

**UNIVERZITET U NOVOM SADU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**dr Karmela Filipović**  
**GLUKOZAMIN SULFAT U LEČENJU**  
**OSTEOARTROZE KOLENA**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Mentor: Prof. dr Nada Naumović**

**Novi Sad 2014. god.**

## UNIVERZITET U NOVOM SADU

## MEDICINSKI FAKULTET

## KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj RBR	
Identifikacioni broj	
Tip dokumentacije TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dok.) VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Karmela Filipović
Mentor ( titula, ime, prezime, zvanje) MN	Prof. dr Nada Naumović
Naslov rada: NR	Glukozamin sulfat u lečenju osteoartroze kolena
Jezik publikacije JP	Srpski
Jezik izvoda : JI	Srpski/engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2014
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa : MA	21000 Novi Sad , Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Fizički opis rada : FO	8 poglavlja/128 stranica/ 3 slike/11 grafikona/ 257 referenci/2priloga
Naučna oblast : NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Medicinska rehabilitacija
Predmetna odrednica , ključne reči: PO	Glukozamin; nesteroidni antiinflamatorni lekovi; osteoartritis kolena; terapijski ishod; srednja životna dob; stari
UDK	616.728.3-002-085

<p>Čuva se: ČU</p>	<p>U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3 , 21000 Novi Sad , Srbija</p>
<p>Važna napomena: VN</p>	
<p>Izvod: IZ Cilj ove disertacije je bio da se ispita i utvrdi simptomatski i strukturalni efekat primene kristalnog glukozamin sulfata (KGS) (1.5 g/dan) kod osteoartroze kolena. Primena KGS je upoređivana u odnosu na nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) (ibuprofen 1200-1600 mg/dan; diklofenak natrijum 75mg/dan). U otvorenu, prospektivnu studiju sa periodom praćenja od godinu dana, je uključeno 111 ambulatnih bolesnika oba pola, starosti <math>\geq 55</math> godina. Istraživanje je sprovedeno u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti u Novom Sadu u periodu od 2011.-2013. godine. Do kraja je u studiji ostalo 80 bolesnika. Bolesnici su dolazili na zakazane kontrole nakon 1.,3.,6.,9. i 12. meseca (5 kontrola). Procena terapijskog efekta je praćena pomoću kliničkih (WOMAC index i Lequesne index) i strukturalnih parametara bolesti (radiološko merenje širine zglobnog prostora u medijalnom kompartmanu tibiofemoralanog zgloba kolena). Nakon 1. meseca kod bolesnika NSAIL grupe je registrovano statistički značajnije smanjenje bola i ukočenosti i poboljšanje funkcije (<math>p &lt; 0.05</math>). Za isti period obe grupe bolesnika su imale niži <i>Lequesne</i> indeks, bez statistički značajne razlike (<math>p &gt; 0.05</math>). Nakon 3. meseca kod bolesnika KGS grupe i bolesnika NSAIL je registrovano ublažavanje simptoma bolesti, bez statistički značajne razlike (<math>p &gt; 0.05</math>). Nakon 6. meseca, primena KGS je dovela do značajnijeg smanjenja bola, poboljšanja funkcije zgloba i smanjenja Lequesne indeksa (<math>p &lt; 0.01</math>). Daljom primenom KGS nastavljen je trend smanjenja simptoma bolesti. Na kraju istraživanja bolesnici KGS grupe su imali statistički značajnije smanjenje bola, poboljšanje funkcije (WOMAC bol, WOMAC funkcionalni status i ukupan WOMAC zbir) (<math>p &lt; 0.01</math>) i poboljšanje simptoma praćenih pomoću Lequene indeksa u odnosu na bolesnike NSAIL grupe (<math>p &gt; 0.05</math>). U periodu prekida uzimanja KGS (početak 7. do kraja 9. meseca) kod bolesnika je registrovano pogoršanje simptoma bolesti u odnosu na prethodnu kontrolu, ali je tokom 1. meseca prekida uzimanja KGS (7. mesec istraživanja) održavan prolongirani simptomatski efekat leka, jer nije zabeleženo uzimanje tbl. acetamonofena. U obe grupe bolesnika je registrovano radiološko napredovanje bolesti, odnosno smanjenje širine zglobnog prostora kolena bez statistički značajne razlike među grupama (<math>p &gt; 0.05</math>). Simptomatska efikasnost je pokazana primenom KGS i NSAIL, s tim što je progresivnije poboljšanje simptoma bolesti nastupilo u KGS grupi, dok se u NSAIL grupi trend poboljšanja gubio i to pokazuje da KGS ima prolongirane simptomatske efekte, iako njegova strukturalna</p>	

efikasnost nije dokazana.

Ključne reči: Glukozamin; nesteroidni antiinflamatorni lekovi; osteoartritis kolena; terapijski ishod; srednja životna dob; stari

Datum prihvatanja teme od strane NN veća :  
DP

Datum odbrane :  
DO

Članovi komisije :  
Ime i prezime /titula/zvanje)  
Naziv organizacije /status )KO

University of Novi Sad

ACIMSI

Key word documentation

Acesion number ANO	
Identification number : INO	
Document type : Dt	Monograph documentation
Typ of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Autor:AU	Karmela Filipović
Mentor :MN	Prof dr Nada Naumović
Title: TI	Glusamine sulfate in treatment osteoarthritis of the knee
Language of text: LT	Srbian
Language of abstract : JA	Srbian/English
Country od publication : CP	Reublic Serbia
Locality of publiction: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2014
Publisher: PU	Autorski reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad , Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Physiactal desription : FD	8 chapter/128 page/ 3 picture/11 graphicone/ 257 reference/2appendix
Scientific field : SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Physical medicine and rehabilitation
Subject, Key words : SKW	Glucosamine; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal; Osteoarthritis, Knee; Treatment Outcome; Midle Aged; Aged
UC	616.728.3-002-085
Holding data : HD	At the library of the Faculty of Medicine in Novi Sad, Hajduk Veljkova 3 , 21000 Novi Sad , Serbia
Note: N	
Abstract The aim of this thesis was to research and establish symptomatic and structural effect of crystalline glucosamine sulfate (CGS) (1.5 g/day) in knee osteoarthrosis. CGS treatment was compared to nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAID) (ibuprofen 1200-	

1600 mg/day; diclofenac sodium 75 mg/day). The open, prospective study with one year follow-up included 111 outpatients of both genders, 55 years of age or more. Study was carried out in the Special hospital for rheumatic diseases in Novi Sad, during 2011-2013 period. Eighty patients had completed the study. Every patient had checkups scheduled after 1, 3, 6, 9 and 12 months (5 checkups total). Assessment of therapy effect has been done using clinical (WOMAC index and Lequesne index) and structural parameters of the disease (radiologic measurements of joint space width at the medial compartment in tibiofemoral knee joint). After one month, a statistically significant reduction of pain and stiffness with improvement of joint function ( $p < 0.05$ ) was noted in patients from NSAID group. In this period, both groups had lower Lequesne index, without statistical significance ( $p > 0.05$ ). After 3 months, in both groups (CGS and NSAID patients), symptoms improvement was noted without statistically significant differences ( $p > 0.05$ ). After 6 months, CGS brought significant pain reduction, improvement of joint function and decrease in Lequesne index ( $p < 0.01$ ). Further treatment by CGS continued to reduce symptoms of the disease. At the end of trial, patients from CGS group had statistically more significant pain reduction, function improvement (WOMAC pain, WOMAC functional status and total WOMAC score) ( $p < 0.01$ ) and symptoms improvements measured by Lequesne index in comparison to patients from NSAID group ( $p > 0.05$ ). In the period of pause in CGS treatment (months 7 to 9), worsening of symptoms has been noted in patients in comparison to previous checkup, but during the first month of pause (seventh month of trial) prolonged symptomatic effect of the drug had been maintained, since patients did not report taking acetaminophen tablets. In both groups of patients, radiological progression of disease was noted, i.e. joint space narrowing at the knee, without statistically significant differences between the groups ( $p > 0.05$ ). The symptomatic effect had been shown of using both CGS and NSAID, but CGS group had shown more progressive improvement of symptoms, while in NSAID group improvement trend had faded away, and that's why we could conclude that CGS had prolonged symptomatic effects, although its structural efficacy had not been proven.

Key word: Glucosamine; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal; Osteoarthritis, Knee; Treatment Outcome; Middle Aged; Aged

Accepted on Scientis Board on: AS	
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	President: Member: Member



# SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>UVOD</b> .....	4
<b>1.1.</b>	<b>Anatomija i fiziologija kolena</b> .....	5
1.1.2.	Meniskusi kolena .....	5
1.1.3.	Ligamenti kolena .....	6
1.1.4.	Mišići kolena .....	6
1.1.5.	Inervacija kolena.....	7
1.1.6.	Vaskularizacija kolena .....	7
1.1.7.	Burze kolena .....	7
1.1.8.	Kapsula zgloba.....	8
<b>1.2.</b>	<b>Artikularna hrskavica</b> .....	8
1.2.1.	Struktura i kompozicija hrskavice .....	8
1.2.2.	Poremećaj metabolizma i patofiziološki procesi kod OA hrskavice .....	12
1.2.3.	Strukturne i biokemijske promene u OA hrskavici.....	13
1.2.4.	Inflamacija u OA.....	15
1.2.5.	Angiogeneza i inflamacija.....	17
<b>1.3.</b>	<b>Osteoartroza kolena</b> .....	17
1.3.1.	Faktori rizika za osteoartrozu kolena .....	18
1.3.2.	Klička slika osteoartroze kolena .....	18
1.3.3.	Dijagnoza osteoartroze kolena .....	19
<b>1.4.</b>	<b>Terapija osteoartroza kolena</b> .....	21
1.4.1.	Nefarmakološke intervencija .....	21
1.4.2.	Farmakološka terapija .....	26
1.4.2.1.	Analgetici.....	26
1.4.2.2.	Nesteroiodni antiinflamatorni lekovi.....	26
1.4.2.3.	Sporodelujući lekovi za osteoartrozu ( <i>Slow Acting Drugs for Osteoarthritis</i> ).28	
1.4.2.3.1.	Glukozamin sulfat.....	29
1.4.2.3.2.	Farmakokinetika glukozamina sulfata.....	29
1.4.2.3.3.	Mehanizam dejstva glukozamin sulfata.....	29
1.4.2.3.4.	Efikasnost glukozamin sulfata .....	32



1.4.2.3.5.	Bezbednost glukozamin sulfata .....	33
<b>2.</b>	<b>CILJEVI I HIPOTEZA</b> .....	<b>35</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIJAL I METOD</b> .....	<b>36</b>
3.1.	Ispitanici.....	36
3.2.	Parametri praćenja.....	38
3.3.	<b>STATISTIČKA OBRADA PODATAKA</b> .....	<b>38</b>
<b>4.</b>	<b>REZULTATI</b> .....	<b>43</b>
<b>4.1.</b>	<b>Deskripcija bolesnika</b> .....	<b>43</b>
4.1.1	Grupa bolesnika koji su uzimali kristalni glukozamin sulfat (KGS) .....	43
4.1.2.	Grupa bolesnika koji su uzimali NSAID (ibuprofen 1200-1600 mg/dan ili diklofenak natrijum 75 mg/dan) .....	45
4.1.3.	Broj bolesnika koji su ostali u istraživanju .....	47
4.1.4.	Upotreba acetamofena u KGS grupi bolesnika .....	48
<b>4.2.</b>	<b>Simptomatska efikasnost lekova</b> .....	<b>48</b>
4.2.1.	Simptomatski efekti KGS .....	50
4.2.2.	Simptomatski efekti NSAID leka .....	52
<b>4.3.</b>	<b>Efekti lečenja kod obe grupe bolesnika pri kontrolama</b> .....	<b>53</b>
4.3.1.	I Kontrola (1. mesec) .....	55
4.3.2.	II Kontrola (3. mesec) .....	56
4.3.2.1.	Poređenje po grupama 2. Kontrola .....	56
4.3.2.2.	Smanjenje intenziteta bolesti po grupama.....	58
4.3.3.	III Kontrola (6. mesec) .....	59
4.3.3.1.	Poređenje po grupama: 3. Kontrola .....	59
4.3.3.2.	Smanjenje intenziteta bolesti po grupama .....	61
4.3.4.	Poslednja kontrola ( 12. mesec) .....	62
4.3.4.1.	Poređenje po grupama: 5. Kontrola .....	62
4.3.4.2.	Smanjenje intenziteta bolesti po grupama .....	64
4.3.5.	Period ne uzimanja KGS (od početka 7.-og do kraja 9.- og meseca).....	65
4.4.	Strukturno modifikujuće dejstvo KGS .....	69

4.5.	Sumarni rezultati simptomatskih efekata ispitivanih lekova .....	70
<b>5.</b>	<b>DISKUSIJA</b> .....	<b>76</b>
5.1.	Demografske karakteristike bolesnika .....	81
5.2.	Klinička efikasnost KGS nakon 1 i 3. meseca .....	84
5.3.	Klinička efikasnost KGS nakon 6. meseci.. .....	89
5.4.	Klinička efikasnost KGS nakon 12. meseci. ....	93
5.5.	Efekti lečenja koji su postojali i nakon prestanka uzimanja KGS leka.....	97
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČCI</b> .....	<b>99</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURA</b> .....	<b>100</b>
<b>8.</b>	<b>PRILOZI</b> .....	<b>121</b>

# 1. UVOD

Osteoartroze (OA) su degenerativna oboljenja koje predstavljaju važan medicinski, socijalni i ekonomski problem savremenog sveta i spadaju među najčešće bolesti odrasle populacije (1). Kod ljudi preko 60 godina života, simptomatska OA se prosečno javlja kod 13 % muškaraca (2) i kod 18% žena (3). Epidemiološke studije koje su rađene na Evropskoj i Američkoj populaciji su pokazale da je incidencija OA kolena još veća, sa prosečnim ispoljavanjem kod 14.1% muškaraca i 22.8% žena (4). Osnovni simptomi OA su bol i smanjena pokretljivost zgloba što smanjuje funkcionalne sposobnosti bolesnika i dovodi do različitog stepena onesposobljenosti. Učestalost OA je podjednaka kako u razvijenim tako i u zemljama u razvoju (2). Incidencija OA raste sa godinama života. Danas, savremen svet odlikuje produženje ne samo životnog, već i radnog veka. Ovako visoka incidencija OA kod radno sposobnog stanovništva predstavlja velik problem za društvo. Kod radno sposobne populacije, bolesnici sa OA često odsustvuju sa posla i često su na lečenjima što dovodi do gubitka materijalnih sredstava. To iziskuje angažovanje sredstava Zdravstvenog budžeta za troškove bolovanja i različite vidove lečenja bolesnika (hospitalni tretman, hirurško lečenje). Deo sredstava su na teretu samog bolesnika što se odnose na korišćenje pomagala i nabavku lekova (5). Ovaj problem bi se mogao rešiti ranim otkrivanjem bolesti, isključivanjem potencijalnih faktora rizika i sprovođenjem mera prevencije. Međutim u slučajevima kada je bolest već nastupila, neophodno je blagovremeno sprovođenje adekvatne terapije.

Sadašnja terapija OA se uglavnom zasniva na smanjenju i uklanjanju simptoma bolesti. Idealan terapijski tretman je onaj koji može obezbediti smanjenje simptoma i koji može modifikovati (menjati) tok bolesti. Takvim terapijskom sredstvom se usporava progresija (napredovanje) bolesti i sprečava krajnji ishod bolesti (hirurško lečenje) (6,7,8). Mogući lekovi koji bi mogli da se ostvare ove ciljeve su hondroprotektori (6). Tu spadaju različite supstancije za koje postoje izvesni dokazi da bi mogli imati ovaj potencijal. Za mnoge od njih još uvek ostaju nejasni i nedefinisani mehanizmi akcije hondroprotekcije. Prema najnovijim Evropskim vodičima (9,10) kristalni glukozamin sulfat (KGS) je lek koji ima najviši stepen dokaza za strukturno-modifikujuće efekte kod OA kolena. Iako je pokazana simptomatska efikasnost (11,12,13), ovaj lek je i dalje je u senci dobro poznatih lekova koji ostavaruju smanjenje intenziteta bolesti.

## 1.1 Anatomija i fiziologija zgloba kolena

Zglob kolena čine spojevi kostiju: femura, tibije, fibule i patele. Sve kosti učestvuju u funkciji zgloba, izuzev fibule.

Femur (butna kost) je najveća i najduža kost čovekovog tela. Gornji deo butne kosti završava glavom, koja na gornje-unutrašnjem delu ima zglobnu površinu koji sa acetabulumom karlice formira zglob kuka. Donji okrajak butne kosti čine dva kondila koji se spajaju sa tibijom (golenjačom) i patelom (čašicom).

Tibija je smeštena medijalno od fibule (lišnjače) i nalazi se ispod butne kosti. Njen gornji deo čine unutrašnji i spoljašnji kondili na kojima su zglobne površine koje su u kontaktu sa odgovarajućim kondilima butne kosti. Donji deo tibije sa talusom formira skočni zglob. U gornjem i donjem delu sa fibulom formira gornji i donji tibiofibularni zglob (*articulatio tibiofibulare superior et inferior*). Telo tibije je interesalnom membranom (*membrana interossea cruris*) povezan sa fibulom, formirajući sindesmozu (*syndesmosis*).

Fibula nije vezana ni za femur niti za patelu. Ova kost ne učestvuje direktno u prenosu težine.

Patela je najveća sezamoidna kost čovekovog tela. Vrh patele je okrenut nadole, dok je zadnjom stranom spojena sa femurom.

S obzirom da su kondili butne kosti poluloptastog oblika sa konveksnim zglobnim površinama, a zglobna površina tibije nije konkavna, već više zaravnjena, ovo ne obezbeđuje dobar kontakt zglobnih površina kostiju. Upravo statičku i dinamičku stabilnost zgloba kolena obezbeđuju meko-tkivne strukture zgloba (14). Tu spadaju ligamenti kolena, meniskusi, kapsula zgloba i mišići kolena (14,15,16,17).

### 1.1.2. Meniskusi

Meniskusi su fibroznohrkavičave tvorevine koji leže na gornjem polu platoa tibije i pokrivaju njene dve trećine. Oblika su polumeseca i izuzetno su savitljivi. Unutrašnja granica im je tanka za razliku od spoljašnje koja je zadebljala i kojom su vezani za kapsulu zgloba čime je produbljuju. Povećavaju kontaktne površine tibije i butne kosti za jednu trećinu i

predstavljaju *shock absorber* (amortizer udarca) tokom aktivnosti zgloba, čime značajno smanjuju stres na artikularnu hrskavicu. Takođe, potpomažu distribuciju sinovijalne tečnosti unutar zgloba, pomažući lubrikaciju i nutriciju. U svakom slučaju dosadašnja ortopedska literatura je pokazala da imaju izuzetno važnu ulogu u stabilnosti zgloba, funkciji i dinamičkom prenosu opterećenja (14-22). Zajedno sa hrskavicom zgloba grade besprekornu klizajuću površinu. Spoljni delovi meniskusa imaju dobar dotok krvi iz fibrozne kapsule i sinovije zgloba, zbog čega je zarastanje bolje kod ruptura spoljašnjih delova, za razliku od njegovih unutrašnjih delova. U svakom meniskusu u spoljnoj četvrtini se nalaze nervni završeci koji daju informaciju o poziciji zgloba.

### 1.1.3. Ligamenti kolena

Ligamente kolena čine dve grupe spoljašnji tj. ekstrakapsularni i unutrašnji ili intrakapsularni. Spoljašnji ligamenti su: patelarni ligament (*ligament patelle*); medijalni kolateralni ligament (*medial collateral ligament-MCL*); lateralni kolateralni ligament (*lateral collateral ligament- LCL*); kosi poplitealni ligament i ligament popliteum arcuatum. Unutrašnje ili intraartikularne čine: prednji ukršteni ligament (*anterior cruciate ligament-ACL*); zadnji ukršteni ligament (*posterior cruciata ligament-PCL*) i zadnji meniskofemoralni ligament.

Patelarni ligament je završetak tetive *m. quadricepsa* (*m.qpsa*). Prelazi preko prednje strane kolena i završava na tuberositasu tibije. Završeci *m.vastusa lateralis* i *m.vastusa medialis* učestvuju u formiranju ligamenta patele, formirajući spoljašnji i unutrašnji retinakulum patele. Ovo doprinosi usklađivanju čašice sa čašičnom površinom femura.

### 1.1.4. Mišići kolena

Glavni pokreti u kolenu su fleksija, ekstenzija i ograničena medijalna i lateralna rotacija. Najvažniji mišić koji stabilizuje koleno je *m. qpsa* koji vrši ekstenziju kolena. Ima ulogu u stajanju, ustajanju iz sedećeg položaja, aktivnostima dnevnog života (ASŽ) i penjanju uz stepenice. Njegova slabost ograničava ASŽ i odgovorna je za padove kod starijih ljudi (23,24). U fleksiji kolena učestvuju mišići zadnje lože buta (*mm. hemstrngsi*): *m. biceps femoris*, *m. semitendinosus* i *m. semimembranosus* i u manjoj meri *m. gracilis*, *m.sartorius*, *m. gastrocnemius* i *m. popliteus*. Medijalni rotatori kolena su: *m. semitendinosus*,

*m.semimembranosus*, *m. popliteus*, *m.gracilis* i *m. sartorius*. Lateralni rotator kolena je *m.biceps femoris*.

#### 1.1.5. Inervacija kolena

U inervaciji kolena učestvuju ogranci *n. obturatoriusa*, *n.femoralisa*, *n.tibialisa* i *zajedničkog fibularnog nerva*. Za senzitivnu inervaciju medijalnog kolena odgovorni su infrapatelarni ogranci *n. saphenusa*. Ostale delove kolena inervišu peripatelarni plexus koga čine ogranci *n. femoralisa* (*n. cutaneus anterior* i *n. cutaneus lateralis*).

#### 1.1.6. Vaskularizacija kolena

Mnogi krvni sudovi formiraju anastomoze oko kolenog zgloba. Anastomozu obrazuju gornji, srednji i donji genikularni ogranci femoralne arterije, ogranci lateralne cirkumfleksne femoralne arterije, cirkumfleksna fibularna arterija, prednja i zadnja tibijalna rekuretna arterija. Poplitealna arterija je glavna arterija zadnje strane kolena. Venski sistem čine poplitealne i femoralne vene.

#### 1.1.7. Burze

Burze čine strukture koje su ispunjenje tečnošću i mogu biti smeštene između kože i tetive i tetiva i kostiju (25). Glavna funkcija im je da smanjuju trenje. Oko kolena je smešteno mnogo burza koje su podeljene na dve grupe. Prvu grupu čine burze koje okružuju čašicu. U drugu grupu spadaju sve ostale burze koje se nalaze oko kolena (26). Oko čašice se nalaze: prepatelarna, infrapatelarna i suprapatelarna burza. Klinički su značajne dve burze: *burza anserina* i *burza gastrocnemius semimebranosusa*. *Burza anserina* je smeštena na 4-5 cm distalno od anteromedijalne linije zgloba duboko prema pes anserinusu (zajednička tetiva *m. sartoriusa*, *m. gracilisa*, *m. semitendinosusa*). Duboki deo anserinus burze je insercija za MCL. Kod preterane fizičke aktivnosti može doći do zapaljenja burze. U poplitealnoj jami je smeštena burza *gastrocnemius-semimembranosus* (poplitealna cista ili Bakerova cista). Smeštena je između medijalnog kondila butne kosti tetive *m. semimembranosusa* i medijalne glave *m. gastrocnemiusa*. Kod reumatoloških bolesnika može da poveća dimenzije tako da nekada nastupi njena ruptura.

### 1.1.8. Kapsula zgloba

Kapsulu zgloba čini spoljašnja fibrozna vlakna i unutrašnja sinovijalna membrana. Fibrozna vlakna su tanka, izuzev zadebljanih delova koji obrazuju unutrašnje ligamente kolena. U zadnjem delu ona obuhvata kondile i interkondilarnu fosu. Distalno se pripaja duž ruba gornje artikularne površine tibije. Sinovijalna membrana je unutrašnji deo kapsule zgloba koja se pripaja periferno duž artikularne hrskavice pokrivajući femoralni i tibijalni kondil femura, zadnju površinu patele i poplitealnu površinu femura.

### 1.2. Artikularna hrskavica

Artikularna hrskavica je visoko specijalizovano vezivno tkivo dijatrodijalnih zglobova. Osnovom funkcijom obezbeđuje glatku podmazanu površinu, kako bi se olakšao prenos opterećenja sa niskim koeficijentom trenja. Hrkavica nema krvnih, limfnih sudova i nerava. Zbog niskog kapaciteta oporavka, njeno očuvanje je suštinsko za funkciju zgloba, koje zavisi od njene arhikteture.

#### 1.2.1. Struktura i kompozicija hrskavice

Normalno debljina hrskavice iznosi od 2-4 mm. Hrkavicu čine: ekstracelularni matriks (ECM) i visoko specijalizovane ćelije, odnosno hondrociti. EMC se sastoji iz vode, kolagena, proteoglikana (PG) i nekolagenskih proteina (27,28). Svi ovi elementi deluju na zadržavanje vode unutar ECM što je od ključnog značaja za održavanje njenih mehaničkih osobina.

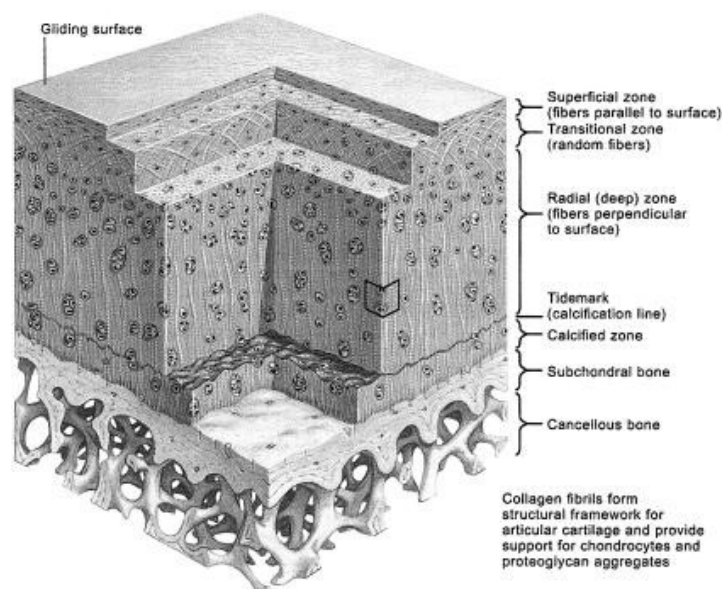
#### *Zone artikularne hrskavice*

Na površini je superfcijalna ili tangencionalna zona, koja štiti duboke slojeve hrskavice od stresa. Zauzima oko 10-20% ukupne debljine hrskavice. Sadrži kolagenska vlakna (tip-II i tip-IX) čije su fibrile paralelno postavljene u odnosu na hrskavicu i hondrocite. Očuvanost ove zone je važna za održavanje dubokih slojeva hrskavice. Ova zona je u kontaktu sa sinovijalnim tečnošću i odgovorna za zatezanje hrskavice što joj omogućuje odupiranje naprezanju i opterećenju.

Druga zona je tranziciona ili prelazna, koja anatomski i funkcionalno povezuje površnu i duboku zonu hrskavice. Zauzima oko 40-60% ukupne debljine hrskavice; sadrži PG i kolagenske fibrile. U ovoj zoni kolagenske fibrile su koso postavljene, a hondrociti su sferičnog oblika sa niskom gustinom. Funkcionalno, predstavlja prvu liniju koja pruža otpor sili pri opterećenju.

Duboka zona pruža najjači otpor opterećenju, s obzirom da su kolagena vlakna postavljena vertikalno u odnosu na hrskavicu. Sadrži kolagenska vlakna najvećeg prečnika, najviše ima PG i najmanje vode. Hondrociti su tipično raspoređeni paralelno sa kolagenskim fibrilama i perpendikularno na liniju zgloba. Ona čini oko 30% ukupne debljine hrskavice.

Granicu između duboke (radijalne) i kalcifikovane zone predstavlja *tide mark* (naziv za granicu između kalcifikovane i nekalcifikovane zone). S obzirom na visok sadržaj PG duboka zona je odgovorna za pružanje najvećeg otpora. Najdublji sloj je kalcifikovana zona, koji odvajava hrskavicu od subhondralne kosti. U ovoj zoni zbog malog broja ćelija niska je metabolička aktivnost. Ove ćelije su jedinstvene zbog sinteze kolagena tipa-X koji je važan za strukturalnu održivost zone i amortizaciju udara na subhondralnu kost (29).



Slika 1. Organizacija zona hrskavice (zone hrskavice: površna , duboka, kalcifikovana )Slika:Radak -Perović M.Degeneracija hrskavice,U:PilipovićN.Reumatologija I izdanje,Beograd:Zavod za udžbenike i nastvana sredstva,2000:37

Matriks čine tri zone. Pericelularna zona je tanka i okružuje hondrocite. Sadrži PG, nekolagenske proteine i glikoproteine. Ova zona ima ulogu u pokretanju signala pri opterećenju zglobne hrskavice (30).



Oko pericelularne se nalazi teritorijalna zona koju čine je fibrile kolagena (31,32,33). Deblja je od prethodne zone i pruža zaštitu ćelijama hrskavice pri mehaničkom stresu (34). Međuteritorijana je najveća zona koja poseduje biomehanička svojstva i odgovorna je za mehaničke karakteristike hrskavice (27). Orientacija kolagenih vlakana ove zone je paralelna u odnosu na superficijalnu zonu, kosa na teritorijalnu i vertikalna na duboku zonu hrskavice. Ova zona poseduje visok sadržaj PG.

### *Hondrociti*

Hondrociti su glavne ćelije hrskavice koje čine svega 2% ukupnog volumena hrskavice (35). To su visokospecijalizovane ćelije koje poseduju metaboličku aktivnost. Osnovna uloga im je da obezbede nastanak, održavanje i oporavak ECM. Hondrociti se nalaze u različitim zonama hrskavice. Njihov oblik, veličina i metabolička aktivnost se razlikuje u zavisnosti od zone gde se nalaze. Poseduju organele kao što su endoplazmatski retinakulum, Goldžijev aparat koji su neophodni za sintezu matriksa. Takođe sadrže i intracitoplazmatske filamente, lipide, glikogene i sekretorne sudove. Hondrociti su okruženi vlastitim matriksom tako da ne nema međusobnog kontakta među njima. Zreli hondrociti su sferoidnog oblika i imaju sposobnost sinteze tip-II kolagena, velikih agregirajućih PG i specifičnih nekolagenskih proteina.

Svaki hondroцит uspostavlja specijalnu mikrookolinu i odgovoran je za izgradnju ECM u njegovoj neposrednoj blizini. Ove ćelije reaguju na različite draži, kao što su faktor rasta, mehaničko opterećenje, piezoelektrična snaga i hidrostatski pritisak (27).

Zbog ograničenog potencijala replikacije hondrocita, ograničena je mogućnost oporavka hrskavice.

### *Ekstracelularni matriks*

Tkivo u ECM se sastoji iz čvrstog dela (kolagen i PG) i tečnog dela (voda i joni). Kod zdrave hrskavice ovo tkivo čini 60-85% ukupnog volumena hrskavice (36). Čvrsti deo ECM ima nisku propustljivost, a tečni deo hrskavice poseduje visok pritisak. Ovaj pritisak tečnog dela je odgovoran za prenošenje opterećenja (37,38,39). Niska propustljivost čvrstog dela i visok pritisak tečnog dela daje hrskavici čvrstoću i visokoelastičnost (40).

### *Voda*

Voda je najzastupljeniji deo hrskavice, koji zauzima oko 80 % njenog tečnog dela. Najveći procenat vode je unutar kolagena (intrafibrilarni deo), dok je njen manji deo sadržan u intracelularnom prostoru (41,42). Tu se nalaze i izdvojeni neorganski joni (Na, KCl, Ca) (43,44,45). Procenat vode se smanjuje od površnog (85%) ka dubokim delovima tkiva (60%) (46). Protok vode kroz hrskavicu pomaže transport i distribuciju hranljivih materija u hondrocite i dodatno pruža podmazivanje. Voda nije slobodna već je u obliku gela, a njeno kretanje kroz ECM je omogućeno različitim stepenom pritiska ili kompresijom čvrstog dela hrskavice (36,47). Tkivo ECM ima nisku propustljivost, zbog visokog otpora koje pruža pri kretanju tečnosti. Ovo hrskavici omogućuje da izdrži značajna opterećenja koja mogu biti veća od telesne težine tela.

### *Kolagen*

Kolagen je strukturalna komponenta ECM i čini 60% čvrstog dela hrskavice. Glavna komponenta je kolagen tip-II (90-95%) koji formira fibrile koje su isprepletene sa PG agregatima. Pored njega tu se nalazi kolageni tipa VI, IX, X, XI.

Postoji najmanje 15 vrsta kolagena koji su sastavljeni od najmanje 29 lanaca polipeptida. Zbog trostruke heliks građe polipeptidnih lanaca kolagen ima ulogu smicanja i zatezanja što doprinosi stabilizaciji ECM (45).

### *Proteoglikani (PG)*

Proteoglikani su makromolekule koje se sastoje iz proteinskog jezgra različite molekularne težine i različitog broja bočnih lanaca glikozaminoglikana (GaG) - hondroitin i keratin sulfata. Negativni naboj bočnih lanaca GaG privlači negativni pol dipolnog molekula vode čineći visokohidrirani gel zglobove hrskavice. Najveći deo PG preko lančanog molekula hijaluronske kiseline udružen u supramolekulski kompleks agrekan, a manji deo čini PG manje molekularne težine - biglikan, anhorin, fibromodulin, dekorin, fibronektin. Osnovna funkcija PG je da hrskavici da elastičnost (48).

### *Nekolagenski proteini i glikoproteini*

Za neke od ovih molekula, kao što su fibronektin, protein površine hondrocita veruje se da igraju ulogu u organizaciji i održavanju strukture matriksa.

#### *1.2.2. Poremećaj metabolizam articularne hrskavice i patofiziološki procesi OA*

Na metaboličku homeostazu zglobne hrskavice, odnosno dinamičku ravnotežu između anaboličkih i kataboličkih procesa utiču brojni regulatorni mehanizmi. Najvažnija je uloga citokina. Prema dejstvu u hrskavici dele se na: proinflamatorne, modulatorne citokine i faktore rasta.

Proinflamatorni citokini su najodgovorniji za kataboličke procese tokom OA. Tu spadaju: *tumor necrosis faktor-alfa* (TNF- $\alpha$ ) i *interleukin-1 beta* (IL-1 $\beta$ ), kao i leukemijski inhibicioni faktor (LIF) i IL-17. Oni indukuju aktivnost proteolitičkih enzima metaloproteinaza-MMP (stromelizin i kolagenaza); inhibišu sintezu inhibitora MMP (TIMP), inhibišu sintezu PG i kolagena tip-I i tip-III (49). IL-1 je snažniji od TNF- $\alpha$ , koji dovodi do destrukcije tkiva i deluje kao medijator zapaljenja. Zapravo famiju IL-1 čine dva agoniste: IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$ ; receptori: biološki aktivan (IL-1RI), biološki inertan (IL-1RII) i specifičan receptor antagonist (IL-1Ra). U tkivima je važna ravnoteža između IL-1 i njegovog antagoniste, odnosno IL-1Ra upravo zbog toga što je tkivo podložno nastanku oštećenja (50). LIF-citokin, koji pripada familiji IL-6 može stimulisati resorpciju PG, sintezu MMP i ćelijsku produkciju NO (azotnog monoksida). IL-17 je novootkriven citokin za koji se veruje da ima ulogu u regulaciji gena koji su odgovorni za ćelijsku aktivaciju zapaljenja (51).

Modulatorni citokini (IL-4, IL-6, IL-10, IL-13) su inhibitori destruktivnih citokina i stimulatori ekspresije IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra). Doprinosi IL-6 u OA su: povećanje zapaljenskih ćelija u sinoviji; stimulacija proliferacije hondrocita i povećanje efekata IL-1 čime se pojačava sinteza MMP i inhibicija produkcije PG (52).

U faktore rasta se ubrajaju: transformišući faktor rasta beta (TGF  $\beta$ ) i insulinu sličan faktor rasta 1 (IGF-1) koji stimulišu sintezu sastojaka matriksa i ekspresiju TIMP.

MMP su proteolitički enzimi koje čine: stromelizin, kolagenaze i gelatinaza. Njihovi inhibitori su TIMP. Kolagenaza- I (MMP I) i kolagenaza- II (MMP II) razgrađuju kolagen tipa-II i tipa-IV; deluju na fibronektin, elastin, kolagen tipa-V, VII, X (53). Stromelizin (MMP-3) deluje na razgradnju *core proteina* (glavni funkcionalni i strukturalni protein) velikog molekularnog kompleksa *agrekana*. MMP-3 deluje i na razgradnju PG (54,55).

U homeostazi hrskavice, aktivnost MMP je kontrolisana fiziološkim aktivatorima (katepsin B i plasminogen aktivator/plasmin) i inhibitorima MMP (TIMs). U OA postoji neravnoteža između MMP i TIMPs. Iako je povećana aktivnost MMP odgovorna za razgradnju matriksa hrskavice još uvek je nejasno od čega tačno zavisi prekomerno ispoljavanje razgrađujućih enzima u OA. Nedavne studije su pokazale da je prekomerna ekspresija ovih enzima posledica dejstva mehaničkog faktora. Štetne posledice povećanog mehaničkog opterećenja prvo se pojavljuju u površnoj zoni hrskavice (56,57).

