavna svrha viskosuplementacije je nadoknada viskoelastičnosti sinovijalne tekućine zbog upale te zaštita hrskavice od propadanja. Djeluje kao inhibitor produkcije metaloproteinaza, kemokina i prostaglandina te na taj način ostvaruje svoju biološku funkciju u zaustavljanju degradacije zgloba. Diacerin je derivat antrakinona. Protuupalni je, analgetski i antipiretički lijek razvijen posebno za liječenje osteoartritisa. Njegov aktivni metabolit koji djeluje kao inhibitor IL-1 β pro-inflamatornog citokina koji potiče degradaciju hrskavice te suprimira sintezu matriksa hrskavice, također dovodi do redukcije proizvodnje kolagenaza od strane hondrocita, smanjuje fibrinolitičku aktivnost u sinovijalnoj tekućini i stimulira produkciju faktora rasta hrskavice. Bisfosfonati su analozi anorganskog pirofosfata koji ostvaruju svoju funkciju uzrokujući apoptozu osteoklasta te tako inhibiraju resorpciju kosti. Sustavni pregled i mrežna meta-analiza u trajanju od 12 mjeseci ili duže pokazala je kako je upotreba glukozamin sulfata povezana sa smanjenjem intenziteta boli kao i sa poboljšanjem funkcije koljena [21]. Zhu i sur. uočili su ostvarenje veće dobrobiti za ublažavanje boli i unaprjeđenje funkcije zgloba prilikom korištenja hondroitina u usporedbi sa placeboom [22]. Meta analiza iz 2018. zaključuje kako suplementacija glukozaminom ili hondroitin sulfatom smanjuje intenzitet boli mjereno vizualno-analognom skalom (VAS), ali ne dovodi do promjena intenziteta boli, funkcije i ukočenosti zgloba mjerenim Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (WOMAC) skalom [23]. Različiti ishodi istraživanja djelovanja simptomatskih sporodjelujućih lijekova u osteoartritisu mogu biti i posljedica različite kvalitete preparata glukozamina i hondroitin sulfata. To je i istraživano te meta analiza iz 2020. pokazuje kako su hondroitin sulfat i kristalni glukozamin sulfat farmaceutske čistoće koji su registrirani kao lijek učinkovitiji u ublažavanju boli od preparata glukozamina i hondroitina koji se prodaju kao dodaci prehrani te nemaju strogu kontrolu kvalitete i čistoće kao ni dovoljnu koncentraciju hondroitina [24]. Službene smjernice imaju različita stajališta prema upotrebi glukozamina i hondroitin-sulfata u

osteoartritisu koljena. ESCEO u smjernicama preporuča upotrebu samo farmaceutskog, čistog hondroitin sulfata i kristalnog glukozamina kao prvu liniju liječenja simptomatskog osteoartritis koljena. Navodi da se može koristiti kao samostalna terapija ili u kombinaciji sa acetaminofenom [10]. OARSI u novim smjernicama ne navodi simptomatske sporodjelujuće lijekove kao opciju liječenja osteoartritis koljena [9]. ACR daje preporuku protiv primjene glukozamina i hondroitin sulfata zbog velikih razlika u ishodu promatranih istraživanja te sumnje na nejednakomjerno objavljivanje rezultata zbog toga, visokog placebo učinka i nepoznatog mehanizma njihova djelovanja [8].

4.2. Topička primjena

Topički pripravci kod terapije osteoartritis primjenjuju se u obliku masti, kreme, gela, spreja i dr. , a lijek prodire kroz neoštećenu kožu. Topički NSAR-ovi najvjerojatnije ostvaruju svoj učinak kroz lokalno smanjenje simptoma s izvorištem u periartikularnim strukturama uz sistemski prijenos u intraartikularne strukture [16]. Lokalna koncentracija je dovoljna za inhibiciju ciklooksigenaze (COX), dok je plazmatska koncentracija relativno niska i obično iznosi do 5% kod oralne primjene NSAR-a, što smanjuje rizik za sistemske nuspojave [16].

Manja je sistemska štetnost od oralno primjenjenih NSAID , dostiže se manja vršna koncentracija u plazmi te je samim time puno manja mogućnost od pojave štetnih nuspojava. Nuspojave topičkih NSAR-a su blage te se većinom odnose na lokalne kožne reakcije koje su blage i prolazne [16]. Posebice je preporučljiva njihova uporaba u bolesnika starijih od 75 godina, onih sa komobirditetima te onima koji su pod povećanim rizikom za pojavu nuspojava oralnih NSAR od strane gastrointestinalnog sustava ili bubrega [16] . ESCEO preporuča topičke NSAR kao jednu su od prvih opcija liječenja simptomatskog osteoartritis koljena. [10] Prema ESCEO smjernicama trebali bi biti opcija liječenja prije pokušaja liječenja oralnim NSAR-ovima kada simptomatski sporodjelujući lijekovi i paracetamol ne postignu zadovoljavajuće rezultate. [10] OARSI daje preporuke za primjenu topičkih NSAR-ova kao prvu liniju liječenja zbog njihove djelotvornosti te istovremeno minimalnih, prolaznih nuspojava [9]. ACR daje snažne preporuke za primjenu topičkih NSAR-ova te im daje prednost pred primjenom oralnih NSAR-ova [8]. Studija Derryja i sur. pokazuje kako topička primjena diklofenaka i ketoprofena smanjuje bol u bolesnika sa osteoartritisom koljena [26]. Cochrane studija pokazuje kako su nuspojave gastrointestinalnog sustava prilikom topičke primjene NSAR-ova jednake kao u placebo skupini [27]. U istoj Cochrane studiji kod 60% ispitanika došlo je do smanjenja intenziteta boli od 50% [27]. Studija iz 2019. pokazala je relativno veći učinak prilikom primjene intraartikularne hijaluronske kiseline, intraartikularnih kortikosteroida i acetaminofena u usporedbi sa topikalnim NSAR-ovima [28] .

4.3. Intraartikularna primjena

4.3.1. Hijaluronska kiselina

Hijaluronska kiselina prirodni je dugolančani polimer izgrađen od ponavljajućih podjedinica disaharida koja se prirodno nalazi unutar hrskavice te sinovijalne tekućine. Glavna uloga hijaluronske kiseline su zaštita hondrocita od štetnih mehaničkih utjecaja te lubrikacija zgloba [29]. Prilikom progresije osteoartritis dolazi do depolimerizacije endogene hijaluronske kiseline iz one visoke molekularne težine (6500–10,900 kDa) u hijaluronsku kiselinu niže molekularne težine (2700–4500 kDa) što posljedično dovodi do smanjenja mehaničkih i viskoelastičnih svojstava sinovijalne tekućine u zahvaćenom zglobu. Istraživanje razlika u djelotvornosti hijaluronske kiseline različitih molekularnih težina dovelo je do saznanja kako one velike molekularne težine pružaju snažniji protuupalni učinak, veću proizvodnju proteoglikana te dovode do veće lubrikacije zgloba [30]. Do istog zaključka dovela je još jedna studija u kojoj se hijaluronska kiselina dokazala djelotvornijom od neselektivnih NSAR-ova i selektivnih COX-2 inhibitora, ali samo u slučaju korištenja hijaluronske kiseline velike molekularne težine [31]. Primjena egzogene hijaluronske kiseline ne uspijeva imitirati sve funkcije endogene hijaluronske kiseline koja zbog depolimerizacije gubi svoja svojstva no ipak pruža zadovoljavajuće ublažavanje boli putem nekoliko mehanizama. Intra-artikularna primjena nosi sa sobom veću bioraspodivnost lijeka, smanjenu sistemsku izloženost lijeku te samim time manju pojavnost nuspojava. Postoji nekoliko potencijalnih mehanizama kojima primjena hijaluronske kiseline djeluje na smanjenje simptoma i usporavanje progresije osteoartritis koljena. Oni uključuju zaštitu zglobnog tkiva zbog smanjene apoptoze te povećane proliferacije hondrocita, ubranu sintezu proteoglikana/glikozaminoglikana koja može odgoditi progresiju bolesti, protuupalni učinak putem supresije IL-1 β i ostalih čimbenika upale, ograničavanje promjena subhondralne kosti karakterističnih za rani osteoartritis putem supresije matriks metaloproteinaze 13 (MMP-13) i ekspresije interleukina 6 (IL-6), mehaničke dobrobiti zbog lubrikacije zglobne kapsule te analgetski učinak zbog smanjene istezanjem uzrokovane aktivnosti ionskih kanala. OARSI uvjetno preporuča intra-artikularnu primjenu hijaluronske kiseline uz djelovanje od 12 tjedana ili više. Također navodi prihvatljivu sigurnost primjene kao i povoljniji sigurnosni profil od opetovane primjene intra-artikularnih kortikosteroida [9]. ACR daje uvjetnu preporuku protiv upotrebe hijaluronske kiseline u osteoartritisu zbog malog utjecaja na ublažavanje simptoma prilikom usporedbe sa placebo [8]. ESCEO daje preporuku za upotrebu intra-artikularne hijaluronske kiseline samo u slučaju postojanja kontraindikacija za primjenu NSAR-ova ili kada njihova primjena ne pruža klinički značajno ublažavanje boli [10].

