

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## FARMAKOTERAPIJA OSTEOARTRITISA PHARMACOTHERAPY OF OSTEOARTHRITIS

Božidar Ćurković

### Sažetak

Objavljeni vodiči za liječenje osteoartritisa za terapijske temeljnice stavljaju nefarmakološke postupke i pridodanu medikamentu terapiju. Lijekovi u terapiji osteoartritisa se mogu podijeliti u brzodjelujuće simptomatske lijekove, sporodjelujuće simptomatske lijekove i lijekove koji mogu utjecati na modifikaciju bolesti ili strukturne promjene i ukratko su referirani u radu. Kao lijek prvog izbora preporuča se paracetamol na temelju njegove djelotvornosti, podnošljivosti i cijene. Podaci iz lite-

rature ne podupiru učinkovitost paracetamola u liječenju umjerenog ili jakog oblika osteoartritisa a randomizirane kliničke studije i metaanalize ne pokazuju statistički značajne prednosti u podnošljivosti paracetamola u punoj dnevnoj dozi naspram nesteroidnih antireumatika. Nesteroidni antireumatici u najmanjoj djelotvornoj dozi i kroz najkraće potrebno vrijeme primjene čine se i dalje prvim izborom u kliničkoj praksi za medikamentnu terapiju osteoartritisa.

### Ključne riječi

osteoarthritis, medikamentno liječenje

### Summary

Published guidelines for medical treatment of osteoarthritis nonpharmacological treatment considered as the cornerstone of OA management and all the pharmacological agents should be added to nonpharmacological measures. Drugs in the treatment of osteoarthritis could be shared into fast acting symptomatic, slow acting symptomatic and disease modifying (structure) drugs and shortly are described in this paper. According ACR and EULAR guidelines paracetamol had to be the first pharmacological choice ba-

sed on efficacy, tolerability and cost. Data from literature do not support efficacy of paracetamol in treatment of moderate to severe form of osteoarthritis. Randomized controlled trials and metaanalyses show no statistically significant difference in adverse events between paracetamol in maximal daily dose and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs would be first choice for treatment of moderate to severe form of osteoarthritis in lowest effective dose and shortest duration of therapy.

### Key words

osteoarthritis, pharmacologic treatment

### Uvod

Preporuke za liječenje osteoartritisa Američkog reumatološkog društva (ACR- American College of Rheumatology) i Europske lige protiv reumatizma (EULAR- European League Against Rheumatism) (1,2,3) uključuju primjenu nefarmakoloških i farmakoloških postupaka.

Obje institucije kao prvi farmakološki izbor smještaju paracetamol a potom nesteroidne antireumatike (NSAR) oralno ili transdermalno, druge analgetike i opioide, simptomatske sporodjelujuće lijekove i lokalnu primjenu kortikosteroida.

### Paracetamol

Paracetamol bi trebao biti prvi lijek izbora u liječenju osteoartritisa u dnevnoj dozi do 4 gm. Regularna primjena ima jasne prednosti u odnosu na uzimanje lijeka po potrebi. Međutim, djelotvornost paracetamola na kliničke simptome u umjerenom i jakom obliku osteoartritisa (OA) je upitna. Paracetamol je superiorniji placebo

ali ne i nesteroidnim antireumaticima. Towheed T.E. i sur analizirali su 6 randomiziranih, kontroliranih studija od kojih je u jednoj studiji paracetamol bio superiorniji placebo a u ostalih pet studija nesteroidni antireumatici su bili superiorniji paracetamolu u redukciji boli i globalnoj procjeni (4). Lee C. i sur u metaanalizi 7 origi-

nalnih studija našli su statističku superiornost NSAR prema paracetamolu u smanjenju boli u mirovanju i hodu (5). Zhang W. i sur u metaanalizi 10 randomiziranih kontroliranih studija pokazali su značajno bolji klinički odgovor na primjenu NSAR (RR 1,24; CI 95% 1,08-1,41) a i broj bolesnika koji preferiraju NSAR (RR 2,46; CI 95% 1,51-4,12) (6). Usporedba rofekoksiba, paracetamola i celekoksiba pokazala je da su COX 2 inhibitori statistički superiorniji paracetamolu (7). Wolfe F. i sur. pokazali su da je 63% bolesnika koji uzimaju paracetamol slabo zadovoljno ili nezadovoljno liječenjem (8). Ni podnošljivost paracetamola u punoj dozi i kroz duži period uzimanja nije čini se bez primjedbi. Zhang W i suradnici registrirali su češće gastrointestinalne nuspojave na NSAR nego na paracetamol (RR 1,35; CI 95% 1,05-1,75) (6), a Lee C. i sur veći broj prekida terapije zbog nuspo-