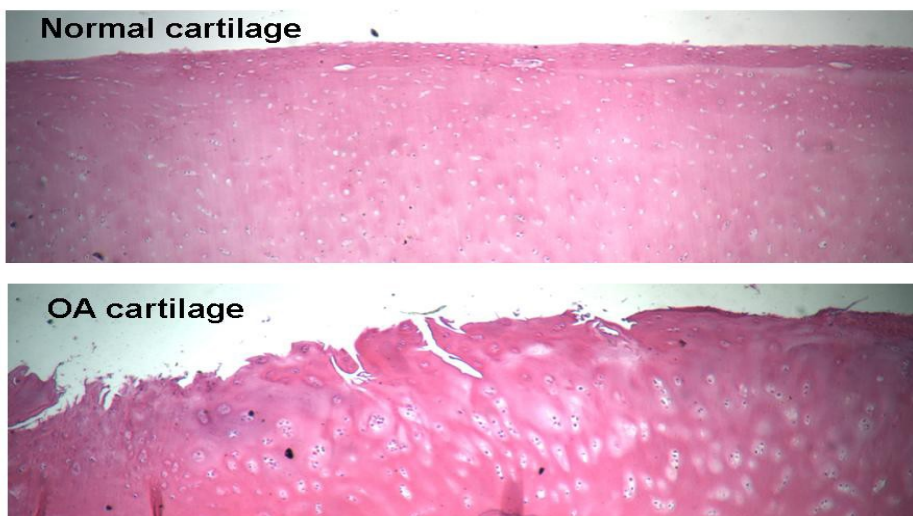
Za održavanje ravnoteže hrskavice o ključnog značaja su ciklične varijacije mehaničkog opterećenja zglobne hrskavice, koje rezultiraju periodičnim promenama u metaboličkoj aktivnosti hondrocita. Hondrociti su aktivni samo pri fiziološkom nivou stresa. Izvan ovih granica, odnosno u stanjima prekomernog ili nedovoljnog opterećenja hrskavice hondrociti gube ulogu održavanja normalne strukture i funkcije matriksa. Različite vrednosti hidrostatskog pritiska regulišu metabolizam hondrocita, ali se ne zna tačno i na koji način. Možda se radi o nespecifičnom poboljšanju razmene materija između sinovije, zglobnog prostora i hrskavice ili pak o aktivaciji mehanoreceptora na površini hondrocita (58).

Kod prekomernog opterećenja dolazi do degeneracije odnosno raspadanja matriksa, a kod nedovoljnog opterećenja nastupaju promene količine i sastava PG sa zadržavanjem vode sa posledičnom hodromalacijom (razmekšanje) hrskavice.

### *1.2.3. Strukturne i biohemijske promene u OA hrskavici*

Makroskopske promene hrskavice u OA su: razmekšanje; fibrilacija; erozija (ulceracija). Obično se javljaju lokalizovano na jednom od suprotnih zglobnih površina kostiju dok eburnizacija, odnosno pojačana skleroza subhondralne kosti zahvata obe površine kosti koje formiraju zglob. Histološki znaci propadanja i oporavka hrskavice su: rascepi hrskavice; gubitak slojevitosti hrskavice; celularna nekroza; kloniranje hondrocita i dupliranje *tidemarka* (slika 1). Hondromalcija je obično udružena sa fibrilacijom, mada može biti prisutna i pre fibrilacije. Hodromalacija je zapravo razmekšanje hrskavice koje je uslovljeno procesom smanjenja sadržaja PG i povećanja količine vode. Kako OA napreduje promene zahvataju i dublje slojeve hrskavice dopirući do subhondralne kosti, uz pojavu ogoljenih delova kostiju (slika 2).

## Histology of Human Normal and Osteoarthritic Cartilage



*Slika.2.Histološki prikaz normalne ( gornja slika ) i OA hrskavice ( donja slika). Normalna hrskavica ima glatku površinu. OA hrskavica nije glatka , ima fibrilacije,fisure sa grupisanim ćelijama. Available from:www.med.ny.edu*

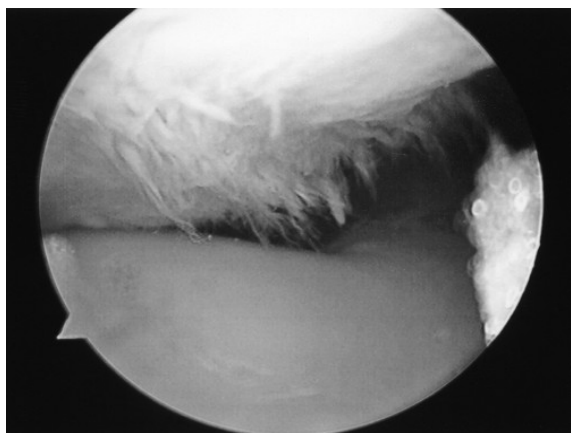
Osnovne biohemijske promene kod OA su:

1. metabolička hiperaktivnost (anabolički i katabolički procesi);
2. sinteza abnormalanih komponenata matriksa

Metabolička hiperaktivnost prolazi kroz dva stadijuma. Prvi je stadijum kompenzovane hiperaktivnosti hondrocita. U ovom stadijumu nema gubitka komponenata matriksa. U drugom stadijumu (stadijum dekompenzovane hiperaktivnosti) dolazi do gubitka PG, a kasnije i kolagena i ulaska u ireverzibilnu fazu.

Proteolitičkom razgradnjom PG dolazi do smanjenja dužine ovih lanaca i inhibicije stvaranja makromolekularnih kompleksa (59). Raspadanjem arhikteture PG povećava se propustljivost čvrstog dela matriksa. Povećan sadržaj vode i hipetrofija matriksa povećava propustljivost matriksa što rezultira značajnim smanjenjem hidrauličnog pritiska u ranoj fazi OA (43,60) i prouzrokuje smanjenje čvrstine, koja se klinički manifestuje kao hondromalacija (slika 3). Neprirodna sinteza nenormalnih komponenata matriksa je vid hondroblastne transformacije metabolizma hrskavice, u kojoj dominira kolagen tip-I. Kolagene fibrile su tanje, uz poremećen odnos fibrilogeneze kolagena. Katabolički produkti razgradnje hrskavice oslobađaju izvesne produkte koji se mogu naći u serumu, sinoviji i urinu i mogu poslužiti kao biomarkeri za procenu aktivnosti bolesti (61,62,63).

Sve ove biohemijske promene kompromituju normalna biomehanička svojstva hrskavice, njenu čvrstinu i elastičnost, tako da postaje osetljiva na razna dejstva, a naročito na veća mehanička opterećenja.



Slika 3. *Hondromalacija patele* Available from: [www.picstopin.com](http://www.picstopin.com)

Tokom OA dešavaju se promene i u subhondralnoj kosti. Kod ogoljene kosti dolazi do umnožavanja osteoblasta i stvaranje nove kosti (osteofiti). Osteofiti su fibrozne, hrskavičave i koštane tvorevine koji se mogu naći centralno, periferno ili duž kapsule zgloba. Doprinosu pojavi bola i ograničavaju funkciju zgloba. U koštanom procesu pokazano je uvećanje enzimske aktivnosti kisele i alkalne fosfataze (64,65), koje je proporcionalno stepenu oštećenja hrskavice. Dolazi i do fokalne nekroze ogoljenih delova kostiju što rezultira stvaranjem cističnih promena subhondralne kosti.

#### 1.2.4. *Inflamacija u OA*

Zapaljenje u OA je blago, nespecifično i lokalnog karaktera. Kod zapaljenjskog procesa, u sinoviji se mogu naći različiti sinovijski markeri (hijaluronska kiselina, prokolagen tip-III, enzimi porekla sinoviocita). Scintigrafijom i ehosonografijom je pokazano da je zapaljenje u OA prisutno kod 75% zglobova, bez kliničkih znakova upale. Ehosonografija ne samo da ima rezultata u kliničkoj i terapijskoj proceni već se njom može oceniti i procesi regeneracije hrskavice i to ultrasonografskom sondom niske frekvencije (66).

U zapaljenju kod OA su uključeni imunološki i neimunološki mehanizmi. Kod zapaljenja centralno mesto zauzima citokin IL-1 i TNF- $\alpha$ . Za destrukciju hrskavice zgloba je

važan IL-1 $\beta$ , a za upalni proces TNF- $\alpha$  (67,68). Ovi citokini imaju autokrino i parakrino dejstvo. Autokrino deluju na ćelije koje sekretuju TNF- $\alpha$  i IL-1, stimulišu sopstvenu proizvodnju, dok parakrino aktiviraju efektorne mehanizme razgradnje hrskvice. Mogu proizvoditi i ostale citokine (IL-8, IL-6), stimulisati proizvodnju proteaza i prostaglandina E2 (PGE2). Takođe, mogu stimulisati osteoklastičnu resorpciju kosti (69). Aktivni adhezivne molekule postkapilaranih venula vaskularnog endotela i sekretorne imunokompetentne ćelije (B limfocite i plazmocite). Oslobođanjem proteolitičkih enzima nastupa razgradnja makromolekula.

Degradacijom PG i/ili kolagena pojavljuje se neidentifikovani Ag, koji nadalje pokreće imunološki humoralni i celularni odgovor. Aktivacijom monocita/makrofaga dolazi do proizvodnje proinflamatornih citokina. Stimulacijom B limfocita (humoralni odgovor) sekretuju se AutoAt, formiraju se imunski komplementi i kaskadu komplementa. Aktivacijom membranske fosfolipaze pokreće se lipoksigenazni i ciklooksigenazni put metabolizma arahidonske kiseline. Povećava se količina vazoaktivnih materija-prostaglandina, leukotrijena, kiseoničnih radikala i azotnog oksida (70).

Kod oštećene hrskvice kod nekih bolesnika sa OA mogu se naći prisutni kristali kalcijum pirofosfata. Ali je još uvek nejasno da li se kristali pojavljuju kao posledica oštećenja hrskvice ili sami izazivaju oštećenja. Pokazano je da je kalcijum pirofosfat mitogen, reguliše MMP, stimuliše produkciju ciklooksigenaze-1 (COX-1) i ciklooksigenaze-2 (COX-2) i prostaglandina E2 (PGE2), stimuliše produkciju citokina IL-10 i indukuje produkciju NO (71).

Tokom upalnog procesa aktivisane ćelije proizvode citokine (IL-4, IL-10, IL-13, TGF $\beta$ ) koji donekle imaju mogućnost da modulišu različite upalne procese. Međutim njihov antiinflamatorni potencijal zavisi od ciljane ćelije. IL-4 pokazuje supresiju sinteze TNF- $\alpha$  i IL-1 (52). Slično IL-13, inhibiše lipopolisahardinu (LPS) produkciju mononuklera koja je indukovana od TNF- $\alpha$ . Ovaj citokin ima važne biološke aktivnosti: inhibiše proinflamatorne citokine iz monocita/makrofaga, B ćelija, prirodnih ćelija ubica i endotelinih ćelija; povećavanje produkcije IL-1 Ra (52).

Kao posledica ovakve hiperaktivnosti, unutar hrskvice dolazi do hipertrofije i hiperplazije sinovijalne membrane. Ovakvo bujanje nadalje oštećuje hrskavicu i sinoviju koja nastupa kao posledica ne ravnoteže između proinflamatornih i antiinflamatornih citokina. Stvoren panus (uvećanje kapsule zgloba) je ipak manje agresivan u poređenju sa artritisom, odnosno zapaljenjskom bolesti zgloba. Hronična upala i ožiljno izmenjena sinovija smanjuje njenu funkciju i ishrane, što pojačava dalju progresiju OA procesa. Upravo ovakva

patogeneza OA omogućava delovanje farmakološke terapije na pojedine tačke ovog kruga. Pre svega, one terapije koja bi delovala hondroprotektivno, s ciljem da se spreči, zaustavi ili eventualno obnovi već nastala oštećenja hrskavice.

#### 1.2.5. *Angiogeneza i inflamacija*

*Angiogeneza:* Angiogeneza i hronična upala su tesno povezane i igraju važnu ulogu u progresiji OA i ispoljavanje bola. Zapaljenje može stimulisati angiogenezu, dok angiogeneza zauzvrat može olakšati upalu procesima hondrocitne hipertrofije i enhondralne osifikacije (72). Zapaljenje olakšava angiogenezu direktnim oslobađanjem faktora rasta iz makrofaga, stimulacijom i povećanjem osetljivosti ostalih ćelija kao što su hondrociti, nervi, osteoblasti koji oslobađaju dodatne faktore angiogeneze. Angiogeneza na osteohondralnoj granici dovodi do enhondralne osifikacije i formiranja osteofita. Angiogenozom i oštećenjem zgobova dodatno se pogoršava upala. Novostvoreni krvni sudovi probijaju granicu *tidemark* i zbog inervacije može nastati bol (51).

### 1.3. **Osteoartroza kolena**

OA je lagano progresivna degenerativna i hronična bolest koja se javlja kao rezultat oštećenja hrskavice zgloba. Propadanje zglobne hrskavice je indukovano kompleksnom ulogom genetskih, metaboličkih, biohemijskih kao i biomedicinskih faktora sa sekundarnom inflamacijom. To je najčešća bolest na svetu (73).

OA se svrstava u dve kategorije:

1. primarna (idiopatska) sa abnormalnostima u biomaterijala zgloba i biomehaničkim promenama strukture zgloba
2. sekundarna, koja se javlja kao rezultat superponiranih faktora rizika koji utiču na distribuciju i veličinu sila opterećenja koje deluju na zglobove (povreda zgloba npr.).



### *1.3.1. Faktori rizika za osteoartrozu kolena*

Oštećenje hrskavice može da nastane zbog traume, povrede, abnormalnog opterećenja zgloba i prekomernog habanja, ili je deo procesa starenja. Ove promene mogu da ugroze sposobnost hrskavice da funkcioniše i preživi. Kod povrede ili nestabilnosti zgloba nastupa gubitak ligamentarne ili meniskalne podrške koji su značajni faktori rizika za OA (74). Preveliko opterećenje, zbog preteranog vežbanja ili abnormalnog korišćenja zgloba su rizik za nastanak OA (75).

Gojaznost je dobro definisan faktor rizika, koji uključuje prekomerno opterećenje zgloba, kao i sistemske metaboličke promene, odnosno hronično zapaljenje niskog stepena. U tom pogledu, gojaznost se smatra faktorom rizika broj jedan za OA. Na ovaj faktor rizika se može uticati (76).

Nutricioni faktori, kao što je nedostatak vitamina C i E povećavaju rizik od razvoja OA kolena, zbog uticaja na stvaranje matriksa i funkciju hrskavice (77).

Neidentifikovani genski faktori doprinose nastanku OA. Uloga genetike je pokazana u familijarnim studijama i studijama blizanaca. Klonska hromozomska aberacija kao što je uvećanje hromozoma 5 i 7 je utvrđena i analizirana na sinovijalnoj membrani bolesnika sa OA (51).

### *1.3.2. Klinička slika osteoartroze kolena*

Bolesnici sa OA su najčešće srednjeg ili starijeg životnog doba. Bol kod OA je najčešći i najvažniji simptom koji dovodi do onesposobljenosti ovih bolesnika (10).

Iako bol korelira sa stepenom anatomskog oštećenja zgloba ovo ne mora uvek biti pravilo. U prethodnim studijama je pokazana diskrepanciju između anatomskog oštećenja zgloba i intenziteta kliničkih simptoma i znakova OA (78,79,80).

Klinički simptomi i znaci OA su:

Bol zgloba kolena. Bol kod OA ima mehanički karakter. Pri upotrebi zgloba bol se pojačava, a tokom mirovanja se smanjuje (81). Noćni bolovi su češći kod uznapredovale OA. Bol u OA se javlja kao posledica: istezanja periosta koji prekriva osteofite; mikrofrakture subhondralne kosti, istezanja ligamenata i zglobne kapsule zbog mišićnog spazma ili nestabilnosti zgloba i inflamacije sinovije.

Ukočenost zgloba kolena je najizraženija pri prvim pokretima nakon mirovanja ili nakon ustajanja i obično traje do 30 minuta.

Otok i krepitacije. Krepitacije se najčešće javljaju u OA kolenog zgloba. Mogu se osetiti pri palpaciji zgloba prilikom izvođenja pasivnih pokreta, a ponekad se čuju pri pokretima zgloba.

U okviru zapaljenja zgloba mogu se javiti akutne upalne epizode, koje nastaju nakon povrede ili pak mogu biti posledica prisustva kristala kalcijum pirofosfata ili apatita u zglobu.

Deformitet zgloba kolena (varus ili valgus položaj zgloba) može se javiti kod uznapredovale OA.

Zbog ograničene pokretljivosti zgloba, oštećena je funkcije zgloba što dovodi do nesposobnosti u obavljanju ASŽ.

Zbog bola i ograničene funkcije kod ovih bolesnika mogu se javiti psihički poremećaji kao što je umerena depresija i socijalna izolacija.

### 1.3.3. *Dijagnoza osteoartroze kolena*

Dijagnoza OA kolena je uglavnom klinička koja se zasniva se na simptomima i kliničkim znacima bolesti. Bolesnik sa OA je najčešće srednje ili starije životne dobi i žali se na bol u zglobu, ograničenu pokretljivost, ukočenost, krepitacije, a ponekad i uvećanje zgloba. Najnovije preporuke za dijagnozu OA kolena su date u vodiču za lečenje OA, čiji su autori bili članovi Evropskog udruženja reumatologa (*European League Association Rheumatology-EULAR*) (82). One uključuju: bol u zglobu; kratkotrajnu jutarnju ukočenost zgloba; ograničenje pokretljivosti zgloba i jedan od tri znaka (krepitacije, ograničenje pokreta, uvećanje zgloba).

#### *Radiološka dijagnostika*

Uprkos razvoju novijih specijalnih metoda vizuelizacije, kao što je magnetna rezonanca - MR i dalje ostaje radiološka dijagnostika (RTG) "zlatni standard" za dijagnozu osteoartroze kolena. Kod radiografije kolena koriste se snimci u anteroposteriornom (AP) i lateralnom pravcu kolena u stojećem položaju.

Za epidemiološka istraživanja uglavnom se koriste radiološki kriterijumi OA. Stepenovanje anatomskog oštećenja zgloba se vrši pomoću *Kellgren Lawrencove* (KL) skale

(od 1 do 4) , dok se za klinička istraživanja najčešće koriste kriterijum postavljeni od strane *American College of Rheumatology* ( ACR) (83,84).

Stepeni anatomskog oštećenja zgloba kod tradicionalne ( klasična) KL skale su (85):

1. stepen- početni osteofiti;
2. stepen- umereno suženje zglobnog prostora, umerena subhondralna skleroza;
3. stepen - > 50% suženja zglobnog prostora, okrugli femoralni kondili, uznapredovala subhondralna skleroza, uznapredovali osteofiti;
4. stepen- destrukcija zgloba, suženje zglobnog prostora, subhondralne ciste tibijalnih i femoralnih kondila, subluksacija zgloba.

Iako se KL skala ima široku primenu posebno za epidemiološka istraživanja često se i kritikuje zbog slabe povezanosti sa kliničkim simptomima i znakovima bolesti, kao i zbog različitih opisa pojedinih stepena, posebno u odnosu na prisutne osteofite (86,87). U epidemiološkim studijama uglavnom se koriste RTG nalaz, dok se klinički simptomi OA slabije koriste zbog nedostatka validacije. Svetska Zdravstvena organizacija (SZO) je prihvatila KL skalu (88) .

U istraživanjima koja procenjuju strukturalne efekte nekog od terapijskog sredstva kod OA kolena, za parametar praćenja koriste meru promene širine zglobnog prostora (ŠZP) na medijalnom kopartmanu tibiofemoralnog (TF) zgloba, koja se evaluira u milimetrima na RTG nalazu. Prema trenutnim preporukama merenje ŠZP se vrši u najužem delu medijalnog kopartmana TF zgloba (89,90). Meri se rastojanje između dve kosti (*interbone distance*) u milimetrima na najužoj tački ili sredini tibiofemoralnog zgloba (91). Za uvećanje slike koristi 10x uvećavajuće lupa koja je baždarena intervalima od 0,1mm. Još uvek nije usvojen konsenzus za definisanje radiološke progresije OA. Početna tačka može biti definisana konsenzualnom saglasnošću ili proizvoljno. Dieppe sa sar. su predložili da je 2 mm minimalna radiološka promena za definisanje OA kolena (92).

### *Laboratorijska dijagnostika*

Laboratorijske analize nisu neophodne za dijagnozu osteoartroze, ali se koriste za isključivanje drugih oboljenja.

## **1.4. Terapija osteoartroze kolena**

Osnovni cilj lečenja OA je smanjenje bolova i poboljšanje funkcionalnog statusa bolesnika. Optimalno lečenje obuhvata nefarmakološke i farmakološke metode prilagođene bolesniku.

### *1.4.1. Nefarmakološke intervencije*

U ove intervencije se ubrajaju :

- edukacija bolesnika o ciljevima lečenja, opštim merama i promeni načina života;
- smanjenje telesne mase;
- nošenje udobne obuće i korišćenje pomagala pri hodu;
- vežbe: aerobne, vežbe jačanja, vežbe u vodi;
- fizikalna i radna terapija

Veoma je značajan razgovor sa bolesnikom i njegovo upoznavanja sa prirodom i napredovanjem bolesti kao i merama koje može sam preduzeti u prevenciji i lečenju OA (93,94).

Edukacija bolesnika ima visok stepen preporuke u lečenju OA kolena (82,95,96,97,98). Promena načina života i aktivnosti (npr. hodanje umesto trčanja, alternativne aktivnosti umesto sportova sa skakanjem i mogućim povredama zglobova) koje bi trebale biti deo normalnog način života imaju značajan nivo dokaza u lečenju OA (preporuka B, nivo dokaza II) (99).

### *Smanjenje telesne težine i OA*

Gojaznost je osnovni faktor rizika za nastanak OA kolena. Kod bolesnika sa OA kolena gojaznost dovodi jačeg ispoljavanja simptoma i progresije bolesti. Ovo je povezano sa većim opterećenjem zgloba i povećanim stresom na hrskavicu zgloba (100-103).

\* Nivo dokaza II- dokazi na osnovu manje kvalitetetnih kliničkih studija (>80% follow up, otvorene studije, neprikladna randomizacija)

Stepen preporuke B (slabiji dokazi- studije sa nepromenljivim nalazima sa ili protiv prepoučen intervencije).Sugerisanje autora

Za određivanje stepena uhranjenosti koristi se indeks telesne mase (*Body mass index*-BMI). BMI predstavlja meru telesnih masti i telesnoj visini i težini osobe. Najprihvatljiva vrednost BMI se kreće u rasponu od 18,5-25,5 kg/m<sup>2</sup> što označava normalnu uhranjenost; raspon između 25,6-29,9 kg/m<sup>2</sup> predstavlja prekomernu uhranjenost, dok vrednosti BMI > 30kg/m<sup>2</sup> čine gojaznost (93).

Bolesnike sa OA kolena i prekomernom telesnom težinom treba stimulisati da smanje telesnu težinu i da je održavaju na nižim vrednostima ( stepen preporuke I a) (104).

Gojazne osobe imaju veći rizik za OA kolena u poređenju sa normalno uhranjenim osobama i ovaj rizik je povećan kod ženske populacije (97).

Smanjenje telesne težine i njeno održavanje se smatra osnovnim u lečenju OA kolena. Ova preporuka se nalazi u 13 od ukupno 14 smernica lečenja OA kolena i kuka.

U studijama je pokazano da smanjenje telesne težine smanjuje bol, ukočenost i poboljšava funkciju zgloba, odnosno da se smanjuje vrednost WOMAC indexa (*Western OntarioMacMaster OA index*) zбира za > 50%, nakon osmoneedeljne niskoenergetske dijeta (3.4 MJ/dan) (105). Metanaliza (MA) koja je uključila klinički randomizirane studije (KRS) pokazala je da je smanjenje telesne težine od 6,1 kg koreliše sa manjim poboljšanjem skale bola i funkcije zgloba. S obzirom da sa redukcijom telesne težine > 5% nastupa poboljšanje funkcije zgloba i smanjenje bola, autori ove MA su sugerisali da bi ovaj nivo trebao postići kroz 20 nedelja, što nedeljno iznosi 0,25% (106). Iako je smanjenje telesne težine važno u prevenciji i lečenju OA, samo 45% lekara daju ovaj savet bolesnicima u svakodnevnoj kliničkoj praksi (107).

#### *Nošenje udobne obuće i korišćenje pomagala pri hodu*

Pomagala pri hodu kao što su štap, štace ili šetalice smanjuju bol pri hodu i daju bolesniku osećaj sigurnosti. Štap mora biti ispravne dužine sa gumom na završetku kako bi se izbegla proklizavanja.

\*Nivo dokaza I-visoko kvalitetne randomizovane kliničke studija sa visokom pouzdanošću  
Stepen preporuke A-visoka pouzdanost (dokazi iz metanaliza multicentričnih, dobro dizajniranih i kontrolisanih studija. Randomizovane studije sa niskim lažno pozitivnim i niskim lažno negativnim rezultatima

Pri hodu uz stepenice uvek se zakorači prvo bolesnom nogom. Podaci iz literature govore da se poboljšanje funkcije u ranoj fazi OA kolena može postići nošenjem klinaste povišice na peti (\*IIB)

### *Medicinske vežbe- kineziterapija*

Ciljevi kineziterapije su: povećanje mišićne mase, poboljšanje obima pokreta, stabilnosti i funkcije zgloba. Vežbe su sastavni deo lečenja bolesnika sa osteoartrozom. Vežbe se mogu obavljati pasivno-potpomognuto (uz pomoć terapeuta), aktivno i aktivno sa otporom. Vežbe sa otporom (elastične trake ili tegovi različite dužine) dovode do značajnog oporavka mišićne snage, a samim tim i funkcije zgloba. Zbog olakšanog izvođenja pokreta i smanjenog hidrostatskog pritiska vežbe se mogu obavljati u vodi: prirodna ili mineralna, hidroterapija.

Rezultati prethodnih kliničkih studija upućuju na važnost sprovođenja vežbi kod bolesnika sa OA kolena. Zbog toga se ova preporuka nalazi u pet vodiča, sa najvišim nivoom dokaza. Kod bolesnika sa simptomatskom OA kolena (108) zabeleženo je značajno smanjenje simptoma bolesti (poboljšanje WOMAC skora) i poboljšanje kvaliteta života ( SF 36). Takođe je pokazano da je osmonedeljno sprovođenja vežbi dovelo do ojačanje mišića ekstenzora kolena i povećanje brzine hoda (rho 0.36-0.42) kod bolesnika sa OA kolena. Nije bilo razlike kod onih koji su imali individualni program vežbi i onih koji su vežbe obavljali u manjim grupama (109).

Slični rezultati su nađeni u studiji (110) u kojoj je pokazano da je osmonedeljna primena vežbi dovela do poboljšanja WOMAC skale (oko 55.8%) i dužine hoda za oko 13% (tj. maksimalna dužina hoda za 6 min je iznosila 170 m). Nakon godinu dana, broj bolesnika koji je bio podvrgnut operativnom lečenju, u smislu aloartroplastike kuka, je bio manji u grupi koji su bili u programu vežbi (5% na prema 20%).

\* Nivo dokaza II- dokazi na osnovu manje kvalitetetnih kliničkih studija (>80% follow up, otvorene studije, neprikladna randomizacija)

Stepen preporuke B (slabiji dokazi- studije sa nepromenljivim nalazima sa ili protiv preporučene intervencije). Sugerisanje autora

Najčešća preporuka za bolesnike sa osteoartrozom kolena je da rade vežbe manjeg intenziteta kao što su aerobik i fitnes (99) (\*IA)

### *Fizikalni modaliteti*

Kod bolesnika sa OA kolena, lokalno se na oboleli zglob primenjuju toplotne procedure, kao što su termoterapija (pesak, parafin, blato) i hladne procedure u okviru krioterapije (komprese, kockice leda ili smrznute vreće). Toplota dovodi do poboljšanja cirkulacije i relaksacije mišića i generalno dobro se podnosi sa malim brojem neželjenih efekata (111,112). Postoje kontraindikacije za primenu termoterapije i njih se treba pridržavati.

Hladnoća smanjuje prenos bolnih impulsa, a nakon aplikacije izaziva vazodilataciju, koja može biti izraženija, čak i od primene toplote. Kao najdelotvorniji oblik krioterapije se pokazala primena leda u trajanju od 20 min, 5 dana u nedelji, ukupno 2 nedelje posebno kod OA sa manjim zapaljenjem (112,113).

Površinsko grejanje, u trajanju od 5 minuta smanjuje temperaturu u zglobu, dok grejanje trajanja 20-30 min povećava temperaturu u zglobu. Obe terapije smanjuju bol u zglobu i dovode do povećanja pokretljivosti u zglobu.

U pregledu u kojem su bile uključene tri klinički randomizirane studije sa 179 bolesnika sa OA kolena nije pokazao korisnost primene hladnih procedura. Naime, u jednoj od studija je pokazano da su hladne procedure dovele do povećanja pokretljivosti i funkcije zgloba, ali bez učinka na smanjenje bola. U ostalim studijama je pokazano da je primena leda smanjila otok, ali nije redukovala bol. Kod primene toplote nije registrovano smanjenje bola (112). Iako postoje suprotni rezultati u pogledu efikasnosti primene hladnih i toplih procedura, prema Holandskim smernicama obe procedure su preporučene u lečenju OA kuka i kolena (*The Royal Dutch Society for Physical Therapy KNGF-guidelines for physical therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee*) (114).

\*Nivo dokaza I-visoko kvalitetne randomizovane kliničke studija sa visokom pouzdanošću

Stepen preporuke A-visoka pouzdanost (dokazi iz metanaliza multicentričnih dobro dizajniranih i kontrolisanih studija. Randomizovane studije sa niskim lažno pozitivnim i niskim lažno negativnim rezultatima

Preporuka je da se hladne procedure primenjuju u obliku hladnog vazduha u kombinaciji sa vežbama. Aplikacijom toplih procedura povećava se fleksibilnost zgloba što dovodi do lakšeg izvođenja vežbi uz manju bolnost (115).

Fizikalni modaliteti koji se preporučuju u lečenju OA kolena su: transkutana električna nerva stimulacija (TENS), ultrazvuk, pulsno elektromagnetno polje, laser male snage i elektrostimulacija (10). Ovim modalitetima se dovodi energija u afektirano tkivo gde se njihovim fizičkim dejstvom ostvaruje niz fizioloških efekata, što dovodi do smanjenja kliničkih simptoma OA kolena.

Terapijski efekti ultrazvuka su klasifikovani na toplotne i ne toplotne. Toplotni efekti izazivaju porast temperature u tkivu, dok se netermalnim efektima (kavitacija, akustička strujanja) menja propustljivost ćelijske membrane (116).

U literaturi je pronađen jedan sistemski pregled/MA (117) koji je proučavao efekte primene ultrazvuka kod bolesnika sa OA kuka i kolena. U MA je bilo uključeno tri kliničke studije koje su poredile efekte primene ultrazvuka (kontinuirani i pulsni) sa placebo. Iako su kliničke studije imale različitu metodologiju, dizajn i primenjenu dozu ultrazvuka, pokazana je korisnost primene ultrazvuka kod bolesnika sa OA kuka i kolena.

U placebo kontrolisanoj studiji koja je sprovedena kod bolesnika sa OA koji su imali umereni stepen intenziteta bolesti primena lasera male snage se pokazala korisnom. Laser koji je primenjivan ukupno 4 nedelje doveo je do značajnog smanjenja bola i poboljšanja cirkulacije zahvaćenog dela zgloba (118).

Postoje ograničeni dokazi za korisnost upotrebe PMP kod OA kolena (119).

Postoje dokazi da kratkotrajna primena TENS-a smanjuje bol i ukočenost zgloba kod OA kolena, kao i da se njegova efikasnost ne smanjuje ukoliko se peridiodno primenjuje (84). Primena ovog modaliteta ne dovodi do štetnih efekata. Kontraindikacije za njegovu primenu su ugrađen pejsmaker; prva III meseca trudnoće.

Prema EULAR -ovim smernicama lečenja OA (10) samo pojedini fizikalni modaliteti imaju preporuku koja odgovara stepenu Ib (TENS, PMP, Laser), dok je najnoviji vodič Internacionalnog udruženja za istraživanja osteoartritisa (OARSI- Osteoarthritis Research Society International-OARSI) preporučuje primenu TENS-a; ultrazvuka i lasera za lečenje OA kuka i kolena sa najvišim stepenom dokaza (nivoa dokaza IA\*) (9).

\*Nivo dokaza I-visoko kvalitetne randomizovane kliničke studija sa visokom pouzdanošću  
Stepen preporuke A-visoka pouzdanost (dokazi iz metatanaliza multicentričnih ,dobro dizajniranih i kontrolisanih studija. Randomizovane studije sa niskim lažno pozitivnim i niskim lažno negativnim rezultatima



## 1.4.2. Farmakološka terapija

### 1.4.2.1. Analgetici

Prema trenutnim smernicama lečenja OA kolena (95,96,97) acetaminofen (paracetamol) u dozi od od 4g/dan kao lek 1. izbora ima najviši stepen preporuke (IA). Kod bolesnika sa blagim i umerenim bolom kolena treba započeti lečenje sa acetaminofenom, zbog njegove efikasnosti i bezbednosti i ukoliko nema neželjenih efekata lečenje treba biti nastavljeno (9,10). Zbog njegove moguće povezanosti sa hepatotoksičnošću, komitet *US Food i Drug Administration*-FDA preporučuje manju ukupnu dnevnu dozu od trenutno preporučene (> 4 g) i da pojedinačna doza ne sme biti veća od 650 mg (120). Iako je acetaminofen trenutno preporučen analgetik, autori Kohranov-og izveštaj-a iz 2006. godine (121) u kojem je bilo uključeno sedam studija nisu pronašli da je došlo do značajnijeg smanjenja bola tokom primene ovog analgetika za razliku od objavljenih rezultata iz prethodne MA iz 2004. godine. Značajniji analgetski efekti acetaminofena nisu pronađeni ni u GUIDE studiji, u kojoj je upoređivan sa kristalnim glukozamin sulfatom (1.5 g/dan) (122). Postoje dokazi da acetaminofen može dovesti do neželjenih efekata od strane gornjeg GI trakta. Tako je u kohortnoj studiji pokazano da je njegovo duže uzimanje, u dnevnoj dozi >3g udruženo sa većim rizikom za bolničko lečenje zbog gastrointestinalnih poremećaja (perforacija, ulceracija i krvarenja) u poređenju sa onima koji su ga uzimali u manjoj dnevnoj dozi (<3g) (123). Dugotrajno uzimanje većih doza može smanjiti renalnu funkciju, smanjujući glomerularnu filtraciju (124); povećati incidenciju hipertenzije kod žena (>500 mg/dan) (125) i muškaraca, u poređenju sa onima koji ga ne uzimaju (126).

Kliničke randomizovane studije su pokazale manje efekte acetaminofena kod bolesnika sa sredjim i jakim intenzitetom OA, u poređenju sa NSAIL uz sličan bezbedosni profil. Mora se uzeti u obzir važna činjenica da su pregledane studije bile kratkoročne, te se o tome može teško diskutovati (121).

### 1.4.2.2. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) zbog svog analgetskog, antipiretskog i antiinflamatornog dejstva se koriste za uklanjanje, odnosno ublažavanje simptoma reumatskih, ali i niza drugih oboljenja. Osnovni mehanizam dejstva ovih lekova je inhibicija ciklooksigenaze (COX), a time i sinteze prostaglandina (PG), koji su ključni medijatori u pro-

cesu zapaljenja, bola i povišene temperature. Enzim COX ima tri izoforme: COX-1, COX-2 i COX-3. Izoforma COX-1 je konstitutivna forma koja se stvara u fiziološkim uslovima. Inhibicija ove izoforme dovodi do ispoljavanja neželjenih dejstava NSAIL. Uzrok ovih pojava je smanjenje sinteze fizioloških PG koji deluju zaštitno na sluzokožu želuca, na pluća, bubrege, kao i povećanje lokalne sinteze prostaciklina (PGI<sub>2</sub>) koji deluje vazodilatatorno i antiagregaciono (127). Izoforma COX-2 je inducibilna forma, sintetiše se pod dejstvom inflamatornih činilaca i stimuliše sintezu proinflamatornih PG. Izoforma COX-2 ima i druge uloge, izuzev u zapaljenju. Konstitutivna COX-2 se nalazi u mozgu; ima ulogu u hemodinamici bubrega, kao i u razvoju malignih procesa, jer postoji njena ekspresija u tumoru dojke i kolona. NSAIL deluju samo na deo inflamatornog odgovora i imunske reakcije u kojoj glavnu ulogu ima stvaranje COX-2 (128). Postojanje treće izoforme enzima omogućilo je objašnjenje dejstva paracetamola. COX-3 se nalazi u moždanoj kori i srcu. Paracetamol inhibiše COX-3 i na taj način smanjuje bol i snižava povišenu temperaturu (129).

Većina neželjenih dejstava NSAIL je posledica inhibicije konstitutivne izoforme COX-1 i ispoljava se na gastrointestinalni trakt (GIT), bubrege, kožu i centralni nervni sistem. Najveću učestalost po podacima iz literature imaju neželjeni efekti na GIT (dispepsija, erozije, ulkus sa krvarenjima) (130). Faktori koji doprinose pojavi neželjenih dejstava NSAIL su: starije životno doba, duža upotreba lekova, doza leka koja je veća od preporučene, istovremena primena dva ili više NSAIL, kao i postojanje ulkusa ili sličnog GIT oboljenja još pre početka uzimanja lekova iz ove grupe, a što nije konstatovano u podacima iz anamneze (131).

Pilot studija koja je sprovedena 2004. godine na Vojno Medicinskoj Akademiji (VMA) u Beogradu je pokazala da su najčešće korišćeni NSAIL lekovi, ibuprofen i diklofenak u različitim dozama. Takođe je pokazano da je primena ovih lekova dovela do blagih gastričnih smetnji, a pre svega zbog istovremene upotrebe sa lekovima koji deluju protektivno na gastrični trakt (132). Kako je poznato da je "zlatni standard" gastroprotekcije inhibitor protonске pumpe (omeprazol npr), ipak bolesnici iz studije (132) su najčešće se koristili lek grupe H<sub>2</sub> blokatora (ranitidin).

U nedavnoj kliničkoj studiji je pokazan povećan rizik za KVS neželjene događaje kod bolesnika koji uzimaju NSAIL, grupe COX-2 inhibitora (133), dok je MA je pokazala simptomatsku efikasnost NSAIL, ali samo kod kratkoročne primene, za razliku od dugoročne primene koja dovodi ozbiljnih neželjenih događaja (134).

Trenutno je terapija NSAIL preporučena u 7/9 vodiča za lečenje OA (95-97) i to kao dodatna ili alternativna ukoliko lečenje acetaminofenom nije uspešno. Međutim, autori OAR-

SI vodiča (9) ukazuju na veliku heterogenost studija koje su procenjivale efekte NSAIL kao i značajnu pristrasnost prema onim studijama koje ističu kao prednost lečenja pomoću NSAIL, te je moguće da su efekti aktuelnih NSAIL precenjeni.

Iako postoje dokazi koji podržavaju upotrebu NSAIL u lečenju OA kolena ( stepen preporuke Ia) kod bolesnika sa visokim rizikom za GI krvarenja potrebno je ordinirati NSAIL-COX 2 inhibitor ili pak davati neselektivni NSAIL uz gastroprotektivni lek (10).

#### 1.4.2.3. *SYSADOA (Sporodelujući lekovi za osteoartrozu-SlowActing Drugs for Osteoarthritis)*

Sporodelujući lekovi za osteoartrozu- *SlowActing Drugs for Osteoarthritis* su klasifikovani u dve grupe lekova (EMEA-*The European Medicine Agency*) (135).