Sustavni pregled i meta-analiza iz 2020. uspoređuje kratkotrajne ishode liječenja hijaluronskom kiselinom i NSAR-ovima te navodi kako intra-artikularna primjena hijaluronske kiseline dovodi do

statistički značajnog, ali ne i klinički zadovoljavajućeg djelovanja [32]. Dakle nedovoljno je ublažavanje boli te poboljšanje funkcije zgloba [32]. No ipak navodi kako je manji rizik od pojave nuspojava u usporedbi sa široko primjenjivanim NSAR-ovima [32]. Studija koja je proučavala djelotvornost intra-artikularne primjene hijaluronske kiseline u usporedbi sa placebom u pacijenata u ranom do umjerenom stadiju osteoartritisa te onih u kasnom stadiju pokazala je kako do značajnijeg ublažavanja boli dovodi primjena u onih u početnom i ranom stadiju bolesti nego u onih sa završnim stadijem bolesti [33]. Prema studiji iz 2018. postoje grupe bolesnika koje pokazuju bolji odgovor na terapiju intra-artikularnom hijaluronskom kiselinom te samim time imaju i veću korist od njezine primjene [34]. Studija pokazuje kako bolesnici sa blagim do umjerenim osteoartritisom te oni koji su imali pozitivan odgovor na prvu aplikaciju imaju dva puta veće šanse za pozitivan odgovor na seriju injekcija od onih sa uznapredovalim osteoartritisom te oni u kojih prva aplikacija nije dovela do zadovoljavajućeg djelovanja [34]. Također bolesnici stariji od 60 godine sa umjerenim osteoartritisom imaju dva puta veće šanse od onih mlađih od 60 godina [34].

4.3.2. Glukokortikoidi

Glukokortikoidi djeluju vezanjem na glukokortikoidni receptor reguliraju ekspresiju gena te tako postižu svoj učinak. Imaju protuupalni učinak te tako utječu na smanjenje intenziteta boli. Obično se primjenjuju u bolesnika s umjerenom do jakom boli, koji imaju zglobni izljev i druge znakove izražene lokalne upale. Preporuča se prethodno evakuirati izljev (smanjenje pritiska, razrjeđenje lijeka), dok nakon infiltracije zglob treba nekoliko puta pokrenuti, uz preporuku mirovanja kroz 24 sata i smanjenja opterećenja kroz oko 1 tjedan. Prilikom intraartikularne primjene smanjujemo nuspojave koje su prisutne kod sistemske primjene glukokortikoida kao što su imunosupresija, povišenje koncentracije glukoze u krvi, oticanje lica, povećanje tjelesne težine, depresija, katarakta, glaukom, steroidima izazvana osteoporozna, avaskularna nekroza te jetrena steatoza. No ipak nuspojave su prisutne i pri intraartikularnoj primjeni. Najčešće su smanjena gustoća kostiju, atrofija te ruptura tetiva, depigmentacija kože, subkutana atrofija, promjene zglobne hrskavice. Zbog rizika od pojave od nuspojava i smanjenja mogućnosti njihove pojavnosti ograničena je primjena intraartikularnih glukokortikoida. Cochrane studija o intra-artikularnim glukokortikoidima navodi kako pružaju samo umjereno ublažavanje boli te blago poboljšanje tjelesnih funkcija [35]. Također dokazuje kako je kod primjene intra-artikularnih glukokortikoida podjednaka mogućnost pojave nuspojava kao placebo [35]. Unatoč širokoj uporabi intra-artikularnih glukokortikoida studija koja je uspoređivala njihovu djelotvornost sa fizikalnom terapijom u simptomatskih bolesnika sa klinički i radiološki dokazanim osteoartritisom na jednom ili oba koljena pokazala je veću djelotvornost fizikalne terapije. Fizikalna

terapija dovela je do većeg smanjenja intenziteta boli te većeg poboljšanja funkcije koljena u godinu dana. [36] Prema studiji iz 2018. glukokortikoidi su jedina opcija intra-artikularnog liječenja koja je pokazala statistički značajan utjecaj na ublažavanje boli u usporedbi sa intra-artikularnim placeboom [37]. Intra-artikularna primjena glukokortikoida uzrokuje blago do umjereno ublažavanje boli i do 3 mjeseca nakon inicijalne injekcije glukokortikoida [38]. Studija O'Neilla i sur. pokazuje kako intraartikularna primjena glukokortikoida u koljena kod kojega je MR-om dokazano sinovijalno zadebljanje dovodi do značajne redukcije sinovijalnog tkiva što je u korelaciji sa ublažavanjem boli [39]. Smjernice se razlikuju u preporukama za liječenje intra-artikularnim glukokortikoida. ESCEO ih navodi kao opciju isključivo u slučaju kada u bolesnika postoje kontraindikacije za liječenje NSAR-ovima ili u slučaju kada oni pružaju nedovoljno ublažavanje boli. Također preporučaju ih za kratkotrajno ublažavanje boli uz očekivanu veću djelotvornost u bolesnika u kojih je prisutna bol jakog intenziteta [10]. ACR preporuča njihovu upotrebu za kratkotrajno ublažavanje boli te ih stavlja ispred ostalih preparata za intra-artikularnu primjenu [8]. OARSI također navodi intra-artikularne glukokortikoide kao sigurnu opciju za kratkotrajno ublažavanje boli u bolesnika sa umjerenom do jakim boli koji su pokazali neadekvatan odgovor na analgetsku i ostalu protuupalnu terapiju kao i u onih sa prisutnim izljevom u koljenu ili prisutnim ostalim fizikalnim znakovima upale [9].

4.3.3. Plazma bogata trombocitima

Plazma bogata trombocitima (engl. platelet rich plasma – PRP) definirana je kao volumen krvne plazme uz povećanu koncentraciju trombocita u usporedbi sa prosječnom koncentracijom u perifernoj krvi. Trombociti sadrže preko 800 proteina i molekula uključujući citokine, kemokine, membranske proteine, metabolite, signalne molekule, faktore rasta i brojne topljive proteine. Uz svoju ulogu u koagulaciji i hemostazi, trombociti također sudjeluju i u vazokonstrikciji, upali, imunološkom odgovoru, angiogenezi i tkivnoj regeneraciji. Sudjeluju u brojnim fiziološkim signalnim mehanizmima, ali su uključeni i u brojne patološke procese. Plazma bogata trombocitima pojačava oporavak tkiva kataliziranjem prirodnih tjelesnih procesa koji sudjeluju u regeneraciji i oporavku tkiva, prvenstveno hrskavice. Potiče remodeliranje hrskavice i proliferaciju hondrocita te povećava sintezu kolagena II i prostaglandina. Doprinosi stvaranju povoljnog okoliša za angiogenezu povećanjem sekrecije hijaluronske kiseline. Osnovni proučavani terapijski učinak plazme bogate trombocitima je hondroprotekcija. Ostvaruje se putem dva osnovna mehanizma. Prvi je povećanje osnovnih čimbenika koji sudjeluju u zaštiti hrskavice, prvenstveno autofagije. Drugi mehanizam je smanjenje čimbenika koji sudjeluju u degradaciji hrskavice kao što je matriks metaloproteinaza (MMP). Autofagija predstavlja obrambeni mehanizam kojim se nadvladava starenje i apoptoza u