java u skupini bolesnika na nesteroidnim antireumaticima, ali razlika nije bila statistički značajna (5). Towhed TE i sur nisu našli razliku u nuspojavama paracetamola i NSAR iako su opazili veći trend odustajanja na NSAR zbog gastričkih nuspojava (4). S druge strane Garcia Rodriguez LA i Hernandez-Diaz S. registrirali su u bolesnika koji uzimaju više od 2 gm dnevno paracetamola značajno više nuspojava u gornjem gastrointestinalnom traktu u odnosu na placebo (RR 3,6; CI 95% 2,6-5,1). Korespondirajući rizik za NSAR bio je 2,4 (CI 95% 1,9-3,1) za male i srednje doze a 4,9 (CI 95% 4,1-5,8) za visoke doze uz smanjenje rizika pri istodobnoj primjeni inhibitora protonske crpke (9). Ne smijemo zanemariti i mogući rizik za oštećenje jetre i bubrega pri primjeni paracetamola posebno u visokim dozama kroz duži period (10,11). Preferencija bolesnika je čvrsto u korist NSAR (12,13).

### **Nesteroidni antireumatici (NSAR)**

Iz gore navedenog jasna je bolja djelotvornost NSAR na kliničke simptome osteoartritisa u odnosu na paracetamol. Usporedne studije nesteroidnih antireumatika nisu pokazale razlike u djelotvornosti osim možda za indometacin ali je on ujedno pokazan kao lijek s više nuspojava u tim usporedbama. Od 29 randomiziranih, kontroliranih studija samo je u 5 (17%) pokazana razlika u djelotvornosti a najčešće se to odnosilo na male doze ibuprofena i naproksena (14). Druga metaanaliza 16 randomiziranih, kontroliranih studija u osteoartritisu koljena pokazala je da su u samo 5 komparacija ordinirane ekvivalentne doze. Zaključak autora je da nije nađena supstancijalna razlika u djelotvornosti

NSAR (15). Nesteroidni antireumatici imaju nuspojave od strane gastrointestinalnog trakta i moguće negativne kardiovaskularne učinke kojih je dimenzija kontroverzna (16, 17,18) ali prema dostupnoj literaturi čini se da je problem kardiovaskularnih događanja predimenzioniran posebno ako se uspoređuje s drugim lijekovima. Nesteroidni antireumatici se mogu primjeniti i u topičkoj formi gdje mogu biti djelotvorni posebno u prva 2 tjedna primjene (19,20). Nesteroidni antireumatici primijenjeni u najmanjoj djelotvornoj dozi i kroz najmanje potrebno trajanje terapije poštujući kontraindikacije i mjere opreza ostaju i dalje prvi izbor u svakodnevnoj praksi za liječenje osteoartritisa.

### **Sporo djelujući simptomatski lijekovi (SYSADOA)**

Metaanaliza 20 randomiziranih kontroliranih studija s 2570 bolesnika nije pokazala efikasnost glukozamin sulfata u odnosu na bol i WOMAC (21). S druge strane 2 randomizirane kontrolirane studije s glukozamin sulfatom i 1 s hondroitin sulfatom su pokazale manji gubitak zglobnog prostora u bolesnika koji su uzimali glukozamin sulfat ili hondroitin sulfat u odnosu na placebo (22,23,24). Nesaponificirani ekstrakt avokada i soje pokazao je usporenje gubitka zglobnog prostora

u skupini bolesnika s težim osteoartritisom koljena (25). Diacerein, inhibitor sinteze interleukina 1 (IL-1) u randomiziranoj kontroliranoj studiji u 507 bolesnika s osteoartritisom kuka kroz 3 godine usporava gubitak zglobnog prostora u odnosu na placebo (gubitak zglobnog prostora za više od 0,5 mm 50,7% diacerein: 60,4% placebo) (26). Još uvijek nije jasno koliki je klinički značaj tih rezultata što bi odredilo njihovo mjesto u liječenju osteoartritisa.