1. Simptomatski sporodelujući lekovi za lečenje OA (SySADOA) su preparati deluju na simptome i nemaju dejstvo strukturalne promene bolesti;
2. Bolest modifikujući lekovi za OA -*Diseases Modyfing OA Drugs* (DMOADs) su zapravo stvarni, suštinski hidroprotektori.

Ovi lekovi mogu da spreče,odlože, obnove oštećenu hrskavicu u obolelom zglobu i nemaju direktne efekte na simptome bolesti. Koriste se u lečenju OA kolena, sa nešto manjim rezultatima kod OA kuka i šaka, dok njihov uticaj na ostale zglobe još nije utvrđen.

Idealan lek za OA bi bio:

- lek koji dovodi do brzog uklanjanja bola i ispoljava efekte u dužem vremenskom periodu ( simptomatski modifikujući lekovi)
- lek koji usporava progresiju strukturalnih oštećenja zgloba (strukturno modifikujući efekt)
- lek koji modifikuje evoluciju bolesti i vrši prevenciju kliničkih simptoma bolesti ( bolest modifikujući efekat)

#### 1.4.2.3.1. *Glukozamin sulfat*

Glukozamin je prirodni amino-monosaharid sintetizovan iz glukoze. Ponaša se kao supstrat biosinteze glikozamonoglikanskih (GaG) lanaca i hijaronske kiseline koji su potrebni za formiranje PG matriksa hrskavice (136). Zahvaljujući ovim može da zaustavi ili da uspori degeneraciju zglobne hrskavice. Uspešno lečenje OA je samo pomoću kojeg se može kontrolisati bol i usporiti propadanje zglobne hrskavice. Biohemijske, farmakološke i kliničke studije su pokazala da glukozamin sulfat (GS) može zadovoljiti ove kriterijume. Glukozamin je osnovni gradivni elemenat koji je neophodan za sintezu glikolipida, glikoproteina, GaG, hijaronata i PG. Kao osnovna komponenta ovih makromolekula glukozamin ima ulogu u sintezi unutrašnjeg omotača ćelijske membrane, kolagena i matriksa kosti. Takođe je neophodan za formiranje mucina sa kojim se obezbeđuje lumbrikacija i smanjuje trenje pokretnih površina na kosti. Neki autori veruju da GS unapređuje i poboljšava inkorporaciju sumpora u hrskavicu (137). Istraživači su došli do zaključaka da GS ostavaruje simptomatske efekte posredstvom sulfatnog molekula (138).

#### 1.4.2.3.2. *Farmakokinetika glukozamin sulfata*

Glukozamin se dobija iz hitina koji se nalazi u ljušturi morskih školjki i rakova. Nakon oralne primene GS se absorbuje iz digestivnog trakta (139), a potom se koncentriše u jetri, gde se razgrađuje u manje molekule i inkorporiše u proteine plazme i koristi u procesima biosinteze. Eliminiše se putem bubrega, a samo mala količina fecesom (140,141). S obzirom je glukozamin mali molekul, sa malom molekularnom težinom (MT) (MT=179,17) dobro se absorbuje iz digestivnog trakta (142). Farmakološki se koristi u obliku soli. Glukozamin sulfat je veće MT (MT=456,43) i zbog hidroskopnosti (tj. absorbuje vodu) je nestabilan. U vodi ili biološkim tečnostima disosuje na: glukozamin i jone sulfata ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) (odnos 2:1). Stabilizacija GS se postignuta procesom dodavanja soli NaCl (143). Ovakav novonastalni produkt je kristalni glukozamin sulfat (KGS) koji je veće MT (MT=573,13). KGS disosuje na: glukozamin,  $\text{SO}_4^{2-}$ , jone  $\text{Na}^+$  i Cl (odnos 2:1:2.2)



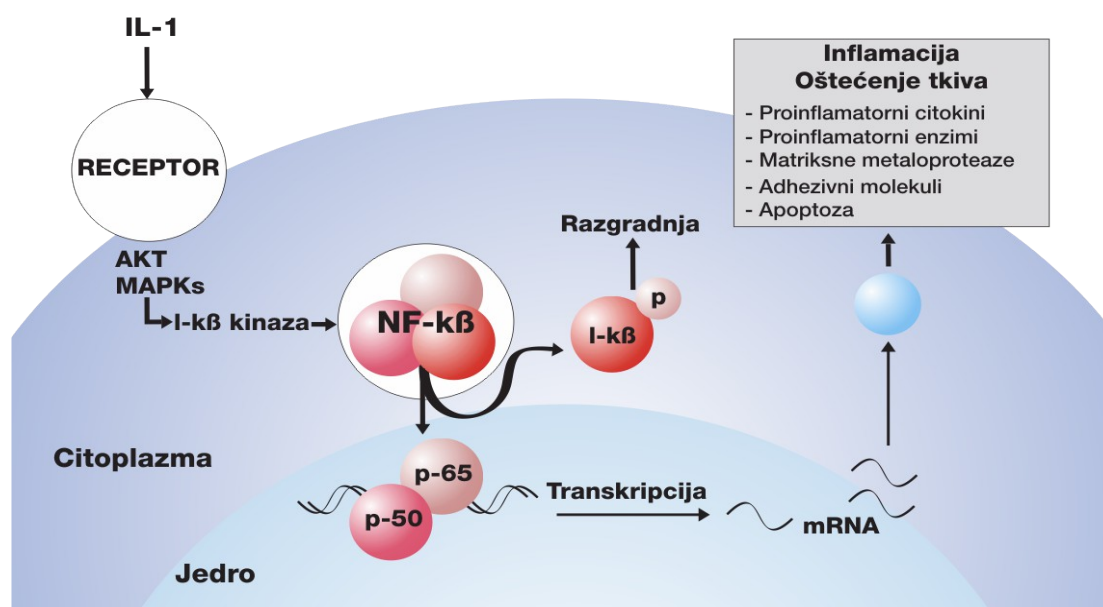
#### 1.4.2.3.3. Mehanizam dejstva glukozamina

Osnovna uloga glukozamina je izgradnja lanaca GaG i PG. Anabolički i antikatabolički efekti glukozamina na kulturama hodrocita na intaktnoj hrkavici se ispoljavaju pri njegovoj koncentraciji koja iznosi 50  $\mu\text{M}$  (144,145) (tabela 1).

Tabela 1. Klasični mehanizmi akcije GS

Farmakološke osobine	Glavni znakovi
Anabolički efekti	inkorporacija u GaG lance sinteza fizioloških PG(1)
Antikatabolički efekti	inhibicija ekspresije i/ili aktivnosti kataboličkih enzima (fosfataza A2, metaloproteaze i agrekanaze)
Antinflatamorni efekti	inhibicija interleukina- 1 beta (IL-1 $\beta$ )

Prema najnovijim saznanjima antikatabolički efekti GS se zasnivaju na blokiranju negativnih efekata IL-1 (146,147,148) koji rezultuju smanjenom ekspresijom ključnih proinflatamornih enzima, kao što inducibina sintetaza NO i ciklookigenaza (COX-2) (149). Citokinski antagonizam se ispoljava posredstvom inhibitornih efekata IL-1 intraćelijskom signalizacijom patoloških procesa, konkretno inhibicijom transkripcije NF -  $\kappa\text{B}$  (150,151). (slika 4).



Slika 4. Inhibicija IL-1 koja je posredovana inhibicijom NF-  $\kappa\text{B}$  aktivacijom . Crystalline Glucosamin sulfate (monograph on the internet):Rottaphram Madeus,Italy 2009.Avaible from: [www.johanadlevi.com](http://www.johanadlevi.com)

KGS inhibiše IL-1 indukovanu ekspresiju različitih zapaljenjskih i razgradnih produkata, pri koncentraciji glukozamina  $\leq 10 \mu\text{M}$  (152). Ova koncentracija glukozamina se

postizhe plazmi i sinoviji zgloba kod bolesnika sa OA i to nakon davanja terapijskih doza KGS (1.5 g/dan). Pronađeno je da KGS inhibiše citokinsku ekspresiju NF- $\kappa$ B subjedinića čak i u malim dozama (153). Upravo ovaj mehanizam je odgovoran za simptomatske i strukturalne efekte, dokle god je u dovoljnim koncentracijama u sistemskej cirkulaciji i sinoviji zgloba.

Pokazano je da je KGS snažniji inhibitor genske ekspresije nego GhCL (154) što je objašnjava različite rezultate kliničkih istraživanja između ove dve soli.

Generalno, razlike u farmakokinetici ove dve soli mogu pomoći u objašnjenju zaključaka najnovijih studija koje su izučavale primenu različitih glukozaminskih soli. Tako GHCL ostavaruje nižu maksimalnu koncentraciju u plazmi (<1/2) od GS. Zbog postizanja niže koncentracije u plazmi ograničen je njegov farmakološki efekat. Upravo ovi pronalasci objašnjavaju njegovu manju efikasnost u poređenju sa GS. Kombinovano davanje GS i hondroitin sulfata (HS) smanjuje bioraspoloživost glukozamina (155,156).

Istraživanja na životinjskim modelima hirurški indukovane OA su pomogla da se objasni korisnost upotrebe glukozamina kod ljudi (157).

Modifikujući efekti KGS su procenjivani u *in vivo* studijama. U studiji na kunićima (158) je pokazano da oralna primena KGS smanjuje destrukciju zgloba. Cilj skorašnje eksperimentalne studije na pacovima je bilo praćenje modifikujućih efekata GS i ispitavanje ponašanja pacova. U rezultatima je objavljeno da je primena GS dovela do usporavanja promena u OA; smanjenja nocicepcije i modulacije metabolizma hondrocita uz ublažavanje intenziteta OA što je praćeno histološkim nalazima (159). Pri osmonedeljnoj primeni KGS (80 mg/kg/ dan) na psima je nastupilo smanjenje kolagenske ekspresije i aktivnosti hrskavice i sinovije (160).

Mora se naglasiti da hirurški indukovana OA, u stvari je sekundarna OA koja ne može biti model primarne (idiopatske) OA koja se dešava kod ljudi. Iz tih razloga efikasnost KGS je procenjivana na modelu STR/ORT miševa. STR miševi su relevantan model ljudi, s obzirom da kod njih prirodno nastupa OA na TF zglobu. Kod miševa koji su bili starosti 6 meseci, subkutano je davan GS (200/ 400 mg /kg/dan). Ova doza je ekvivalentna dnevnoj dozi GS od 950 i 1900 mg koja se primenjuje kod ljudi. Nakon eutanazije miševa histološki je ispitivan zglob kolena (oštećenje kolena je stepenovano prema OARSI skali). Utvrđeno je da je primena KGS usporila napredovanje OA, odnosno kod njegove primene zabeležena su manja oštećenja i lezije hrskavice (161).

Sumlja da li GS zaista dospeva u sinoviju zgloba je otklonjenja radiografskom studijom na kunićima. Naime, u ovoj eksperimentalnoj studiji KGS je davan oralno ili iv. u dozi

od 20  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$  i bio je obeležen radiofarmakom. Zabeležen je brz ulazak glukozamina u većinu tkiva i njegovo prisustvo je registrovano u hrskavici različitih zglobova (143).

U farmakokinetičkim studijama (162) je pokazano da KGS (750mg/1500mg/3000mg/dan) dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi nakon 3-4 sata po uzimanju, u koncentraciji od 10  $\mu\text{M}$ . Smanjivanje njegove koncentracije u plazmi je postepeno i traje do 48 h. Poluživot eliminacije je procenjen na 15 h. Niže koncentracije imaju manji farmakološki efekat što je opisano nakon pojedinačnog doziranja GHcL. Lek je davan u pojedinačne tri doze (163). Direktnim upoređivanjem KGS (1500 mg) i GHcl (500 mg, 3x1) je pokazano da različiti oblici glukozamina i različite pojedinačne doze utiču na bioraspoloživost leka (163).

Kod bolesnika sa OA, gde je KGS je davan u terapijskoj dozi (1500 mg/dan) nakon 3-4 h je postignuta je maksimalna koncentracija leka u plazmi (koncentracija je iznosila 600-4061 ng/ml) i bila je slična sa koncentracijom leka u sinoviji zgloba, u kojoj je iznosila 577-3248 g/ml, što ukazuje da su ove koncentracije u visokoj korelaciji (164).

#### 1.4.2.3.4. Efikasnost glukozamin sulfata

Tržište je preplavljeno različitim oblicima glukozamina koji su registrovani kao dodaci ishrani. KGS je preparat koji je registrovan kao lek, što znači da njegov sastav mora odgovarati navedenom pakovanju. Upravo se po tome razlikuje od ostalih preparata glukoza-mina. Kod dodatak ishrani sastav glukozamina varira što potencijalno utiče na njegovu efikasnost i bezbednost. U dva istraživanja koja su sprovedena u SAD na *Univerzitetu Maryland i Alberta* varijacije sastava primenjenog glukozamina su se kretale od 25-110% (165,166). S druge strane sastav soli utiče na razlike u bioekvivalenciji (npr. GHcl), a samim tim i različitu efikasnost tj. terapijski učinak (163,164,165). Sulfatni joni olakšavaju produkciju PG, koje sintetišu biohemijskim putem heksozamina, a takođe doprinose i inhibiciji enzima koji razgrađuje hrskavicu (145).

Klinički randomizovane studije su pokazale simptomatsku modifikujuću efikasnost KGS u poređenju sa placebo (167) i lekom grupe NSAIL (11,168). KGS je odobren kao lek zahvaljujući dvema studijama u kojima je pokazan njegov strukturno modifikujući efekat, odnosno sposobnost usporavanja progresije bolesti (7,169).

#### 1.4.2.3.5. *Bezbednost glukozamin sulfata*

Bezbedonosni profil GS je dobar. To su potvrdile brojne klinički randomizirane studije koje su procenjivale bezbednost leka pri kratkoročnoj (11) i dugoročnoj primeni (7,13,169), kao i da je bezbednost GS jednaka placebo. U komparativnim studijama je pokazana bolja podnošljivost KGS u poređenju sa NSAIL (170). Bolje podnošenje KGS se objašnjava njegovim mehanizmom delovanja. GS ne inhibiše enzim cikloksigenazu te se bolje podnosi od strane GI trakta, za razliku od NSAIL. Iako je pokazana slična incidencija sa placebo, klinička istraživanjima su pokazala samo blage i prolazne gastrontestinalne poremećaje (dijareja, opstipacija, nadutost, mučnina, dispepsija, bol stomaka). Glavobolja, pospanost, umor su takođe opisani, kao i neuobičajeni događaji kao što su svrab i eritem. Alergijske reakcije su veoma retke, čak i kod ljudi koji su alergični na morske plodove. Iako su ranije farmakološke studije saopštile da bi GS eventualno mogao kao aminomonosaharid aktivirati put heksozamina i izazvati rezistenciju insulina smanjenjem absorpcije glukoze (171,172), ovo je opovrgnuto u eksperimentalnim studijama u kojima je GS korišten pri oralnoj ili iv. primeni, jer nije imao uticaj na insulinsku preosetljivost (173,174,175,176). Nedavne kliničke studije se slažu da je dejstvo glukozamina na glukozu pod velikim znakom pitanja (177,178). Kao što je poznato KGS sadrži malu količinu NaCl, koja iznosi 384 mg. Ova mala količina soli bi mogla uticati na blagi porast krvnog pritiska. Upravo zbog toga je sprovedena analiza uticaja KGS leka na KVS neželjene efekte i eventualnu promenu kardiometaboličkih parametara (krvni pritisak, vrednosti glukoze i lipida u krvi). Studija Reisa i sar. koja je sprovedena kod 428 bolesnika sa OA kolena je pokazala dobar bezbednosni profil GS u odnosu na kardiovaskularne neželjene događaje. Primena KGS u terapijskim dozama nije dovela do povišenja krvnog pritiska, niti je uticala na vrednost lipida i glukoze (179). U GUIDE studiji nije pronađeno da je KGS uticao na promene sistolnog i dijastolnog pritiska kod ljudi koji su imali normalne vrednosti krvnog pritiska, a ni kod onih koji su imali hipertenziju (13). Slično, nisu registrovane povećane vrednosti glukoze i holesterola u krvi kod bolesnika koji su uzimali KGS u periodu od 3. godine (169). Sve ovo upućuje na dobru bezbednost svih kardioloških i metaboličkih parametara (179). Zahvaljujući fizičko-hemijskim i farmakokinetičkim svojstvima KGS lek ima nizak nivo interakcije sa drugim lekovima jer ne utiče na enzime CYP-450 sistema (180), niti se vezuju za proteine plazme (181). Ipak zbog prijavljivanja slučajeva u kojima su registrovani povećani efekti kumarinskih antikoagulanasa kod primene KGS, ovde ih treba primenjivati sa oprezom (182).



Danas je lek KGS registrovan u preko 60 zemalja sveta, a u periodu od 1995- 2010 god. postmarketinškim praćenjem je dobijen podatak da je ovaj lek uzimalo preko 29 miliona ljudi sa izuzetnim bezbednosnim profilom (182).

## **2. CILJ.**

1. Ispitati i utvrditi efikasnost primene kristalnog glukozamin sulfata u uklanjanju bola i ukočenosti i unapređenju funkcionalnog statusa zgloba kod bolesnika sa osteoartrozom kolena;
2. Ispitati hondroprotektivna svojstva kristalnog glukozamin sulfata u odnosu na progresiju bolesti, kod osteoartroze kolena.

## **HIPOTEZE.**

1. Kristaleni glukozamin sulfat smanjuje simptome osteoartroze kolena, odnosno smanjuje bol, osećaj ukočenosti i poboljšava funkciju zgloba;
2. Kristalni glukozamin sulfat usporava i zaustavlja progresiju, odnosno napredovanje osteoartroze kolena.

### 3. MATERIJAL I METOD

Istraživanje je sprovedeno kao otvorena, prospektivna klinička studija, sa periodom praćenja od godinu dana. Istraživanje je sprovedeno u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti, Novi Sad u periodu od 2011.-2013. godine. Istraživanje je dobilo dozvolu od strane Etičkog komiteta Medicinskog Fakulteta u Novom Sadu i Etičkog komiteta Specijalne bolnice za reumatske bolesti u Novom Sadu. Oni bolesnici koji su bili uključeni (koji su ispunjavali kriterijume za uključanje, a nisu imali ni jedan kriterijum za isključenje su dolazili su na redovne zakazane kontrole, nakon 1.,3; 6.; 9. i 12. meseca istraživanja (ukupno je bilo V kontrola). Svi bolesnici su dali saglasnost da se podaci o njihovom lečenju uključe u istraživanje.

#### 3.1. ISPITANICI

Istraživanje je obuhvatilo 111 bolesnika sa OA kolena koji su ispunjavali kriterijume za uključanje. Do kraja je u istraživanju učestvovalo 80 bolesnika.

*Kriterijumi za uključanje* su bili:

- starost bolesnika od 40-65 godina,
- bol u kolenu u trajanju od najmanje mesec dana,
- RTG nalaz kolena koji odgovara stepenu 2,3 po Kellgren Lawrencovom skoru,
- bolesnici koji je imali vrednost Lekejn indeksa između 5-13 ( vidi dalje u tekstu).

Na osnovu radiološkog nalaza kolena, određivan je stepen anatomskih promena zgloba pomoću Kellgren Lawrencovoj skale (85): 1. početni osteofiti na koštanim eminecijama; 2. umereno suženje zglobnog prostora, početna subhondralna skleroza; 3. suženje zglobnog protora koje je bilo veće 50% okrugli femoralni kondili, uznapredovala subhondralna skleroza, uznapredovali osteofiti; 4. destrukcija zgloba, značajno suženje zglobnog prostora, subhondralne ciste tibijalne glave i femoralnih kondila, subluksacija zgloba.

*Kriterijumi za isključenje su bili:*

- bolesnici koji su u laboratorijskim pretragama krvi imali pokazatelje upalnog procesa,
- gojazni (vrednost Body Mass indexa -  $BMI \geq 29,9$  kg/m<sup>2</sup>),
- bolesnici kod kojih postoji podatak u istoriji bolesti da su imali traumu kolena ili imaju neku zapaljenjsku reumatsku bolest,
- komorbiditet (malignitet, hematološka bolest, bolest jetre ili bubrega; metaboličku bolest, uključujući diabetes mellitus),
- bolesnici koji su primali kortikosteroidnu terapiju sistemski ili lokalno od čijeg uzimanja nije prošlo više od 3 meseca,
- bolesnici koji imaju neku od kontraindikacija za primenu lekova koji su predviđeni za aplikaciju u terapijskom protokolu istraživanja.

Za dijagnozu OA i proveru gore navedenih kriterijuma sproveden je dijagnostički postupak koji je obuhvatio sledeće:

1. dobijanje anamnestičkih podataka;
2. fizikalni pregled zgloba;
3. antropometrijska merenja;
4. radiološki pregled kolena (antero-posteriorni pravac) i
5. rutinske laboratorijske pretrage krvi i urina.

2. *Fizikalni pregled* je obuhvatio sledeća merenja:

a) Merenje obima kolena. Merenje je vršeno uz pomoć centimetarske trake, preko sredine patele pri čemu je bolesnik zauzimao ležeći supinirani položaj sa opruženim kolenim zglobom;

b) Merenje obima pokreta kolena. Merenje je sprovedeno uz pomoć uglomera, pri čemu je meren obim pokreta u pravcu maksimalne fleksije i ekstenzije kolena;

c) Merenje snage mišića kvadricepsa ( m. qps-a). Merenje je sprovedeno na osnovu - MMT prema opštim principima merenja. Ocene za MMT m. qpsa: 3-pun obim pokreta kolena uz savlađivanje zemljine teže; 4- pun obim pokreta uz izvestan otpor; 5 pun obim pokreta uz maksimalan otpor .

Fizikalni pregled bolesnika je sproveden samo na početku istraživanja, a nije na kraju istraživanja.

3. *Antropometrijska merenja* su obuhvatila mere telesne težine (kg) i telesne visine (cm) kod bolesnika. Telesna težina je merena na stojećoj vagi, telesna visina na antropometru. Obe mere su uzimane radi izračunavanja vrednosti BMI ( $BMI=kg/m^2$ )

4. *Radiografija oba kolena* je rađena prema važećem protokolu (70). Na osnovu radiološkog nalaza kolena, određivan je stepen anatomskih promena zgloba pomoću K/L skale (85). Kategorizacija bolesnika je rađena na početku istraživanja. Kod bolesnika sa stepenom 2 ili 3. merena je ŠZP TF zgloba na medijalnom kopartmanu zgloba. Određivanje ŠZP je sprovedeno na početku i na kraju istraživanja.

Svi bolesnici koji su imali veća odstupanja u *laboratorijskim nalazima krvi ili urina* nisu bili uključeni u istraživanje. Odstupanja su se odnosila na ubrzanu sedimentaciju eritrocita ( $\geq 20$  mmol/l; odstupanja u krvnoj slici u broju leukocita, eritrocita i trombocita; povišene vrednosti ŠUK-a; uvećane transaminaze i uvećane vrednosti ureje i kreatinina i patološki nalaz urina).

Bolesnici koji su ispunjavali kriterijume su bili razvrstani u II grupe.

*I grupa* bolesnika je uzimala kristalni oblik glukozamin sulfat (KGS) u ukupnoj dnevnoj dozi 1500 mg, koja je davan jedan put dnevno u obliku praška za oralni rastvor. U našoj zemlji je registrovan kao lek.

Protokol uzimanja je bio:

- prvih 6. meseci svakodnevno uzimanje ( jedan put dnevno) ;
- naredna 3. meseca pauza, tj.bolesnici ga nisu uzimali (od početka 7. do kraja 9. meseca istraživanja);
- naredna 3. meseca (od početka 10.-tog do kraja 12.-tog meseca istraživanja) svakodnevno uzimanje leka jedan put dnevno.

Svaki bolesnik za kupiranje bolova je mogao uzimati tbl. acetaminofena u dozi od 500 mg, sa maksimalnom dnevnom dozom od 3 g. Na redovnim kontrolama bolesnici su prijavljivali uzimanje leka između kontrola odnosno davali su podatke koje su se odnosile na broj popijenih tableta. Uzimanje bilo kog drugog analgetika i uzimanje tbl. acetaminofena nedelju dana pre zakazanih kontrola nije bilo dozvoljeno.

*II grupa* bolesnika je bila kontrolna grupa. Bolesnici ove grupe su uzimali standardnu terapiju NSAIL ibuprofen u dozi od 400 mg; jedna tableta tri do četiri puta dnevno ili diklofenak natrijum od 75 mg/dan; jedna kapsula dnevno. Režim uzimanja je bio sledeći: kontinuirana upotreba leka u trajanju od 15 dana u početku istraživanja. Potom kod pojave bolova ponovo uzimanje istog leka, maksimalno do 5 dana. Na redovnim kontrolama su davali podatke lekaru koji je vodio istraživanje o broju uzimanja NSAIL lekova.

Bolesnicima obe grupe (grupa KGS; grupa NSAIL) je savetovano da kod pojave bola prvo da rasterete zglob (najmanje 2 sata). Ukoliko nije došlo do smanjenja bola (smanjenje je trebalo biti u granicama podnošljivosti) bolesnici koji su uzimali KGS lek su mogli uzeti tbl. acetaminofena, a bolesnici kontrolne grupe su mogli ponovo uzeti lek grupe NSAIL (ibuprofen ili diklofenak duo). Takođe kod obe grupe bolesnika, a na osnovu procene lekara koji je vršio istraživanje bila je dozvoljena primena fizikalnih procedura i kineziterapije (maksimalno 15 radnih dana). Svim bolesnicima je bio dozvoljen samo ultrazvuk i kineziterapija. Ultrazvuk je primenjivan kontinuirano, sa vremenom ekspozicije od 3-5 minuta. Kineziterapija je sprovedena pod kontrolom fizioterapeuta u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti, Novi Sad.

### **3.2. PARAMETRI PRAĆENJA**

U cilju evaluacije efikasnosti lekova praćeni su klinički i strukturalni parametri bolesti.

### 3.2.1. KLINIČKI PARAMETRI

Za procenu intenziteta kliničkih simptoma bolesti i praćenje kliničke efikasnosti lekova korišćeni su specifični, validirani upitnici: Lekejn index (Lequesne index) (183) i WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities, Osteoarthritis index, LK 3.1) (184).

a) Lekejn index se sastoji iz 3 grupe pitanja (prilog 1)

I deo upitnika obuhvata pitanja koja se odnose na osećaj bola i neprijatnosti ( ukupno 5 pitanja). Pitanja se odnose na: noćni bol; bol nakon ustajanja; bol pri dužem stajanju; bol pri menjanju položaja tela i o trajanju jutarnje ukočenosti zgloba (skala 0-2; 0 - bez bola i 2- intenzivan bol).

U II delu upitnika su pitanja koja se odnose na maksimalnu dužinu hoda ( 2 pitanja). Prvo pitanje se odnosi na bol zgloba u zavisnosti od dužine hodanja (skala 0-6: 0 - bez ograničenja pri hodu, 6- mogućnost hoda >100 m) i drugo pitanje se odnosi na upotrebu pomagala (skala od 0-2; 0- bez upotrebe pomagala pri hodu i 2- upotreba dve štake/štap).

III deo upitnika obuhvata pitanja koja su u vezi sa funkcionalnim ograničenjem zgloba. Pitanja se odnose mogućnost hoda uz i niz stepenice, hoda po neravnom terenu i mogućnost izvođenja čučnja. Ovaj deo sadrži po 4 pitanja (skala od 0-2; 0- bez ograničenja i 2- nemogućnost obavljanja ovih aktivnosti).

Najlošiji ukupni Lekejn skor iznosi 24. U ovom istraživanju bolesnici čiji je ukupan skor bio < 4 i >13 su bili isključeni iz istraživanja. Popunjavanje Lekejn upitnika je vršio bolesnik odabirom nekog od ponuđenih odgovora uz prethodno objašnjenje lekara koji je sprovodio istraživanje. Popunjavanje upitnika je vršeno na početku istraživanja; potom na I-oj, II-oj, III-ćoj, IV-oj i V-oj kontroli (kraj istraživanja).

b) WOMAC upitnik ( prilog 2) ima tri dela:

I deo upitnika je obuhvatao pitanja o jaćini bola kolena (ukupno 5 pitanja), pri hodu po ravnoj podlozi; pri penjanju i silaženju niz stepenice; tokom noći; pri menjanju položaja ( sedenje ili ležanje) i pri stajanju.

II deo upitnika se odnosio na ukoćenost zgloba (2 pitanja). Pitanja su se odnosila na podatke o ukoćenosti zgloba u jutarnjim časovima i u toku dana.

III deo upitnika se odnosio na funkcionalni status bolesnika, odnosno poteškoće tokom obavljanja aktivnosti svakodnevnog života- ASŽ (17 pitanja). Pitanja su se odnosila na podatake o poteškoćama pri hodu uz i niz stepenice; pri ustajanju iz sedećeg stava; pri ulasku u krevet; pri stajanju, saginjanju, sedenju, odmaranju; mogućnosti obavljanja lakših i težih kućnih poslova; poteškoćama pri ulasku ili izlasku iz kola ili autobusa; pri ulasku u kadu; pri korišćenju toaleta; pri kupovini; pri obuvanju ili izuvanju čarapa.

WOMAC upitnik je popunjavao bolesnik (obeležavanjem sa "X") odabirom nekog od ponuđenih odgovora: *0-ni malo; 1- blago; 2- umereno; 3- ozbiljno; 4- jako*. Pitanja su se odnosila na stanje bolesnika tokom poslednjih 48 sati. Za svaki navedeni deo WOMAC upitnika je izračunavan ukupan zbir, a potom i prosečna vrednost za svaki deo upitnika. Popunjavanje upitnika je vršeno na početku istraživanja; potom na I-oj, II-oj, III-ćoj; IV-oj i V-oj kontroli (kraj istraživanja).

### **3.2.2. STRUKTURNI PARAMETRI**

Strukturalna efikasnost lekova je praćena pomoću RTG nalaza kolena, merenjem širine zglobnog prostora medijalnog kopartmana tibiofemoralnog zgloba bolnog kolena.

Vrednosti su merene na početku istraživanja i nakon godinu dana kod obe grupe bolesnika.

Procena strukturalnih oštećenja zgloba je vršena prema standardizovanoj tehnici koja se preporučuju u važećim protokolima (89,90,91). Iako se merila ŠZP na oba kolena, praćeno je samo ono koleno koje je imalo manju meru ŠZP u odnosu na suprotno koleno. U slučajevima gde je razlika između dva suprotna kolena bila mala ( $\leq 0.15$  mm) uzimane su vrednosti oba kolena. ŠZP medijalnog kopartmana TF zgloba je merena vizuelno uz pomoć kalipera. Mera je bila rastojanje između dve granične linije. Gornju graničnu liniju je činila donja linija konveksiteta femoralnih kondila. Donju graničnu liniju je predstavljala spoljašnja linija gornjeg okrajaka tibije. Za dobijanje ove distancije mereno je rastojanje počev od tibijalne bodlje prema unutrašnjosti TF kopartmana zgloba. Naime, kao osnovna tačka je služilo rastojanje koje je odgovaralo tački na udaljenosti od 10 mm od unutrašnjeg tibijalnog grebena. Potom su uzimane još dve vrednosti, a koje su odgovarale rastojanju od 5 mm i 15 mm od tibijalnog grebena. Od ovih tačaka su povlačene vertikalne linije prema donjoj liniji konveksiteta



femoralanog okrajka. Nakon toga je izračunava srednja vrednost ove tri mere koja se unosila u bazu podataka.

Radiografski snimci kolena su rađeni u anteroposteriornom pravcu, sa opruženim kolenom i jednakim osloncem na oba stopala. X zraci su bili usmereni horinzontalno i centralni zrak je bio usmeren po sredini na zglobni prostor u nivou tibijalnog tuberkula sa rastojanjem od 1 metra.

### **3.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA**

Pri statističkoj obradi za deskripciju uzorka korištene su standardne statističke metode, izračunavanje procenta kod aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom i opsegom vrednosti .

Komparacija posmatranih grupa je vršena pomoću parametrijskih testova t testa i neparametrijskim testovima za upoređivanje ordiniranih promenljivih (skala) odnosno Wilconovim testom, koji je ekvivalent t testa za dva zavisna uzorka i Wilconovim testom za dva nezavisna uzorka.

## 4. REZULTATI

### 4.1. DESKRIPCIJA BOLESNIKA

#### 4.1.1. Grupa bolesnika koji su uzimali kristalni glukozamin sulfat

Demografske karakteristike grupe bolesnika koji su primali KGS lek su prikazane u tabeli 1. U KGS grupi prosečna starost bolesnika je bila 59.04, većina bolesnika je bila ženskog pola sa prosečnim BMI koji je iznosio 27.86 kg/m<sup>2</sup> i veći broj bolesnika je imao 2. stepen po K/L skoru (ukupno 76.92%). Bolesnici KGS grupe su imali približnu ravnomernu zahvaćenost levog i desnog kolena, a kod 36.5% su bila zahvaćena oba kolena. Tokom fizikalnog pregleda kolena ustanovljeno je da je obim kolena prosečno iznosio 39.22 cm; obim pokreta kolena se kretao u rasponu od 70-120-0. Kod većeg broja bolesnika ove grupe mišićna snaga m. qps-a je ocenjena 3 (54.2%); a 44.4% m. qps-a je ocenjeno sa 4 po MMT .

Tabela 1. Demografske karakteristike bolesnika KGS grupe

<i>Demografske karakteristike</i>	<b>KGS grupa (n= 52)</b>
Žene	88.50%
prosečna životna dob <sup>†</sup> (god)	59.04 ±6.71
<i>Lokalizacija (strana)</i>	
leva	14 (26.92%)
desna	19 (36.53%)
obostrana	19 (36.53%)
<i>Obim kolena</i>	39.22±3.62
<i>Obim pokreta (fleksija-ekstenzija)</i>	70-120-0
<i>Snaga m Qps-a (po MMT 3)</i>	39 (54.2%)
<i>(po MMT 4)</i>	32 (44.4%)
BMI <sup>†</sup>	27.86 ± 2,11
Kellgren Lawrence skor	
stepen 2	40 (76.92%)
stepen 3	12 (23.07%)

<sup>†</sup> Vrednosti prikazane kao srednja vrednost sa SD

MMT=Manuelni mišićni test

BMI=Body mas index ( kg/m<sup>2</sup>)

Kellgren Lawrence skor- klasifikacija radioloških promena zglobova kolena (73)

U tabeli 2. su prikazane vrednosti za sve delove WOMAC i Lekejn indeksa na početku istraživanja. Kod bolesnika grupe KGS na početku istraživanja WOMAC bol je iznosio  $10.63 \pm 4.34$ ; WOMAC ukočenost  $3.0 \pm 2.09$ , WOMAC funkcionalni status bolesnika je bio  $31.42 \pm 13.43$ , a ukupan WOMAC skor  $45.05 \pm 18.42$ . Prosečna vrednost Lekejn indeksa je iznosila  $9.91 \pm 3.13$ .

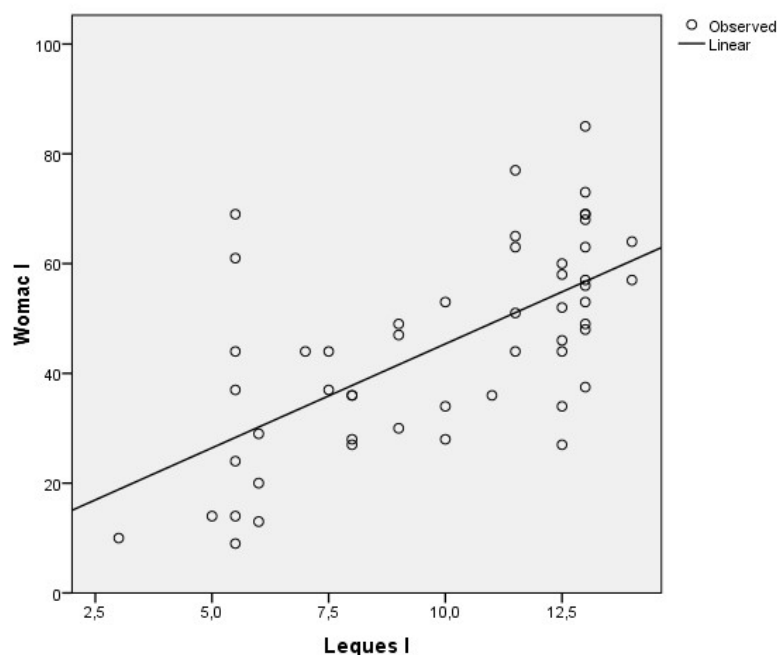
Tabela 2. Vrednosti svih delova WOMAC OA indeksa i Lekejn indeksa kod bolesnika KGS grupe

<b>WOMAC OA indeks</b>	
ukupno <sup>†</sup>	$45.05 \pm 18.42$
bol <sup>†</sup>	$10.63 \pm 4.34$
ukočenost <sup>†</sup>	$3.0 \pm 2.09$
funkcija (asž) <sup>†</sup>	$31.42 \pm 13.43$
<b>Lekejn indeks<sup>†</sup></b>	
	$9.91 \pm 3.13$

<sup>†</sup> Vrednosti prikazane kao srednja vrednost sa SD

Grafikon broj 1 pokazuje korelaciju vrednosti ukupnog WOMAC zbira i Lekejn indeksa pre započinjanja lečenja kod bolesnika KGS grupe. Na grafikonu se vidi statistički značajna korelacija posmatranih skorova ( $r=0.64$ ,  $p<0.01$ ).

Grafikon 1. Korelacija ukupnog WOMAC zbiru i Lekejn indeksa kod bolesnika KGS grupe



#### 4.1.2. Grupa bolesnika koji su uzimali NSAIL (ibuprofen 1200-1600 mg/dan ili diklofenak natrijum 75 mg/dan)

Demografske karakteristike bolesnika koji su uzimali NSAIL lek su prikazane u tabeli 3. U NSAIL grupi prosečna starost bolesnika je iznosila 61.44 god., većina bolesnika su bili ženskog pola sa prosečnim BMI koji je iznosio 27.7 kg/m<sup>2</sup> i veći broj bolesnika je imao 2. stepen po K/L skor (ukupno 71.18%). Kod bolesnika NSAIL grupe ravnomerna zahvaćenost je bila levostrane i obostrane OA kolena, a 45.76% bolesnika je imalo desnostranu OA kolena. Fizikalnim pregledom kolena je ustanovljeno da je obim kolena kod bolesnika prosečno iznosio 40.12 cm; obim pokreta kolena se kretao u rasponu od 60-130-0; ocenu 3 m. qps-a po MMT-u je imalo 52%; a ocenu 4 m. qps-a je imalo 48% bolesnika.