koljenu zahvaćenom osteoartritisom. Studija iz 2017. pokazuje kako plazma obogaćena trombocitima dovodi do značajne proliferacije hondrocita, smanjenja apoptoze i povećanja autofagije u zahvaćenom koljenu [40]. Meta-analiza rađena na 30 studija pokazala je nadmoć plazme obogaćene trombocitima nad hijaluronskom kiselinom, placebom i injekcijama kortikosteroida prema VAS i WOMAC upitnicima prilikom praćenja nakon tri, šest i dvanaest mjeseci [41]. Istraživanja su danas usmjerena i na djelovanje plazme obogaćene trombocitima u kombinaciji sa ostalim pripravcima kao što su matične stanice ili hijaluronska kiselina. Uočeno je kako pacijenti ostvaruju veće ublažavanje bolova jedan mjesec nakon primjene isključivo plazme obogaćene trombocitima dok je kombinacija sa hijaluronskom kiselinom djelotvornija prilikom praćenja boli VAS skalom nakon šest mjeseci [42]. Prema tome, kombinirani pristup liječenja predstavlja bolji izbor kada je cilj dugotrajno ublažavanje bolova u pacijenata [42]. Još jedna studija istražila je djelotvornost kombinacije plazme bogate trombocitima i hijaluronske kiseline te pokazala kako ona dovodi do boljih kliničkih rezultata i pri ublažavanju boli i održavanju funkcije zgloba u usporedbi sa primjenom samo hijaluronske kiseline. (mjereno VAS skalom nakon 3, 6 i 12 mjeseci te WOMAC skalom za procjenu fizičke funkcionalnosti te ukočenosti) [43]. ACR i OARSI ne daju preporuku za primjenu plazme bogate trombocitima zbog nedovoljne standardizacije dostupnih preparata i tehnika primjene. ESCEO ne navodi plazmu bogatu trombocitima u svojim smjernicama.

4.3.4. Mezenhimalne matične stanice

Glavna karakteristika matičnih stanica je pluripotentnost, tj. najniži stupanj diferenciranosti stanica te mogućnost pretvorbe u različita tkiva u organizmu. Mezenhimalne matične stanice (MMS) heterogena su skupina matičnih stanica odraslih ljudi s multipotentnom sposobnošću diferencijacije u brojna zrela tkiva kao što su kost, mišić, hrskavica i brojna druga. Budući da in vitro imaju mogućnost diferencijacije u različite vrste stanice te pokazuju nisku imunogeničnost mezenhimalne matične stanice privukle su pozornost kao obećavajuća opcija liječenja osteoartritisa koljena. Zglobna hrskavica, struktura najviše zahvaćena patološkim procesima u osteoartritisu ima ograničenu sposobnost samoregeneracije. Ireverzibilno oštećenje zglobne hrskavice predstavlja najveći problem u terapiji osteoartritisa, stoga tkivni inženjering predstavlja obećavajuću metodu liječenja osteoartritisa koljena. Smatra se da mezenhimalne matične stanice stvaraju povoljan mikrookoliš u zglobnoj šupljini putem reguliranja imunološkog odgovora i proizvodnje faktora rasta što potiče regeneraciju hrskavice i ubrzava tkivnu regeneraciju [44]. Također istraživanja pokazuju kako mezenhimalne matične stanice luče citokine koji potiču proliferaciju hondrocita i sintezu ekstracelularnog matriksa čime mogu dovesti do regeneracije oštećene kosti i hrskavice [44].

Posljednih godina studije navode kako matične stanice reguliraju lokalnu upalu, apoptozu i proliferaciju stanica parakrinim putem prije no što bi to bilo putem izravnom diferencijacijom u hondrocite. U liječenju osteoartritis dominantno se koriste autologne matične stanice iz koštane srži ili matične stanice dobivene iz masnog tkiva. Meta-analiza iz 2020. pokazala je ovu opciju intraartikularnog liječenja sigurnom. Ista studija također navodi kako aplikacija matičnih stanica dovodi do značajnog smanjenja intenziteta boli mjenog VAS i WOMAC skalom što su pokazale i ostale studije. No nije bilo dokaza o značajnijim regenerativnim promjenama hrskavice na MR [45]. Zaključno, studija navodi kako intraartikularna primjena matičnih stanica može unaprijediti kvalitetu života putem ublažavanja boli te unaprjeđenja funkcije, ali ne može u značajnijoj mjeri poboljšati status zglobne hrskavice. Visoka doza matičnih stanica (100 milijuna) može uzrokovati više nuspojava u usporedbi sa niskom dozom (20 milijuna) [46]. Meta-analiza Ma. i sur koja je uključivala deset randomiziranih kontroliranih istraživanja pokazala je značajno smanjenje intenziteta boli mjerene VAS i WOMAC skalom, smanjenje ukočenosti , poboljšanje funkcije zgloba te povećanje ukupne kvalitete života mjerene WOMAC skalom kod bolesnika u kojih su primjenjivane matične stanice u usporedbi sa placebo [47]. Također jedna meta-analiza sa uključenih pet randomiziranih kontroliranih istraživanja pokazuje značajno smanjenje intenziteta boli prema VAS i Lysholm skali, ali bez pomaka na WOMAC skali. No prema Lysholm i WOMAC skali došlo je do značajnog unaprjeđenja funkcije zgloba [48]. Ista studija navodi i kako nije bilo dokaza o regeneraciji hrskavice prema MR nalazu [48]. Sustavni pregled i meta-analiza Maheshwera i sur. koja uključuje 25 studija imala je drugačije rezultate i nije pokazala značajno ublažavanje boli, ali je uočeno unaprjeđenje funkcije i povećanje volumena hrskavice [49]. Zbog velikih razlika u metodologiji kliničkih istraživanja (izvor matičnih stanica , broj stanica i način kultiviranja) i načinu aplikacije lijeka ACR i OARSI daju preporuke protiv primjene mezenhimalnih matičnih stanica u liječenju osteoartritis. Smatraju kako te razlike imaju veliki utjecaj na terapijski učinak, a time i na klinički odgovor te time nisu dovoljno relevantna [8 , 9].

5. Nefarmakološko liječenje

5.1. Edukacija i samopomoć

Edukacija i samopomoć sastavni su dio liječenja osteoartritisa koljena kroz koje bolesnici stječu i održavaju vještine i znanja koje im omogućuju da bolje upravljaju svojim životom i nose se sa bolešću. Edukacijom bolesnika on stječe osnovna znanja o svojoj bolesti, simptomima, prognozi, mjerama samopomoći te također o mogućim opcijama liječenja. Liječnik savjetuje bolesnika o promjenama životnog stila s ciljem zaštite zgloba, a kroz tehnike samopomoći bolesnik nauči kako prepoznati i liječiti osnovne simptome bolesti. U bolesnika sa kroničnim bolovima uzrokovanim osteoartritisom koljena iznimno je bitan stav prema kroničnoj boli. Svojim mislima i stavom pacijenti oblikuju svoje ponašanje te time mogu uvelike pridonijeti smanjenu vlastitih simptoma kroz svakodnevne male korake. Čest je slučaj da zbog neadekvatnog informiranja i straha od štetnih posljedica pacijenti imaju odbojnost prema fizičkoj aktivnosti. Stoga, iznimno je važno davanje adekvatnih i cjelokupnih savjeta o vrijednosti vježbanja u kontroli simptoma, ali i poboljšanju cjelokupne kvalitete života. Studija koja je istraživala utjecaj tjeleovježbe na kvalitetu života u bolesnika sa osteoartritisom koljena pokazala je kako može dovesti do blagog poboljšanja funkcije, smanjenja depresivnih simptoma, smanjenja boli, ali i napretka u socijalnom životu dok je na anksiozne simptome imala jako mali učinak ili nije bilo promjena [50]. Sustavni pregled i meta-analiza iz 2019. godine pokazuje kako tjeleovježba značajno smanjuje intenzitet boli, unaprjeđuje funkciju zgloba te poboljšava ukupnu kvalitetu života u usporedbi sa uobičajenom terapijom osteoartritisa. Učinak tjeleovježbe bio je najveći nakon 2 mjeseca te je nakon toga opadao, a nakon 9 do 18 mjeseci nije bilo razlike u istraživanim skupinama. Također veći pozitivan učinak tjeleovježbe pokazao se u mlađih od 60 godina te u onih koji nisu na listi za totalnu endoprotezu koljena [51]. Još jedna nedavna studija istraživala je povezanost tjeleovježbe i osteoartritisa koljena. Programi tjeleovježbe pokazali su se djelotvornima, prvenstveno u pogledu ublažavanja boli te povećanja snage. Pilates, aerobik i vježbe snage u trajanju 8-23 tjedana, 3-5 puta tjedno po sat vremena pokazali su se kao dobar izbor kod ovih pacijenata [52]. ACR smjernice preporučuju edukaciju o bolesti kod OA-a koljena, dok samopomoć savjetuje samo uvjetno [8]. OARSI smjernice, utemeljene na rezultatima dva sistematska pregleda, meta-analize i randomizirane kontrolirane studije, daju preporuke za edukaciju i samopomoć na temelju dobre kvalitete dokaza (veličina učinka; engl. effect size ES za bol u rasponu od 0,06 (0,02-0,10) do 0,29 (0,17-0,41); ES za funkciju nije dostupan) [9]. ESCEO također daje iste smjernice sa snažnom snagom preporuka za edukaciju i samopomoć kao opciju nefarmakološkog liječenja [10].