### **Kortikosteroidi**

Kortikosteroidi imaju značajan ali kratkotrajan učinak posebno u slučaju sinovitisa u osteoartritisu (27). Iako je općenito prihvaćeno da se ne aplicira više od 3 injekcije kortikosteroida u jedan te isti zglob godišnje randomizirana kontrolirana studija u 68 bolesnika s osteoartritisom koljena pokazala je da triamcinolon ace-

tonid u dozi od 40 mg svaka 3 mjeseca kroz 2 godine može smanjiti kliničke simptome premda ne i gubitak zglobnog prostora bez evidentnih oštećenja anatomskih struktura (28). Ipak, lokalne infiltracije kortikosteroida racionalno je primjeniti u evolucionim fazama sa značima sinovitisa.

### **Slabi opiodi**

Slabi opiodi (na našem tržištu tramadol) su realan izbor za bolesnike u kojih nije dopuštena primjena NSAR ili u kombinaciji s NSAR u slučaju nedjelotvornosti. Tra-

madol se pokazao efikasnim u smanjenju boli, poboljšanju prema bolesnikovoj globalnoj procjeni i dobrom kliničkom odgovoru uz relativno dobru podnošljivost (29,30).

## Jaki opiodi

Primjena jakih opioda je prihvaćena u kroničnim nemaligim bolovima pa je i u osteoartritisu moguća ali još trebamo ustanoviti kriterije za selekciju bolesnika i specifične terapijske postupke. Transdermalni fentanil i transdermalni buprenorfin mogu značajno smanjiti bol i

poboljšati kvalitetu života u bolesnika s osteoartritisom (31,32,33).

Njihova primjena je dopuštena tek nakon adekvatne (u odnosu na dozu i vrijeme) primjene paracetamola, NSAR i slabih opioda.

## Hijaluronan

Intraartikularna primjena hijaluronana može biti djelotvorna u smanjenju boli i poboljšanju funkcije. Ti učinci se registriju kasnije u odnosu na kortikosteroide ali su dugotrajniji (34). No, metaanaliza 22 randomizirana kontrolirana klinička pokusa je pokazala da je taj učinak ispod očekivanih 15 mm smanjenja boli (35). Naturalistička studija u 537 bolesnika s osteoartritisom ko-

ljena pokazala je značajno smanjenje boli u mirovanju i pri hodu, poboljšano zadovoljstvo bolesnika i dobru kontrolu simptoma kroz prosječno 6 mjeseci što odgovara i našim rezultatima (36,37). Čini se da primjena hijaluronana ne usporava gubitak zglobnog prostora ali je artroskopski skor lezije signifikantno manji u bolesnika kojima je ordiniran (38,39).

## Bisfosfonati

BRISK (British study of risedronate in structure and symptoms of knee OA) jednogodišnja, prospektivna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija dnevne primjene risedronata u dozi 5 ili 15 mg u odnosu na placebo u bolesnika s osteoartritisom koljena pokazala je poboljšanje WOMAC-a poglavito fizičkih funkcija, rjeđe korištenje pomagala, poboljšanje prema bolesnikovoj globalnoj ocjeni, značajnu redukciju biljega degradacije hrskavice i koštane resorpcije ali samo trend u ublažavanju gubitka zglobnog prostora u skupini bolesnika na

15 mg risedronata ( $p=0,067$ ) (40). U drugoj studiji od 818 postmenopausalnih žena u kojih je učinjena magnetska rezonanca koljena 214 (26,2%) ih je uzimalo antiresorptivnu terapiju (estrogene, raloksifen ili alendronat). Žene koje su uzimale estrogene ili alendronat imale su značajno manju prevalenciju subhondralnih koštanih lezija u usporedbi s onima koje nisu uzimale antiresorptivne lijekove. K tomu bolesnice koje su uzimale alendronat su imale značajno manje bolove prema WOMAC-u (41).