Tabela 3. Demografske karakteristike bolesnika NSAIL grupe

<b>Demografske karakteristike</b>	<b>NSAIL grupa(n= 59)</b>
žene	78.0%
prosečna životna dob <sup>†</sup> (god)	61.44 ±5.07
<i>Lokalizacija (strana)</i>	
leva	16 (27.19%)
desna	27 (45.76%)
obostrana	16 (27.19%)
Obim kolena	40.12 ± 4.20
Obim pokreta (fleksija-ekstenzija)	60-130-0
Snaga m Qps-a (po MMT 3)	39 (52%)
(po MMT 4)	36 (48%)
BMI	27.70 ± (2.11)
Kellgren Lawrence skor	
stepen 2	42 (71.18%)
stepen 3	17 (28.81%)

<sup>†</sup> Vrednosti prikazane kao srednja vrednost sa SD

MMT=Manuelni mišićni test

BMI=Body mas index ( kg/m<sup>2</sup>)

Kellgren Lawrence skor- klasifikacija radioloških promena zgloba kolena (73)

U tabeli 4 su prikazane vrednosti za sve delove WOMAC indeksa i vrednosti Lekejn indeksa pre započinjanja lečenja. Kod bolesnika NSAIL grupe na početku istraživanja WOMAC bol je iznosio 9.21±3.82, WOMAC ukočenost 2.41±1.84, WOMAC funkcionalni status bolesnika 25.31±10.18, a ukupan WOMAC zbir 36.93±13.96. Prosečna vrednost Lekejn indeksa je iznosila 9.13±2.55.

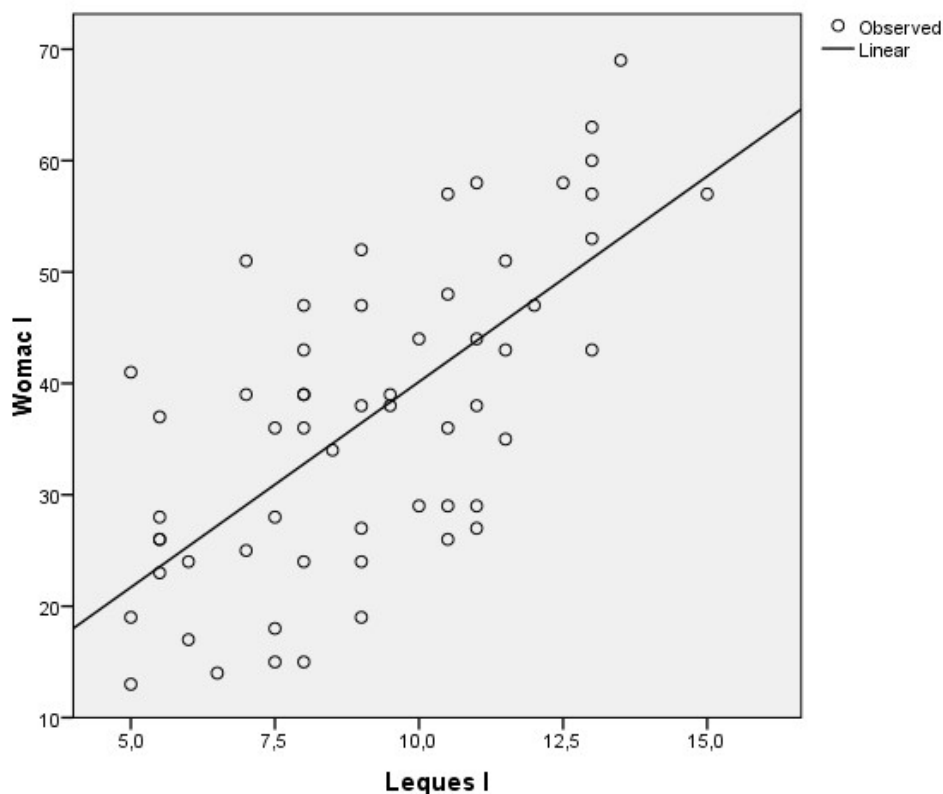
Tabela 4. Vrednosti svih delova WOMAC indeksa i Lekejn indeksa kod bolesnika NSAIL grupe

<b>WOMAC OA indeks</b>	
ukupno <sup>†</sup>	36.93 ± 13.96
bol <sup>†</sup>	9.21 ± 3.82
ukočenost <sup>†</sup>	2.41 ±1.84
funkcija (asž) <sup>†</sup>	25.31 ± 10.18
<b>Lekejn indeks</b>	9.13 ±2.55

<sup>†</sup> Vrednosti prikazane kao srednja vrednost sa SD

Grafikon broj 2. pokazuje korelaciju ukupnog WOMAC indeksa i Lekejn indeksa pre započinjanja lečenja kod NSAIL grupe. Na grafikonu se vidi statistički značajna korelacija posmatranih skorova ( $r=0.67$ ,  $p<0.01$ ).

Grafikon 2. Korelacija ukupnog WOMAC zbira i Lekejn indeksa kod bolesnika NSAIL grupe

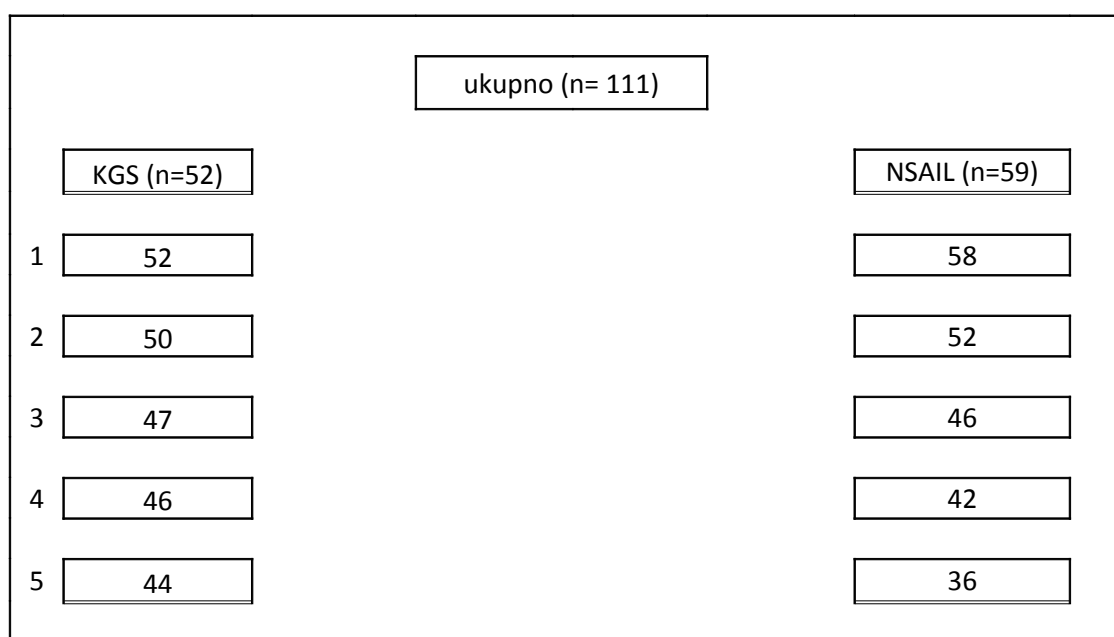


#### 4.1.3. BROJ BOLESNIKA KOJI SU OSTALI U ISTRAŽIVANJU

Grafikon broj 3 pokazuje broj uključenih i broj bolesnika koji su završili istraživanje. U istraživanje je uključeno ukupno 111 bolesnika, završilo je 80 bolesnika. **Kod KGS grupe** je uključeno 52 bolesnika. Na 2. kontrolu (3. mesec istraživanja), 2 bolesnika (3.85%) nisu došla iz nepoznatih razloga. Između 2. i 3. kontrole (od početka 4.-tog do kraja 6.- tog meseca istraživanja) kod 3 bolesnika (6.0%) su zabeleženi neželjeni efekti i oni su isključeni iz istraživanja (kod 1 bolesnika je registrovano povišenje krvog pritiska, a kod 2 bolesnika nežel-

jeni događaji od strane GIT trakta). Isključenje bolesnika zbog neželjenih događaja od strane GIT trakta bila je procena samog lekara koji je vodio istraživanje. Bolesnici kod kojih je nastupio abdominalni bol+mučnina+dispepsija i oni koji su imali kardiovaskularne smetnje (hipertenzija) su bili isključeni iz istraživanja. Na poslednju kontrolu, 5. kontrola (12. mesec istraživanja) se nije javilo ukupno 3 bolesnika (5.77%). Razlog je bio finansijske nemogućnost nabavke leka. Kompletno istraživanje je završilo 44 bolesnika KGS grupe. Na poslednjoj kontroli kod jednog bolesnika WOMAC upitnik je bio nekompletan i nečitko popunjen, te podaci nisu ušli u obradu. U **NSAIL grupu** je uključeno ukupno 59 bolesnika. Nakon uključanja sledeći dan je 1 bolesnik je odustao iz ličnih razloga. Do 2. kontrole (3. mesec istraživanja) je isključeno 6 bolesnika: 1 bolesnik zbog neželjenih događaja od strane GIT trakta; 1 bolesnik zbog koomorbiditeta; 4 bolesnika zbog nepoštovanja protokola (uzimanje NSAIL leka je bilo duže nego što je dozvoljeno protokolom). Na 3.- ću kontrolu (kraj 6.-tog mesec istraživanja) 1 bolesnik nije došao iz nepoznatih razloga; 5 bolesnika su isključena iz istraživanja zbog pojave neželjenih događaja (4 bolesnika zbog neželjenih događaja od strane GIT trakta, 1 bolesnik zbog hipertenzije). Između 4. i 5. kontrole (od početka 9.-tog do kraja 12 meseca istraživanja) je isključeno ukupno 4 bolesnika zbog neželjenih događaja od strane GIT trakta. Na poslednju kontrolu (12. mesec) nije se javilo ukupno 6 bolesnika: 3 bolesnika zbog ličnih razloga i 3 bolesnika zbog nezadovoljstva lečenjem. Ukupno 36 bolesnika ove grupe je završilo istraživanje.

Grafikon 3. Broj bolesnika obe grupe koji je završio istraživanje



#### 4.1.4. UPOTREBA ACETAMINOFENA U KGS GRUPI BOLESNIKA

Tokom istraživanja bolesnicima koji su primali KGS lek bila je dozvoljena upotreba acetaminofena. U tabeli 4. je prikazan broj bolesnika koji je uzimao acetaminofen tokom istraživanja, između pojedinih kontrola (broj 1 označava uzimanje acetaminofena tokom jednog meseca; broj 2 označava uzimanja analgetika tokom dva meseca i broj 3 uzimanje tokom sva tri meseca).

Tabela 4. Upotreba acetaminofena kod bolesnika KGS grupe

potrošnja acetaminofena	broj meseci	n	%
prva 3. meseca	1	18	34.6
	2	8	15.4
	3	3	5.8
od 4.-tog do kraja 6.meseca	1	6	12.8
	2	9	19.1
	3	2	4.3
od 7.-og do kraja 9.meseca	1	14	30.4
	2	10	21.7
od 10.-tog do kraja 12. meseca	1	3	7.1
	2	3	7.1

Najveći broj bolesnika je acetaminofen uzimao u prva 3. meseca istraživanja i u periodu od početka 7.-og do kraja 9. meseca istraživanja. U prva 3. meseca acetaminofen je uzimalo 29 (55.8%) bolesnika; tokom 1. meseca je ukupno uzimalo 18 (34.60%) bolesnika. Svega 3 (5.8%) bolesnika su uzimali acetaminofen sva tri meseca (1.,2. i 3. mesec istraživanja), a 8 (15.40%) bolesnika je uzimalo tokom prva dva meseca istraživanja. U periodu od početka 7.-og do kraja 9. tog meseca, acetaminofen je uzimalo ukupno 24 (52.17%) bolesnika. Ni jedan bolesnik nije uzimao analgetik u 7.-om mesecu istraživanja. U periodu od početka 7.-og meseca do kraja 9.-og meseca istraživanja, najveći broj bolesnika je uzimao analgetik tokom 9.-og meseca, ukupno 14 (30.4%) bolesnika. Tokom 8. i 9. meseca istraživanja broj bolesnika koji je uzimao acetaminofen je iznosio 10 (21.7%). Pri poređenju ova 2 perioda, odnosno perioda kad je najviše popijeno tbl. acetaminofena (period od prva 3 meseca i period kada bolesnici nisu uzimali KGS lek, odnosno od početka 7.-og do kraja 9.-og mesec istraživanja) nije utvrđena statistički značajna razlika u potrošnji acetaminofena ( $t=0.84, p>0.05$ ). Proseč-



na potrošnja u prvom posmatranom periodu je 0,85 meseci (približno 25.5 dana), dok je u drugom 0,74 meseca (približno 22.2 dana ). Najmanja upotreba acetamonofena je bila u poslednja 3 meseca istraživanja (od početka 10.-og do kraja 12.-og meseca istraživanja). U ovom periodu svega 6 bolesnika je uzimalo tbl.acetamonofena.

## **4.2. SIMPTOMATSKA EFIKASNOST LEKOVA**

Simptomatska efikasnost lekova je praćena pomoću **WOMAC OA indexa, Linkert verzija**. U okviru indeksa procenjivani su sledeći parametri: WOMAC bol, WOMAC ukoćenost, WOMAC funkcinalni status bolenika i ukupni WOMAC zbir. Procena je vršena upoređivanjem srednjih vrednosti delova WOMAC indeksa pre započinjanja lećenja ni na svakoj kontroli. Upoređivanje srednjih vrednosti je vršeno Wilcoxon test-om (Z test). Statističku značajnost je imala vrednost  $p < 0.05$ .

### **4.2.1. SIMPTOMATSKI EFEKTI KGS**

Kod bolesnika koji uzimali KGS simptomatski efekti leka su praćeni na prvoj (1. mesec); drugoj (3. mesec), trećoj (6. mesec), četvrtoj (9. mesec) i petoj kontroli (12. mesec). Prikaz svih srednjih vrednosti WOMAC-a i Lekejnovog indeksa je u tabeli 5.

Tabela 5. Prosečne vrednosti WOMAC bola, WOMAC ukoćenosti, WOMAC funkcije i ukupnog WOMAC zbira i Lekejn indeksa na svim kontrolama kod bolesnika KGS grupe

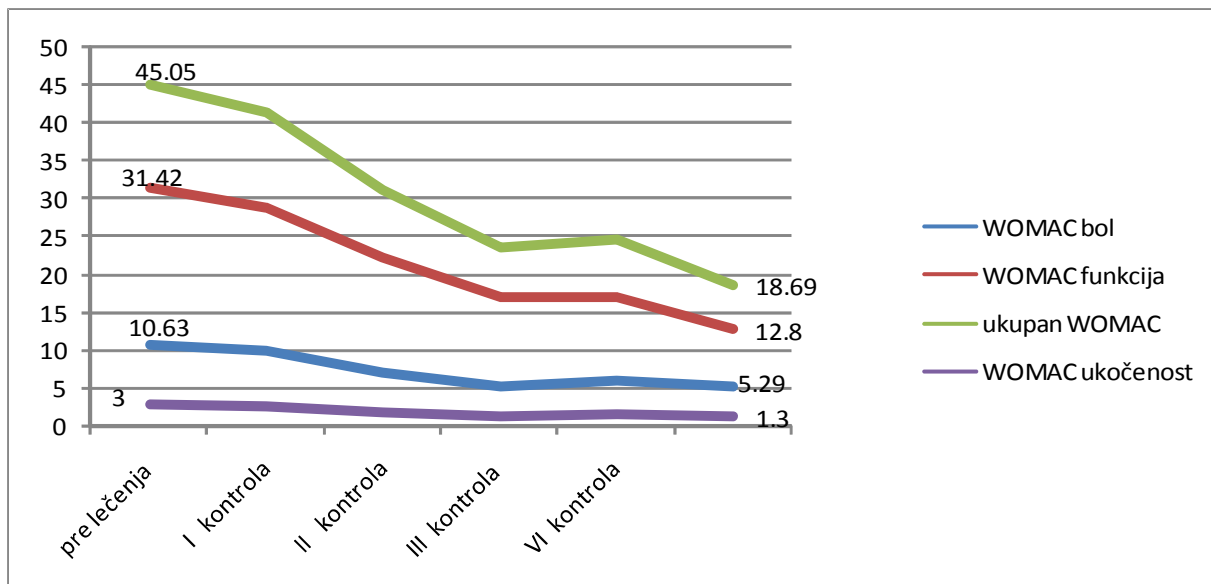
KGS	WOMAC OA indeks				LEKEJN indeks
	bol X±SD	ukočenost X±SD	funkcija X±SD	ukupan skor X±SD	X±SD
pre započinjanja lečenja	10.63±4.39	3.0±2.09	31.42±13.43	45.05±18.42	9.91±3.13
1.Kontrola (1.mesec)	9.85±4,27	2.81±1,80	28.73±11.94	41.38±16,15	8.32±2.88
Z	-2.94†	-1.3†	-4.08†	-6.5†	-4.56±
p	p<0.01	p>0.5	p<0.01	p<0.01	p<0.01
2.Kontrola (3.mesec)	7.06±3,71	1.86±1.98	22.36±11.93	31.28±16.47	7.69±4.54
Z	-5.55†	-3.92†	-4.8†	-5.3†	-3.8†
p	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01
3.Kontrola(6.mesec)	5.4±4.18	1.04±1.46	16.94±12.78	23.57±17.13	5.13±2.95
Z	-2.52†	-4.47†	-5.57†	-5.84†	-5.83†
p	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01
4.kontrola (9.mesec)	6.14±3.47	1.52±1.7	17.04±11.98	24.74±16.46	6.32±3.24
Z	-4.92†	-4.23†	-5.27†	-5.27†	-5.31†
p	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01
Kraj istraživanja (12. mesec)	4.49±3.28	1.30±1.29	12.88±8.3	18.69±11.29	6.56±2.54
Z	-5.39	-4,6	-5.65	-5.71	-5.3
p	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

Kod bolesnika **KGS grupe** na 1. kontroli (-2.94, p < 0.01); 2.-oj (-3.92, p < 0.01) i 3.-ćoj (-5.25, p < 0.01); 4.-toj kontroli (-4.92, p < 0.01) i na kraju istraživanja (-5.39, p < 0.01) je došlo do  **smanjenja WOMAC bola**.

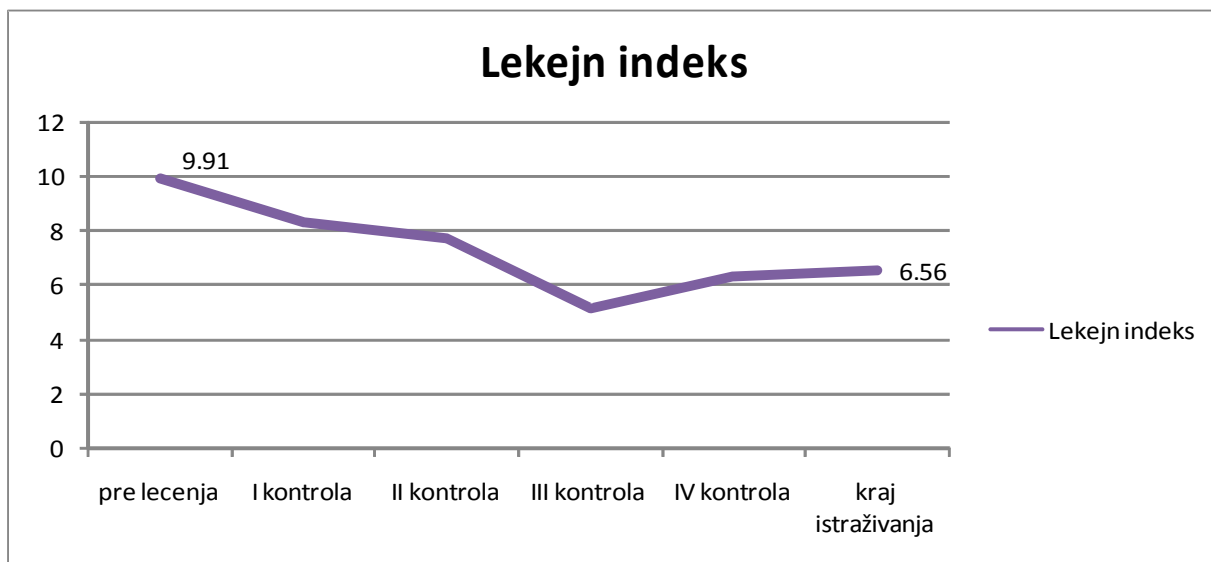
Na 1. kontroli nije registrovano smanjenje WOMAC ukočenosti ( p > 0.5), dok je na 2.-oj (-4.80, p < 0.01), 3.-ćoj (-4.47, p < 0.01); 4.toj kontroli (-4.23, p < 0.01) i na kraju istraživanja (-4,56, p < 0.01) registrovano  **smanjenja WOMAC ukočenosti**. Na 1. kontroli (-4.08, p < 0.01) 2.-oj. (4.80, p<0.01), 3.-ćoj (-5.57, p < 0.01 ); 4.-toj kontroli (-5.27, p < 0.01) i na kraju (-5.65, p < 0.01) je registrovano  **funkcionalno poboljšanje zgloba, odnosno poboljšanje u ASŽ**. Na 1. kontroli (-6.5, p<0.01), 2.-oj (-3.80, p<0.01), 3.-ćoj (-5.84, p<0.01); 4.-toj kontroli (-5.27, p<0.01) i na kraju istraživanja (-5.71, p<0.01) je registrovano poboljšanje ukupnog WOMAC skora odnosno  **smanjenja ukupnog WOMAC zbira** (prosečne vrednosti prikazane u tabeli 5.i grafikonu 4.)

Drugi parametar praćenja simptomatske efikasnosti lekova bio je Lekejn indeks. Na 1. kontroli (-4.56, p<0.01), 2.-oj (-3.80, p<0.01); 3.-ćoj (5.25, p<0.01); 4.-toj kontroli (-5.3, p<0.01) i na kraju istraživanja (-5.29, p<0.01) je  **registrovano poboljšanje, smanjenja indeksa** (prosečne vrednosti prikazane u tabeli 5. i grafikonu 5.)

Grafikon 4. Prikaz srednjih vrednosti WOMAC bola, WOMAC ukočenosti, WOMAC funkcije i ukupnog WOMAC skora kod bolesnika KGS grupe



Grafikon 5. Vrednosti Lekejn indeks na pre lečenja i nakon godinu dana kod bolesnika KGS grupe



#### 4.2.2. SIMPTOMATSKI EFEKTI NSAIL LEKA

Simptomatski efekti NSAIL su praćeni pomoću **WOMAC OA, Linkert verzija i Lekejn indeksa**. Upoređenje srednjih vrednosti među grupama je vršeno pomoću Wilcoxon test-a. Statističku značajnost je imala vrednost  $p < 0.05$ . Prikaz svih srednjih vrednosti WOMAC-a i Lekejnovog indeksa u tabeli 6.

Tabela 6. Prosečne vrednosti WOMAC bola, WOMAC ukočenosti, WOMAC funkcije i ukupnog WOMAC zbira i Lekejn indeksa po svim kontrolama kod bolesnika NSAIL grupe

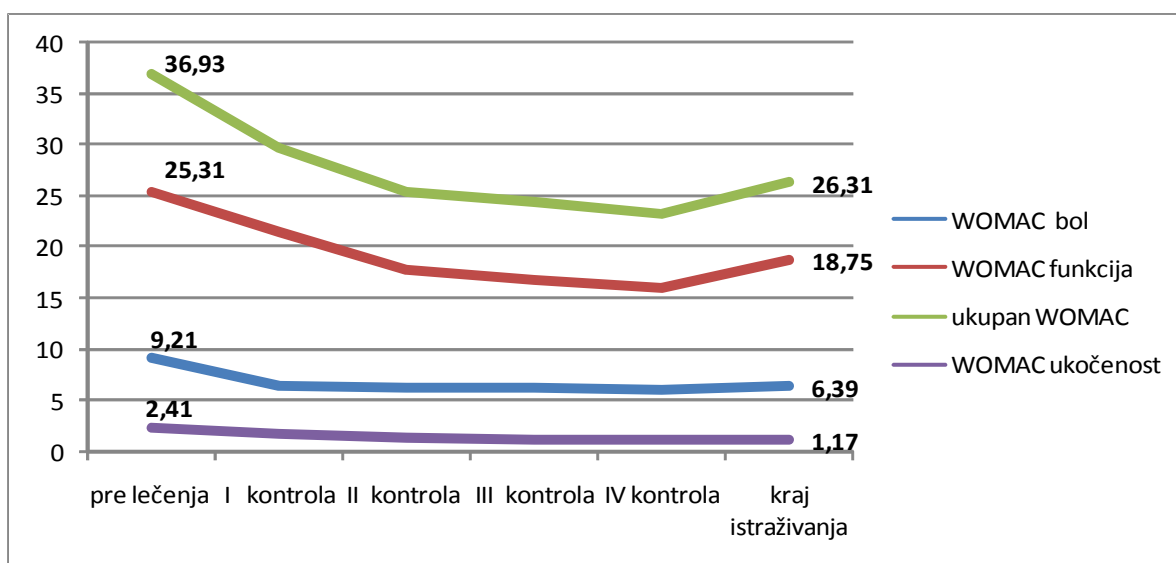
NSAIL	WOMAC OA indeks				LEKEJN indeks
	bol X±SD	ukočenost X±SD	funkcija X±SD	ukupni X±SD	X±SD
pre započinjanja lečenja	9.21±3.81	2.41±1.84	25.31±10.8	36.93±13.96	9.13±2.55
1 kontrola (1.mesec)	6.40±3,17	1.84±1.97	21.38±8.87	29.62±11.61	7.26±2.42
Z	-4.82	-3.56	-5.72	-6.62	-5.28
p	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01
2 kontrola (3.mesec)	6.29±3.39	1.31±1.36	17.79±17.79	25.38±12.66	7.18±2.76
Z	-5.41†	-3.5†	-5.47†	-6.03†	-5.09†
p	p<0.01	P<0.5	p<0.01	p<0.01	p<0.01
3 kontrola(6 mesec)	6.30±3.03	1.2±1.02	16.83±7.46	24.44±10.32	6.8±2.66
Z	-4.52†	-4.1†	-5.04†	-5.4†	-4.5†
p	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01
4.kontrola(9.mesec)	6.05±2.56	1.52±1.7	16.05±7.76	23.19±10.47	6.64±2.63
Z	-4.52†	-4.25†	-3.87†	-5.27†	-4.1†
p	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01
kraj istraživanja (12.mesec)	6.39±3.01	1.17±1.18	18.75±9.16	26.31±11.66	6.04±2.71
Z	-3.67	-4.04	-3.4	-4.36	-4.72
p	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

Kod bolesnika **NSAIL grupe** na 1. kontroli ( -4.82  $p < 0.01$ ), 2.-oj (-5.55,  $p < 0.01$ ), 3. -ćoj (4.52,  $p < 0.01$ ); 4.-toj kontroli (-4.52,  $p < 0.01$ ) i na kraju istraživanja (-3.67,  $p < 0.01$ ) je registrovano  **smanjenje WOMAC bola**. Na 1. kontroli (-3.56,  $p < 0.01$ ), 2.-oj (-3.92,  $p < 0.01$ ) 3.-ćoj (-4.10,  $p < 0.01$ ); 4.-toj kontroli (-4.52,  $p < 0.01$ ) i na kraju istraživanja (-4.04,  $p < 0.01$ ) je registrovano  **smanjenja WOMAC ukočenosti**. Na 1. kontroli (-5.72,  $p < 0.01$ ), 2.-oj (-5.47,  $p < 0.01$ ), 3.-ćoj (-5.04,  $p < 0.01$ ); 4.-toj kontroli (-3.87,  $p < 0.01$ ) i na kraju istraživanja (-3.40,  $p < 0.01$ ) je registrovano  **funkcionalno poboljšanje zgloba, odnosno ASŽ**. Na 1. kontroli (-6.62,  $p < 0.01$ ), 2.-oj (-5.29,  $p < 0.01$ ), 3.-ćoj (-5.40,  $p < 0.01$ ); 4.-toj kontroli (-5.27,  $p < 0.01$ ) i na

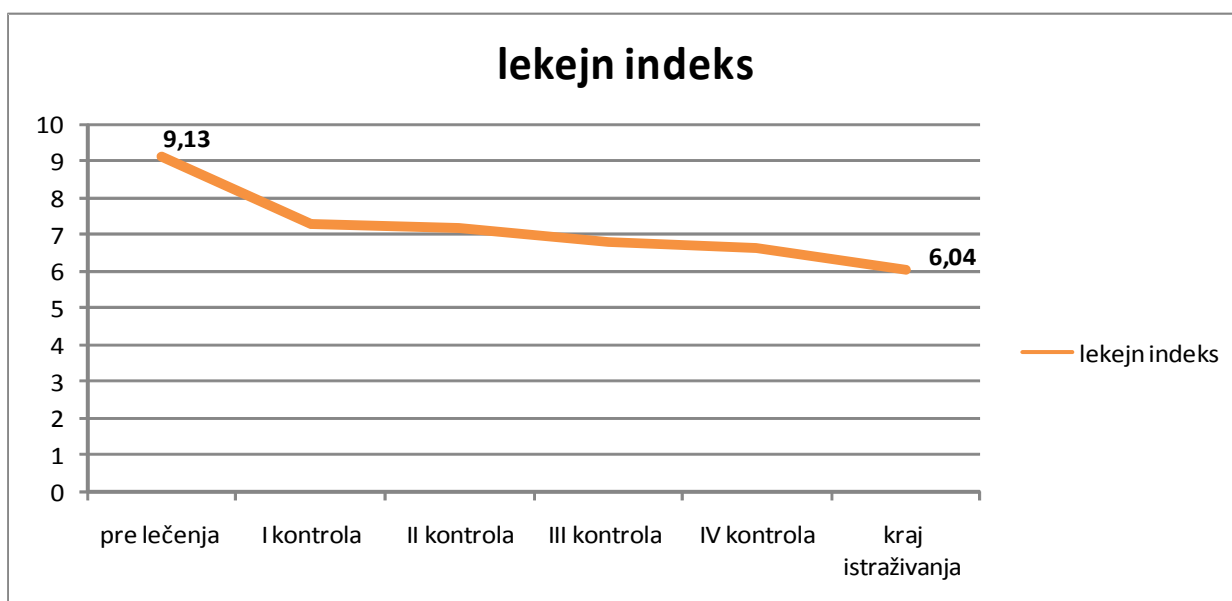
kraju istraživanja (-4.36, p<0,01) je **registrovano poboljšanje ukupnog WOMAC skora** (prosečne vrednosti prikazane u tabeli 6 i grafikonu 6).

Na prvoj kontroli (-5.28 p<0.01); drugoj (-5.09, p<0.01); 3.-ćoj (-4.5, p<0.01); 4-.toj kontroli (-4.1, p<0.01) i na kraju istraživanja (-4.72, p<0.01) je došlo do **smanjenja Lekejn indeksa** (prosečne vrednosti prikazane u tabeli 6 i grafikonu 7).

Grafikon 6. Prikaz srednjih vrednosti WOMAC bola, WOMAC ukoćenosti, WOMAC funkcije i ukupnog WOMAC skora na svim kontrolama kod bolesnika NSAIL grupe



Grafikon 7. Vrednosti Lekejn indeks na pre lečenja i nakon godinu dana kod bolesnika NSAIL



### 4.3. EFEKTI LEČENJA KOD OBE GRUPE PRI KONTROLAMA

Simptomatska efikasnost lekova je praćena pomoću WOMAC OA i Lekejn indeksa, a upoređenje meću obe grupe pomoću Mann-Whitney test-a.

#### 4.3.1. I KONTROLA ( 1. mesec)

Simptomatski efekti lekova na 1. kontroli su procenjivani pomoću WOMAC OA i Lekejn indeksa, a upoređenje meću obe grupe pomoću Mann-Whitney test-a.

##### *POREDENJE PO GRUPAMA: 1. KONTROLA*

Na 1. kontroli, **bolesnici NSAIL grupe** su imali manje vrednosti svih delova WOMAC OA indeksa. Bolesnici koji su uzimali NSAIL su imali statistički značajnije **smanjenje bola, ukoćenosti i poboljšanje funkcije**. Takođe su registrovane manje vrednosti ukupnog WOMAC zbira, u poređenju sa bolesnicima KGS grupe ( $p < 0.05$ ). Vrednosti su prikazane u tabeli 7.

Tabela 7. Vrednosti WOMAC bola, WOMAC ukoćenosti, WOMAC funkcije i ukupnog WOMAC zbira na 1. kontroli kod obe grupe

	grupe	N	X ±SD
WOMAC bol -1.kontrola	KGS	50	9.85 ± 4.27
	NSAIL	58	6.40 ± 3.17
	Ukupno	108	6.81 ± 3.91 + 795,6,0
WOMAC ukoćenost -1. kontrola	KGS	50	2.81 ± 1.80
	NSAIL	58	1.84 ± 1.97
	Ukupno	108	2.32 ± 1.75 + 1017,0
WOMAC funkcije -1.kontrola	KGS	50	28.73 ± 11.94
	NSAIL	58	21.38 ± 8.87
	Ukupno	108	25.05 ± 10.40 + 975,0
ukupni WOMAC zbir-1.kontrola	KGS	50	41.38 ± 16.15
	NSAIL	58	29.62 ± 11.61
	Ukupno	108	28.27 ± 14.87 + 847,5

†Mann- Whytney test ( $p < 0.05$ )

Iako su nakon mesec bolesnici NSAIL grupe imali manje vrednosti WOMAC indeksa, u obe grupe bolesnika su registrovane manje vrednosti Lekejn indeksa, bez statističke značajne razlike među grupama ( $U=1699$ ,  $p>0.05$ ). Vrednosti su prikazane u tabeli 8.

Tabela 8. Vrednosti Lekejn indeksa na 1. kontroli kod obe grupe

		N	X ±SD
Lekejn indeks 1. kontrola	KGS	50	8.32 ± 2.88
	NSAIL	58	7.26 ± 2.42
	Ukupno	108	7.79 ± 2.65

#### 4.3.2. 2. KONTROLA ( 3. mesec)

Simptomatski efekti lekova na 2. kontroli su procenjivani pomoću WOMAC OA i Lekejn indeksa, a upoređenje među obe grupe pomoću Mann-Whitney test-a.

##### 4.3.2.1. POREĐENJE PO GRUPAMA 2 KONTROLA

Prosečna srednja vrednost WOMAC bola pre lečenja bila je slična kod obe grupe ( $U=1199$ ,  $p>0.05$ ). Iako je na 1. kontroli kod bolesnika NSAIL grupe registrovano statistički značajnije smanjenje WOMAC bola, na 2. kontroli (na kraju 3.meseća istraživanja) nije ustanovljena statistička značajnost WOMAC bola između obe grupe ( $U=1129.50$ ,  $p>0.05$ ). Prikaz vrednosti u tabeli 9.

Tabela 9. Prosečne srednje vrednosti WOMAC bola pre lečenja i nakon 3. meseca kod obe grupe bolesnika

		N	X ±SD
WOMAC bol pre započinjanja lečenja	KGS	52	10.63 ± 4.4
	NSAIL	58	9.21 ± 3.82
	Ukupno	110	9.88 ± 4.14
WOMAC bol (na kraju 3. meseca)- 2 kontrola	KGS	50	7.06 ± 3.7
	NSAIL	52	6.29 ± 3.39
	Ukupno	102	6.67 ± 3.55

Pre započinjanja lečenja kod obe grupe bolesnika nije bilo statističke razlike WOMAC ukočenosti ( $U=1265$ ,  $p>0.05$ ). Kod bolesnika NSAIL grupe je iznosilo  $2,41\pm 1,84$ , kod

bolesnika KGS grupe  $3 \pm 2,07$ . Nakon mesec dana, bolesnici NSAIL grupe su imali manje vrednosti WOMAC ukočenosti, a na kraju 3.-ćeg meseca nije registrovana statistička značajnost WOMAC ukočenosti među grupama ( $U=1159,50$ ,  $p>0.05$ ). Vrednosti su prikazane u tabeli 10.

Tabela 10. Vrednosti WOMAC ukočenost pre započinjanja lečenja i nakon 3.-ćeg meseca kod obe grupe bolesnika

		N	x ±SD
WOMAC ukočenost pre započinjanja lečenja	KGS	52	3.0 ± 2.07
	NSAIL	58	2.41 ± 1.87
	Ukupno	110	2.9 ± 1.97
WOMAC ukočenost (na kraju 3. meseca)- 2 kontrola	KGS	50	1.86 ± 1.98
	NSAIL	52	1.31 ± 1.36
	Ukupno	102	1.58 ± 1.71

Kod bolesnika koji su uzimali NSAIL pre započinjanja lečenja su registrovane niže vrednosti WOMAC funkcionalnog statusa u poređenju sa bolesnicima KGS grupe ( $U=1083$ ,  $p<0.05$ ). Nakon mesec dana, bolesnici NSAIL grupe su imali manje vrednosti WOMAC funkcionalnog statusa. Ovakav trend se nastavio i nakon 3. meseca utvrđena statistički značajna razlika među grupama ( $U=1003$ ,  $p<0.05$ ). Vrednosti prikazane u tabeli 11.

Tabela 11. Prosečne vrednosti WOMAC funkcionalnog statusa pre započinjanja lečenja i nakon 3. meseca kod obe grupe bolesnika

		N	X ± SD
WOMAC funkcije pre započinjanja lečenja	KGS	52	31.42 ± 13.43
	NSAIL	58	25.31 ± 10.18
	Ukupno	110	28.2 ± 12.16
WOMAC funkcije (na kraju 3. meseca)- 2 kontrola	KGS	50	22.36 ± 11.93
	NSAIL	52	17.79 ± 9.07
	Ukupno	102	20.03 ± 10.76

Iako je NSAIL grupa bolesnika imala niži ukupan WOMAC skor na 1. kontroli, nakon 3. meseca kod obe grupe bolesnika registrovano poboljšanje ukupnog WOMAC skora bez statističke razlike među grupama ( $U=1015.5$ ,  $p>0.05$ ). Rezultati su prikazani u tabeli 12.