5.2. Redukcija tjelesne mase u onih s prekomjernom tjelesnom masom

Povišen indeks tjelesne mase (engl. body mass index, skr. BMI) rizični je čimbenik u nastanku i razvoju osteoartritisa koljena dok smanjenje indeksa tjelesne mase dovodi do ublažavanja simptoma te do poboljšanja sveukupnog kliničkog stanja bolesnika sa osteoartritisom koljena. Kako je debljina dio metaboličkog sindroma zajedno s intolerancijom glukoze, hipertrigliceridemijom, niskim lipoproteinima visoke gustoće (engl. high density lipoproteins, skr. HDL) i arterijskom hipertenzijom, poznata su najmanje dva mehanizma djelovanja debljine i metaboličkog sindroma na razvoj OA-a. Prvi mehanizam odnosi se na mehanički stres na zglobove koji je uzrokovan povećanom tjelesnom težinom. Zbog povećanog opterećenja dolazi do promjene strukturnih elemenata zgloba te problema u prehrani hrskavice što vodi ka njezinoj degeneraciji [53]. Drugi mehanizam je putem proupalnih citokina koji se povećano izlučuju u debljini i izazivaju OA u zglobovima koji ne nose tjelesnu težinu (npr. OA šaka). Masno tkivo luči adipocitokine koji su medijatori upale (npr. resistin, adiponektin, leptin) i postoje saznanja o njihovom djelovanju u patogenezi OA-a. Tako npr. leptin povećava djelovanje proupalnih citokina u otpuštanju dušičnog oksida i drugih medijatora upale, a time i oštećenje hrskavice [54]. Metabolički sindrom, uključujući hiperglikemiju, povezan je s promjenama u matriksu makromolekula hrskavice, pa je i šećerna bolest čimbenik rizika za razvoj OA-a [55]. Studija iz 2020. istraživala je povezanost ozbiljnosti posljedica osteoartritisa koljena te stupnja pretilosti u bolesnika. Raud i sur. pokazali su kako postoji povezanost između stupnja pretilosti te kliničkih posljedica osteoartritisa koljena te su posljedice naravno veće u bolesnika sa višim stupnjem pretilosti. U onih sa višim BMI-jem intenzitet boli bio je viši, bili su ograničeniji u svojim aktivnostima te su se češće borili sa depresijom i anksioznošću [56]. Također postoje istraživanja koja istražuju utjecaj redukcije tjelesne težine na koncentraciju biokemijskih markera upale globalnog tkiva. Uspoređivana je koncentracija markera degradacije kolagena tipa 1 (C1M) i degradacije kolagena tipa 3 (C3M) . Ispitanici su bili podijeljeni u tri skupine, prva skupina bila je podvrgnuta samo dijetnom režimu prehrane, druga skupina uz dijetni režim prehrane provodila je i tjelovježbu dok je treća skupina, koja je bila kontrolna, imala samo tjelovježbu u programu. Pokazalo se kako do značajnijeg pada C1M i C3M biomarkera u serumu dolazi u skupini ispitanika prekomjerne tjelesne težine i pretilih koji su uveli promjene u svom prehranbenom režimu nego u kontrolnoj skupini koja je uključivala samo tjelovježbu bez promjena u režimu prehrane. Gubitak tjelesne težine povezan je sa smanjenjem upale kako sistemski, tako i na razini pojedinog tkiva [57]. Brojne međunarodne smjernice liječenja OA-a redukcija tjelesne mase u osoba s prekomjernom tjelesnom masom ima zadovoljavajuću snagu preporuke [53]. U OARSI smjernicama se navodi da smanjenje tjelesne mase smanjuje bol i fizičku onesposobljenost s dobrom razinom i kvalitetom dokaza (ES za bol 0,20 (0,00-0,39); ES za funkciju 0,23 (0,04-0,42). [9] ACR smjernice daju snažnu preporuku za redukciju tjelesne

mase i kod OA-a kuka i koljena [8], a i ESCEO smjernice navode da gubitak tjelesne mase za 5% tijekom 6 mjeseci smanjuje simptome OA-a, s većom učinkovitošću na poboljšanje funkcije nego na smanjenje boli. Glavni cilj bi trebao biti smanjenje tjelesne mase za 10% kako bi došlo do smanjenja simptoma OA-a [10]. Dakle, sukladno prethodno navedenom, u bolesnika koji imaju prekomjernu tjelesnu masu, a napose pretilim bolesnicima ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) s OA-om preporučuje se smanjenje tjelesne mase [53].

5.3. Fizikalna terapija

5.3.1 Kineziterapija

Riječ kineziterapija složenica je dviju grčkih riječi, kinesis koja znači kretanje, pokreti i therapeia koja znači liječenje. To je znanstvena disciplina kojoj je kao dijelu kineziologije cilj iskoristiti pokret u svrhu liječenja i prevencije bolesti. Kineziterapija djeluje na opseg pokreta, mišićnu snagu, brzinu pokreta te na koordinaciju i stav tijela, a također sudjeluje u prevenciji ili korekciji deformacije lokomotornog sustava. Vježbe mogu biti aktivne i pasivne. Prilikom izvođenja aktivnih vježbi bolesnik može samostalno izvoditi vježbu, ali također postoje i opcije izvođenja aktivnih vježbi s otporom ili opterećenjem kao i aktivnih potpomognutih vježbi. Aktivnim vježbe sprječavamo mišićnu atrofiju, povećavamo mišićnu snagu i izdržljivost, ali i cirkulaciju u zahvaćenom zglobovima, stoga, aktivne vježbe trebale bi biti temelj kineziterapije u bolesnika sa osteoartritisom koljena. Pasivne vježbe izvode se uz pomoć terapeuta, a cilj im je održati opseg pokreta u zglobovima i fiziološku duljinu mišića, poboljšati prehranu zglobnih struktura i mekih tkiva poboljšanjem cirkulacije krvi i limfe te održati propriocepciju. Tri osnovne vrste vježbi mogu smanjiti bol i dugotrajnu onesposobljenost, a mogu se primijeniti u bolesnika s OA-om, neovisno o dobi. To su: aerobne vježbe, vježbe snaženja i vježbe opsega pokreta. Aerobne vježbe povećavaju aktivnost bolesnika, potiču njegovo zadovoljstvo, stimuliraju tzv. delta spavanje i oporavak moždanih funkcija, te imaju povoljan učinak u smislu smanjenja prekomjerne tjelesne težine i metaboličkog sindroma. Vježbe opsega pokreta i vježbe snaženja povećavaju gibljivost zgloba i snagu mišića, te djeluju na zglobnu propriocepciju i ravnotežu, smanjujući rizik od pada [58]. Dakle, za bolesnike s OA-om, uključivo i one starije životne dobi, opće preporuke su dozirane vježbe i postupna progresija intenziteta vježbi, aerobni trening srednjeg intenziteta koji traje barem 30 minuta dnevno (za veći učinak i 60 minuta dnevno) i progresivni trening snaženja glavnih mišićnih grupa najmanje dva puta tjedno srednjeg do jakog intenziteta (60-80% maksimuma jednog ponavljanja) u seriji od 8-12 ponavljanja, 1-3 serije [59, 60]. Preporuke OARSI smjernica glede vježbi su dobre kvalitete dokaza (preporuka: odgovarajuća; razina dokaza: sistematski pregledi, randomizirane kontrolirane studije; kvaliteta dokaza: dobra; ES za bol u rasponu

od 0,34 (0,19-0,49) do 0,63 (0,39-0,87); ES za funkciju 0,25 (0,03-0,48) [9]. Aerobni trening (hodanje) učinkovit je u smanjenju boli i u poboljšanju funkcije za bolesnike s OA-om koljena [61]. ACR smjernice preporučuju aerobne vježbe i vježbe s otporom (vježbe snaženja) u OA-u koljena [8]. Specifične vježbe koje se preporučuju u OA-a koljena su one snaženja natkoljениčne grupe mišića, te vježbe snaženja mišića donjih ekstremiteta, uopće. Dokazano je da one učinkovito smanjuju bol te da učinkovito i poboljšavaju funkciju. Načelno, dugotrajni učinci vježbanja se ne razlikuju ovisno o vrstama vježbi (izometrične, izotonične ili izokinetične vježbe), niti o izboru opterećenja (vježbe koje koriste tjelesnu težinu ili vježbe koje koriste dodatno opterećenje) [61]. U Cochrane sistematskim pregledima, gdje se govori o vježbama kod OA-u koljena i kuka, medicinske vježbe imaju visoku razinu učinkovitosti u smanjenju boli i srednju razinu učinkovitosti u poboljšanju funkcije kratkoročno nakon vježbanja, ali malu razinu učinkovitosti u dugoročnom praćenju (dva do šest mjeseci nakon prestanka vježbanja) [63, 64].