## Terapijske perspektive

U placebo kontroliranom pokusu u 431 pretila žena s unilateralnim osteoartritisom koljena primjena doksicilina 2x100 mg kroz 30 mjeseci usporila je gubitak zglobnog prostora u odnosu na placebo ( $0,30\pm 0,60$  mm:  $0,45\pm 0,70$  mm) ali nije bilo učinka na kliničke simptome, Kellgren-Lawrenceovu progresiju ni na kontralateralno koljeno pa

nije jasna klinička značajnost (42). Genska terapija blokadom akcije "štetnih gena" ili nadomještanjem oštećenih gena još je u začetku iako animalni pokusi obećavaju (43). Primjena anakinre (IL-1 receptor antagonista) intraartikularno pokazuje, preliminarno, značajno smanjenje boli kroz 3 mjeseca ( $-20,4$  mm  $\pm$  23,3 mm i WOMAC-a  $-19,5\pm 20,1$ ) (44).

## Terapija osteoartritisa u praksi

Dvije trećine od 1799 bolesnika s osteoartritisom, reumatoidnim artritisom ili fibromijalgijom uzimalo je paracetamol a 63% ih ga je ocijenilo neučinkovitim ili slabo učinkovitim. 60% ih smatra NSAR boljim i jednak postotak preferira NSAR (8). U telefonskoj anketi 300 bolesnika 80% NSAR označava najbolje učinkovitim lijekom a samo 20% paracetamol (45). Liječnici opće medicine i reumatolozi izabiru paracetamol prema prepo-

rukama EULARa kao prvi izbor, ali oko 40% konkomitantno propisuje i nesteroidne antireumatike (46). Naši podaci o liječenju muskuloskeletne boli (1/3 bolesnika s osteoartritisom kuka ili koljena) u ambulantama fizikalne medicine u Hrvatskoj pokazuju da je kombinirana primjena farmakoterapije, poglavito NSAR (83,7%) i fizikalne terapije (84,4%) temeljni izbor fizijatara u liječenju osteoartritisa (47).

## Zaključak

Publicirani vodiči preporučuju paracetamol kao prvi izbor u liječenju osteoartritisa na temelju učinkovitosti, podnošljivosti i cijene. Podaci iz literature ne potkrjepljuju učinkovitost paracetamola, a čini se da i podnošljivost nije bitno bolja od nesteroidnih antireumatika ako se primjenjuje u punoj dnevnoj dozi. Može se zaključiti da nesteroidni antireumatici primijenjeni u najmanjoj

djelotvornoj dozi i kroz najmanje potrebno trajanje terapije ostaju i dalje prvi izbor u svakodnevnoj praksi za liječenje osteoartritisa. Pri tom treba voditi računa o riziku i dobiti u bolesnika s anamnezom ulkusa, rizičnim kardiovaskularnim čimbenicima i ne primjenjivati ih u bolesnika s ishemičnom bolešću srca ili anamnezom cerebrovaskularnog infarkta.

## Literatura

1. American College of Rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines. Recommendations for the management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-1915.
2. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-1155.
3. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther K-P, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Jordan K, Kaklamanis P, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Swoboda B, Varatojo R, Verbruggen G, Zimmermann-Gorska I, Dougados M. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669-681.
4. Towheed TE, Hochberg MC, Judd MG, Wells G: Acetaminophen for osteoarthritis. *The Cochrane Systematic Reviews* 2003, issue 1. Art.No.:CD00427.DOI:10.1002/14651858.CD004257.
5. Lee C, Strauss WL, Balshaw R, Barlas S, Vogel S, Shnitzer TJ. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;51:746-754.
6. Zhang W, Jones A, Doherty M: Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901-907.
7. Schnitzer TJ, Weaver AL, Petruschke RA, Geba GP. VACT-1 and VACT-2 (Protocols 106 and 150) Study Groups: Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies. *J Rheumatol* 2005;32:1093-1105.
8. Wolfe F, Zhao S, Lane N. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1,799 patients with osteo-arthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000;43:378-85.
9. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications, users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001;12:570-576.
10. Bolesta S, Haber SL. Hepatotoxicity associated with chronic acetaminophen administration in patients without risk factors. *Ann Pharmacother* 2002;36:331-333.
11. Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, Lipworth L, Elinder CG, Blot WJ, McLaughlin JK, Zack MM, Nyren O. Acetaminophen, aspirin and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001;345:1801-1808.
12. Pincus T, Swearingen C, Cummins P, Callahan LF: Preference for nonsteroidal anti-inflammatory drug versus acetaminophen and concomitant use of both types drugs in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000, 27:1020-1027.
13. Felson DT: The verdict favors nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis: a plea for more evidence on other treatments. *Arthritis Rheum* 2001,44:1477-1480.
14. Towheed TE, Hochberg MC, Shea BJ, Wells G. Analgesia and non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1997, Issue 4. Art. No.: CD000517.DOI:10.1002/14651858.CD000517.
15. Watson M, Brookes ST, Faulkner A, Kirwan J. Non-aspirin. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating osteoarthritis of the knee. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005; Issue 3.
16. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infraction in patients taking cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 330(7504):1366.
17. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, Jick H, Meier CR. Current use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infraction. *Pharmacotherapy* 2005;25:503-510.
18. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004;27:411-420.
19. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: metaanalysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2004,329:324. Epub 2004, July 30.
20. Roth SH, Shainhouse JZ. Efficacy and safety of a topical diclofenac solution (pennsaid) in the treatment of primary osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 2004;164:2017-2023.
21. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005; Issue 3.
22. Michel BA, Stucki G, Frey D. et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a ran-