Tabela 12. Prosečne srednje vrednosti ukupnog WOMAC skora na pre započinjanja lečenja i nakon 3. meseca kod obe grupe bolesnika

		N	X±SD
ukupni WOMAC skor pre započinjanja lečenja	KGS	52	45.05 ± 18.42
	NSAIL	58	36.93 ± 13.96
	Ukupno	110	40.77 ± 1 6.65
ukupni WOMAC skor (na kraju 3. meseca)- 2 kontrola	KGS	50	31.28 ± 16.47
	NSAIL	52	25.38 ± 12.66
	Ukupno	102	28.27 ± 14.87

Kao i na 1. kontroli i nakon 3. meseca istraživanja, kod obe grupe je registrovano poboljšanje Lekejn indeksa bez statističke razlike među grupama ( $U=1264$ ,  $p>0.05$ ). Vrednosti su prikazane u tabeli 13.

Tabela 13. Vrednosti Lekejn indeksa na pre započinjanja lečenja i na 2. kontroli kod obe grupe bolesnika

		N	X ±SD
Lekejn indeks pre započinjanja lečenja	KGS	52	9.91 ± 3.13
	NSAIL	58	9.13 ± 2.55
	Ukupno	110	9.5 ± 2.85
Lekejn indeks (na kraju 3. meseca istraživanja) - 2 kontrola	KGS	50	7.69 ± 4.54
	NSAIL	52	7.18 ± 2.76
	Ukupno	102	7.43 ± 3.73

#### 4.3.2.2 SMANJENJE INTENZITETA BOLESTI PO GRUPAMA

Kako bi se utvrdilo kod koje grupe bolesnika je došlo do značajnijeg smanjenja intenziteta bolesti praćena je promena srednjih vrednosti WOMAC bola, WOMAC ukočenosti, WOMAC funkcionalnog statusa, ukupnog WOMAC skora i Lekejnovog indeksa u odnosu na početne vrednosti kod onih bolesnika koji su došli na 2. kontrolu. Upoređivanje među grupama je vršeno *Mann-Whitney test*-om. Kod **obe grupe bolesnika** su registrovana **slična prosečna smanjenja** praćenih indeksa, tj. poboljšanje je postignuto kod obe grupe bolesnika, bez statističke razlike među grupama ( $p>0.05$ ). Vrednosti promena smanjenja su prikazane u tabeli 15.

Tabela 15. Promena prosečnih vrednosti smanjenja WOMAC OA indeksa i Lekejn indeksa za period od prva 3. meseca kod obe grupe bolesnika

		N	promena X- bar sa min-max	
WOMAC bol pre započinjanja lečenja do 2 kontrole (kraj 3. meseca)	KGS	50	3.73 (-3.0 - 16.0)	
	NSAIL	52	2.88 (-3.0 - 11.0)	
	ukupno	102	3.3 (-3.0 - 16.0)	
WOMAC ukočenost pre započinjanja lečenja do 2 kontrole(kraj 3. meseca)	KGS	50	1.22 (-2.0 - 7.0)	
	NSAIL	52	1.17 (-4,0 - 5.0)	
	ukupno	102	1.2 (-2.0 - 7.0)	
WOMAC funkcija pre započinjanja lečenja do 2 kontrole (kraj 3. meseca)	KGS	50	9.62 (-19.0 - 38.0)	
	NSAIL	52	7.71 (-7.0 - 36.0)	
	ukupno	102	8,65 (-19.0 - 38.0)	
ukupan WOMAC skor pre započinjanja lečenja do 2 kontrole (kraj 3. meseca)	KGS	50	14.57 (-22.0 - 42.0)	
	NSAIL	52	11.77 (-5.0- 47.0)	
	ukupno	102	13.14 (-22.0 - 42.0)	
Lekejn indeks pre započinjanja lečenja do 2 kontrole (kraj 3. meseca)	KGS	50	2.35 (-6.5- 10.5)	
	NSAIL	52	2.09 (-2.0- 7.5)	
	ukupno	102	2.2 (-6.5- 10.0)	

U=MannWhitney test

### 4.3.3. 3. KONTROLA ( 6. mesec)

Simptomatski efekti lekova na 3. kontroli su procenjivani pomoću WOMAC OA i Lekejn indeksa, a upoređenje među obe grupe pomoću Mann-Whitney test-a.

#### 4.3.3.1. POREĐENJE PO GRUPAMA: 3. KONTROLA

Kod bolesnika NSAIL i KGS grupe su registrovane niže vrednosti WOMAC bola na 3. kontroli (6. mesec) bez statistički značajne razlike među grupama (U=870.5, p>0.05). Kod bolesnika KGS grupe je iznosilo 5.4±4.18, kod NSAIL grupe 6.3±3.03. Vrednosti su prikazane u tabeli 16.

Tabela 16. Prosečne vrednosti WOMAC bola obe grupe pre započinjnja lečenja i nakon 6. meseci kod obe grupe bolesnika

		N	X ±SD
WOMAC bol pre započinjnja lečenja	KGS	52	10.63 ± 4.40
	NSAIL	58	9.21 ± 3.81
	ukupno	102	9.88 ± 4.14
WOMAC bol (kraj 6. meseca istraživanja)- 3 kontrola	KGS	47	5.4 ± 4.18
	NSAIL	46	6.3 ± 3.03
	ukupno	93	5.85 ± 3.67

Na 3. kontroli (6. mesec) prosečna vrednost WOMAC ukočenosti kod bolesnika KGS grupe je bila 1.04±1.46, a kod NSAIL 1.2±1.96. Među grupama nije utvrđena statistički značajna razlika (U=979.5, p>0.05). Vrednosti su prikazane u tabeli 17.

Tabela 17. Vrednosti WOMAC ukočenosti obe grupe pre započinjanja lečenja i nakon 6. meseci kod obe grupe bolesnika

		N	X ±SD
WOMAC ukočenost pre započinjanja lečenja	KGS	52	3.0 ± 2.09
	NSAIL	58	2.41 ± 1.84
	ukupno	110	2.69 ± 1.97
WOMAC ukočenost (kraj 6. meseca is- traživanja)- 3. kontrola	KGS	46	1.04 ± 1.46
	NSAIL	45	1.2 ± 1.96
	ukupno	91	1.03 ± 1.33

Na 3. kontroli kod obe grupe nije registrovana statistički značajne razlike WOMAC funkcionalnog statusa bolesnika (U=10220, p>0.05). Prosečne vrednosti su bile slične u obe grupe. Prikaz vrednosti je u tabeli 18.

Tabela 18. Vrednosti WOMAC funkcionalnog statusa pre započinjanja lečenja i nakon 6. meseca istraživanja kod obe grupe bolesnika

		N	X ±SD
WOMAC funkcija pre započinjanja lečen- ja	KGS	52	31.42 ± 13.43
	NSAIL	58	25.31 ± 10.18
	ukupno	110	28.2 ± 12.16
WOMAC funkcija (kraj 6. meseca istraži- vanja)- 3 kontrola	KGS	47	16.94 ± 12.78
	NSAIL	46	16.83 ± 7.46
	ukupno	93	16.99 ± 10.43

Na 3. kontroli između obe grupe nije bilo značajne razlike u vrednostima ukupnog WOMAC zbira ( $U= 960$ ,  $p>0.05$ ). Prikaz srednjih vrednosti u tabeli 19.

Tabela 19. Vrednosti ukupnog WOMAC skora obe grupe pre započinjanja lečenja i nakon 6. meseca kod obe grupe bolesnika

		N	X ±SD
ukupan WOMAC skor pre započinjanja lečenja	KGS	52	45.05 ± 18.42
	NSAIL	58	36.93 ± 1 3.96
	ukupno	102	40.77 ± 16.65
ukupan WOMAC skor (kraj 6. meseca istraživanja)- 3. kontrola	KGS	46	23.57 ± 17.12
	NSAIL	45	24.44 ± 10.31
	ukupno	91	24.0 ± 14.10

Na 3. kontroli **KGS grupa** je imala **nižu prosečnu vrednost Lekejn indeksa** koja je iznosila  $5.13 \pm 2.95$  i registrovana je statistički značajna razlika posmatranog indeksa ( $U=769$ ,  $p<0.05$ ). Prikaz vrednosti u tabeli 20.

Tabela 20. Vrednosti Lekejn indeksa obe grupe bolesnika pre započinjanja lečenja i nakon 6. meseca istraživanja

		N	X ±SD
Lekejn indeks pre započinjanja lečenja	KGS	52	9.91 ± 3.13
	NSAIL	58	9.13 ± 2.55
	ukupno	110	9.5 ± 2.85
Lekejn indeks (kraj 6. meseca istraživanja) -3. kontrola	KGS	46	5.13 ± 2.95
	NSAIL	46	6.8 ± 2.66
	ukupno	92	5.97 ± 2.91

#### 4.3.3.2. **SMANJENJE INTENZITETA BOLESTI PO GRUPAMA**

Na 3. kontroli kod **bolesnika KGS grupe** je registrovano značajnije  **smanjenje WOMAC bola**. Kod obe grupe bolesnika je registrovano smanjenje WOMAC ukočenosti bez statističke razlike među grupama. Kod bolesnika KGS grupe je zabeleženo značajnije smanjenje  **WOMAC funkcionalnog statusa, smanjenje ukupnog WOMAC zbira i Lekejn indeksa** u poređenju sa bolesnicima NSAIL grupe. Vrednosti su prikazane u tabeli 21.

Tabela 21. Promena prosečnih vrednosti WOMAC bola, WOMAC ukočenosti, WOMAC funkcionalnog statusa, ukupnog WOMAC zbira i Lekejn indeksa kod obe grupe bolesnika nakon 6. meseca

		N	promena $\bar{X}$ i min- max	
WOMAC bol pre započinjanja lečenja do 3 kontrole ( kraj 6. meseca istraživanja)	KGS	47	5.29 (-5.0 - 16.0)	
	NSAIL	46	2.78 (-5.0 - 11.0) U=722,	
	Ukupno	93	4.05 (-5.0 - 16.0) p<0.01	
WOMAC ukočenost pre započinjanja lečenja do 3 kontrole (kraj 6. meseca istraživanja)	KGS	46	2.13 (-4.0 - 7.0)	
	NSAIL	45	1.56 (-3.0 - 6.0) U=877,	
	Ukupno	91	1.85 (-4.0 - 7.0) p>0.05	
WOMAC funkcija pre lečenja do 3 kontrole (kraj 6. meseca istraživanja)	KGS	47	15.62 (-7.0- 41.0)	
	NSAIL	46	8.72 (-8.0- 34) U=749,	
	Ukupno	93	12.2 (-8.0- 41.0) p<0.01	
ukupan WOMAC skor pre lečenja do 3 kontrole (kraj 6. meseca istraživanja)	KGS	46	23.23 (-2.0- 58.0)	
	NSAIL	45	13.29 (-6.0-41.0) U=699,	
	Ukupno	91	18.31 (-6.0- 58.0) p<0.01	
Lekejn indeks pre lečenja do 3 kontrole (kraj 6. meseca istraživanja)	KGS	46	5.16 (0.5- 10.5)	
	NSAIL	46	2.41 (-6.0- 9.5) U=541,	
	Ukupno	92	3.78 (-6.0- 9.5) p<0.01	

U=MannWhitney test

#### 4.3.4. POSLEDNJA KONTROLA ( 12. mesec)

Simptomatski efekti lekova na kraju istraživanja su procenjivani pomoću WOMAC OA i Lekejn indeksa, a upoređenje među obe grupe pomoću Mann-Whitney test-a.

##### 4.3.4.1. POREĐENJE PO GRUPAMA: 5. KONTROLA

Na kraju istraživanja **bolesnici KGS grupe** su imali statistički značajniji **niži WOMAC bol** (U=510.5, p<0.01) u poređenju sa bolenicima NSAIL grupe. Prikaz srednjih vrednosti u tabeli 22.

Tabela 22. Vrednosti WOMAC bola na pre započinjanja lečenja i na kraju istraživanja kod obe grupe bolesnika

		N	$\bar{x} \pm SD$
WOMAC bol pre započinjanja lečenja	KGS	52	10.63 ± 4.4
	NSAIL	58	9.21 ± 3.82
	Ukupno	110	9.88 ± 4.14
WOMAC bol (nakon 12. meseca)- kraj istraživanja	KGS	43	4.49 ± 3.28
	NSAIL	36	6.39 ± 3.01
	Ukupno	79	5.35 ± 2.8

Na kraju istraživanja kod obe grupe je registrovano smanjenje WOMAC ukočenosti, bez statistički značajne razlike ( $U=727.5$ ,  $p>0.5$ ). Prikaz srednjih vrednosti u tabeli 23.

Tabela 23. Prosečne srednje vrednosti WOMAC ukočenosti pre započinjanja lečenja i na kraju istraživanja kod obe grupe bolesnika

		N	$\bar{x} \pm SD$
WOMAC ukočenost pre započinjanja lečenja	GS	52	3.0 ± 2.07
	NSAIL	58	2.41 ± 1.87
	Ukupno	110	2.9 ± 1.97
WOMAC ukočenost (nakon 12. meseca) - kraj istraživanja	GS	43	1.3 ± 1.29
	NSAIL	36	1.17 ± 1.18
	Ukupno	79	1.24 ± 1.23

Na kraju istraživanja kod **bolesnika KGS grupe** su registrovane **niže vrednosti WOMAC funkcionalnog statusa** u odnosu na bolesnike NSAIL grupe ( $U=468.5$ ,  $p<0.01$ ) Prikaz srednjih vrednosti u tabeli 24.

Tabela 24. Vrednosti WOMAC funkcije pre započinjanja lečenja i na kraju istraživanja kod obe grupe bolesnika

		N	$\bar{x} \pm SD$
WOMAC funkcija pre započinjanja lečenja	KGS	52	31.42 ± 13.43
	NSAIL	58	25.31 ± 10.18
	Ukupno	110	28.20 ± 12.16
WOMAC funkcija (nakon 12.-og meseca) kraj istraživanja	KGS	43	12.80 ± 8.3
	NSAIL	36	18.75 ± 9.16
	Ukupno	79	15.56 ± 9.13

Na kraju istraživanja bolesnici KGS grupe je imala **niži ukupan WOMAC skor** u odnosu na NSAIL grupu ( $U=447.5$   $p<0.01$ ). Vrednosti prikazane u tabeli 25.

Tabela 25. Vrednosti ukupnog WOMAC zbira pre započinjanja lečenja i na kraju istraživanja kod obe grupe bolesnika

		N	$\bar{x} \pm SD$
ukupni WOMAC skor pre započinjanja lečenja	KGS	52	45.05 ± 18.42
	NSAIL	58	36.93 ± 13.96
	Ukupno	110	40.77 ± 16.65
ukupni WOMAC skor (nakon 12. meseca) kraj istraživanja	KGS	43	18.67 ± 11.29
	NSAIL	36	26.31 ± 11.66
	Ukupno	79	25.15 ± 12.02

Iako su bolesnici KGS grupe imali niže vrednosti ukupnog WOMAC indeksa (WOM-AC bol, WOMAC funkcija, ukupan WOMAC zbir) i između grupa nije bilo statističke razlike prosečne vrednosti Lekejnog indeksa ( $U=775.5$ ,  $p>0.05$ ). Vrednosti prikazane u tabeli 26.

Tabela 26. Prosečne srednje vrednosti Lekejn indeksa pre lečenja i na kraju istraživanja kod obe grupe bolesnika

		N	$\bar{x} \pm SD$
Lekejn indeks pre započinjanja lečenja	KGS	52	9.91 ± 3.13
	NSAIL	58	9.13 ± 2.55
	Ukupno	110	9.5 ± 2.85
Lekejn indeks (nakon 12. meseca) kraj istraživanja	KGS	44	6.57 ± 2.94
	NSAIL	36	6.04 ± 2.71
	Ukupno	79	6.49 ± 2.82

#### 4.3.4.2. **SMANJENJE INTENZITETA BOLESTI PO GRUPAMA**

Kod bolesnika KGS grupe je registrovano statistički **značajnije smanjenja WOM-AC bola; WOMAC funkcije, ukupnog WOMAC zbira** u odnosu na NSAIL za posmatrani period ( $p<0.01$ ). Nije registrovana statistička razlika WOMAC ukočenosti ( $p>0,05$ ). Takođe kod KGS grupe je zabeleženo **značajnije smanjenje Lekejn indeksa** ( $p<0.05$ ). Vrednosti su prikazane u tabeli 27.

.Tabeli 27. Promena prosečnih vrednosti smanjenja WOMAC OA indeksa i Lekejn indeksa za period od godinu dana kod obe grupe bolesnika

		N	promena X-bar i min-max	
WOMAC bol pre lečenja nakon 12.-og meseca (kraj lečenja)	KGS	43	5.29 (-5.0 - 16.0)	
	NSAIL	36	2.78 (-5.0 - 11.0)	
	Ukupno	79	4.05 (-5.0 - 16.0)	U=430.0 p<0.01
WOMAC ukočenost pre lečenja nakon 12. meseca (kraj lečenja )	KGS	43	1.84 (-2.0 - 6.0)	
	NSAIL	36	1.39 (-2.0 - 5.0)	
	Ukupno	79	1.63 (-2.0 - 6.0)	
WOMAC funkcija pre lečenja nakon 12.-og meseca (kraj lečenja)	GS	43	19.98 (0 - 47.0)	
	NSAIL	36	6.19 (10.0 - 25.0)	
	Ukupno	79	13.7 (0 - 47.0)	
ukupan WOMAC pre lečenja nakon 12.-og meseca(kraj lečenja)	KGS	43	28.06 (14.0 - 67.0)	
	NSAIL	36	10.17 (14.0 - 39.0)	
	Ukupno	79	19.91 (14.0 - 67.0)	
Lekejn indeks pre lečenja nakon 12. -og meseca (kraj lečenja )	KGS	44	3.75 (-2.0 - 10.0)	
	NSAIL	36	2.9 (-2.5 - 9.5)	
	Ukupno	80	3.37 (-2.0 - 10.0)	

U=MannWhitney test

#### 4.3.5. PERIOD NEUZIMANJA KRISTALNOG GLUKOZAMIN SULFATA (od početka 7.-og do kraja 9.-og meseca istraživanja)

U periodu od početka 7.-og do kraja 9.-og meseca bolesnici KGS grupe nisu uzimali lek. Ovakav dizajn je bio postavljen protokolom istraživanja. Cilj je bio da se ispita produžen simptomatski efekat KGS, odnosno da se utvrdi da li prekid primene KGS (tokom 3. meseca) održava i dalje efekte leka.

Na 4. kontroli (na kraju 9.-og meseca istraživanja) nije ustanovljena statistički značajne razlika WOMAC OA i Lekejn indeksa između obe grupe. Vrednosti su prikazane u tabeli 28.



Tabela 28. Prosečne vrednosti WOMAC bola, WOMAC ukočenosti, WOMAC funkcije i ukupnog WOMAC zbira i Lekejn indeksa kod obe grupe bolesnika na 4. kontroli

		N	$\bar{x} \pm SD$	
WOMAC bol (9. mesec)- 4.kontrola	KGS	46	6.14 ± 3.67	U=930.5, p>0.05
	NSAIL	42	6.05 ± 2.57	
	Ukupno	88	6.1 ± 3.18	
WOMAC ukočenost (9. mesec)- 4.kontrola	KGS	46	1.52 ± 1.70	U=860.5, p>0.05
	NSAIL	42	1.1 ± 1.21	
	Ukupno	88	1.32 ± 1.49	
WOMAC funkcija (9. mesec)- 4.kontrola	KGS	45	17.04 ± 11.98	U=299.0, p>0.05
	NSAIL	42	16.05 ± 7.76	
	Ukupno	87	16.56 ± 10.12	
ukupan WOMAC (9. mesec)- 4.kontrola	KGS	45	24.74 ± 16.47	U=939.5, p>0.05
	NSAIL	42	23.19 ± 10.47	
	Ukupno	87	23.99 ± 13.83	
Lekejn indeks (9. mesec)- 4.kontrola	KGS	44	6.32 ± 3.24	U=880.5, p>0.05
	NSAIL	42	6.64 ± 2.63	
	Ukupno	86	6.45 ± 2.95	

U=Mann Whitney test

Kod bolesnika KGS grupe na 4. kontroli (na kraju 9.-og meseca) je registrovana izrazitija bol zgloba u poređenju sa prethodnom kontrolom (kraj 6.-og meseca). Vrednosti su prikazane u tabeli 29. Iako su bolesnici koji su uzimali NSAIL imali neznatno poboljšanje simptoma tj. smanjenja bola, u poređenju sa prethodnom kontrolom, ono nije bilo statistički značajno i između obe grupe nije ustanovljena statistička razlika posmatranih parametara (U=769.50, p>0.05) .

Tabela 29. Vrednosti WOMAC bola kod obe grupe bolesnika na 3. (kraj 6. meseca) i 4. (kraj 9. meseca) kontroli i promene srednjih vrednosti za posmatrani period

		N	$\bar{x} \pm SD$	promena $\bar{x}$ sa min-max
WOMAC bol 3. kontroli	KGS	47	5.4 ± 4.18	
	NSAIL	46	6.3 ± 3.03	
	Ukupno	93	5.85 ± 3.67	
WOMAC bol 4. kontrola	KGS	46	6.14 ± 3.69	-0.71 (-5.0- 9.0)
	NSAIL	42	6.05 ± 2.56	0.38 (-6.0- 8.0)
	Ukupno	88	6.1 ± 3.18	-0.19 (-6.0- 8.0)

Kod bolesnika KGS grupe na 4. kontroli je registrovano pogoršanje simptoma ukočenosti zgloba, u odnosu na prethodnu kontrolu (kraj 6. meseca), dok su bolesnici koji su

primali NSAIL imali slične vrednosti. Vrednosti su prikazane u tabeli 30. Nije utvrđena statistički značajna razlika između grupa u smanjenju osećaja ukočenosti za ( $U=859$ ,  $p>0.05$ ) za posmatrani period.

Tabela 30. Vrednosti WOMAC ukočenosti kod obe grupe bolesnika na 3. ( kraj 6.-og meseca istraživanja) i na 4. kontroli ( kraj 9.-og meseca istraživanja) i promena srednjih vrednosti parametra za posmatrani period

		N	$\bar{x} \pm SD$	promena $\bar{x}$ sa min-max
WOMAC ukočenost 3. kontrola	KGS	47	1.04 ± 1.46	
	NSAIL	46	1.3 ± 1.20	
	Ukupno	93	1.2 ± 1.33	
WOMAC ukočenost 4. kontrola	KGS	46	1.52 ± 1.70	-0,48 (-6.0 - 5.0)
	NSAIL	42	1.1 ± 1.20	-0,7 (-4.0 - 4.0)
	Ukupno	88	1.2 ± 1.49	-0,28 (-6.0 - 5.0)

Na 4. kontroli (nakon 9.-og meseca) kod bolesnika KGS grupe je registrovano pogoršanje WOMAC funkcionalnog statusa u poređenju sa prethodnom kontrolom (nakon 6. meseca). Takođe je kod bolesnika NSAIL grupe registrovano neznatno poboljšanja ovog parametra, ali nije bilo statistički značajno i nije ustanovljena statistička razlika ovog parametra među grupama u ovom periodu ( $U=864$ ,  $p>0.05$ ). Vrednosti su prikazane tabeli 31.

Tabela 31. Vrednosti WOMAC funkcionalnog statusa kod bolesnika obe grupe na 3. i 4. kontroli i promene srednjih vrednosti parametra za posmatrani period

		N	$\bar{x} \pm SD$	promena $\bar{x}$ sa min -max
WOMAC funkcija 3.kontrola	KGS	47	16.94 ± 12.78	
	NSAIL	46	16.83 ± 7.46	
	Ukupno	93	16.83 ± 10.43	
WOMAC funkcija 4. kontrola	KGS	46	17.04 ± 11.98	0.13 (-28.0 - 28.0)
	NSAIL	42	16.04 ± 7.76	0.5 (-14.0 - 22.0)
	Ukupno	88	16.56 ± 10.12	0.31 (-28.0 - 28.0)

Kod bolesnika NSAIL grupe je došlo do minimalnog poboljšanja ukupnog WOMAC zbira, u poređenju sa prethodnom kontrolom (6. mesec), ali kod obe grupe bolesnika nije reg-

istrovana statistička značajna razlike u smanjenju ovog parametra za posmatrani period (U=916, p>0,05). Kod bolesnika KGS grupe je registrovano pogoršanje u odnosu na prethodnu kontrolu. Vrednosti su prikazane u tabeli 32.

Tabela 32. Vrednosti ukupnog WOMAC zbiru kod bolesnika obe grupe na 3. i 4. kontroli i promene srednjih vrednosti parametra za posmatrani period

		N	$\bar{x} \pm SD$	promena $\bar{x}$ sa min-max
ukupni WOMAC skor 3. kontrola (6. mesec)	KGS	46	23.57 ± 17.31	
	NSAIL	45	24.44 ± 10.31	
	Ukupno	91	24.0 ± 14.10	
ukupni WOMAC skor 4. kontrola (9. mesec)	KGS	46	24.74 ± 16.46	-1,01 (-38.0 - 28.0)
	NSAIL	42	23.19 ± 10.47	0,81 (16.0 - 31.0)
	Ukupno	88	23.99 ± 13.83	-0,13 (-38.0 - 31.0)

Na kraju 9. meseca bolesnici NSAIL grupe su imala malo poboljšanje u odnosu na prethodnu koje nije bilo statistički značajno i između obe grupe nije utvrđena statistička razlika za posmatrani parametar (U=663,5, p>0,05). Kod bolesnika KGS grupe je registrovano značajnije pogoršanje indeksa u odnosu na prethodnu kontrolu u poređenju sa NSAIL grupom Vrednosti prikazane u tabeli 33.

Tabela 33. Vrednosti Lekejn indeksa na 3. (na kraju 6. meseca) i na 4. kontroli (nakon 9. meseca) kod obe grupe bolesnika i promena prosečnih vrednosti smanjenja u tom periodu

		N	$\bar{x} \pm SD$	promena $\bar{x}$ sa min i max
Lekejn indeks 3. kontrola	KGS	46	5.13 ± 2.95	
	NSAIL	45	6.8 ± 2.65	
	Ukupno	91	5.97 ± 2.97	
Lekejn indeks 4 kontrola	KGS	46	6.32 ± 3.24	-1.36 (-7.5 - 7.5)
	NSAIL	42	6.64 ± 2.63	0,31 (4.0 - 12.5)
	Ukupno	88	6.48 ± 2.95	-0.63(-7.5 - 12.5)

#### 4.4. STRUKTURNO MODIFIKUJUĆE DEJSTVO KGS

Praćenje strukturalnih efekata KGS leka je vršeno pomoću RTG nalaza kolena. Ho-droprotektivna efikasnost KGS leka je procenjena promenom ŠZP medijalnog kompart-mana TF zgloba kolena određena ispitivanjem. Praćenje efikasnosti lekova je vršeno samo kod bolesnika koji su kompletno završili istraživanje.

Vrednosti ŠZP kolena levog i desnog bolnog kolena kod bolesnika u obe grupe na početku is-traživanja su prikazane na tabeli 34. Praćena je promena mere ŠZP bolnog kolena. Kod bolesnika koji su imali bolnost oba kolena praćene promene ŠZP na onom kolenu koji je imao manju vrednost ove mere od drugog kolena. U pojedinim slučajevima gde je razlika u širini zglobnog prostora bila  $\leq 0,15$  mm uzimane su vrednosti oba kolena. Pre započinjanja lečenja vrednost ŠZP kolena je bila slična među grupama, bez statističke značajne razlike (desno  $t=0.29$ ,  $p>0.05$  ; levo  $t=0.55$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 34. Mere širine zglobnog prostora TF zgloba medijalnog kopartmana desnog i levog kolena na početku istraživanja kod svih bolesnika

		$\bar{X}$	min-max
	KGS desno	4,31±0,91	2.36 - 6.55
	levo	4,45±0,95	2.23 - 6.33
RTG	NSAIL desno	4,26±0,973	2.3 - 6.1
	levo	4,33±1,2	2.1 - 7.8
	ukupno	4,28±0,94	2.3 - 6.65
		4,39±1,088	2.1 - 7.8

Upoređenje vrednosti ŠZP kod obe grupe je vršeno t- testom kod bolesnika koji su do kraja završili istraživanje. Na tabeli 34. su prikazane vrednosti ŠZP pre započinjanja lečenja i nakon godinu dana. Kod obe grupe bolesnika je došlo do smanjenja u ŠZP kolena na kraju is-raživanja, što je bilo visoko statistički značajno ( $p< 0.01$ ). Vrednosti ŠZP na početku i na kraju istraživanja kod obe grupe bolesnika su prikazane na tabeli 34.

Tabela 34. Vrednosti ŠZP na pre započinjanja lečenja i na kraju istraživanja kod obe grupe bolesnika

			n	$\bar{X}$
KGS	RTG desno	pre lečenja	25	4.08 ± 0.91
		nakon godinu dana	25	3.79 ± 0.90
	RTG levo	pre lečenja	19	3.98 ± 0.87
		nakon godinu dana	19	3.68 ± 0.84
NSAIL	RTG desno	pre lečenja	22	4.16 ± 1.02
		nakon godinu dana	22	3.93 ± 1.04
	RTG levo	pre lečenja	20	3.57 ± 0.84
		nakon godinu dana	20	3.33 ± 0.82

Kod obe grupe bolesnika je registrovano smanjenje ŠZP bez statistički značajne razlike smanjenja između grupa ( $t=0.93$ ,  $p>0.05$ ). Vrednosti su prikazane na tabeli 35.

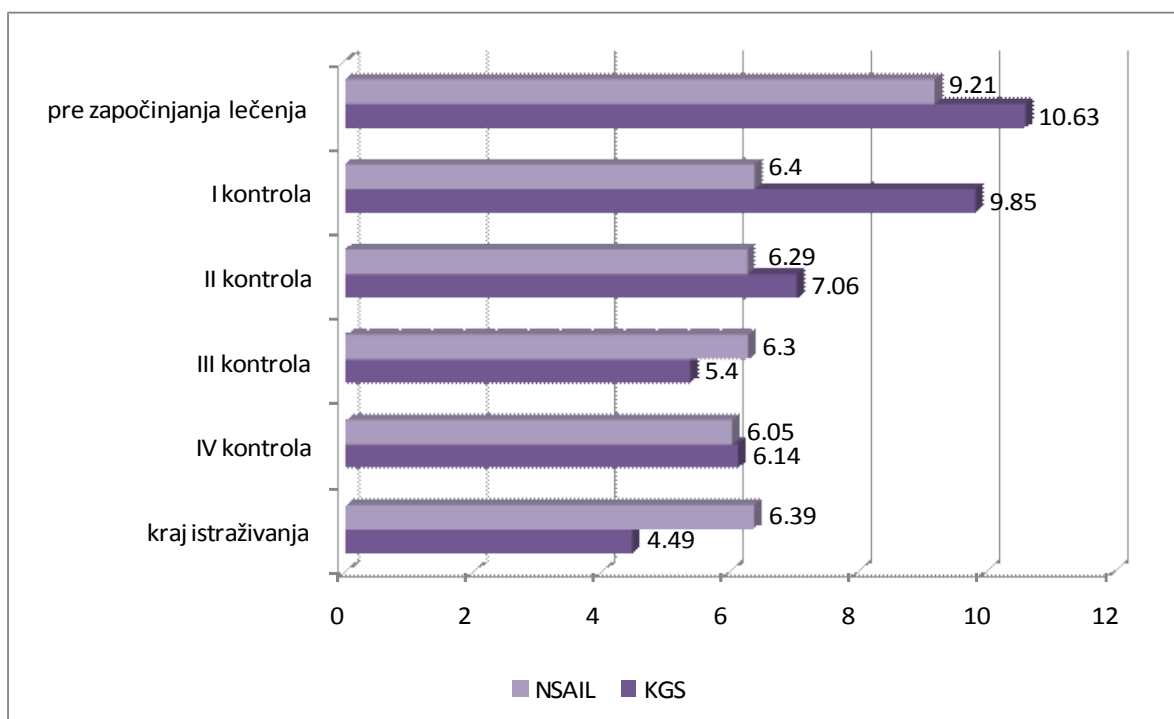
Tabela 35. Promena vrednosti ŠZP kod obe grupe bolesnika u odnosu na početne vrednosti

	n	nakon godinu dana $\bar{X}$	smanjenje $\bar{X}$
KGS	43	3.74 ± 0.87	0.29 ± 0.26 (0.26-1.13)
NSAIL	41	3.63 ± 0.93	0.24 ± 0.22 (0.10-1.10)

#### 4.5. SUMARNI REZULATI SIMPTOMATSKIH EFEKATA ISPITIVANIH LEKOVA

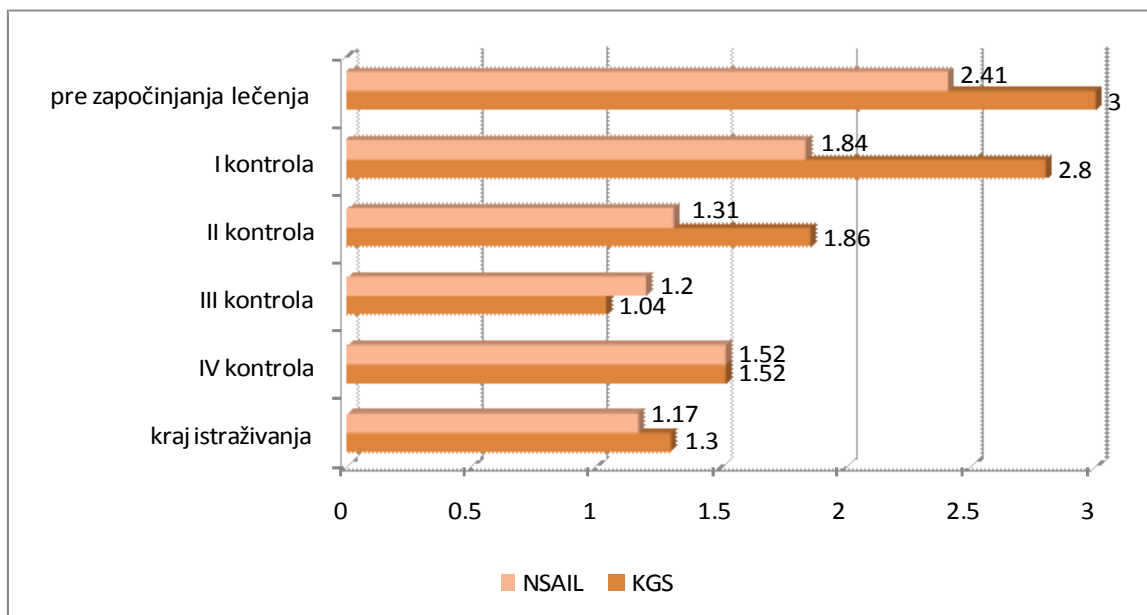
Pre započinjanja lečenja u obe grupe bolesnika grupe nije utvrđena statistička značajna razlika u vrednostima **WOMAC bola** ( $p < 0.05$ ). Na I kontroli, odnosno nakon 1. meseca kod bolesnika NSAIL grupe je registrovano statistički značajnije smanjenje bola ( $p < 0.05$ ). Na 2. kontroli u obe grupe bolesnika je registrovano smanjenje bola, bez statistički značajne razlike ( $p > 0.05$ ). Iako je na 3. kontroli u obe grupe registrovano smanjenje bola, kod bolesnika KGS grupe je bilo značajnije u poređenju sa bolesnicima NSAIL grupom i između grupa je registrovana statistička značajna razlika ( $p < 0.01$ ). U periodu od 3-4. kontrole, odnosno od početka 7. do kraja 9. meseca kod bolesnika KGS grupe je prekinuto uzimanja lekova. Na 4. kontroli, odnosno nakon 9. tog meseca kod bolesnika koji su primali KGS je nastupilo pogoršanje simptoma bola odnosu na prethodnu kontrolu, ali su u obe grupe registrovane slične vrednosti WOMAC bola bez statistički značajne razlike ( $p > 0.05$ ). Nakon godinu dana, odnosno na 5. kontroli kod bolesnika KGS grupe je registrovano statistički značajnije smanjenje bola u poređenju sa bolesnicima koji su primali NSAIL ( $p < 0.01$ ). Prikaz vrednosti na grafikonu 8.

Grafikon 8. Prosečne vrednosti WOMAC bola kod obe grupe bolesnika



Pre započinjanja lečenja između obe grupe bolesnika nije registrovana statistički značajna razlika vrednosti **WOMAC ukočenosti** ( $p>0.05$ ). Na I kontroli, odnosno nakon 1. meseca kod bolesnika NSAIL grupe je registrovano statistički značajnije smanjenje ukočenosti ( $p<0.05$ ). Na 2. kontroli, nakon 3. meseca u obe grupe bolesnika je registrovano smanjenje ukočenosti, bez statistički značajne razlike među grupama ( $p>0.05$ ). Na 3. kontroli, odnosno nakon 6. tog meseca u obe grupe registrovano smanjenje ukočenosti, bez statistički značajnije razlike među grupama ( $p>0.05$ ). U periodu od 3-4. kontrole, odnosno od početka 7. do kraja 9. meseca kod bolesnika KGS grupe je prekinuto uzimanja lekova. Na 4. kontroli, odnosno nakon 9. meseca u ovoj grupi bolesnika je zabeleženo pogoršanje ukočenosti kolena u odnosu na prethodnu kontrolu i nije registrovana statistički značajna razlika smanjenja WOMAC ukočenosti između obe grupe ( $p>0.05$ ). Na kraju istraživanja kod obe grupe su registrovane slična prosečna smanjenja ukočenosti i između grupa nije registrovana statistički značajna razlika ovog parametra ( $p>0.05$ ). Prikaz vrednosti na grafikonu 9.