5.3.2. Hidroterapija

Voda kao medij koristi se od davnina u liječenju bolesti sustava za kretanje i vježbe u vodi i danas imaju važnu ulogu u fizikalnoj i rehabilitacijskoj medicini. Pozitivni učinci hidroterapije, odnosno izvođenja medicinske gimnastike u vodi, prepisuju se trima osnovnim svojstvima vode: visokom specifičnom toplinskom kapacitetu, sili uzgona i hidrostatskom tlaku. Visok specifični toplinski kapacitet vode omogućuje vodi sposobnost prijenosa toplinske energije na tijelo čime se postiže smanjenje boli i popuštanje mišićnog spazma. Sila uzgona dovodi do prividnog smanjenja težine, a to omogućuje izvođenje pokreta s manjim mišićnim opterećenjem. Hidrostatski tlak vrši pritisak na afektirani zglob te tako prazni kapilarni bazen i smanjuje oteklinu koljena ukoliko je ona prisutna. No, uzimajući u obzir sveukupne rezultate, čini se da vježbe u vodi nemaju značajnu prednost u odnosu na vježbe na suhom što se tiče učinkovitosti i sigurnosti, već se odabir temelji na individualnom pristupu, ovisno o željama i mogućnostima bolesnika, te o raspoloživosti tog oblika vježbanja. Naime, vježbe u vodi imaju određene prednosti u odnosu na vježbe na suhom i nevjebanje u bolesnika s OA-om koljena, ali su ti učinci kratkotrajni [65]. Relativne kontraindikacije za hidroterapiju su kožne bolesti, urogenitalne i neurološke bolesti (epilepsija), dok su apsolutne kontraindikacije inkontinencija i otvorene ili inficirane rane. Načelno, vježbe u vodi su najkorisnije za bolesnike koji su dekonicionirani i s njima treba započeti prvenstveno s ciljem unapređenja aerobnog kapaciteta, a kasnije za progresiju u vježbe snaženja i/ili aerobni trening na suhom. Vježbe u vodi imaju jaku snagu preporuka u smjernicama ACR-a [8] U OARSI smjernicama također se preporučuju vježbe u vodi s

dobrom kvalitetom dokaza (preporuka: odgovarajuća; razina dokaza: sistematski pregledi, randomizirane kontrolirane studije, kvazirandomizirane studije [9]).

5.3.3. Termoterapija

Lokalna primjena topline ili hladnoće preporučuje se u liječenju simptoma OA-a i učinkovita je kao adjuvantna terapija medicinskim vježbama. Lokalna primjena topline indicirana kod kronične boli i kontrakture zglobova. Lokalna primjena hladnoće indicirana je kad postoje simptomi akutne upale (npr. izražena oteklina, hipertermija). Izborom različitih metoda termoterapije djelujemo na dubinu prodiranja toplinske procedure. Tako površinsko djelovanje hladnoće postizemo kriomasažom zglobova, dok krioblozi imaju jače dubinsko djelovanje. Također, površinsko djelovanje topline postizemo primjenom parafinskih obloga ili obloga blatom, a dubinsko djelovanje primjenom terapijskog ultrazvuka ili kratkovalnom elektroterapijom. ACR smjernice daju uvjetnu preporuku za edukaciju bolesnika u primjeni toplih ili hladnih procedura fizikalne terapije [8] dok ESCEO smjernice navode preporuku u korištenju termalnih procedura i kao primjer navode terapijski ultrazvuk, za koji postoji dokaz o učinkovitosti, iako u studijama niske kvalitete dokaza [10] U OARSI smjernicama terapijski ultrazvuk ima nesigurnu učinkovitost u OA-u koljena, dok mu učinkovitost nije zadovoljavajuća u OA-u više zglobnih razina [9].

5.3.4. Standardna elektroterapija

Standardnu elektroterapiju (galvanizaciju, dijadinamske struje, interferentne struje, ultrapodražajne struje, visokovoltažne struje) u OA-u koristimo s ciljem analgezije koja nastupa zbog inhibicije nociceptora, modulacije prijenosa boli na razini leđne moždine i povećanja razine endogenih endorfina. Također, očekujemo i sekundarni sinergistički učinak elektroterapije u smislu smanjenja oteklina, poboljšanja prokrvljenosti tkiva i poboljšanja lokalne cirkulacije [66]. Većina međunarodnih smjernica od različitih grupa stručnjaka ne daju preporuke glede elektroterapije. Takav neodređen stav glede preporuke ne znači nužno negativnu preporuku, već je odraz manjka znanstvenih dokaza.

5.3.5. Ultrazvuk

Terapijski ultrazvuk podrazumijeva uporabu zvučnih valova frekvencije 0.5-5 MHz u terapijske svrhe. Najčešće se primjenjuje terapijska frekvencija od 1 MHz. Zvučni su valovi oblik mehaničke energije koja se prenosi česticama materije gibanjem molekula u smjeru vala. Učinak ultrazvuka dijeli se na toplinski i netoplinski. Termički učinci nastaju zbog apsorpcije energije, a ovise o vrsti tkiva,

frekvenciji i trajanju zagrijavanja. Netermički su učinci kavitacije, akustično mikrostrujanje, stalni valovi i efekt mikromasaže. Pretpostavlja se da je terapijski učinak ultrazvuka u OA posljedica djelovanja na tkiva s visokim postotkom kolagena, kao što je zglobna kapsula, prije nego djelovanje na hrskavicu ili kost, koji imaju nizak udio kolagena. Ultrazvuk je indiciran praktički u svim mišićno-koštanim bolestima i traumama s kliničkim simptomima mišićnog spazma, boli, ukočenosti i kontraktura zglobova.

5.3.6. Transkutana električna živčana stimulacija

Transkutana električna živčana stimulacija (engl. transcutaneous electrical nerve stimulation, skr. TENS) jedna je od najprimjenjivanih elektroanalgetskih metoda inače, pa tako i u OA-u [67]. U ACR i ESCEO smjernicama TENS ima uvjetnu preporuku [8, 10].

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

U liječenju OA-a svoje mjesto imaju laseri niske snage (engl. Low Level Laser Therapy, skr. LLLT) i laseri visoke snage (engl. High Intensity Laser Therapy, skr. HILT). Laseri niske snage se prvenstveno koriste s ciljem analgezije. Njihov učinak nastaje smanjenjem bolnog podražaja preko redukcije amplitude akcijskih potencijala i usporenjem brzine osjetnog provođenja.

Laseri visoke snage (HILT) pored analgetskog učinka imaju niz fizioloških učinaka koji mogu biti korisni u liječenju OA-a. Zbog velike dubine prodiranja (do 6 cm) taj tip lasera je učinkovit u OA-u koljena. Osnovni fiziološki učinci lasera visoke snage su analgezija, fotokemijski, fotomehanički i fototermički učinci, koji su značajno izraženiji i vjerojatno klinički relevantniji u odnosu na laser niske snage.

5.4. Akupunktura

Akupunktura je tradicionalna kineska metoda liječenja, koja se široko primjenjuje u zapadnoj medicini. To je poseban oblik neurostimulacijske terapije koji može dovesti do analgezije. OARSI smjernice preporučuju akupunkturu s dobrom kvalitetom dokaza (ES za bol 0,28 (0,11-0,45); ES za funkciju 0,28 (0,09-0,46) [9]. ACR i ESCEO smjernice uvjetno preporučuju akupunkturu za OA koljena. [8, 10]. Postoji značajna heterogenost u studijama u kojima je akupunktura ispitivana u indikaciji OA-a. S obzirom na postojanje pozitivnih rezultata, vrlo nisku razinu rizika za nuspojave te malu cijenu

koštanja same procedure, držimo da se akupunktura može pokušati u liječenju bolesnika s OA-om koljena, s tim da ne postoje čvrsti dokazi koliko bi tretmana trebalo provesti da bi se odredila njezina učinkovitost.