domized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:779-786.

23. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC. et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-256.

24. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M. et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162:2113-2123.

25. Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL. Structural effect of avocado/soyabean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 2002;47:50-58.

26. Dougados M, Nguyen M, Berdah L. et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in OA of the hip. *Arthritis Rheum* 2001;44:2539-2547.

27. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD. et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. osteoarthritis of the hip. American College of rheumatology. *Arthritis Rheum* 1995;38:1535-1540.

28. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R. et al. Safety of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:370-377.

29. Malonne H, Coffiner M, Sonet B, Sereno A, Vanderbist F. Efficacy and tolerability of sustained-release tramadol in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the hip or knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004;26:1774-1782.

30. Ćurković B, Bernik N. Three-week Open Multi-centre Study of Sustained-release Tramadol in Various Pain Conditions. *Arzneim Forsch Drug Res* 2003;53:503-506.

31. Le Loet X, Pavelka K, Richarz U. Transdermal fentanyl for the treatment of pain caused by osteoarthritis of the knee or hip, an open, multicentre study. *BMC Musculoskelet Disord* 2005;6:31 (Epub).

32. Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004;26:1808-1820.

33. Pavelka K, le Loet X, Bjorneboe O, Herrero-Beaumont G, Richarz U. Benefits of transdermal fentanyl in patients with rheumatoid arthritis or with osteoarthritis of the knee or hip: an open-label study to assess pain control. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1967-1977.

34. Caborn D, Rush J, Lanzar W, Parenti D, Murray C. Synvisc 901 study group. *J Rheumatol* 2004; 31:333-343.

35. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Mullner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005;172:1039-1043.

36. Petrella RJ. Hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: long-term outcomes from a naturalistic primary care experience. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:278-283.

37. Ćurković B, Babić-Naglić Đ. Viskosuplementacija u osteoartritisu koljena. *Reumatizam* 1999;46:36.

38. Listrat V, Ayrat X, Patarnello F. et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Carz* 1997;5:153-160.

39. Jubb RW. et al. EULAR 2001, Abst. OP0008.

40. Spector TD, Conaghan PG, Buckland Wright JC. et al. Effect of risedronate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of the BRISK randomized, controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2005;7: R625-R633.

41. Carbone LD, Nevitt MC, Wildy K. et al. The relationship of antiresorptive drug use to structural findings and symptoms of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3516-3525.

42. Brandt KD, Mazzuca SA, Katz BP. et al. Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis. Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2015-2025.

43. Dieppe P. Disease modification in osteoarthritis: are drugs the answer? *Arthritis Rheum* 2005;52:1956-1959.

44. Chevalier X, Giraudeau B, Conrozier T, Marliere J, Kiefer P, Goupille P. Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study. *Rheumatol* 2005;32:1317-1323.

45. Pincus T, Swearingen C, Cummins P, Callahan LF. Preference for nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus acetaminophen and concomitant use of both types of drugs in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:1020-1027.

46. Denoëud L, Mazieres B, Payen-Champenois C, Ravaud P. First line treatment of knee osteoarthritis in outpatients in France: adherence to the EULAR 2000 recommendations and factors influencing adherence. *Ann Rheum Dis* 2005;64:70-74.

47. Ćurković B. Liječenje boli u ambulantomafizikalne medicine u Hrvatskoj. Neobjavljeni podaci. 2004.