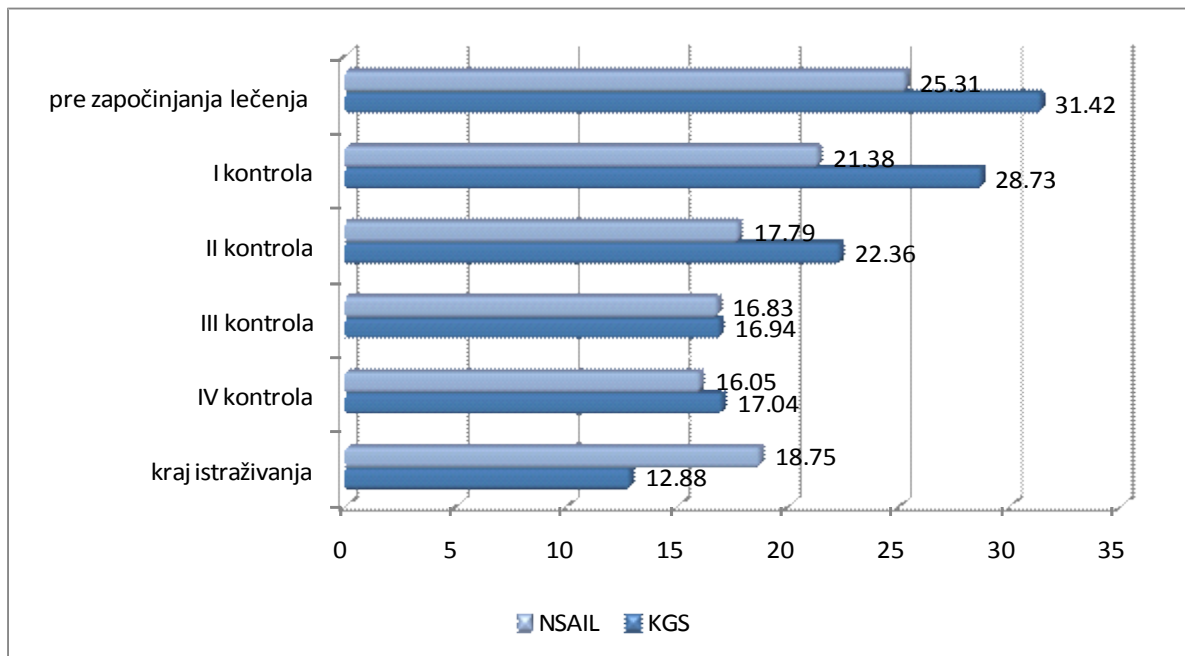
Grafikon 9. Prosečne vrednosti WOMAC ukočenosti kod obe grupe bolesnika



Pre započinjanja lečenja bolesnici koji su primali NSAIL su imali niže vrednosti **WOMAC funkcionalnog statusa** bolesnika u odnosu na bolesnike koji su primali KGS i

između grupa je registrovana statistička značajna razlika ovog parametra ( $p < 0.05$ ). Nakon 1. meseca kod bolesnika koji su primali NSAIL je registrovano statistički značajnije poboljšanje funkcionalnog statusa ( $p < 0.05$ ). Nakon 3. meseca u obe grupe bolesnika je registrovano poboljšanje funkcionalnog statusa bez statistički značajne razlike ( $p > 0.05$ ). Iako je na 3. kontroli, odnosno nakon 6. meseca u obe grupe registrovano poboljšanje funkcionalnog statusa bolesnika, ono je bilo statistički značajnije kod bolesnika koji su primali KGS ( $p < 0.01$ ). U periodu od početka 7. do kraja 9. meseca kod bolesnika KGS grupe je prekinuto uzimanje lekova. Na 4. kontroli, odnosno nakon 9. meseca u ovoj grupi bolesnika je zabeleženo pogoršanje simptoma u odnosu na prethodnu kontrolu, ali su u obe grupe bolesnika registrovane slične vrednosti WOMAC funkcionalnog statusa bez statistički značajne razlike ( $p > 0.05$ ). Nakon godinu dana kod bolesnika KGS grupe je registrovano statistički značajnije poboljšanje funkcionalnog statusa u poređenju sa bolesnicima NSAIL ( $p < 0.01$ ). Prikaz vrednosti na grafikonu 10.

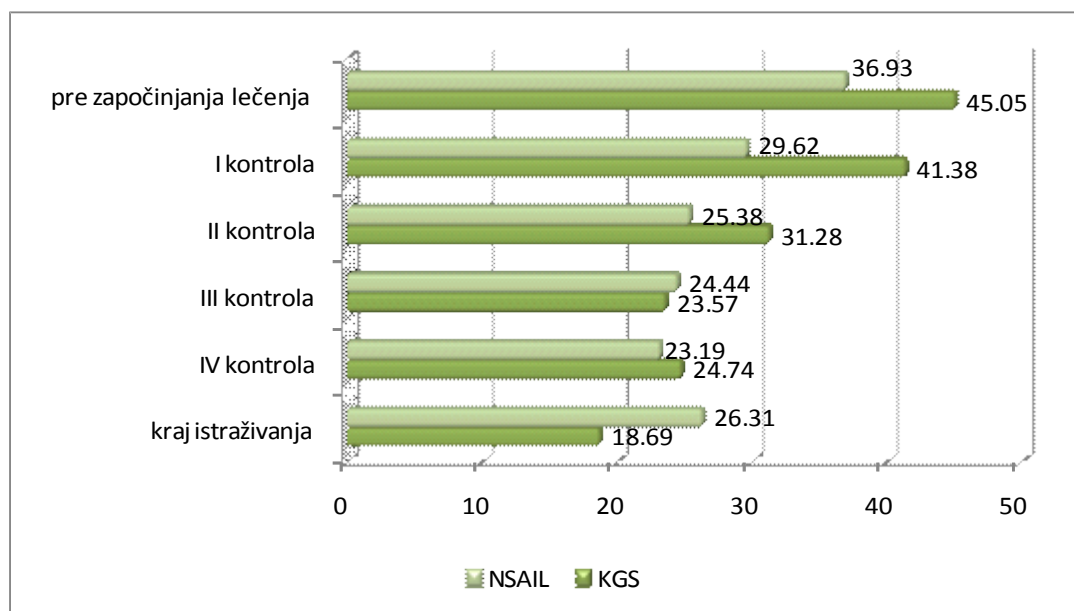
Grafikon 10. Prosečne vrednosti WOMAC funkcionalnog statusa kod bolesnika obe grupe





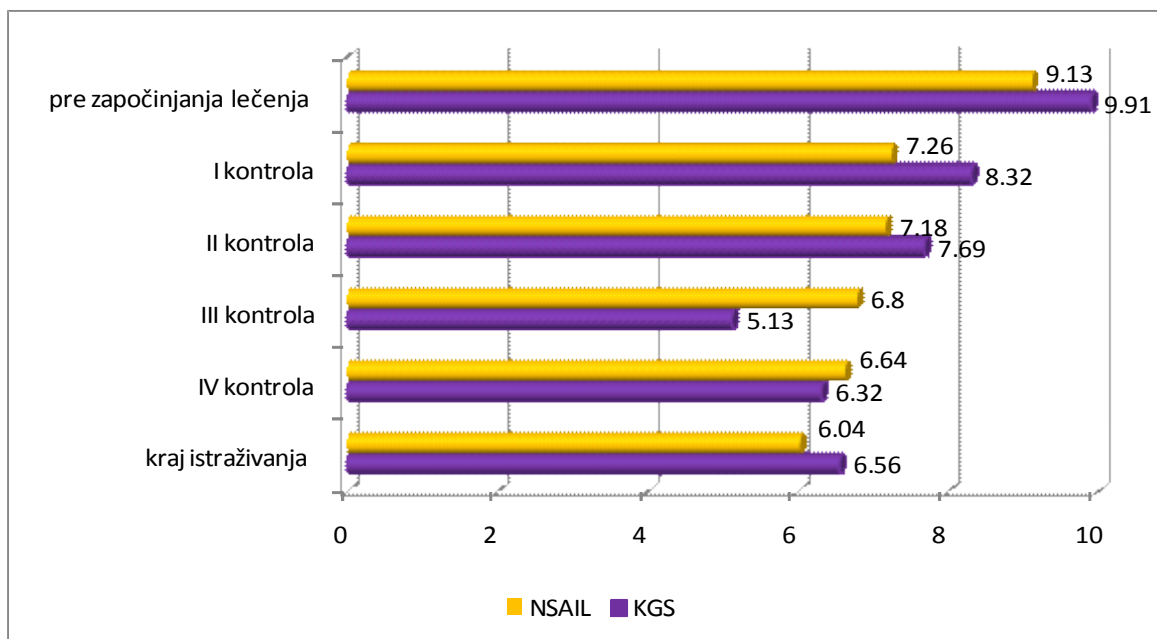
Pre započinjanja lečenja bolesnici NSAIL grupe su imali niže vrednosti **ukupnog WOMAC zbira** u poređenju sa bolesnicima koji su primali KGS i između grupa je registrovana statistički značajna razlika ( $p < 0.05$ ). Na I kontroli kod bolesnika koji su primali NSAIL je registrovano statistički značajnije smanjenje ukupnog WOMAC zbira ( $p < 0.05$ ). Na 2. kontroli u obe grupe bolesnika su registrovana slična prosečna smanjenja ovog parametra bez statistički značajne razlike među grupama ( $p > 0.05$ ). Na 3. kontroli kod bolesnika koji su primali KGS grupe je registrovano statistički značajnije smanjenje ovog parametra i između grupa je utvrđena statistički značajna razlika ( $p < 0.01$ ). U periodu od 3.-4 kontrole kod bolesnika KGS grupe je prekinuto uzimanja lekova. Na 4. kontroli među obe grupe bolesnika nije registrovana statistički značajna razlika u vrednostima ukupnog WOMAC zbira ( $p > 0.05$ ). Na 5. kontroli bolesnici KGS grupe su imali značajnije smanjenje ovog parametra i između grupa je registrovana statistički značajna razlika ( $p < 0.01$ ). Prikaz vrednosti na grafikonu 11.

Grafikon 11. Prosečne vrednosti ukupnog WOMAC zbira kod bolesnika obe grupe



Pre započinjanja lečenja u obe grupe bolesnika su bile slične vrednosti Lekejn indeksa i između grupa nije registrovana statistički značajna razlika ( $p>0.05$ ). Nakon 1. meseca i 3. meseca u obe grupe su registrovana slična prosečna smanjenja Lekejn indeks, bez statističke značajne razlike među grupama ( $p>0.05$ ). Nakon 6. meseca bolesnici koji su primali KGS su imali značajnije smanjenje ovog parametra i između grupa je registrovana statistički značajna razlika ( $p<0.05$ ). U periodu ne uzimanja KGS leka, kod bolesnika je registrovano pogoršanje simptoma koje je praćeno pomoću ovog parametra u odnosu na prethodnu kontrolu. Iako je su bolesnici koji su primali NSAIL imali minimalno poboljšanje ovog indeksa u odnosu na prethodnu kontrolu, između grupa nije registrovana statistički značajna razlika indeksa ( $p>0.05$ ). Na kraju istraživanja u obe grupe bolesnika je registrovano smanjenje vrednosti Lekejnovog indeksa bez statistički značajne razlike među grupama ( $p>0.05$ ). Prikaz vrednosti na grafikonu 12.

Grafikon 12. Prosečne vrednosti Lekejn indeksa kod bolesnika obe grupe



## 5. DISKUSIJA

Osteoartroza kolena je bolest koju dominatno karakterišu tri aspekta: bol, strukturalne promene zgloba i poremećaj funkcije zgloba što u velikoj meri kompromituje ukupne funkcionalne mogućnosti i kvalitet života bolesnika. Bol je vrsta senzibiliteta. Osećaj bola je subjektivni doživljaj koji je prouzrokovan anatomskim, fiziološkim i biohemijskim faktorima nastalim kao odgovor na oštećenja tkiva, ali i mnogim psihološkim emocionalnim bihjevioralnim i socijalnim faktorima (185). Fiziološke uloge bola su: zaštita od štetnih noksi; prevencija nastanka oštećenja i izbegavanje izlaganju potencijalno štetnim noksama i situacijama; imobilizacija i ukljanjanje tkiva od štetne nokse, čime se obezbeđuju uslovi za zaceljenje i reparaciju tkiva (185). Bol, ukočenost i ograničena pokretljivost su osnovni elementi koji utiču na mogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti ovih bolesnika. Postoje različite metode kojima se evaluiraju ukupne funkcijske mogućnosti bolesnika sa OA kolena. Danas, postoji mnogo skala pomoću kojih se određuje jačina bola kod OA kolena. Kod reumatoloških oboljenja najčešće se primenjuju: vizuelna analogna skala (*visual analogue scale-VAS*), numerička skala bola (*numerical rating scale-NMR*), skala bola lica (*Faces pain scale-FPS*), verbalna ocena bola (*verbal rating scale-VRS*)(186). Sve su skale podjednako osetljive i korisne u proceni hroničnog bola kod OA (186). Svaka od ovih skala ima svoje prednosti i slabosti. Neki autori prednost daju numeričkoj skali zbog jednostavnog tumačenja i lakšeg bodovanja (187).

S obzirom da se bol u OA ne posmatra odvojeno od funkcije zgloba paralelna procena oba elementa je najefikasnija kada se koristi jednim mernim instrumentom. To je bio osnovni razlog da se razviju Lekejn indeks i WOMAC OA indeks. Pomoću ovih validiranih, bolest specifičnih upitnika (183,184) procenjuju se tri osnovna klinička elementa kod OA kolena. U poređenju sa VAS ili Linkert skalom oba upitnika su efikasnija, jer pružaju veći broj informacija. Za procenu jačine simptoma OA kuka i kolena koristi se WOMAC indeks, dok se Lekejn indeks koristi za OA kolena (183,184).

WOMAC OA indeks, Linkert verzija (184) je zapravo upitnik koji se sastoji iz tri dela (ukupno 24 pitanja). Prvi deo upitnika čine pitanja koja se odnose na bol kolena (bodovanje od 0-20). Drugi deo čine pitanja koja se odnose na ukočenost zgloba (bodovanje od 0-8), dok treći deo upitnika obuhvata pitanja funkcionalnog stanja bolesnika (pitanja o ASŽ) (bodovanje od 0-68). Odgovori WOMAC OA upitnika, u Linkert verziji su unapred ponuđeni (0- ni malo; 1-bлаго; 2- umereno; 3- ozbiljno; 4- jako). Lekejn indeks je upitnik koji se sastoji iz tri

dela. Prvi deo se odnosi na bol i neprijatnost. Drugi deo upitnika čine pitanja koja se odnose na maksimalnu dužinu hoda bolesnika i treći deo obuhvata pitanja iz ASŽ. Iako se njihove merne karakteristike ne razlikuju značajno (FDA, 1999) (188), u nedavnom istraživanju je pokazano da je WOMAC upitnik pouzdaniji i validniji (189). Prospektivna studija koja je analizirala i procenjivala kliničke parametre za prognozu OA (korišćen je WOMAC indeksa, Lekejn indeksa i VAS skale) (190) je pokazala da je bodovanje pomoću WOMAC upitnika najbolji pokazatelj inteziteta i prognoze bolesti.

Kvantifikacija zdravstvenog stanja bolesnika sa OA je ključna za procenu težine i ishoda bolesti. Za istraživanja i za kliničku praksu neophodna je dobra procena učinka terapijske intervencije ili leka. Pouzdanost, validnost, odgovornost su suština alatki za merenja dok je kratkoća, jednostavnost i lako skoriranje izuzetno važno, naročito kad se sprovode u kliničkoj praksi (191), radi postizanja nominalnih karakteristika.

U ovom istraživanju klinička efikasnost lekova je procenjivana pomoću WOMAC upitnika, Linkert verzija i Lekejn indeksa. Klinički je praćena efikasnost leka KGS koji je primenjivan u obliku praška za oralni rastvor (sadrži 1884 mg GS koji odgovara dozi GS od 1500 mg). Bolesnici su uzimali KGS u jednoj dozi, koja je bila ukupna dnevna doza. Trenutno ovaj oblik (kristalni oblik sulfatnih soli) i u ovom režimu davanja (jedan put dnevno) ima najviši stepen dokaza i preporučen je u mnogim Evropskim vodičima lečenja osteoartroze kolena EULAR, OARSI (9,10,82, 97,98,192). Sadašnje tržište je preplavljeno proizvodima različitih oblika GS, koji se prepisuju u različitom doznom režimu. Njihova efikasnost, bioraspoloživost, farmakinetika još uvek nisu istraženi kako eksperimentalno tako i klinički.

KGS je odobren kao lek koji se izdaje na recept u mnogim zemljama. Prema poslednjim izveštajima postmarketiškog praćenja utvrđena je značajna bezbednost leka. Trenutne procene su da je preko 29 miliona ljudi u svetu koristilo ovaj lek i da je pokazao visoku bezbednost (182).

Prema važećim smernicama za lečenje OA kolena (9,10,97,98,192) acetaminofen je analgetik sa kojim se započinje lečenje pre svega zbog njegovog bezbedonosnog profila. Takođe, lek grupe NSAIL treba uključiti tek ako acetaminofen ne pokaže svoju efikasnost (9,10,97,98,192). Nažalost, u svakodnevnoj kliničkoj praksi NSAIL je najčešće lek 1. izbora i uobičajeno se propisuje u početnom, srednjem ili odmaklom stadijumu OA kolena. Većina lekara NSAIL lek prepisuje nakon postavljanja dijagnoze. U kliničkoj praksi se uglavnom propisuju u punoj dozi sa maksimalnim uzimanjem od 2-3 nedelje, a nakon toga povremeno, odnosno samo kad nastupe bolovi. Ovde treba istaći da se bolesnicima često ne daju informacije koliko dugo i u kojim dozama mogu ponovo uzimati ovaj lek. S druge strane, ako

bolesnici i dobiju ove informacije često ih se ne pridržavaju. Ovo je izuzetno važno, jer bolesnici uglavnom uzimaju ove lekove u većim dozama i kontinuirano. Upravo su ovo razlozi za ispoljavanje njihovih neželjenih efekata.

U ovom istraživanju simptomatska i strukturalna efikasnost primene KGS leka upoređivana sa NSAIL. Do sada nije rađena ni jedna dugotrajna studija koja je pratila efikasnost primene KGS u odnosu na NSAIL lek. U nekoliko studija (11,193,194) je procenjivana klinička efikasnost primene KGS u odnosu na NSAIL pri kratkoročnom uzimanju ovih lekova (rezultati do 3 meseca). U dve dugotrajne studije (trajanja 3 godine) procenjivana je strukturno-modifikujuća efikasnost KGS u odnosu na placebo. Naše istraživanje nije bilo placebo kontrolisano, jer nije bilo sponzorirano. Ovo joj daje izvesnu prednost zbog objektivizacije rezultata, mada je bilo otvoreno te smo tačno znali koji lek uzima svaki bolesnik. Jedno od ograničenja u našem istraživanju je bilo što je bolesnik sam morao nabaviti lek, što je bio jedan od razloga za veći broj izlaženja iz studije (iz finansijskih razloga).

Bolesnici kontrolne grupe su uzimali lek grupe NSAIL (ibuprofen 400 mg; 1200-1600 mg/dan; ili diklofenak natrijum 75 mg; 1x1). Za primenu ibuprofena i diklofenak natrijuma smo se odlučili iz dva razloga. Prvi je bio to što se ova grupa lekova najčešće koriste kod reumatskih bolesti u poređenju sa ostalim NSAIL (132). Drugi razlog je bio bezbedosni profil leka. Ranije studije i MA su pokazale da ibuprofen, za razliku od ostalih NSAIL lekova ima najmanji rizik za pojavu neželjenih događaja od strane GIT trakta (195,196,197) koji je manji kada se primenjuje u dozi 1200-1600 mg/dan, kao i da se rizik povećava kod primene većih doza ibuprofena (>1800 mg/dan) (196). Kao što je poznato na osnovu intrizičke toksičnosti NSAIL lekovi se dele na: lekove sa niskim (ibuprofen, diklofenak); srednjim (naproksen, indometacin) i visokim ulcerogenim potencijalom (piroksikam, ketoprofen) (198). Podaci publikovani u svetu o potrošnji NSAIL uopšte pokazuju da je značajno veća potrošnja lekova sa niskim, u odnosu na lekove sa izraženim ulcerogenim potencijalom. Poređenja radi, podaci o vanbolničkoj potrošnji NSAIL u tri grada u Evropi su pokazali da je u Funenu, u Danskoj, potrošnja lekova sa niskim ulcerogenim potencijalom iznosila 63%, a sa visokim ulcerogenim potencijalom 11% kao da je u Štokholmu, u Švedskoj, iznosila 43% za lekove sa niskim ulcerogenim potencijalom i 20% za lekove sa visokim ulcerogenim potencijalom. U Bolonji, u Italiji potrošnja lekova sa visokim ulcerogenim potencijalom bila veća i iznosila je 38%, a lekova sa niskim ulcerogenim potencijalom 26% (199).

U placebo kontrolisanoj studiji, koja je procenjivala efikasnost i toleratnost diklofenak natrijuma (75 mg/dan; 150 mg/dan; 50 mg/dan) kod bolesnika sa OA, zaključeno je da je primena diklofenak natrijuma u dozi od 75 mg/dan ima značajnije nižu incidenciju neželjenih

efekata (200). S obzirom da ovom dozom ostvaruje simptomatski efekat, uz bezbednost i toleratnost ovo je odgovarajući režim davanja kod srednjeg i dugoročnog lečenja OA. Iako se većom dozom NSAIL obezbeđuje brži, maksimalan, ali istovremeno i kratak efekat (zbog kratkog poluživota leka) u stanjima hroničnog bola prednost treba dati NSAIL leku koji ima duži poluživot, posebno kada se daje u jednoj dozi, zbog komfornosti bolesnika. Striktno pridržavanje režima uzimanja (davanje leka u više pojedinačnih doza) predstavlja poteškoću za bolesnika (201). Primena ibuprofena i diklofenak natrijuma u preporučenim dozama se pokazala jednako efikasnom (201). Analiza koja je rađena tokom 2004. godine u Beogradu je pokazala da se kod reumatoloških oboljenja najčešće koristi diklofenak (46.14%) i ibuprofen (23.24%) (132). U našem istraživanju 63.79% bolesnika je uzimalo diklofenak natrijum, a ibuprofen 36.20%. Kako je unapred već poznat njihov bezbednosni profil, kod onih koji su imali faktor rizika primenjivan je inhibitor protonske pumpe (omeprazol 20 mg, jedan put dnevno). Pre pojave lekova inhibitora protonske pumpe, češće su upotrebljavani lekovi grupe H2 blokatora. Danas se oni kod gastropatija manje koriste. U lečenju ulkusa i gastroezofagusnog refluksa inhibitori protonske pumpe su "zlatni standard". Tako je pokazano da je primena omeprazola u dozi 20 mg/dan efikasnija od ranitidina, koji se primenjuje u dozi od 150 mg, dva puta dnevno (202). Po nekim autorima esomeprazol (izomer omeprazola) u dozi od 20 mg i 40 mg dnevno lek je izbora u terapiji gastropatija izazvanih primenom NSAIL (202).

U našem istraživanju bolesnici kontrolne grupe su uzimali NSAIL (ibuprofen ili diklofenak natrijum) ukupno 2 nedelje. Nakon tog perioda, ove lekove su mogli ponovo uzimati pri pojavi ponovnih bolova kolena, u kontinuiranoj maksimalnoj primeni do 5 dana. Iz istraživanja je dobijen podatak da su bolesnici su uzimali ove lekove tokom godinu dana, prosečno na nedelju dana (7 dana) u kontinuitetu maksimalno do 5 dana, kako je i bilo određeno protokolom. Procena bezbedonosnog profila lekova nije ni bila predmet našeg istraživanja.

Bolesnicima koji su uzimali KGS, kod pojave bola kolena tokom istraživanja bila je dozvoljena upotreba tbl. acetaminofena u maksimalnoj dozi od 3g/dan. Za ovo smo se odlučili jer smo želeli da procenimo da li se primenom KGS isključuje ili smanjuje upotreba analgetika (acetaminofena).

U periodu od početka 7. do kraja 9. -tog meseca istraživanja kako je bilo određeno protokolom, bolesnici nisu uzimali KGS. U tom periodu smo očekivali češće uzimanje acetaminofena. U ovom periodu broj bolesnika koji je uzimao acetaminofen je bio sličan broju bolesnika koji su ga uzimali u prva 3. meseca (52.1%:55.8%). *Iako je doza acetaminofena*

*bila promenljiva, nije prelazila više od 2g /dan. U proseku su ga bolesnici uzimali svakih 7 dana, u kontinuetu maksimalno do 3 dana.*

U rezultatima je dobijeno da je 55.8% (n=29) bolesnika uzimalo acetaminofen u prva 3. meseca, s tim da je najveći broj bolesnika uzimao u 1. mesecu istraživanja 34.6% tj. 18 bolesnika. Potom je pokazana tendencija smanjenja upotrebe ovog analgetika, sve do kraja 6.-tog meseca. U periodu prekida uzimanja KGS (od početka 7. do kraja 9. meseca) acetaminofen je uzimalo 52.1% (24 bolesnika). Broj bolesnika je imao potrebu da uzima analgetik u periodu od 10.-12. meseca istraživanja je bio značajnije manji (svega 6 bolesnika). Kako je bilo očekivano najveći broj bolesnika je acetaminofen uzimao u 1. mesecu. Značajnije veći broj bolesnika koji je uzimao acetaminofen u početku istraživanja dovodimo u vezu sa postizanjem sporog simptomatskog efekta KGS leka. Primena KGS je bezbedan i efektivan tretman OA (203). Osnovno dejstvo KGS leka je stimulacija sinteze GaG i PG (204), koji su osnovni elementi matriksa i na taj način održava i obnavlja hrskavicu zgloba. Iako se veruje da su joni glukozamina aktivni elementi (205), postoje dokazi koji pokazuju da su efekti GS u vezi sa ostacima sumpora, jer je sumpor esencijalni nutrient za stabilizaciju matriksa hrskavice. GS podstiče apsorpciju sulfatanih jona (206) koji je indikator sinteze GaG koje sintetišu hondrociti (206,207,208). Sulfat je takođe važna komponenta PG (206,207). Pored anaboličkih ostvaruje snažni antikatbolički efekat (146,147,148). Iako simptomatski efekti KGS nastupaju nakon 2 nedelje (209) oni su značajno manji od efekata NSAIL. U većini studija je pokazano da je KGS lek ostvario potpun simptomatski efekat nakon primene od 6-8 nedelja (206,209,210).

Prema podacima našeg istraživanja veći broj bolesnika uzimao acetaminofen u periodu prekida uzimanja KGS leka i prema istim podacima ni jedan bolesnik nije uzimao acetaminofen prvih mesec dana po prekidu KGS (7. mesec istraživanja). Literaturni podaci pokazuju (168,206,210) da produžen simptomatski efekat KGS traje nekoliko nedelja, maksimalno do 2 meseca po prekidu uzimanja ovog leka. Ovo je donekle u skladu sa našim rezultatima, jer se u našem istraživanju efekat održavao mesec dana po prekidu uzimanja KGS. Ovo dovodimo u vezu sa manjim brojem popijenih tbl. acetaminofena, ali se ovakav trend nije nastavio. Kod većine bolesnika tokom u 8. meseca, posebno tokom 9. meseca istraživanja, bolovi kolena su ponovo nastupili.

U Registerovoj studiji (169) nisu objavljeni podaci u kom periodu su bolesnici najčešće uzimali analgetik ili NSAIL (diklofenak, piroksikam ili proglumetacin). Prema podacima većina bolesnika je uzimala analgetik ili NSAIL u promenljivoj i različitoj dozi. Sličnost sa rezultatima našeg istraživanja je bila što su bolesnici prosečno uzimali lekove na 6 dana. U

našem istraživanju u prva 3. meseca acetaminofen nije uzimalo 44.2% bolesnika, a u periodu od 7.-9 meseca 47.9%. Razlog za manju upotrebu acetaminofena bi mogao biti što je bolesnicima strogo objašnjeni uslovi kada mogu uzeti analgetik. Savet je bio da prvo rasterete zglob u trajanju 2 sata, a tek potom uzmu analgetik. Mi ipak ne smatramo je ovo značajno uticalo na smanjenu upotrebu acetaminofena u periodu prekida uzimaja KGS, jer su bolesnici tokom čitavog istraživanja mogli da se pridržavaju ovih saveta kod bolova kole- na. Bolesnici su verovatno manje koristili acetaminofen verovatno zbog toga što naša studija nije bila sponzorisana, pa su bolesnici nabavljali lek sami tj. o svom trošku.

### **5.1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA**

Istraživanjem je bilo obučeno 111 bolesnika (NSAIL 59 bolesnika; KGS 52 bolesni- ka). Tokom godinu dana u istraživanju se zadržalo 80 bolesnika. Veći broj izlaženja iz istraži- vanja je registrovano kod bolesnika koji su primali NSAIL, ukupno 23 bolesnika (20.72%). Razlozi su bili sledeći: pojava neželjenih događaja od strane GIT trakta (9 bolesnika); hipertenzija (1 bolesnik); nepoštovanje protokola (4 bolesnika); nezadovoljstvo tretmanom (3 bolesnika); lični razlozi (4 bolesnika); komorbiditet (1 bolesnik) i nepoznati razlog (1 bolesnik). Iz KGS grupe, ukupno je izašlo 8 bolesnika (7.21%). Razlozi su bili: neželjeni do- gađaji (ukupno 3 bolesnika:1 hipertenzija i 2 zbog GIT smetnji); finansijske nemogućnosti (3 bolesnika); nepoznati razlozi (2 bolesnika). Ukupno je izašlo 31 bolesnika (27.93%). U Pave- likin-oj studiji (7) broj bolesnika koji nije završio istraživanje je iznosio 42,7%, a u Regis- terov-oj (169) studiji 34,4%. U poređenju sa prethodnim studijama u našem istraživanju je manji broj bolesnika je izašao iz studije. Mora uzeti u obzir da su prethodne studije duže tra- jale (3 godine), ali i sa druge strane da su bile sponzorisane i njihovi bolesnici nisu morali sami nabavljati lekove. U prethodno navedenim studijama komparator KGS leku nije bio NSAIL, dok je u našem istraživanju veći prekid je registrovan upravo u ovoj grupi sa na- jvećom incidencijom neželjenih događaja od strane GIT trakta. Isključivanje bolesnika zbog neželjenih događaja je bila procena lekara koji je vodio istraživanje. Iz studije su isključeni bolesnici koji su imali gastrične smetnje (abdominalni bol+mučnina+dispepsija) i bolesnici koji su dali podatak o povišenom krvnom pritisku tokom istraživanja. Ostali bolesnici koji su dali podatke da imaju neku od smetnji GIT trakta koja je manjeg intenziteta prema proceni lekara mogli su da uzimaju lek i da ostanu u okviru istraživanja.



U prethodno napomenutim studijama (7,169) broj ozbiljnih neželjenih događaja u KGS grupi je bio 8 (7) i 21 (169). U Pavelikinoj studiji (7), 3 bolesnika su isključena zbog gastričnih smetnji (abdominalni bol, dijareja i dispespija). U Registerovoj (169) studiji nije objavljeno zbog kojih su neželjenih događaja isključeni bolesnici iz istraživanja, ali su dati podaci da je procentualna učestalost gastričnih smetnji (abdominalni bol, dijareja i dispespija) iznosila 25%. U našem istraživanju kod 3 bolesnika KGS grupe su se javili neželjeni događaji.

Prosečna starost bolesnika u KGS grupi je bila  $59.04 \pm 6.71$ , u NSAIL grupi  $61.44 \pm 5.07$ . Obe grupe su bile slične po životnom dobu bolesnika. U ranijim kohortnim studijama je pokazano da prevalencija i incidencija kliničke i radiološke OA raste sa godinama (211). Polna struktura je bila slična u obe grupe (u KGS grupi žena je bilo 88%; u NSAIL grupi žena je bilo 78%) i nije nađena statističke značana razlika među grupama ( $p > 0.05$ ). U ranijim istraživanjima je objavljeno da je OA kolena češća kod žena za razliku od muškaraca (212-215). Metanaliza, Srikanth-a i sarad. je pokazala da žene imaju značajnije veći rizik za nastanak OA uz izraženije simptome bolesti (216). Odnos OA kolena između žena i muškaraca je 4:1 (211). Razlike u prevalenciji pola nastupaju nakon 50-te godine života, koje se do tada ne zapažaju. Povećana incidencija OA kod žena se dovodi u vezu sa menopauzom i smanjenim nivoa estrogena (212). U našim rezultatima je pokazano da je prosečna vrednost BMI u obe grupe bolesnika bila slična. Kod bolesnika KGS grupe BMI je iznosio  $27.86 \pm 2.11$ , a u NSAIL grupi  $27.67 \pm 2.11$  i između grupa nije registrovana statistički značajna razlika ( $p > 0.05$ ). Kao jedan od kriterijuma uključenja bolesnika u istraživanje je bila unapred definisana vrednost BMI ( $\geq 29.9$  kg/cm<sup>2</sup>). Gojaznost je jasno definisan faktor nastanka OA kolena pre svega zbog mehaničkog uticaja na zglob. Takođe povećana telesna težina je proporcionalna progresiji i napredovanju OA kolena (217). Mi nismo uključili gojazne osobe u istraživanje kako bi isključili uticaj ovog faktora na rezultate.

Kod KGS grupe bolesnici su najčešće imali desnostranu (36,5%) i obostranu OA kolena (36,5%), dok je levostranu OA imalo 27%. Kod NSAIL grupe najzastupljenija je bila desnostrana (45,85%), dok su levostrana (27,1%) i obostrana OA bile podjednako zastupljene (27,1%).

Obe grupe se nisu značajno razlikovale u odnosu na anatomska oštećenja zglobova koje je procenjivano radiološkim nalazom kolena. Strukturalna oštećenja zglobova kolena su procenjivana pomoću K/L kategorizacije. U našem istraživanju kao jedan od kriterijuma za uključivanje bolesnika u istraživanje je bio unapred definisan stepen strukturalnog oštećenja zglobova.

Bolesnici koji su imali stepen 2. ili 3. po K/L su bili uključeni u istraživanje. Tako smo izvršili selekciju bolesnika i nismo uključili bolesnike koji nisu imali jasno definisanu OA kolena (stepen 1) i one koji su imali uznapredovali oblik bolesti (stepen 4). Osnovni razlog ne uključivanje ovih bolesnika je bio što se kod njih nije mogla precizno pratiti promena ŠZP kolena (vidi dalje u tekstu diskusije). Kod obe grupe veći broj bolesnika je imao drugi stepen po K/L skoru, kod bolesnika koji su primali KGS je iznosio 76.9%; kod NSAIL grupe 71.2% (i u jednoj i drugoj grupi više od 40 bolesnika je imalo drugi stepen), time je postignuta relativna homogenost ispitivanog uzorka. Drugi i treći stepenu po KL kategorizaciji pokazuje jasne radiološke znake postojanja OA kolena. Dugoročne studije su pokazale da se radiološka progresija OA javlja postepeno kod do 2/3 ljudi (218,219), dok stopa i stepen pogoršanja simptoma bolesti varira (220). Često se radiološke promene uočavaju kasnije tokom napredovanja OA kolena. Dosadašnja klinička praksa i istraživanja su pokazala ograničenu korelaciju između simptoma bolesti OA kolena, tj. bola i funkcije zgloba i stepena anatomskih oštećenja zgloba (221). Analiza koja je sprovedena u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti, u Novom Sadu je pokazala slabu i negativnu korelaciju bola zgloba sa ŠZP kolena ( $r=0,185$ ) (222). Ipak u velikoj kohortnoj studiji je pokazana visoka usaglašenost bola zgloba i KL skora, posebno bola sa merom ŠZP zgloba koji je dobar pokazatelj intenziteta OA (223).

Pre interpretacije WOMAC i Lekejn indeksa, moramo napomenuti da je jedna bolesnica iz NSAIL grupe nakon uključivanja, sledeći dan odustala iz ličnih razloga. Za istraživanje su uzeti njeni demografski podaci, ali nisu uzeti podaci WOMAC i Lekejn indeksa. Pre započinjanja lečenja ukupan WOMAC zbir kod bolesnika koji su primali KGS je bio  $45.05 \pm 18.42$ , za NSAIL grupu  $36.93 \pm 13.96$  i između grupa je utvrđena statistička značajna razlika ( $p > 0.05$ ). Niži ukupan WOMAC kod bolesnika koji su primali NSAIL je bio rezultat nižih vrednosti WOMAC funkcionalnog statusa bolesnika ( $25.31 \pm 10.18$ ) u poređenju sa KGS grupom (WOMAC funkcija  $31.42 \pm 13.43$ ) ( $p < 0.05$ ). Vrednosti WOMAC bola i WOMAC ukočenosti u obe grupe su bile slične, bez statističke značajne razlike ( $p > 0.05$ ). Između grupa nije postojala statistička značajna razlika u vrednostima Lekejn indeksa ( $p > 0.05$ ). Da bi izbegli uticaj ovih početnih razlika na rezultate, klinička efikasnost lekova je praćena dvostruko. Na svakoj kontroli obe grupe su upoređivane prema prosečnim vrednostima WOMAC bola, ukočenosti, funkcionalnog statusa, ukupnog WOMAC indeksa i Lekejn indeksa. Drugo, praćene su promene ovih vrednosti (smanjenja) u odnosu na vrednosti pre započinjanja lečenja. Registrovana smanjenja vrednosti su se samo odnosila na bolesnike koji su dolazili na svaku kontrolu.

Pored praćenja simptomatske efikasnosti KGS procenjivana je strukturno modifikujuća efikasnost leka. Ovo je vršeno pomoću RTG nalaza kolena (merila se ŠZP, medijalnog kopartmana TF zgloba). Kod bolesnika koji su primali KGS vrednost ŠZP na desnom kolenu je iznosila  $4.31 \pm 0.91$  i levom kolenu  $4.45 \pm 0.95$ . Kod NSAIL grupe na desnom kolenu je bila  $4.26 \pm 0.97$ , na levom  $4.33 \pm 1.20$  i između grupa nije registrovana statistička značajan razlika ( $p > 0.05$ ). Praćenje napredovanja bolesti je sprovedeno na onom kolenu koje je imalo nižu početnu vrednost ŠZP u poređenju sa suprotnim kolenom. U slučajevima gde je razlika u meri ŠZP bila  $\leq 0.15$  mm uzimane su vrednosti na oba kolena. U poređenju sa longitudinalnim studijama (7,169) u našem istraživanju bolesnici KGS grupe su imali nešto više vrednosti ŠZP zgloba kolena.