6. Kirurško liječenje

Kirurškom liječenju osteoartritisa pristupa se kada konzervativnim metodama nije postignut zadovoljavajuć odgovor kodbolesnika. Metode kirurškog liječenja osteoartritisa jesu artroskopska toaleta zgloba, korektivna osteotomija te parcijalna ili totalna endoproteza. Artroskopska toaleta dobar je izbor liječenja za bolesnike sa blagim oblikom bolesti te onima koji imaju uglavnom mehaničke poteškoće u koljenu (slobodna zglobna tijela, osteofiti, ozljede meniska i sl.) Cilj ove tehnike najčešće je odgađanje ugradnje totalne endoproteze koljena te ublažavanje boli. Korektivne osteotomije koljena izvode se sa ciljem prijenosa sila s osteoartroski promijenjenih dijelova zgloba u one zdravije. Razlikujemo valgizirajuće osteotomije kod kojih se mehanička os donjeg ekstremiteta prebacuje na lateralni odjeljak i varizirajuće kod kojih se os prebacuje u medijalni odjeljak koljena. Osteotomija se najčešće izvodi u bolesnika sa sekundarnim OA-om nastalim zbog varus ili valgus deformacija koljena ili zbog kongenitalne displazije kukova. Prednosti korektivne osteotomije su smanjenje bolova, dobar funkcijski rezultat te omogućivanje bavljenja teškim fizičkim poslovima koji se ne preporučuju nakon ugradnje potpune endoproteze koljena [68]. Kontraindikacije za korektivnu osteotomiju su ako prije operacije bolesnik ima manje od 90 stupnjeva fleksije u koljenu ili ako je deficit ekstenzije veći od 15 stupnjeva, zatim pušenje, meniscektomija ili uznapredovali OA u odjeljku na koji se prebacuju sile, pretilost, dob viša od 60 godina, te ligamentarna nestabilnost ako se ne korigira u istom aktu [68,69]. Ako degenerativni procesi u koljenskom zglobu odmaknu na raspolaganju nam je ugradnja parcijalne endoproteze. One se ugrađuju u medijalnom, lateralnom ili patelofemoralnom odjeljku koljena. Prilikom zahvata anatomija koljena ostaje očuvana te se izvodi samo minimalna resekcija kosti. Prednost njezine ugradnje jest očuvana normalna kinematika zgloba zbog čuvanja križnih ligamenata i kosti. Idealni kandidati za parcijalnu endoprotezu koljena su bolesnici s OA u samo jednom odjeljku, koji imaju očuvan prednji križni ligament, očuvan opseg pokreta, korektibilan deformitet te funkcionalni kolateralni ligament. Kada se degenerativni proces proširi po cijelom zglobu na raspolaganju nam je totalna zamjena zgloba endoprotezom. Kako bi ugrađena totalna endoproteza bila dugotrajna nužno je osigurati neutralnu mehaničku osovinu donjeg ekstremiteta te uspostaviti dobro balansirano koljeno. Jedna studija je uočila značajno smanjenje intenziteta boli, poboljšanje funkcije te ukupne kvalitete života u bolesnika koji su podvrgnuti ugradnji totalne endoproteze koljena te potom 12-tjednom nekirurškom liječenju (vježbe, edukacija, nutricionističko savjetovanje, medikacija boli) u usporedbi sa skupinom koja je bila podvrgnuta isključivo 12-tjednom nekirurškom liječenju [70]. Međutim, povezana je sa značajnijim

ozbiljnim štetnim događajima poput duboke venske tromboze i infekcija [70]. Komplikacije TEP koljena su aseptičko razlabavljenje, periprotetička infekcija, luksacija, nestabilnost te prednja koljenska bol, itd. Treba se činiti stroga selekcija pacijenata koji će pristupiti ovoj metodi liječenja.

Kandidati za ugradnju TEP-a tako su najčešće oni sa izrazitim refrekternim bolovima, ograničenom funkcijom zgloba te radiološkim nalazom koji upućuje na značajno sužavanje zglobnog prostora te velike osteofite. Postoji još jedna, rijetko korištena metoda kirurškog liječenja. Artrodeza je kirurški zahvat kojim se postiže ukočenje (ankiloz) zgloba, a cilj joj je postizanje bezbolnog i stabilnog zgloba. Indicirana je u bolesnika koji nisu kandidati za rekonstruktivne zahvate, a imaju uznapredovale patološke promjene u zglobu. Postiže se primjenom vanjskog fiksatora, intramedularnog čavla ili s pomoću ploče i vijaka.

7. Zaključak

Osteoartritis je kronična, degenerativna, progresivna bolest zglobova koja u velikog broja oboljelih značajno smanjuje kvalitetu života, njihovu radnu sposobnost te izvođenje svakodnevnih aktivnosti. Zahvaća hrskavicu kosti, ali i pridružene strukture kao što su ligamenti, tetive, mišići, meniskusi, sinovijalna membrana i zglobna čahura. Ciljevi liječenja osteoartritisa jesu ublažavanje simptoma, usporavanje širenja degenerativnih promjena te poboljšanje kvalitete životabolesnika. Optimalna terapija najčešće se ostvaruje kombinacijama dostupnih modaliteta liječenja te individualiziranim pristupom svakom pacijentu. Prilikom liječenja fokus se stavlja na bolesnikove simptome i na njihovo ublažavanje, a ne na radiografski nalaz jer često susrećemo nepodudarnosti u kliničkoj slici i radiografskom nalazu. Prije početka liječenja ključna je edukacija bolesnika o bolesti, simptomima te realnim ishodima terapije. Nefarmakološko liječenje temelji se na promjeni načina života te fizikalnoj terapiji. Najčešće je uz modalitete nefarmakološkog liječenja nužna i primjena farmakoloških oblika liječenja. Prilikom primjene farmakoloških oblika liječenja ključno je pronaći ravnotežu između dobiti i mogućih nuspojava lijeka. Farmakološka terapija može se primjeniti oralno, topički ili intraartikularno. Kod bolesnika u uznapredovalom stadiju kada je funkcija koljena ozbiljno narušena te degenerativni procesi prošireni na raspolaganju nam ostaje kirurško liječenje. Održavanje funkcije koljena je uz djelovanje na simptome bolesti najbitniji cilj liječenja. Ciljevi daljnjih istraživanja jesu bolje poznavanje etiologije osteoartritisa, a samim time i daljnje istraživanje etioloških opcija liječenja.

8. Zahvale

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Porinu Periću na pomoći i stručnim savjetima prilikom izrade mog diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi i vjeri u mene. Oslonac ste bez kojeg bi malo toga bilo moguće.

Također, dečku Marku na tome što je uz mene u svakom trenutku i na pruženoj ljubavi, podršci i strpljenju.

Hvala mojim prijateljima na svim zajedničkim trenucima i uspomenama, ali i na razumijevanju i podršci kroz studentske dane, a nadam se i u budućnosti.

9. Literatura

1. Ennis ZN, Dideriksen D, Vaegter HB, Handberg G, Pottegård A. Acetaminophen for Chronic Pain: A Systematic Review on Efficacy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016 Mar;118(3):184-9. doi: 10.1111/bcpt.12527. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26572078.
2. Wise J. NICE keeps paracetamol in UK guidelines on osteoarthritis. *BMJ*. 2014;348:g1545.
3. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006.
4. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin C-WC, Day RO, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1225.
5. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CW, Day RO, McLachlan AJ, Ferreira ML. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015 Mar 31;350:h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225. PMID: 25828856; PMCID: PMC4381278.
6. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, Pinheiro MB, Day R, McLachlan AJ, Hunter DJ, Ferreira ML. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 25;2(2):CD013273. doi: 10.1002/14651858.CD013273. PMID: 30801133; PMCID: PMC6388567.
7. Jung, S.Y.; Jang, E.J.; Nam, S.W.; Kwon, H.H.; Im, S.G.; Kim, D.; Cho, S.K.; Kim, D.; Sung, Y.K. Comparative Effectiveness of Oral Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis: A Network Meta-Analysis. *Mod. Rheumatol*. 2018, 28, 1021–1028.
8. Kolasinski, S.L.; Neogi, T.; Hochberg, M.C.; Oatis, C.; Guyatt, G.; Block, J.; Callahan, L.; Copenhaver, C.; Dodge, C.; Felson, D.; et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res*. 2020, 72, 149–162.
9. Bannuru, R.R.; Osani, M.C.; Vaysbrot, E.E.; Arden, N.K.; Bennell, K.; Bierma-Zeinstra, S.M.A.; Kraus, V.B.; Lohmander, L.S.; Abbott, J.H.; Bhandari, M.; et al. OARSI Guidelines for the Non-Surgical Management of Knee, Hip, and Polyarticular Osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil*. 2019, 27, 1578–1589.
10. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, Al-Daghri NM, Herrero-Beaumont G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Rannou F, Rizzoli R, Roth R, Uebelhart D, Cooper C, Reginster JY. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis

from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31126594.

11. Charlesworth, J.; Fitzpatrick, J.; Perera, N.K.P.; Orchard, J. Osteoarthritis—A Systematic Review of Long-Term Safety Implications for Osteoarthritis of the Knee. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2019, 20, 151.

12. Holt, R.J.; Fort, J.G.; Grahn, A.Y.; Kent, J.D.; Bello, A.E. Onset and Durability of Pain Relief in Knee Osteoarthritis: Pooled Results from Two Placebo Trials of Naproxen/Esomeprazole Combination and Celecoxib. *Phys. Sportsmed.* 2015, 43, 200–212.

13. Martín Arias LH, Martín González A, Sanz Fadrique R, Vazquez ES. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Classical and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Meta-analysis of Observational Studies. *J Clin Pharmacol.* 2019 Jan;59(1):55-73. doi: 10.1002/jcph.1302. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30204233.

14. Nissen, S.E.; Yeomans, N.D.; Solomon, D.H.; Lüscher, T.F.; Libby, P.; Husni, M.E.; Graham, D.Y.; Borer, J.S.; Wisniewski, L.M.; Wolski, K.E.; et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2016, 375, 2519–2529.

15. da Costa, B.R.; Reichenbach, S.; Keller, N.; Nartey, L.; Wandel, S.; Jüni, P.; Trelle, S. Effectiveness of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for the Treatment of Pain in Knee and Hip Osteoarthritis: A Network Meta-Analysis. *Lancet* 2017, 390, e21–e33.

16. Grazio S. Preporuke i smjernice za liječenje osteoartritisa. *Reumatizam* 2015; Supl 1: 354-355

17. Katz, J.N.; Smith, S.R.; Collins, J.E.; Solomon, D.H.; Jordan, J.M.; Hunter, D.J.; Suter, L.G.; Yelin, E.; Paltiel, A.D.; Losina, E. Cost-Effectiveness of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Opioids in the Treatment of Knee Osteoarthritis in Older Patients with Multiple Comorbidities. *Osteoarthr. Cartil.* 2016, 24, 409–418.

18. Kolasinski, S.L.; Neogi, T.; Hochberg, M.C.; Oatis, C.; Guyatt, G.; Block, J.; Callahan, L.; Copenhaver, C.; Dodge, C.; Felson, D.; et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res.* 2020, 72, 149–162.

19. Osani, M.C.; Lohmander, L.S.; Bannuru, R.R. Is There Any Role for Opioids in the Management of Knee and Hip Osteoarthritis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res.* 2020.

20. Toupin April, K.; Bisailon, J.; Welch, V.; Maxwell, L.J.; Jüni, P.; Rutjes, A.W.S.; Husni, M.E.; Vincent, J.; El Hindi, T.; Wells, G.A.; et al. Tramadol for Osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019, 5, CD005522.
21. Gregori, D.; Giacobelli, G.; Minto, C.; Barbetta, B.; Gualtieri, F.; Azzolina, D.; Vaghi, P.; Rovati, L.C. Association of Pharmacological Treatments with Long-Term Pain Control in Patients with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA* 2018, 320, 2564–2579.
22. Zhu, X.; Sang, L.; Wu, D.; Rong, J.; Jiang, L. Effectiveness and Safety of Glucosamine and Chondroitin for the Treatment of Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Orthop. Surg. Res.* 2018, 13, 170.
23. Simental-Mendía, M.; Sánchez-García, A.; Vilchez-Cavazos, F.; Acosta-Olivo, C.A.; Peña-Martínez, V.M.; Simental-Mendía, L.E. Effect of Glucosamine and Chondroitin Sulfate in Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Rheumatol. Int.* 2018, 38, 1413–1428.
24. Beaudart, C.; Lengelé, L.; Leclercq, V.; Geerinck, A.; Sanchez-Rodriguez, D.; Bruyère, O.; Reginster, J.Y. Symptomatic Efficacy of Pharmacological Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis with a 6-Month Time Horizon. *Drugs* 2020, 80, 1947–1959.
25. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, Geerinck A, Mkinsi O, Charles A, Rizzoli R, Cooper C, Avouac B, Bruyère O. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019 Apr;36(Suppl 1):65-99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z. PMID: 31073924; PMCID: PMC6509099.
26. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 22;4:
27. Derry, S.; Conaghan, P.; Da Silva, J.A.P.; Wiffen, P.J.; Moore, R.A. Topical NSAIDs for Chronic Musculoskeletal Pain in Adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016, 4, CD007400.
28. Concoff, A.; Rosen, J.; Fu, F.; Bhandari, M.; Boyer, K.; Karlsson, J.; Einhorn, T.A.; Schemitsch, E. A Comparison of Treatment Effects for Nonsurgical Therapies and the Minimum Clinically Important Difference in Knee Osteoarthritis. *JBJS Rev.* 2019, 7, e5.
29. Altman, R.; Hackel, J.; Niazi, F.; Shaw, P.; Nicholls, M. Efficacy and Safety of Repeated Courses of Hyaluronic Acid Injections for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Semin. Arthritis Rheum.* 2018, 48, 168–175.

30. 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*, 321.
31. Concoff, A.; Rosen, J.; Fu, F.; Bhandari, M.; Boyer, K.; Karlsson, J.; Einhorn, T.A.; Schemitsch, E. A Comparison of Treatment Effects for Nonsurgical Therapies and the Minimum Clinically Important Difference in Knee Osteoarthritis. *JBJS Rev.* 2019, *7*, e5.
32. Miller, L.E.; Fredericson, M.; Altman, R.D. Hyaluronic Acid Injections or Oral Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Orthop. J. Sports Med.* 2020, *8*, 232596711989790.
33. Nicholls, M.; Shaw, P.; Niazi, F.; Bhandari, M.; Bedi, A. The Impact of Excluding Patients with End-Stage Knee Disease in Intra-Articular Hyaluronic Acid Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv. Ther.* 2019, *36*, 147–161.
34. Bowman, E.N.; Hallock, J.D.; Throckmorton, T.W.; Azar, F.M. Hyaluronic Acid Injections for Osteoarthritis of the Knee: Predictors of Successful Treatment. *Int. Orthop.* 2018, *42*, 733–740.
35. Jüni, P.; Hari, R.; Rutjes, A.W.S.; Fischer, R.; Silleta, M.G.; Reichenbach, S.; da Costa, B.R. Intra-Articular Corticosteroid for Knee Osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, *10*, CD005328.
36. Deyle, G.D.; Allen, C.S.; Allison, S.C.; Gill, N.W.; Hando, B.R.; Petersen, E.J.; Dusenberry, D.I.; Rhon, D.I. Physical Therapy versus Glucocorticoid Injection for Osteoarthritis of the Knee. *N. Engl. J. Med.* 2020, *382*, 1420–1429.
37. Jevsevar, D.S.; Shores, P.B.; Mullen, K.; Schulte, D.M.; Brown, G.A.; Cummins, D.S. Mixed Treatment Comparisons for Nonsurgical Treatment of Knee Osteoarthritis: A Network Meta-Analysis. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2018, *26*, 325–336.
38. Saltychev, M.; Mattie, R.; McCormick, Z.; Laimi, K. The Magnitude and Duration of the Effect of Intra-Articular Corticosteroid Injections on Pain Severity in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2020, *99*, 617–625.
39. O'Neill, T.W.; Parkes, M.J.; Maricar, N.; Marjanovic, E.J.; Hodgson, R.; Gait, A.D.; Cootes, T.F.; Hutchinson, C.E.; Felson, D.T. Synovial Tissue Volume: A Treatment Target in Knee Osteoarthritis (OA). *Ann. Rheum. Dis.* 2016, *75*, 84–90.