## 5.2. KLINIČKA EFIKASNOST KGS NAKON 1. I 3. MESECA

*Na 1.-oj kontroli (nakon mesec dana) kod svih bolesnika je registrovano poboljšanje simptoma bolesti (WOMAC bol, WOMAC ukočenost, WOMAC funkcionalni status, ukupnog WOMAC skora i Lekejn indeksa) ali je bilo statistički značajnije kod bolesnika koji su uzimali NSAIL ( $p < 0.01$ ) u poređenju sa KGS grupom.* Iako je u prethodnim studijama (11,193) pokazana podjednaka efikasnost KGS i NSAIL pri primeni od mesec dana, mi nismo došli do ovakvih rezultata. Ovu diskrepanciju objašnjavamo razlikom u dizajnu istraživanja i posmatranim parametrima praćenja bolesti. U studiji Müller-Fassbender i saradnika (11) je bilo uključeno ukupno 200 bolesnika sa OA kolena i procenjivani su efekti primene GS 1.5 g i ibuprofena 1.2 g. Glavni parametar praćenja intenziteta bolesti je bio Lekejn indeks, odnosno promena indeksa za najmanje 2 jedinice ukoliko je bolesnik na početku istraživanja imao vrednost indeksa  $> 12$ , iliza najmanje jedinicu kod početnih vrednosti indeksa  $< 12$ . U ovoj studiji je pokazana podjednaka efikasnost oba leka. U našem istraživanju Lekejn indeks se pratio promenom prosečnih vrednosti indeksa na početku i nakon mesec dana, kao i na svim daljim kontrolnim pregledima. U pomenutoj studiji (11) su bili uključeni svi bolesnici bez obzira na težinu bolesti. Mi smo u našem istraživanju selektovali bolesnike (uključeni su bolesnici sa vrednošću Lekejn indeksa od 5-13), odnosno oni koji su imali srednji i srednje jak intenzitet bolesti. Smatramo naš dizajn preciznijim, jer smo isključili bolesnike koji su imali vrednost indeksa  $> 13$ , čime smo obezbedili validno i precizno RTG snimanje kolena (vidi dalje u diskusiji). Bolesnici sa vrednostima indeksa  $> 13$  imaju teži stepen OA kolena i veću mogućnost deformiteta zgloba (fleksiona kontraktura npr.) kojom se ne može obezbediti

potpuna opruženost kolena pri RTG snimanju. U pomenutoj studiji primena ibuprofena je dovela do većeg broja neželjenih efekata (35%) u odnosu na GS (6 %) i pojave ozbiljnih neželjenih efekata (7% : 1%). Studija (193) koja je uključila 178 Kineza pokazala je podjednaku simptomatsku efikasnost KGS leka i ibuprofena i bolju toleranciju KGS. Navedena studija se razlikovala od naše po parametrima praćenja bolesti. U studiji (193) je intenzitet bolesti procenjivan na osnovu kliničkog nalaza bolesnika. EMEA (*European Medicines Agency*, 2010) (224) je dala jasne smernice za praćenja kliničke efikasnosti lekova koje smo mi koristili u našem istraživanju. Rezultati ove studije (193) su bili isti sa prethodnom i u odnosu na toleratnost lekova. Uočena je bolja toleratnost GS u odnosu na ibuprofen (6%:16%). Ni u jednoj grupi nije zabeleženo odustajanje bolesnika iz istraživanja zbog ozbiljnih neželjenih efekata (193).

*U našem istraživanju nakon 3. meseca primena KGS leka je dovela do smanjenja WOMAC bola ( $Z = -5.51, p < 0.01$ ). Za isti period nastupilo je smanjenje bola kod bolesnika koji su uzimali NSAIL ( $Z = -5.41, p < 0.01$ ) i između grupa nije pronađena statistički značajna razlika WOMAC bola ( $U = 1160, p > 0.05$ ). Kod bolesnika koji su uzimali KGS lek je došlo do smanjenja ukočenosti zgloba ( $Z = -3.92, p < 0.01$ ) i poboljšanja funkcionalnog statusa bolesnika ( $Z = -4.79, p < 0.01$ ). Kod bolesnika koji su uzimali lek grupe NSAIL, takođe je registrovano smanjenje ukočenosti ( $Z = -3.59, p < 0.01$ ) i poboljšanje funkcionalnog statusa ( $Z = -5.47, p < 0.01$ ). Pri poređenju među grupama, kao i kod skale za bol nije ustanovljena statistički značajna razlika za ukočenost, ali jeste za poboljšanje funkcionalnog statusa ( $U = 1003, p < 0.05$ ). Bolesnici koji su primali NSAIL su imali nižu vrednost WOMAC funkcije. Ovu diskrepanciju, možemo objasniti razlikom početnih vrednosti WOMAC funkcije. Naime, pre započinjanja lečenja NSAIL grupa je imala niže vrednosti ovog parametra u poređenju sa KGS grupom (25.31 prema 31.42). Iako je registrovana statistički značajna razlika WOMAC funkcionalnog statusa, kod obe grupe bolesnika su dobijena ista prosečna smanjenja ovog parametra i ukupnog WOMAC skora bez statistički značajne razlike (KGS grupa -5,29; NSAIL grupa -6,03) ( $p > 0.05$ ).*

Ostvarivanje simptomatskog efekta KGS pri kratkoročnoj primeni se objašnjava time što inhibiše aktivnost superoksidnih radikala (136) i sintezu inducibilnog NO (149) što je pokazano studijama koje su trajale 3. meseca (11,12,167). Analgetski efekat KGS je pokazan u studiji Vaz-a(192) u kojoj je upoređivan sa ibuprofenom (1.8 g/dan). Kod bolesnika koji su uzimali KGS lek je zabeleženo minimalno nepodnošenje leka, kod svega 2 bolesnika (192). Prethodne studije su pokazale da je KGS bezbedniji od NSAIL u pogledu gastričnih smetnji

(11,12,167). U našem istraživanju u prva 3. meseca kod bolesnika KGS grupe nisu registrovane smetnje od strane GIT. Gastrične smetnje (abdominalni bol+ mučnina + dispepsija) su registrovane kod 2 bolesnika u periodu od 3.do 6. meseca istraživanju zbog kojih su bolesnici bili isključeni iz istraživanja. Zabeleženi su samo pojedinačni slučajevi povremenog osećaja nadutosti i blage mučnine, ali bolesnici nisu želeli da obustave terapiju i nismo zabeležili druge neželjeni efekt kod primene KGS. U najnovijem članku Rovati i sar. (225) u kojem se obuhvaćene prethodne kliničke studije koje su procenjivale efekte lečenja i bezbednost primene KGS je objavljeno da je učestalost neželjenih efekata KGS jednaka sa primenom placeba i da je znatno manja nego primena NSAIL.

Iako je u našem istraživanju NSAIL primenjivan u dužem vremenu (12 meseci) nismo registrovali ozbiljne neželjene događaje od strane GIT (ulceracija, perforacija, krvarenje). U prva 3. meseca samo jedan bolesnik je isključen zbog pojave abdominalnog bola+ mučnina+ dispepsija. Manju incidenciju ozbiljnih neželjenih efekata objašnjavamo povremenim, a ne kontinuiranim uzimanjem i primenom inhibitora protonske pumpe (omeprazola) kod onih koji su imali faktor rizika za gastrične smetnje.

*Nakon 3. meseca vrednosti Lekejn indeksa su bile slične u obe grupe, bez statističke značajne razlike među grupama ( $p > 0.05$ ). Takođe kod obe grupe je došlo do značajnijeg smanjenja indeksa bez statističke značajne razlike (KGS grupa -3.79; NSAIL grupa -5.09) ( $p > 0.01$ ).*

Smanjenje Lekejn indeksa kod primene KGS leka (1.5 g/dan) je pokazano u placebo-kontrolisanoj studiji (n=319) koja je trajala 12 nedelja u kojoj su upoređivani efekti sa NSAIL (piroksikam 20 mg/dan) (12). Smanjenje Lekejn indeksa kod KGS je iznosilo 4,8; za piroksikam 2,9 i 0,9 za placebo grupu ( $p < 0.001$ ). U našem istraživanju smanjenje indeksa kod KGS grupe je bilo 2.35; NSAIL 2.09, bez statistički značajne razlike među grupama ( $p > 0.5$ ). U poređenju sa prethodnom studijom mi smo zabeležili manja prosečna smanjenja indeksa u KGS grupi. U skladu sa prethodnim podacima i ova studija (12) je pokazala dobru bezbednost KGS (14,8% neželjenih efekata); dok je za placebo bila 23% i za piroksikam čak 40,9%. Broj neželjenih efekata u našem istraživanju u prva 3 meseca kod NSAIL je bio manji. U poređenju sa prethodnom studijom značajno manju učestalost gastričnih smetnji objašnjavamo time što su naši bolesnici uzimali ibuprofen i diklofenak natrijum koji spadaju u lekove niskog ulcerogenog potencijala za razliku od piroksikama koji ima visok ulcerogeni potencijal (197), kao i primenom gastroprtektivnog leka (omeparazola) kod bolenika sa faktorom rizika. Ono što je značajno istaći da je ova studija pokazala prolongiranu simptomatsku efikasnost KGS leka za razliku od piroksikama (12).

Kao što smo i prethodno spomenuli procena simptomatske efikasnosti nekog terapijskog sredstva ili intervencije kod bolesnika sa OA kolena se vrši pomoću dva validirana za bolest specifična upitnika, koja su gotovo nezaobilazni deo svake kliničke studije (136) i mogu biti upotrebljivi u rutinskoj lekarskoj praksi. Ipak, u ranijim studijama procena simptomatskih efekata lekova je sprovedena pomoću kliničkog nalaza bolenika (168). U studiji (168) koja je trajala mesec dana i koja je uključila 80 bolesnika sa OA kolena primenom KGS (1.5g) je pokazano brže i značajnije (dvostruko veće) smanjenje bola i poboljšanje kliničkog nalaza (bol, ukočenost i otok zgloba, aktivna i pasivna pokretljivost zgloba) u odnosu na primenu placeba. Za razliku od ostalih studija, autori ove studije su koristili elektronsku mikroskopiju za evaluaciju površine artikularne hrskavice. Mikroskopski je pregledana hrskavica zdrave osobe, hrskavice 2 bolesnika koji su bili na placebo i hrskavice 2 bolesnika koji su uzimali GS. Autori ove studije su dokazali da je primena GS pomogla obnavljanju oštećene hrskavice (168).

Primena GS u parenteralnom ili intrartikularnom obliku (davan u razmaku od nedelju dana) se pokazala jednako efiksanom kao i peroralna primena, uz održavanje prolongiranog simptomatskog efekata, nakon prekida tretmana. Autori ovih studija su sugerisali da bi primena GS trebala biti osnovna u tretmanu primarne i sekundarne OA, upravo zbog dejstva na funkcionalni oporavak zgloba (209, 226).

Cohranov izveštaj iz 2005. godine (170) koji je obuhvatio 25 kliničkih randomiziranih studija koje su procenjivale efekte GS u lečenju OA je izneo zaključak da je najefikasnija primena GS u kristalnom obliku koji se daje u ukupnoj pojedinačnoj dnevnoj dozi od 1.5 g za u poređenju sa ostalim oblicima GS. Upravo tako smo mi primenjivali KGS lek.

Značajniji analgetski i antiinflamatorni efekat GS je pokazan u studiji u kojoj je davan (3. meseca) zajedno sa metilsulfometanom (methylsulfonylmethan-MSM) (227). Metilsulfometan je dijetetski proizvod koji se široko koristi u Americi. Iako za njega postoje izvesni dokazi da bi mogao imati potencijalni hondroprotektivni efekat na hrskavicu zgloba, ovo još uvek nije potpuno dokazano jer nisu otkriveni svi mehanizmi dejstva za razliku od GS. Skorašnja placebo-kontrolisana studija je potvrdila kliničku efikasnost GS kod OA kolena (228) u kojoj je davan kao monoterapija.

Studije koje su procenjivale efikasnost glukozamina koji se davao u drugim oblicima (solima) nisu potvrdile simptomatsku efikasnost ovih preparata (229-233).

Iako je dvomesečna primena glukozamina u obliku hloridne soli (1.5mg/dan) pokazala pozitivniji trend smanjenja bola kod bolesnika sa OA, to nije bilo statistički značajno, niti je

zabeležena razlika terapijskih efekata pri upotrebi acetamonofena u prve IV nedelje između ovih grupa (230).

U studiji koja je trajala 12 nedelja i koja je uključila ukupno 205 bolesnika sa OA kolena nije pokazano poboljšanje simptoma bola, niti poboljšanje kliničkog nalaza i simptoma ukočenosti kod bolesnika sa OA koji su uzimali GS (1.5 g/dan). Osnovni parametar praćenja efikasnosti GS bila je WOMAC skala bola, dok su ostali parametri bili WOMAC ukočenost, klinički nalaz bolesnika i upotreba analgetika (232). Ovakvi rezultati nisu nađeni u placebo- kontrolisanoj studiji koja je trajala 2 meseca, u kojoj je GS davan u pojedinačnoj dozi od 500 mg (3x1). Parametar praćenja efikasnosti leka je bila procena intenziteta bola (mereno VAS skalom) nakon 1. -og i 2.-og meseca (233).

Diskrepanciju između dobijenih pozitivnih i negativnih rezultata efekata KGS bi se mogla objasniti time što je glukozamin davan u različitim oblicima (npr. hloridna so) i u različitim stadijumima bolesti OA (blagi, srednji ili teških oblici OA). Takođe, razlikama u metodologiji istraživanja i parametrima praćenja bolesti (VAS skala, WOMAC upitnik, Lekejn indeks, ili klinički nalaz bolesnika). Neostvarivanje kliničke efikasnosti većine preparata glukozamina moglo bi biti posledica postajanja manjih nečistoća koje pokazuju izvesnu biološku aktivnost. Za razliku od njih KGS je farmakološki preparat koji je u Evropi registrovan kao lek. Kod preparata koji su registrovani kao lekovi nisu dozvoljene promene u njihovom sastavu, za razliku od dodataka ishrani koji obično variraju u sadržaju i čistoći, te mogu pokazati različitu efikasnost i bezbednost (165,166). Analizom GS i HS, koja je sprovedena na Univerzitetu Maryland u Americi utvrđene su razlike u sastavu ovih preparata u odnosu na ono što je napisano na samom pakovanju (165). To je pokazala i druga analiza kojom su obuhvaćeni preparati GS (166). Očigledno je da kad je preparat terapijsko sredstvo njegov sastav mora biti u skladu sa sastavom koji je opisan na pakovanju.

Druga isto tako važna činjenica je razlika bioekvivalencije GS u poređenju sa ostalim solima glukozamina (na primer GHCl) što utiče na postizanje simptomatskog efekta. Farmakinetičke studije su pokazale (163) da davanje KGS u različitim dnevnim dozama (750 mg; 1500 mg; 3000 mg) dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi nakon 3-4 sata od njegovog uzimanja, u koncentraciji koja je slična koncentraciji u sinoviji zgloba, a za koju je dokazano da ispoljava farmakološku aktivnost (164). Upravo postizanje nižih koncentracija glukozamina u plazmi bi moglo objasniti negativne terapijske efekte GhCl (156,157,164) Treće je činjenica da prisutni sulfatni joni olakšavaju produkciju komponenti PG, koje se sintetišu biohemijskim posredstvom heksozamina, a takođe doprinose i inhibiciji enzima koji razgrađuje hrskavicu (145).

### 5.3. KLINIČKA EFIKASNOST KGS NAKON 6. MESECA

*U našem istraživanju nakon 6. meseca KGS je doveo do smanjenja bola (-5.25,  $p < 0.01$ ), smanjenja ukočenosti (-4.47,  $p < 0.01$ ), poboljšanja funkcionalnog statusa bolesnika (-5.57,  $p < 0.01$ ) i smanjenja ukupnog WOMAC zbiru (-5.84,  $p < 0.01$ ). Takođe, kod bolesnika koji su uzimali NSAIL je nastupilo smanjenje bola (-4.52,  $p < 0.01$ ) i ukočenosti zglobova (-4.10,  $p < 0.01$ ) uz poboljšanje funkcionalnog statusa bolesnika (-5.04,  $p < 0.01$ ), kao i smanjenje ukupnog WOMAC zbiru (-5.04,  $p < 0.01$ ). Iako nije utvrđena statistička značajna razlika među grupama za WOMAC bol, ukočenost i funkciju zglobova ( $p > 0.05$ ) KGS je doveo do statistički značajnijeg smanjenja bola ( $U=722$ ,  $p < 0.01$ ); poboljšanja funkcije ( $U=749$ ,  $p < 0.01$ ) i smanjenja ukupnog WOMAC zbiru ( $U=699$ ,  $p < 0.01$ ) u odnosu na NSAIL. Statistički značajna razlika među grupama je registrovana za Lekejn indeks. Nakon 6. meseci bolesnici KGS grupe su imali manji index ( $U=769$ ,  $p < 0.05$ ) i statistički značajnije smanjenje ovog indeksa ( $U=541$ ,  $p < 0.01$ ).*

Ovakve rezultate bi mogli interpretirati na sledeći način. U literaturnim podacima je pokazano da se primenom NSAIL postiže jedanako smanjenje bola kao i analgetika. Tako je studija Bradley i sarad. je pokazala podjednaku efikasnost primene acetaminofena (4000 mg/dan) i ibuprofena koji je davan u različitim dozama (1200 mg/dan i 2400 mg/dan) kod hroničnog bola kolena (234). Podjednake analgetske efekte je imao naproksen koji je prepisivan u uobičajenim dozama u poređenju sa preporučenim dozama acetaminofena (235) kod OA. Ni jedan od ovih lekova nije uticao na usporavanje progresije OA. Ipak novija istraživanja prednost su dala NSAIL u odnosu na primenu acetaminofena (236). U velikoj studiji koja je obuhvatila 1799 bolesnika sa OA, fibromijalgijom i reumatoidnim artritism većina ispitanika (preko 60%) se opredelila za lečenje sa NSAIL u poređenju sa acetaminofenom, zbog uočenog boljeg kliničkog efekta (236). U Lee-ovoj i Zhangova metaanalizi je pokazana prednost primene NSAIL (237,238).

NSAIL lekovi se često koriste za lečenje OA kolena koja je među najčešćim bolestima savremenog društva. Ova široka upotreba NSAIL je dovela do toga, da ih npr. u V. Britaniji koristi polovina bolesnika sa OA (procene su da ima oko 8 miliona bolesnika) što značajno doprinosi većoj incidenciji smrtnih ishoda upravo zbog neželjenih događaja (preko 200000/godišnje) (239,240). Visoka incidencija kardiovaskularnih infarkata i gastričnih smetnji bolesnika koji uzimaju NSAIL, doprinela je da se u poslednje vreme diskutuje o



bezbedonosnom profilu ovih lekova. U prvo vreme se mislilo da će nova generacija NSAIL lekova, celekosiba smanjiti učestalost neželjenih događaja u poređenju sa konvencionalnim NSAIL lekovima. Studija (241) koja je uključila oko 5000 bolesnika je pokazala da etoricoxib (60mg/dan ili 90mg/dan) ima manji rizik za nastanak ulceracija, perforacija i krvarenja gastrointestinalnog trakta (rizik manji za oko 50%) u poređenju sa ibuprofenom (2400 mg/dan); diklofenakom (150mg/dan) i naproksenom (1000mg/dan). Međutim populaciona studija koja je uključila preko 10.000 bolesnika sa OA, je pokazala da primena rofexosiba i celekosiba dovodi do većeg rizika kardiovaskularnih neželjenih događaja (infarkt miokarda) u poređenju sa konvencionalnim NSAIL (242). MEDAL program koji je procenjivao incidenciju trombotičkih KV događaja je pokazao (243) da se dužom upotrebom celekosiba poveća kumulativna incidenca infarkta miokarda i moždanog udara i da je ona jednaka kao i primena diklofenaka (150mg/dan). Ove kontraverze o bezbednosti NSAIL ostavljaju jednu prazninu u lečenju OA, odnosno otvaraju brojna pitanja koja se odnose odabir adekvatnog leka kao i dužinu uzimanja NSAIL. Deo lekara se ponovo vratio prepisivanju konvencionalnih NSAIL uz istovremenu primenu PPI. Ostaje pitanje, da li je uvek neophodno primeniti NSAIL lek kod OA. S jedne strane, prema najnovijim smernicama lečenja OA (EULAR, OARSI) NSAIL se preporučuje tek ako lečenje sa acetaminofenom ne pokaže svoje efekte (9,10). S druge strane najnoviji vodič (244) savetuje kao 1. liniju lečenja primenu nefarmakoloških procedura (kineziterapija, gubitak telesne težine). NICE vodič za lečenje OA (245) je umanjio i ograničio značaj farmakološke terapije davanjem preporuke da farmakološka terapija kod OA treba biti ograničena na kratkoročnu primenu u cilju smanjenja bola i ukočenosti, kao i da se ovom terapijom ne može uticati na napredovanje bolesti. Tumačenje bi moglo biti da NSAIL ne bi trebali uvek imati mesto u lečenju OA, posebno u slučajevima blagih i srednjih oblika bolesti i da ih treba primenjivati strogo dozirano. Prema EULAR-ovim preporukama lečenja OA (10,82) primena NSAIL je opravdana, jer daje terapijski odgovor koji je ocenjen kao "dobar" ili "bolji". Međutim ovo konstatacija se zasniva samo na 5 kliničkih studija koje su procenjivale terapijski odgovor kod NSAIL. Kad su se uključile i druge studije (preko 20) ovaj odgovor je bio značajnije manji. Zapravo najveći problem je njihovo dugo i često nepotrebno uzimanje, jer se dužom upotrebom ne poboljšava terapijski odgovor, čak sta više odgovor može biti i manji uz sada nedovoljno dokaza koji podržavaju lečenje primenom NSAIL u vremenu dužem od 3. meseca. Upravo to smo mi dobili u našem istraživanju. Postizanje značajnijeg poboljšanja simptoma bolesti primenom NSAIL nakon mesec dana ( $p < 0.01$ ), održavanje terapijskog odgovora nakon 3. meseca bez razlika u odnosu na KGS grupu. Ipak, nakon 6. tog meseca primena KGS je dovela do progresivnijeg i snažnijeg smanjenja simp-

toma bolesti u poređenju sa NSAIL (WOMAC bol 5.29 na prema 2.78; WOMAC funkcionalni status bolesnika 15.62 na prema 8.72; ukupan WOMAC skor 23.23 na prema 13.29 i Lekejn indeks 5.16 na prema 2.41).

Primena NSAIL je dovela do jednakog terapijskog odgovora kod bolesnika nakon 3. i 6. meseca za WOMAC bol. Takođe, zabeleženo je minimalno poboljšanje za WOMAC funkcionalni status bolesnika, ukupni WOMAC skor i Lekejn indeks, ali ovo poboljšanje nije bilo statistički značajno. Ove rezultate tumačimo propisanim režimom davanja, jer su bolesnici NSAIL uzimali povremeno. Za ovakav režim davanja smo se odlučili radi bezbednosti bolesnika, odnosno da bi smanjili pojavu neželjenih događaja. Zbog toga nije zabeležen ni jedan ozbiljan neželjeni događaj od strane GIT trakta (ulceracija, perforacija, krvarenje) ili KV sistema ( infarkt miokarda). Iako je bolesnicima bilo strogo napomenuto kada da uzmu NSAIL i koliko dugo, najveći broj bolesnika je dao podatak da je prosečno uzimanje bilo na nedelju dana, u kontinuitetu maksimalno do 5 dana. Postavljenje ovakvog protokola, koji do sada ni jedna studija nije radila, bilo je s namerom, jer smo želeli da dobijemo podatak koliko često bolesnici imaju potrebu da uzimaju NSAIL i da li ovakva kontinuiranost, ali ne i konstatnost primene može poboljšati simptome bolesti i održavati efekte lečenja. Smatramo važnim podatkom da je NSAIL grupa imala inicijalno značajnije poboljšanje simptoma bolesti (nakon mesec dana, 1. kontrola). Takođe, kod NSAIL grupe bolesnika se održao terapijski odgovor i nakon 3.-ćeg meseca.

Nažalost, efekte primene GS i NSAIL nakon šestomesečne primene ne možemo porediti sa drugim studijama, jer takvih studija nije bio. Kao što smo ranije i analizirali u diskusiji, efikasnost KGS u odnosu na NSAIL do sada je procenjivana u kratkoročnim studijama (11,12,193). U dugoročnim studijama u kojima je komparator bio placebo izneti su podaci efikasnosti KGS za period od godinu i 3 godine (7,169,246).

U šestomesečnoj, GUIDE studiji (13) procenjivan je analgetski efekat KGS 1.5g (DONA) u odnosu na acetaminofen (3g/dan). U ovoj studiji bolesnicima je bila dozvoljena upotreba ibuprofena za smanjivanje bolova. Glavni parametar praćenja je bio Lekejn indeks, a sporedni WOMAC OA indeks. Rezultati su pokazali smanjenje Lekejn indeksa za sve tri grupe, ali je samo signifikatna bila za KGS grupu ( $p=0.01$ ) i nije imala značajnost za acetaminofen ( $p=0,26$ ). Naši rezultati pokazuju statistički značajno smanjenje indeksa kod bolesnika KGS grupe ( $U=592$ ,  $p<0.01$ ) u odnosu na NSAIL grupu. U GUIDE studiji, primena KGS je dovodila do značajnijeg smanjenja vrednosti ukupnog WOMAC skora u odnosu na placebo. Poboljšanje ukupnog WOMAC zbira nije zabeleženo kod primene acetaminofena. Mi smo u našem istraživanju zabeležili poboljšanje ukupnog WOMAC zbira kod bolesnika

KGS grupe ( $U=699$ ,  $p<0.01$ ). GUIDE studija je pokazala pozitiviji trend delovanja KGS ( $P=0.014$ ) u WOMAC skali bola. Ovo je u saglasnosti sa našim rezultatima. Nakon 6. meseci značajnije smanjenje bola je bilo kod KGS grupe ( $U=722$ ,  $p<0.01$ ). Iako su posmatrani različiti komparatori u obe studije su pokazani slični rezultati. Povezanost ovih studija je činjenica da je praćenje KGS leka bilo prevashodno u odnosu postizanje analgetskih efekata do 6. meseci. Primenom ibuprofena (1200-1600 mg/dan) se ostvaruje prvenstveno analgetski efekat (247). Takođe, primenom diklofenak natrijum-a (75 mg/dan) se ostvaruje analgetski efekat koji je sporiji, zbog dužeg vremena za postizanja maksimalne koncentracije u plazmi, ali uz bolju komplijansu i bolje podnošenje od strane gastrointestinalnog trakta pri dužem uzimanju (248).

Ipak, u literaturi pronalazimo negativne efekte GS (230). Bolesnici nisu upotrebljavali lek već preparat, GS (500 mg) koji je proizveden od farmakološke kompanije *VitaHealth*, Kanada. Preparat se davao u različitim režimu u poređenju sa našim istraživanjem. Iako je ukupna dnevna doza je bila 1.5 g, davan je u pojedinačnoj dozi od 500mg, 3x dnevno. Cohranov izveštaj je dao jasne smernice vezane za razlike preparata i leka (227). Razlika ove studije je bila i u tome što je uključila bolesnike koji su već prethodno uzimali GS (prosečno oko 1.5 godinu). Mi u našem istraživanju nismo imali bolesnike koji su prethodno uzimali KGS. Kriterijum uključenja u studiju (230) je bio registrovano prethodno poboljšanje simptoma bolesti. Naime, kod bolesnika koji su prethodno uzimali GS morao je biti ispunjen kriterijum koji se odnosio na prethodno smanjenje bola. Glavni parametar praćenja je bio odnos pogoršanja bolesti između dve grupe (GS i placebo grupa) koji je registrovan na redovnim kontrolama i van redovnih kontrola. Bio je definisan percepcijom pacijenta o pogoršanju simptoma (promenom intenziteta bola pri hodanju za najmanje 20 mm) i lekarevom procenom intenziteta bolesti (stepenovano 1-5). Rezultati ove studije su pokazali da je pogoršanje smetnji bilo jednako u obe grupe. Mi u našem istraživanju nismo imali ovakav dizajn studije. U ovoj studiji radiološki nalaz kolena je odgovarao stepenu 3 ili 4, koji je bio zastupljen čak kod 1/3 bolesnika, što znači da su bolesnici u ovoj studiji imali izraženija anatomska oštećenja zglobova u poređenju sa našim. Većina naših bolesnika je imala drugi stepen po K/L skoru. Prethodne studija pokazala efikasnost GS kod srednjih radioloških oblika, merene po K/L skoru (7,13,169). Iz rezultata pomenute studije (230) se nije moglo tačno utvrditi koji je bio inicijalni period za ostvarenje simptomatskog efekata GS, s obzirom da su ovi bolesnici već unapred, pre započinjanja studije imali verifikovano poboljšanje simptoma bolesti. S toga bi se moglo činiti opravdanim da značajnijeg poboljšanja simptoma bolesti tokom nastavka primene GS nije ni bilo, tj. da su oni već unapred ostvarili poboljšanje. Da li zaista GS

pokazuje pozitivan trend u poboljšanju simptoma bolesti i nakon uzimanja preko godinu dana i dalje ostaje nejasno. U 2 longitudinalne studije (7,169) trajanja preko 3 godine nisu izneti podaci koji su se odnosili na simptomatske efekte KGS između prve i druge ili treće godine, iako je rađena komparacija strukturalnih efekata u ovom periodu.

#### 5.4. KLINIČKA EFIKASNOST KGS NAKON 12. MESECA

*Nakon godinu dana kod bolesnika KGS grupe je došlo do poboljšanja simptoma bolesti odnosno smanjenja bola ( $Z=-5.39$ ,  $p<0.01$ ) i ukočenosti zgloba ( $Z=-4.56$ ,  $p<0.01$ ), poboljšanja funkcionalnog statusa bolesnika ( $Z=-5.65$ ,  $p<0.01$ ) i ukupnog WOMAC zbira ( $Z=-5.71$ ,  $p<0.01$ ). Takođe na kraju istraživanja i kod bolesnika koji su uzimali NSAIL je registrovano smanjenje bola ( $Z=-3.67$ ,  $p<0.01$ ) i ukočenosti zgloba ( $Z=-4.04$ ,  $p<0.01$ ), uz poboljšanje funkcionalnog statusa bolesnika ( $Z=-3.98$ ,  $p<0.01$ ) i ukupnog WOMAC zbira ( $Z=-4.35$ ,  $p<0.01$ ) u odnosu na početne vrednosti.*

*Nakon godinu dana obe grupe bolesnikasu imale niže vrednosti Lekejn indeksa (KGS:  $-5.29$ ,  $p<0.01$ ; NSAIL:  $-4.72$ ,  $p<0.01$ ). Pri poređenju među grupama, kod bolesnika KGS grupe je nastupilo statistički značajnije smanjenje bola ( $U=430$ ,  $p<0.01$ ), poboljšanja funkcionalnog stusa bolesnika ( $U=267,500$ ,  $p<0.01$ ) i ukupnog WOMAC zbira ( $U=301$ ,  $p<0.01$ ) u poređenju sa NSAIL grupom. Nije bilo statistički značajne razlike WOMAC ukočenosti ( $p>0.05$ ). Kod KGS grupe je zabeleženo statistički značajnije smanjenje Lekejn indeksa za razliku od NSAIL grupe ( $U=652.5$ ,  $p<0.05$ ). Naši rezultati pokazuju značajnije smanjenje intenziteta bolesti kod primene KGS leka za razliku od NSAIL. Iako je smanjenje intenziteta bolesti registrovano kod NSAIL bilo je značajnije kod bolesnika KGS grupe. U NSAIL grupi je samo održavan efekat lečenja koji je inicijalno postignut. Dugoročni simptomatski efekat KGS se može objasniti dejstvom leka na metabolizam hrskavice zgloba, koji prvenstveno uključuje stimulaciju anaboličke aktivnosti, kao što je sinteza PG (144) i depresiju kataboličke aktivnosti, odnosno inhibiciju MMP (146,249).*

GAIT je jedina dugoročna studija koja je poredila efikasnost glukozamina u obliku hloridnih soli (GhCl) sa NSAIL (celekosib, 200 mg/dan) (152). U studiji su bolesnici bili podeljeni u V grupa ( I- placebo; II- GhCl; III- HS ; IV- GhCl+HS i Vgrupa:celekosib). Efekti GhCL su praćeni tokom 24 meseca. Efikasnost lekova je procenjivana pomoću WOM-AC bola (smanjenje WOMAC bola za najmanje 20 mm u odnosu na početnu vrednost). U ovoj studiji je pokazan značajan odgovor kod placebo grupe: čak 60% bolesnika je imalo smanjenje bola za najmanje 20 mm. Primena GhCL i HS u vidu monoterapije ili kombiovine

terapije nije dovela do značajnijeg smanjenja bola, u odnosu na placebo grupu. Dobijanje negativnih rezultata bi mogli objasniti prvenstveno time što je studija pratila efikasnost glukozamin u obliku hloridne soli. Naime GhCL nije lek, već dijetetsko sredstvo. S druge strane režim davanja GhCL je bio u pojedinačnim dozama (156,157,163,164) iako je ukupna doza odgovarala trenutno preporučenim dozama oba preparata.

Druga negativna studija u kojoj nije pokazan benefit GS bila je studija Huges i saradnika (231). Preparat GS je bio proizvod farmakološke kompanije, iz V. Britanije. Osnovni parametar praćenja je bila skala bola-VAS, a sporedni su bili: WOMAC OA indeks, McGill upitnik i klinički nalaz bolesnika. U ovoj studiji većina bolesnika (oko 60%) je imala teške radiološke oblike OA (po K/L skor 3. ili 4.). U rezultatima studije je objavljeno da primena GS nije dovela do značajnijeg smanjenja bola nakon 24 meseca, niti je registrovano značajnije poboljšanje kliničkog nalaza bolesnika. Takođe nije registrovana veća razlika u upotrebi analgetika i NSAIL među grupama.

U studijama (7,169) koje su trajale 3 godine, glavni parametar praćenja je bila hondroprotektivna efikasnost KGS, a sporedni klinička efikasnost leka. U Pavelikovoj studiji (7) je pokazano smanjenje intenziteta bola i poboljšanje funkcije kod svih bolesnika koji su završili tretman (smanjenje Lekejn i WOMAC indeksa). Bolesnici koji su uzimali KGS (DONA) su imali značajnije smanjenja indeksa u odnosu na placebo grupu (od 20% do 25%). Mi smo u našem istraživanju registrovali značajnije smanjenje bola i poboljšanje funkcije kod bolesnika KGS grupe (merenje pomoću WOMAC i Lekejn indeksa) u poređenju sa NSAIL grupom. Druga studija (169) je iznela slične podatke. U ovoj studiji polovina bolesnika u obe grupe (40-60%) je uzimala analgetike ili NSAIL lekove za smanjenje bolova. Kao i u prethodnoj i ovoj studiji osnovni parametar praćenja je bila procena strukturalnog dejstva leka. U našem istraživanju je isto procenjivana strukturalna efikasnost KGS. Procena je vršena pomoću radiografskog nalaza kolena, na osnovu promene ŠZP, TF zgloba medijalnog kopartmana na bolnom kolenu. Promena ŠZP je služila kao indirektni pokazatelj praćenja napredovanja bolesti. Prema literaturnim podacima (78) mere ŠZP ili osteofita koja su uzeta pre započinjanja lečenja i najmanje nakon godinu dana su se pokazala kao najefikasniji metod za procenu strukturalnih efekata nekog od leka (78). Iako je u našoj studiji kompletno istraživanje završilo 80 naših bolesnika, broj upoređivanih kolena je iznosio 84 kolena. Ovaj veći broj je pojavio zbog toga što su kod 4 bolesnika uzimane vrednosti ŠZP oba kolena. Obe vrednosti smo uzemali jer je ustanovljena mala razlika u merama ŠZP između dva suprotna kolena (razlika u ŠZP zgloba je bila  $\leq 0.15$  mm). Za uključenje u istraživanje bilo je neophodno da bolesnik ima stepen 2 ili 3 po KL skor. Ovaj kriterijum je uzet kao validan, jer su to

sadašnje preporuke (130). Za praćenje strukturalne efiksanosti leka potrebno je koristiti radiološki nalaz kolena koji pokazuje jasne znake postojanja OA, a stepen 2. ili 3. po KL skoru pokazuje jasnu radiološku dijagnozu OA. Kod ova dva stepena mera ŠZP kolena je dovoljna za praćenje napredovanja bolesti. Prema datim preporukama praćenje strukturne efikasnosti uključuje merenja koja se vrše na TF zglobu u medijalnom kompartmanu (130) uz standardizovanu tehniku. U našem istraživanju je bio jasno definisan radio-anatomski položaj zgloba kolena (svi bolesnici su zauzimali stojeći položaj sa opruženim kolenom i jednakim opterećenjem na obe noge). Snop X zraka je bio usmeren centralno na visinu tibijalnog ispučenja, prema važećim preporukama (84). Nove studije su predložile da RTG snimanje kolena treba sprovoditi u semiflektiranom položaju kolena koji daje precizniji uvid u ŠZP i koji obezbeđuje manju bol zgloba koja se može javiti pri opruženom položaju kolena (250). Još uvek je nejasno da li pozicija kolena pri snimanju može uticati na vrednosti mera ŠZP zgloba, odnosno izazvati greške pri merenju (251). Mi nismo imali žalbu bolesnika na bol kolena pri snimanju kolena u opruženom položaju i naši bolesnici su mogli zauzeti ovaj položaj bez većih smetnji, jer nisu bili u uznapredovaloj fazi OA. S obzirom da je radiološka progresija bila slična u obe grupe, smatramo validnim ovaj radioanatomski položaj kolena.

Možda bi polemiku o položaju kolena pri RTG snimanju trebalo ostaviti po strani, a više diskutovati o relevantnosti mere ŠZP na jednom zglobu u proceni intenziteta bolesti i ishoda OA kolena. Prema trenutnom konceptu mera ŠZP je zapravo odraz gubitka hrskavice zgloba pri čemu se veruje da debljina hrskavica korelira sa ŠZP. Međutim, studija koja je proučavala prirodan tok OA i za procenu intenziteta bolesti koristila savremeniju dijagnostičku proceduru (MRI kolena) je pokazala da smanjenje zglobog prostora kolena može biti posledica ekstruzije meniskusa nego same erozije hrkavice (252). Dodatno McAlidon, kometarašiću prethodne studije koje su ispitivale efikasnost primena sugerise na to da je radiološka progresija OA manje bitan prediktor ishoda bolesti u poređenju sa bolom ili funkcijom zgloba i upravo da je najjači prediktor ishoda i pokazatelj terapijskog potencijala glukozamin sulfata dobar WOMAC upitnik (251).

U našem istraživanju mere ŠZP kolena pre započinajnja lečenja su bile slične (*kod bolesnika KGS grupe je iznosila  $4.38 \pm 0.93$ ; kod bolesnika NSAIL grupe je bila  $4.29 \pm 1.04$  bez statistički značajne razlike ( $p > 0.05$ ). U obe grupe bolesnika nakon godinu dana je registrovano smanjenja ŠZP kolena, bez razlike među grupama ( $p > 0.05$ ). Mene mere ŠZP kolena su bile nešto niže kad smo posmatrali one bolesnike koje su kompletno završili studiju (kod bolesnika KGS grupe  $3.74 \pm 0.87$ ; kod bolesnika NSAIL grupe  $3.63 \pm 0.93$ ). U našem istraživanju nije dokazano da je primena KGS usporila napredovanje OA kolena. Nije uočena*

statistički značajna razlika mera ŠZP kolena ( $p > 0.05$ ), niti je uočena statistički značajna razlika u smanjenju ŠZP kod obe grupe ( $t = 0.93$ ,  $p > 0.05$ ). U prethodnim studijama početne vrednosti ŠZP kolena su bile slične kao sa našom studijom (7,169).