40. Jeyakumar V, Niculescu-Morzsza E, Bauer C, Lacza Z, Nehrer S. Platelet-Rich Plasma Supports Proliferation and Redifferentiation of Chondrocytes during *In Vitro* Expansion. *Front Bioeng Biotechnol.* 2017 Dec 6;5:75. doi: 10.3389/fbioe.2017.00075. PMID: 29270404; PMCID: PMC5723650.
41. Migliorini, F.; Driessen, A.; Quack, V.; Sippel, N.; Cooper, B.; El Mansy, Y.; Tingart, M.; Eschweiler, J. Comparison between Intra-Articular Infiltrations of Placebo, Steroids, Hyaluronic and PRP for Knee Osteoarthritis: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2020.
42. Sun, S.-F.; Lin, G.-C.; Hsu, C.-W.; Lin, H.-S.; Liou, I.-H.S.; Wu, S.-Y. Comparing Efficacy of Intraarticular Single Crosslinked Hyaluronan (HYAJoint Plus) and Platelet-Rich Plasma (PRP) versus PRP Alone for Treating Knee Osteoarthritis. *Sci. Rep.* 2021, 11, 140.
43. Karasavvidis, T.; Totlis, T.; Gilat, R.; Cole, B.J. Platelet-Rich Plasma Combined with Hyaluronic Acid Improves Pain and Function Compared with Hyaluronic Acid Alone in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthroscopy* 2020.
44. Wang AT, Feng Y, Jia HH, Zhao M, Yu H. Application of mesenchymal stem cell therapy for the treatment of osteoarthritis of the knee: A concise review. *World J Stem Cells.* 2019 Apr 26;11(4):222-235. doi: 10.4252/wjsc.v11.i4.222. PMID: 31110603; PMCID: PMC6503460.
45. Kim, S.H.; Djaja, Y.P.; Park, Y.B.; Park, J.G.; Ko, Y.B.; Ha, C.W. Intra-Articular Injection of Culture-Expanded Mesenchymal Stem Cells Without Adjuvant Surgery in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Sports Med.* 2020, 48, 2839–2849.
46. Wang, Jiaqian & Zhou, Liang & Zhang, Yong & Huang, Lixin & Shi, Qin. (2020). Mesenchymal stem cells - a promising strategy for treating knee osteoarthritis a meta-analysis. *Bone & Joint Research.* 9. 719-728. 10.1302/2046-3758.910.BJR-2020-0031.R3.
47. Ma, W.; Liu, C.; Wang, S.; Xu, H.; Sun, H.; Fan, X. Efficacy and Safety of Intra-Articular Injection of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* 2020, 99, e23343.
48. Kim, S.H.; Ha, C.W.; Park, Y.B.; Nam, E.; Lee, J.E.; Lee, H.J. Intra-Articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for Clinical Outcomes and Cartilage Repair in Osteoarthritis of the Knee: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2019, 139, 971–980.
49. Maheshwer, B.; Polce, E.M.; Paul, K.; Williams, B.T.; Wolfson, T.S.; Yanke, A.; Verma, N.N.; Cole, B.J.; Chahla, J. Regenerative Potential of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee

Osteoarthritis and Chondral Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.* 2021, 37, 362–378.

50. Hurley M, Dickson K, Hallett R, Grant R, Hauari H, Walsh N, Stansfield C, Oliver S. Exercise interventions and patient beliefs for people with hip, knee or hip and knee osteoarthritis: a mixed methods review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Apr 17;4(4):CD010842. doi: 10.1002/14651858.CD010842.pub2. PMID: 29664187; PMCID: PMC6494515.

51. Goh SL, Persson MSM, Stocks J, Hou Y, Lin J, Hall MC, Doherty M, Zhang W. Efficacy and potential determinants of exercise therapy in knee and hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2019 Sep;62(5):356-365. doi: 10.1016/j.rehab.2019.04.006. Epub 2019 May 21. PMID: 31121333; PMCID: PMC6880792.

52. Raposo F, Ramos M, Lúcia Cruz A. Effects of exercise on knee osteoarthritis: A systematic review. *Musculoskeletal Care.* 2021 Mar 5. doi: 10.1002/msc.1538. Epub ahead of print. PMID: 33666347.

53. Grazio S, Balen D. Debljina: čimbenik rizika i prediktor razvoja osteoartritisa. *Liječ Vjesn* 2009;131:22-6.

54. . Doherty M, Abhishek A, Leeb B. Osteoarthritis: Treatment. U: Bijlsma JWJ, ur. *EULAR textbook on rheumatic diseases.* London: BMJ Group; 2012. str. 749-67

55. 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

56. Raud, B., Gay, C., Guiguet-Auclair, C. et al. Level of obesity is directly associated with the clinical and functional consequences of knee osteoarthritis. *Sci Rep* 10, 3601 (2020).
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-60587-1>

57. Loeser RF, Beavers DP, Bay-Jensen AC, Karsdal MA, Nicklas BJ, Guermazi A, Hunter DJ, Messier SP. Effects of dietary weight loss with and without exercise on interstitial matrix turnover and tissue inflammation biomarkers in adults with knee osteoarthritis: the Intensive Diet and Exercise for Arthritis trial (IDEA). *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 Nov;25(11):1822-1828. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.015. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28756278; PMCID: PMC5650925.

58. Grazio S. Nefarmakološko liječenje mišićnokoštane boli. *Reumatizam* 2007;54(2):37- 48.

59. Doherty M, Abhishek A, Leeb B. Osteoarthritis: Treatment. U: Bijlsma JWJ, ur. *EULAR textbook on rheumatic diseases.* London: BMJ Group; 2012. str. 749-67

60. Schnurrer-Luke-Vrbanić T. Osteoarthritis - i vježbe djeluju kao lijekovi koji modificiraju tijek bolesti? Reumatizam 2015;62(1):46-51.
61. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP i sur. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin Arthritis Rheum 2014;44:253-63.
62. . Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. J Am Acad Orthop Surg 2013;21(9):577-9.
63. Fransen M, McConnel S, Hernandez G, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of
64. van der Heijden RA, Lankhorst NE, van Linschoten R, Bierma-Zeinstra SMA, van Middelkoop M. Exercise for treating patellofemoral pain syndrome. The Cochrane collaboration, The Cochrane Library 2015;4:1-203.
65. Pietrosimone B, Luc-Harkey BA, Harkey MS, Davis-Wilson HC, Pfeiffer SJ, Schwartz TA, Nissman D, Padua DA, Blackburn JT, Spang JT. Using TENS to Enhance Therapeutic Exercise in Individuals with Knee Osteoarthritis. Med Sci Sports Exerc. 2020 Oct;52(10):2086-2095. doi: 10.1249/MSS.0000000000002353. PMID: 32251254.
66. Chen LX, Zhou ZR, Li YL, Ning XB, Feng SQ. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Patients With Knee Osteoarthritis: Evidence From Randomized-controlled Trials. Clin J Pain 2016;32(2):146-54.
67. Grazio S. Grubišić F. Elektrobiološka povratna sprega. U: Babić-Naglić Đ, ur. Fizikalna i rehabilitacijska medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 173-81.stimulacije, transkutana električna nervna stimulacija i
68. Aglietti P, Buzzi R, Vena LM i sur. High tibial valgus osteotomy for medial gonarthrosis: a 10- to 21-year study. J Knee Surg 2003;16:21–6.
69. Scott WN. Insall & Scott Surgery of the Knee. 5. Izd. Philadelphia: Elsevier; 2012.
70. Skou ST, Roos EM, Laursen MB, Rathleff MS, Arendt-Nielsen L, Rasmussen S, Simonsen O. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. Osteoarthritis Cartilage. 2018 Sep;26(9):1170-1180. doi: 10.1016/j.joca.2018.04.014. Epub 2018 May 1. PMID: 29723634.

71. Delimar, D., Crnogaća, K. i Bićanić, G. (2015). KIRURŠKO LIJEČENJE OSTEORATRITISA. *Reumatizam*, 62 (suppl. 1), 0-0. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/182775>

10. Životopis

Zovem se Alma Mešinović. Rođena sam 26.04.1996. u Rijeci. Osnovnoškolsko obrazovanje završila sam u Novom Vinodolskom, a srednjoškolsko u Srednjoj školi dr. Antuna Barca u Crikvenici.

2015. godine sam upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu gdje redovito polažem godine fakulteta. Tijekom studiranja bila sam član rukometne sekcije. U slobodno vrijeme bavim se planinarenjem. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.