U nekoliko studija je pokazano da se tokom OA, radiološki smanjuje vrednost ŠZP kolena to u rasponu od 0.06-0.6 mm/god. Studije su uglavnom bile kratkoročnog perioda praćenja sa malim brojem ispitanika i obuhvatale različite populacije, dok je praćenje vršeno različitim tehnikama (253). U *Baltimore Longitudal study of Aging i Framingam Study* je pokazano da tokom OA kolena, ŠZP kolena smanjuje za prosečno oko 0.1 mm/god (254,255).

U Registerovoj i Pavelikovoj studija je potvrđena strukturalna efikasnost KGS. Promena ŠZP kod bolesnika KGS grupe je iznosila -0.06 mm, a kod bolesnika koji su primali placebo -0.31 mm (169). U studiji Pavelik-a i saradnika je pokazano da je nakon 3. godine (7) primena KGS usporila napredovanje OA kolena, za razliku od placeba (promena kod bolesnika koji su primali KGS je iznosila za -0.04 mm, a kod placebo grupe za -0.19 mm) ( $p < 0.01$ ), ali nakon 1.godine nije zabeleženo usporavanje progresije OA, odnosno razlike promene ŠZP su bile slične u obe grupe (-0.05 na prema -0.04). U našem istraživanju prosečna smanjenja kod obe grupe su bila slična, bez statistički značajne razlike (kod bolesnika KGS grupe je bila  $0.29 \pm 0.26$ , kod bolesnika NSAIL grupe  $0.24 \pm 0.22$ ). Ovakvu diskrepanciju možemo jedino objasniti različitom dužinom trajanja istraživanja, odnosno dužinom uzimanja KGS. Da li bi naši rezultati bili slični sa prethodnim studijama koje su trajale 2 ili 3 godne sa sigurnošću ne možemo tvrditi, zbog toga što je kod bolesnika KGS registrovano veće smanjenje u ŠZP kolena koje je bilo minimalno u poređenju sa NSAIL grupom. U GAIT studiji (156) radiološka progresija OA kolena je bila unapred definisana promenom ŠZP kolena koja je morala iznositi za najmanje 0.48 mm. U studiji je pokazano da je slična progresija OA kolena kod primene GHCl i NSAIL leka (celexosiba) bez razlike među grupama.

## **5.5. EFEKTI LEČENJA POMOĆU KGS KOJI SU POSTOJALI I NAKON PREKI- DA UZIMANJA KGS**

Naši rezultati su pokazali da je primena KGS imala pozitivan trend smanjenja intenziteta bolesti (manji WOMAC bol, manji WOMAC funkcionalni status, manji ukupan WOMAC zbir i manji Lekejn indeks) koji se nastavljao tokom uzimanja leka. U periodu od početka 7. do kraja 9. meseca prokolom je bilo određeno da bolesnici KGS grupe ne uzimaju lek, izuzev acetamonofena kad nastupe bolovi u kolenu. Na 4.kontroli (kraj 9. mesec) između

obe grupe bolesnika nije ustanovljena statistički značajna razlika vrednosti WOMAC OA indeksa i Lekejn indeksa, čak je kod bolesnika KGS grupe registrovano minimalno pogoršanje simptoma bolesti (značajnije jača bol i ukočenost zgloba i veći ukupni WOMAC zbir) u odnosu na prethodnu kontrolu (6. mesec). Takođe je registrovano pogoršanje Lekejn indeksa u poređenju sa bolesnicima NSAIL grupom za posmatrani period. Dobijanje ovakvih rezultata upućuje da KGS lek nije pokazao prolongiranu simptomatsku efiksanost u naredna 3 meseca. S druge strane u ovom periodu, veći broj bolesnika je uzimao acetamoinofen za kupiranje bola (ukupno 52.1%). Ipak značajno je napomenuti da su bolesnici uglavnom uzimali acetamoinofen u 8. i 9. mesecu, a ne tokom prvih mesec dana od prekida uzimanja KGS leka. Ovaj podatak bi mogao ukazivati da se nakon primene KGS održao izvestan terapijski odgovor koji je trajao narednih mesec dana. Ovo bi moglo biti u saglasnosti sa prethodnim studijama koje su potvrdile prolongiranu efiksanost KGS (11, 12) koja je trajala naredna 2 meseca.

Kao što je pomenuto KGS je registrovan kao lek u Evropi u preko 60 zemalja i u mnogim zemljama se izdaje na recept. U našoj zemlji je registrovan kao lek i nalazi se u slobodnoj prodaji. S obzirom da živimo u relativno siromašnoj zemlji često je nedostupan našim bolesnicima zbog finansijskih ograničenja. Do sada su urađene 2 studije koje su ispitivale ekonomičnost ovog leka (*cost effectiveness*), odnosno dobijeni benefit KGS u odnosu na potrošen novac. U studiji (256) je pokazana isplativost KGS leka u poređenju sa ostalim lekovima kod primarne OA kolena. NICE vodič nije preporučio primenu GS u lečenju OA upravo zbog isplativosti (245). Važno je napomenuti da je za vreme izdavanja NICE vodiča u V. Britaniji jedni licencirani preparat bio GhCL, za koga i dalje nema dovoljno dokaza o efikasnosti. Međutim, već 2008 god. Nacionalni udruženi Centar za hronične bolesti, V. Britanije (245) otkriva isplativost primene GS, ali proizvod i dalje nije bio registrovan. Na osnovu poslednjih dokaza i angažovanja Britanskog Udruženja Reumatologa, KGS je registrovan kao lek sa visokom efikasnošću i isplativošću.

Osteartroza kolena spada među najbrojnije reumatske bolesti koja je usko povezana sa godinama života. Iako dijagnostika ove bolesti ne predstavlja veći problem, zbog hroničnog i progresivnog karaktera, gubitka funkcije, pa i invaliditeta čini značajan medicinski problem (257). Činjenica da pogađa najproduktivniji deo populacije jedne nacije ukazuje na značajan socio - ekonomski aspekt. S toga primena svih terapijskih procedura i intervencija, posebno onih koji mogu usporiti ili smanjiti napredovanje bolesti se smatra posebnim i značajnim.



## 6. ZAKLJUČCI

1. Kristalni glukozamin sulfat kod bolesnika sa osteoartrozom kolena ima simptomatsku efikasnost jer prouzrokuje u zglobu smanjenje bolnosti i osećaja ukočenosti i poboljšanje funkcionalnog statusa;
2. Simptomatska efikasnost je postignuta kod bolesnika sa osteoartrozom u obe grupe (KGS i NSAIL), s tim što je poboljšanje u toku godinu dana bilo progresivno kod bolesnika terapijski tretiranih kristalnim glukozamin sulfatom, a u grupi koja je tretirana NSAIL taj trend poboljšanja se gubio, naročito u drugoj polovini godine;
3. Simptomatska efikasnost kristalnog glukozamin sulfata, koja ima prolongirane efekte pokazuje da lek usporava progresiju osteoartroze kolena, tj. da ima hondroprotektivno dejstvo, iako njegova strukturna efikasnost nije dokazana;
4. Rezultati istraživanja i literaturni podaci ukazuju na visoku efikasnost kristalnog glukozamin sulfata u terapijskom tretmanu osteoartroze kolena, te je njegova primena opravdana jer može tim bolesnicima da obezbedi poboljšanje funkcionalnog statusa i kvaliteta života.

## 7. LITERATURA

1. Felson DT. Epidemiology of knee and hip osteoarthritis. *Epidemiol Rev* 1988;10:1–28.
2. Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I *Caspian J Intern Med* 2011; 2 (2):205-212.
3. Murray C J L, Lopez AD. The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge (MA): Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and The World Bank; 1996.
4. Valkenburg HA. Clinical versus radiological osteoarthritis in the general population. In: Peyron JG, editor. *Epidemiology of osteoarthritis*. Paris:Ciba-Geigy; 1980:53-8.
5. Gupta S, Hawker GA, Laporte A, Croxford R, Coyte P C. The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (OA) from the perspective of individuals living *Rheumatology* 2005;44:1531–1537.
6. Brayer O, Compere S, Lowati LS, Giacovelli G, Deroisy R, Reginster J-Y. Five years follow up of patients with previous 3 year randomised controlled trial of glucosamin sulfate in knee osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 2003; 48:S80.
7. Pavelika K, Gatterova J, Giacovelli G. Glucosamin sulfate prevents total joint replacement in the Long term follow up of knee osteoarthritis patients. *Arthr Rheumat* 2004; 50:251.
8. Brayer O, Pavelika K, Rovati LC et al. Total joint replacement after glucosamin sulfate treatment in knee osteoarthritis : results of a mean 8 years observation of patients in two previous 3 years, randomised placebo controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 254-260
9. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis and Cartilage* 2010;18: 476–499.
10. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ et al. 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;62:1145–115.
11. Müller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2(1):61-9.

12. Rovati LC. The clinical profil of glucosamine sulfate as a selective symptom modifyng drug in osteoarthritis. Current data and perspective. *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5:72.
13. Herrero BG, Ivorra JA, del Carmen TM, Blanco FJ, Benito P, Martín ME et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum* 2007;56:555-67.
14. Levangie P, Norkin C. *Joint Structure and Function*. FA. Davis Company; 2001.
15. Lee J, Fu F. The meniscus: basic science and clinical applications. *Operative Techniques in Orthopaedics*. 2000;10:162–168.
16. Lento P, Akuthota V. Meniscal injuries: a critical review. *J Back Musculoskel Rehabil*. 2000;15:55–62.
17. Rath E, Richmond JC. The menisci: basic science and advances in treatment. *Br J Sports Med*. 2000;34(4):252–257.
18. Messner K, Gao J. The menisci of the knee joint. Anatomical and functional characteristics and rationale for clinical treatment. *J Anat*. 1998;193:161–178.
19. Gray J. Neural and vascular anatomy of the menisci of the knee. *J Ortho Sports Phys Ther*. 1999; 29:23–30.
20. Kawamura S, Lotito K, Rodeo S. Biomechanics and healing response of the meniscus. *Operative Techniques in Sports Medicine*. 2003;11:68–76.
21. McDermott I. Meniscal tears. *Current Orthopaedics*. 2006; 20:85–94.
22. Seneviratne A, Rodeo SA. Identifying and managing meniscal injuries. *J Musculoskel Med*. 2000;17:690–697.
23. Hyatt R, Whitelaw M, Bhat A, Scott S, Maxwell J. Association of muscle strength and functional status in elderly people. *Age Ageing* 1990;19: 330-6.
24. Tinetti M, Speedily M, Ginter S. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988; 319: 1701-7.
25. Chatra PS. Bursae around the knee joints. *Ind Jour of Rheum* 2012;20(1):27-30.
26. Koh WL, Kwek JW, Quek ST, Peh WC. Clinics in diagnostic imaging (77). Pes anserine bursitis. *Singapore Med J*. 2002;43:485–91.
27. Buckwalter JA, Hunziker E, Rosenberg L, et al. Articular cartilage: composition and structure. In: Woo SLY, Buckwalter JA, editors., eds. *Injury and repair of the musculoskeletal soft tissues*. Park Ridge, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1988:405-425.
28. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage, part 1: tissue design and chondrocyte-matrix interaction. *J Bone Joint Surg Am*. 1997;79:600-611.

29. Bhosale AM, Richardson JB. Articular cartilage: structure, injuries and review of management, *British Medical Bulletin* 2008; 87: 77–95.
30. Eggl PS, Herrmann W, Hunziker EB, Schenk RK. Matrix compartments in the growth plate of the proximal tibia of rats. *Anat Rec.* 1985;211:246-257.
31. Guilak F, Mow VC. The mechanical environment of the chondrocyte: a biphasic finite element model of cell-matrix interactions in articular cartilage. *J Biomech.* 2000;33:1663-1673.
32. Muir H. The chondrocyte, the architect of cartilage: biomechanics, structure, function and molecular biology of cartilage matrix molecules. *Bioessays* 1995;17:1039-1048.
33. Poole AR. Cartilage in health and disease. In: Mc Carty DJ, editor., eds. *Arthritis and allied Conditions: A textbook of Rheumatology*. Philadelphia, PA: Lea and Febiger; 1993:279-333.
34. Szirmai JA. Structure of cartilage. In: Engel A, Larsson T, editors., eds. *Aging of connective and skeletal tissue*. Stockholm, Sweden: Nordiska; 1969:163-200.
35. Alford JW, Cole BJ. Cartilage restoration, part I: basic science, historical perspective, patient evaluation and treatment options. *Am J Sports Med.* 2005;33:295-306.
36. Mow VC, Ratcliffe A, Poole AR. Cartilage and diarthrodial joints as paradigms for hierarchical materials and structures. *Biomaterials* 1992;13:67-97.
37. Macirowski T, Tepic S, Mann RW. Cartilage stresses in the human hip joint. *J Biomech Eng* 1994;116(1):10-8.
38. Soltz MA, Ateshian GA. Interstitial fluid pressurization during confined compression cyclical loading of articular cartilage. *Ann Biomed Eng* 2000;28(2):150-9.
39. Soltz MA, Ateshian GA. Experimental verification and theoretical prediction of cartilage interstitial fluid pressurization at an impermeable contact interface in confined compression. *J Biomech* 1998;31(10):927-34.
40. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000;133(8):635-46.
41. Maroudas A, Wachtel E, Grushko G, Katz EP, Weinberg P. The effects of osmotic and mechanical pressure on water and partitioning in articular cartilage. *Biochem Biophys Acta* 1991;1073:285-294.
42. Torzilli PA. The influence of cartilage confinement on its equilibrium water partition. *J Orthop Res* 1985;3:473-483.
43. Lai WM, Hou JS, Mow VC. A triphasic theory for the swelling and deformational behaviors of articular cartilage. *J Biomech Eng* 1991;113:245-258.

44. Linn FC, Sokoloff L. Movement and composition of interstitial fluid of cartilage. *Arthritis Rheum* 1965;8:481-494.
45. Maroudas A. Physiochemical properties of articular cartilage. In: Freeman MAR, editor. , eds. *Adult articular cartilage*. Kent, United Kingdom: Cambridge University Press; 1979: 215-290.
46. Masuda K, Sah RL, Hejna MJ, Thonar EJ. A novel two step method for the formation of tissue-engineered cartilage by mature bovine chondrocytes: the alginate-recovered chondrocyte (ARC) method. *J Orthop Res* 2003;21(1):139-148.
47. Mow VC, Kuei SC, Lai WM, Armstrong CG. Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression: theory and experiments. *J Biomech Eng.* 1980;113:73-84.
48. Petrović M. Patofiziološki procesi u reumatskim bolestima, U: Pilipović, Reumatologija, Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000: 38
49. Peyron JG, Altman RD. The epidemiology of osteoarthritis. In: *Osteoarthritis: Diagnosis and management*. Second edition, Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VC, Mankin H J eds, WB Saunders, Philadelphia 1992: 15.
50. Arend WP. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002;13(4-5):323-40.
51. Hassanali SH, Oyoo GO. Osteoarthritis: A look at pathophysiology and approach to new treatment: A review, *East African orthopedic Journal* 2011;5:51-57.
52. Fernandes JC, Pelletier JM, Pelletier JP. The role of cytokine in osteoarthritis, *Biorheology* 2002; 39(1-2):237-246.
53. Poole CA, Flint MH, Beaumont BW. Chondrons in cartilage: ultrastructural analysis of the pericellular microenvironment in adult human articular cartilage. *J Orthop Res* 1987; 5:509-522.
54. Lark MW, Bayne EK, Flanagan J et al. Aggrecan degradation in human cartilage. Evidence for both matrix metalloproteinase and aggrecanase activity in normal, osteoarthritic, and rheumatoid joints. *J Clin Invest* 1997;100(1):93-106.
55. Tortorella MD, Pratta M, Liu RQ, Austin J, Ross OH et al. Sites of aggrecan cleavage by recombinant human aggrecanase-1 (ADAMTS-4). *J Biol Chem* 2000; 275(24):18566 -73.
56. Chen CT, Bhargava M, Lin PM, Torzilli PA. Time, stress, and location dependent chondrocyte death and collagen damage in cyclically loaded articular cartilage. *J Orthop Res* 2003;21(5):888-98.

57. Lucchinetti E, Adams CS, Horton Jr WE, Torzilli PA. Cartilage viability after repetitive loading:a preliminary report. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10(1):71-81.
- 58.Knight MM, McGlashan SR, Pool CA. Articular chondrocytes express connexin 43 hemichannels and P2 receptors-a putative mechanoreceptor complex involving the primary cilium? *Journal of Anatomy*, 2009;214(2):272-283.
59. Mankin HJ,Mow VC, Buckwalter JA, Iannotti JP, Ratcliffe A. Articular cartilage structure,composition, and function. In: Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR, editors. *Orthopedic basic science: biology and biomechanics of the musculoskeletal system*. Rosemont (IL):American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1999:444-70.
60. Maroudas A. Balance between swelling pressure and collagen tension in normal and degenerate cartilage.*Nature* 1976; 260: 808- 9.
- 61.Chevalier X. Is a biological marker for osteoarthritis within reach? *Rev Rheum* 1997; 64(10):562-76.
62. Wollheim FA. Serum markers of articular cartilage damage and repair. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25(2):417-32.
63. Lindhorst E,Vail TP, Guilak F, Wang G,Seton LA, Vilim V et al. Longitudinal characterization of synovial fluid biomarkers in the canine meniscectomy model of osteoarthritis. *J Ortho Res* 2000;18(2):269 -80.
64. Mansell JP, Tarlton JF, Bailey AJ. Biochemical evidence for altered subchondral bone collagen metabolism in osteoarthritis of the hip. *Br J Rheumatol*, 1997; 36(1):16-9.
65. Padmini. A, Ushasree. B, Babu R, Pratibha. N. Association of alkaline phosphatase phenotypes with arthritides. *Indian Journal of Human Genetics* 2004;10(1):5-8.
66. Min BH, Choi BH, Park SR. Low Intensity Ultrasound as a supporter of cartilage regeneration and its engineering biotechnology and bioprocess. *Engineering* 2007;12:22-31.
67. Plows D, Probert L, Georgopoulos S, Alexopoulou L, Kollias G: The role of tumour necrosis factor (TNF) in arthritis: studies in transgenic mice. *Rheumatol Eur* 1995; 2:51-4.
- 68.Martel-Pelletier J. Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:S31-S33.
69. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR.Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. *Nature* 1986;31:516-8.
- 70.Clancy R. Nitrous oxide alters chondrocyte function by disrupting cytoskeleton signaling complexes. *Osteoarthritis and Cartilage* 1999;7:399-400.

71. Schumacher HR. Synovial inflammation, crystals and osteoarthritis. *J. Rheumatol Suppl* 1995;43:101-103.
72. Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology*, 2005;44:7-16.
73. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:3-25.
74. Cooper C, Snow S, McAlindon TE, Kellingray S, Stuart B, Coggon D, Dieppe PA. Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(5):995-1000.
75. Buckwalter JA, Lane NE. Athletics and osteoarthritis. *Am J Sports Med*, 1997; 25(6): 873-81.
76. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dah FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: An epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008, 9:132.
77. Mc Alidon T, Felson DT. Nutrition: risk factors for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:397-400.
78. McAlindon TE. Regional musculoskeletal pain. The knee. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999;13:329-44.
79. Creamer P, Hochberg MC. Why does osteoarthritis of the knee hurt sometimes? *Br J Rheumatol* 1997;36:726-8.
80. Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2000; 27(6):1513-7.
81. Branković S, Dimić A, Stefanović D, Radunović G, Filipović K. Vodič za lečenje osteoartroze kolena, 1 izdanje, Beograd, URES, 2012.
82. Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(3):483-9.
83. Brandt KD, Fife RS, Braunstein EM, Katz B. Radiographic grading of the severity of knee osteoarthritis: Relation of the Kellgren and Lawrence grade to a grade based on joint space narrowing and correlation with arthroscopic evidence of articular cartilage degeneration. *Arthritis Rheumat* 1991;34(10):1381-1386.
84. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-49.

85. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis*, 1957;16:494–501.
86. Hart DJ, Spector TD. The classification and assessment of osteoarthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995;9:407-32.
87. Schiphof D, Boers M, Bierma-Zeinstra SM. Differences in descriptions of Kellgren and Lawrence grades of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1034-6.
88. WHO Scientific Group on the burden of the musculoskeletal condition at the start of new milenium. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. *World Health Organ Tech Rep Ser*; 2003: 919 i-x, 1-218.
89. Dougados M. Recommendation for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis. Group for the respect of ethics and excellence in science (GREES). *Ann RheumDis*, 1996; 55(8):552-557.
90. Altman R, Brandt K, Hochberg M, Moskowitz R. Design and conduct of clinical trials of patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. *Osteoarthritis Cartilage* 1996;4:217-243
91. Ravaud P, Giraudeau B G, Benoit JL, Rousselin B, Paolozzi L, Chastang C et al. Variability in knee radiographing: implication for definition of radiological progression in medial knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:624-629.
92. Dieppe PA, Cushnaghan J, Jasan MK, McCrae F, Watts I . A two-year placebo-controlled trial of nonsteroidal antiinflammatory therapy in osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1993;32:595-600.
93. Buszewicz M, Rait G, Griffin M, Nazareth I, Patel A, Atkinson A et al. Self management of arthritis in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:879.
94. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, Maglione M, Suttorp MJ, Rhodes S. Meta-analysis: chronic disease self management programs for older adults. *Ann Intern Med* 2005;143:427-38.
95. National Institute of Health and Clinical Excellence-NICE; National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians; 2008.
96. American Academy of Orthopaedic Surgeons-AAOS. Treatment for osteoarthritis of the knee. Evidence based quidlines 2.edition . Adopted by American Academy of orthopedic sur-gions board of direction, 2013.



97. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N et al. OARSI recommendations for the management of the hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:137–62.
98. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:981–1000.
99. American Academy of Orthopaedic Surgeons-AAOS. Full guideline for treatment of osteoarthritis. Adopted by the American Academy of Orthopedic surgeons board of directors 2008;6.
100. Manek N, Lane N. Osteoarthritis: current concepts in diagnosis and management. *American Family Physician* 2000; 61(6):1795–804.
101. American Geriatrics Society Panel on Exercise and Osteoarthritis. Exercise prescription for older adults with osteoarthritis pain: Consensus practice recommendations—a supplement to the AGS clinical practice guidelines on the management of chronic pain in older adults. *JAGS* 2001;49:808–23.
102. Oliver S, Ryan S. Effective pain management for patients with arthritis. *Nursing Standard* 2004;18(50):43–52.
103. National Arthritis and Musculoskeletal Conditions Advisory Group (NAMSCG) Evidence to support the national action plan for osteoarthritis, rheumatoid arthritis and osteoporosis: Opportunities to improve health-related quality of life and reduce the burden of disease and disability. Australian Government Department of Health and Ageing: Canberra 2004. Available from: <http://www.nhpac.gov.au>.
104. Australian Institute of Health and Welfare 2005. Arthritis and musculoskeletal conditions in Australia, 2005. AIHW Cat. No PHE 67. Canberra AIHW
105. Christensen R, Astrup A, Bliddal H. Weight loss: the treatment of choice for knee osteoarthritis? A randomized trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13(1):20-7.
106. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(4):433-9.
107. Fontaine KR, Haaz S, Bartlett SJ. Are doctors advising their overweight patients to lose weight? *J Clin Rheumatol*. 2007;13(1):12-5.
108. Fransen M, Crosbie J, Edmonds J. Physical therapy is effective for patients with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled clinical trial. *J Rheumatol* 2001;28:156-64.

109. Deyle GD, Allison SC, Matekel RL, Ryder MG, Stang JM et al. Physical therapy treatment effectiveness for osteoarthritis of the knee: a randomized comparison of supervised clinical exercise and manual therapy procedures versus a home exercise program. *Phys Ther* 2005;85:1301-17.
110. Deyle GD, Henderson NE, Matekel RL, Ryder MG, Garber MB, Allison SC. Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:173-81.
111. Nadler S, Prybicien M, Malanga G, Sicher D. Complications from therapeutic modalities: Results of a national survey of athletic trainers. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84:849-53.
112. Brosseau L, Yonge KA, Welch V, Marchad S, Judd M, Wels G et al. Thermotherapy for treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003(4): CD004522.
113. Vogels E, Hendriks H, van Baar M, Dekker J, Hopman - Rock M, Oostendorp R A. Clinical practice guidelines for physical therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: Amersfoort: KNGF 2001.
114. Vogels EMHM, Hendriks HJM, van Baar ME, Dekker J, Hopman-Rock M, Oosterndorp RAB. Nederland Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF)-guidelines for physical therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee Clinical practice guidelines for physical therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee, Royal Dutch Society for Physiotherapy, 2003. Available from: <http://www.kngf.nl/>, Accessed 1/4/05.
115. Oosterveld FGJ, Rasker JJ. Treating arthritis with locally applied heat or cold. *Sem Arthritis Rheum* 1994;24:1-10.
116. Baker K, Robertson V, Duck F A review of therapeutic ultrasound: biophysical effects. *Physical Therapy* 2001,81: 1351-8.
117. Robinson VA, Brosseau L, Peterson J, Shea BJ, Tugwell P, Wells G. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 2001(3): CD003132.
118. Hegedus B, Viharos L, Gervain M, Gálfi M. The effect of low-level laser in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Photom Laser Surgery* 2009; 27(4):577-84.

119. McCarthy CJ, Callaghan MJ, Oldham JA. Pulsed electromagnetic energy treatment offers no clinical benefit in reducing the pain of knee osteoarthritis: a systematic review. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2006; 7:1.
120. FDA.US Food and Drug administration. Available from:[http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/informationbydrugclass/ucm165107, htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/informationbydrugclass/ucm165107.htm); 2009.
121. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells GA. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006,(1): CD004257. Available from: <http://summaries.cochrane.org/CD004257/acetaminophen-for-osteoarthritis#sthash.AfYz4SAD>.
122. Herrero BG, Ivorra JA, Del Carmen TM, Blanco FJ, Benito P, Martin Mola E. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a sidecomparator. *Arthritis Rheum* 2007;56:555–67.
123. Rahme E, Barkun A, Nedjar H, Gaugris S, Watson D. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol* 2008;103:872–82.
124. Curhan GC, Knight EL, Rosner B, Hankinson SE, Stampfer MJ. Lifetime non narcotic analgesic use and decline in renal function in women. *Arch Intern Med* 2004;164:1519–24.
125. Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med* 2002; 162:2204–8.
126. Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med* 2007;167:394–9.
127. Roberts II Jackson L, Morrow DJ. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Limbird ZE, Gilman AG, editors. *The Pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York:Mc Graw-Hill; 2001 687–731.
128. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. In: Rang PH, editor. *Pharmacology*. 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2003: 244–52.
129. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(21): 13926-31.

130. Popović M, Stefanović D, Mitrović D. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and COX-2 inhibitors. In: Bojanić M, editor. Rheumatic and similar diseases, diagnosis and therapy. Beograd: Vojnoizdavački zavod; 2000: 50-61. (Serbian)
131. Petrović R. Pharmacotherapy of rheumatic diseases. In: Pilipović N, editor. Rheumatology, Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000, 217–28. (Serbian)
132. Perić A, Toskić-Radojičić M .Analiza upotrebe i ispoljavanja neželjenih dejstava nesteroidnih antiinflamatornih lekova: pilot studija, Vojnosanit Pregl 2006; 63(3): 271-277.
133. Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN, Anderson GM, Kopp A , Naglie G et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. Arch Intern Med 2003;163:481-486.
134. Bjordal JM, Ljingsgren AE, Klovning A, Slordal S. Non steriod anti inflamatory drugs , including Cyclo-Oxygenasa 2 inhibitors in Osteoarthritis Knee Pain. Meta analysis of randomised placebo controlled trials. BMJ, 2004; 329:1317.
135. European Medicines Agency. EMEA. Committee for medicinal product for human use (CMHP). Guidline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis, 2010:1-14. (CPMP/EWP/784/97).
136. Setnikar I, Cereda R, Pacine MA, Revel R. Antireactive properties of glucosamine sulfate. Arzneim-Forsch/Drug Res 1991;41:157-161.
137. Murray MT. Glucosamine sulfate: effective osteoarthritis treatment Amer J Nat Med 1994;1(1):10-14.
138. Hoffer LJ, Kaplan LN, Hamadeh MJ, Grigoriu AC et Barin M. Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulfate. Metabolism 2001;50(7):767-770.
139. Setnikar I, Palumbo R, Canali S, Zanol G. Pharmacokinetics of glucosamine in a man. ArzneimForsh 1993;43:1109-111.
140. Setnikar I, Giachetti C, Zanol G. Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and in a man. Arzneim Forsh 1986; 36:729-733.
141. Setnikar I, Giachetti C, Zanol G. Absorption, distribution and extrection of radioactivity after single intravenous or oral administration of (14C) glucosamine to the rat . Pharamcotherapeutica 1984;3;538-550.
142. Kelly GS. The role of glucosamine sulfate and chondroitin sulfates in the treatment of degenerative joint Disease. Alt Med Rev 1998;3(1):27-39.
143. De Van M, Volpi G, inventors. A method of preparing mixed glucosamine salts. US patent 5.847.107.1997, Aug 13.

144. Bassleer C, Rovati L, Franchimont P. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic cartilage In Vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6:427-434.
145. Noyszewski EA, Wroblewski K, Dodge GR, Kudchodkar S, Sarma AV, Beers J et al. Preferential incorporation of galactosamine moieties of chondroitin sulfates in Articular Cartilage. *Explants Arthritis Rheum* 2001, 44:1089-1095.
146. Sandy JD, Gammet D, Thomson V, Vercharen V. Chondrocyte mediated catabolism of aggrecan: aggrecanase dependent cleavage induced by interleukin 1 or retinoic acid can be inhibited by glucosamine. *Biochem J* 1988; 335:59-66.
147. Yaron I, Shirazi I, Judovich R et al. Glucosamine sulfate inhibits nitric oxide and stromelysin product of cartilage cultures and reversal IL 1 inhibition of osteoarthritis articular cartilage synthesis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (suppl):50.
148. Gouze JN, Bordji K, Gulberti S, Terlain B, Netter P, Magdalou J et al. Interleukin 1  $\beta$  down regulation the expression of glucuronosyltransferase I, a Key Enzyme priming glycosaminoglycan biosynthesis: influence of glucosamine on Interleukin -1 $\beta$ - mediated effect in rat chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2001; 44(2): 351-360.
149. Shikman AR, Kuhn K, Allaaddiene N, Lotz M. N acetylglucosamine prevents IL 1 $\beta$  mediated activation of human chondrocytes. *J Immunol* 2001;166(8):5155-5160.
150. Gouze JN, Bianchi A, Becuwe P. Glucosamine modulates IL 1 induced activation of rat chondrocytes at a receptor level and by inhibiting the NF  $\kappa$ B pathway *FEBS Lett* 2002; 510: 166-170.
151. Largo R, Alvarez- Soria MA, Diez Ortego I, Calvo E, Sanchez- Pernaute O, Egidio J. Glucosamine inhibits IL 1  $\beta$  induced NF  $\kappa$ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2003; 11: 290-296.
152. Piepoli T, Zanelli T, Letari O, Persiani S, Rovati LC, Gaselli G. Glucosamine sulfate inhibits IL-1 stimulated gene expression at concentrations found in humans after oral intake. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13(suppl A):S151.
153. Chiusaroli R, Piepoli T, Zanelli T, Ballanti P, Lanza, M, Caselli G. Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *Int J Rheumatol*, 2011: 939-965.
154. Uitterlind EJ, Jahr H, Koevoet JL, Jenniskens YM, Bierma - Zeinstra SM, Degroot J et al. Glucosamine decrease expression of anabolic and catabolic genes in human osteoarthritic cartilage explants. *Osteoarthritis cartilage* 2006; 14(3):250-7.
155. Jackson CG, Plass AH, Barnhill JG, Harris CL, Hua C. The pharmacokinetics of oral glucosamine and chondroitine sulfate in humans. *Arthritis Rheumat* 2005; 52:4062-3.

156. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, O'Dell JR, Hooper MM et al. Glucosamine, chondroitin sulfate and two combination for painful knee osteoarthritis. *Engl J Med* 2006; 354:795-808.
157. Altman RD, Cheung H. Glucosamine sulfate on cartilage: lapine study. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):1535.
158. Conrozier T, Mathieu P, Piperno M, Richard S, Anfield M. Glucosamine sulfate significantly reduced cartilage destruction in a rabbit model of osteoarthritis. *Arthritis Rheumat* 1988; 41:147.
159. Wen ZH, Tang CC, Chang YC, Huang SY, Hsieh SP. Glucosamine sulfate reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats: association with changes of mitogen-activated protein kinase in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1192–1202.
160. Pelletier JP, Jovanovic D, Lascau-Coman V, Hilal G, Fernandes JC, Martel-Pelletier J. Relevance of animal models to clinical disease. Glucosamine sulfate reduces the structural changes in dog Experimental Osteoarthritis. Beneficial Effect Through Suppression of a Expression of Collagenase-1 proceeding of a Symposium held at the XIV European League against Rheumatism Congress Glasgow, June 1999.
161. Chiusaroli R, Natali C, Colombo F, Ballanti P, Rovati LC, Caselli G. Glucosamine sulfate delays progression of spontaneous osteoarthritis in the STR/ort mouse model. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15 C227-C228.
162. Persiani S, Roda E, Rovati LC, Locatelli M, Giacobelli G, Roda A. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in men. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13 (12):1041-9.
163. Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, Hua C, Kim-Rolands S, Barnhill JG et al. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(3):297-302.
164. Persiani S, Rotini R, Trisolino G, Rovati LC, Locatelli M, Paganini N et al. Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15(7):764-72.
165. Adebawale AO, Cox DS, Liang Z, Eddington ND. Analysis glucosamine sulfate and chondroitin sulfate content and marketed products and CaCo-2 permeability of chondroitin sulfate raw materials *J Am Nutraceutical Assoc* 2000;3:37-44.
166. Russell A. Active ingredient consistency of commercially available glucosamine sulfate product. *Journal of Rheumatology*, 2002; 29: 2407-9.
167. Noack W, Fisher M, Forster KK, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee: *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2; 51-59.

168. Drovanti A, Bignamini AA, Rovati L. Therapeutic activity of oral glucosamine sulfate in osteoarthritis: A placebo controlled double-blind investigation. *Clinical Therapeutics* 1980;3(4):260-72.
169. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Brayer O et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251–56.
170. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Glucosamine therapy for treating osteoarthritis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD002946.
171. Baron AD, Zhu JS, Zhu JH, Weldon H, Maianu L, Garvey WT. Glucosamine induces insulin resistance in vivo by affecting GLUT 4 translocation in skeletal muscle. Implications for glucose toxicity. *J Clin Invest* 1995; 96: 2792–2801.
172. Shankar RR, Zhu JS, Baron AD. Glucosamine infusion in rats mimics the beta-cell dysfunction of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998;47: 573–577.
173. Muniyappa R, Karne RJ, Hall G, Crandon SK, Bronstein JA, Hortn GL et al. Oral glucosamine for 6 weeks at standard doses does not cause or worsen insulin resistance or endothelial dysfunction in lean or obese subjects. *Diabetes* 2006, 55(11): 3142–3150.
174. Monauni T, Zenti MG, Cretti A, Daniels MC, Targher G, Caruso B et al. Effects of glucosamine infusion on insulin secretion and insulin action in humans. *Diabetes* 2000;49:926–935.
175. Pouwels MJ, Jacobs JR, Span PN, Lutterman JA, Smits P, Tacks CJ et al. Short term glucosamin infusion does not affect insulin sensitivity in Humans. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86(5): 2099- 2103.
176. Tannis AJ, Barban J, Conquer JA. Effect of glucosamin supplementation on fasting and non fasting plasma glucose and serum insulin concentration in health individuals. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12(6):506-511.
177. Dostrovsky NR, Towheed TE, Hudson RW, Anastassiades TP. The effect of glucosamine on glucose metabolism in humans: a systematic review of the literature. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19(4): 375–380
178. Simon RR, Marks V, Leeds AR, Anderson JW. A comprehensive review of oral glucosamine use and effects on glucose metabolism in normal and diabetic individuals. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27(1): 14–27.

179. Reis RP, Giacobelli G, Girolami, André R, Bonazz A, Rovati LC. Crystalline glucosamine sulfate in the treatment of osteoarthritis: Evidence of long-term cardiovascular safety from clinical trials. *Open Rheumatology Journal*, 2011;5: 69-77.
180. Persiani S, Canciani L, Ricci V, Larger P, Paganini D, Rovati LC. Glucosamine does not inhibit or induce human cytochromes P450. *Drug Metab Rev* 2006;38: 255.
181. Persiani S, Larger P, Canciani L, Matthews A, Hall M, Rovati LC. Evaluation of crystalline glucosamine sulfate plasma to blood partitioning and protein binding in human and mouse plasma and binding in human synovial fluid. *Drug Metab Rev* 2008; 40(3): 255.
182. Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2012; 4(3):167-180.
183. Lequesne MG. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997;24(4):779-81.
184. Bellamy N, Buchana WW, Goldsmith CH, Campel J, Stitt LW. Validation of WOMAC health status instrument for measuring clinically important patient relevation outcomes to antireumatic drug therapy in patients with osteoarthritis hip or knee. *J Rheumatol* 1988; 15:1833-1840.
185. Naumović N. Posebna razmatranja u odnosu na lumbalnu radikulopatiju. U: Bošković K. Lumbalna radikulopatija i kvalitet života. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad, 2009:49-101.
186. Shakeell M, Bashir M, Knade A, Borkar P, Salem M, Lingaswamy Vet al. Comparative study between difrential pain rating scales in patients of osteoarthritis, *Indian J Physiol Pharmacol* 2013; 57(2): 205-208.
187. Bolognese JA, Schinitzer TJ, Enhrih EW. Response relationship of VAS and Likert scales in osteoarthritis efficacy measurment. *Osteoarthritis Cartilage*, 2003;11(7):499-507.
188. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Development Programs for Drugs, Devices and Biological Products Intended for the Treatment of Osteoarthritis (OA), 1999  
 \\CDFDA\COMMON\CDERGUID\2199DFT.DOC



189. Konstantinidis GA, Aletras VH, Kanakari KA, Natsis K, Bellamy N. Comparative validation of the WOMAC osteoarthritis and Lequesne algofunctional indices in Greek patients with hip or knee osteoarthritis. *Qual Life Res* 2013.
190. Avasthi S, Sanghi D, Singh A, Kumar A, Kumar S et al Significance of clinical parameter and role of clinical scoring system in predicting of severity of primary osteoarthritis of the knee. *The Internet Journal of Orthopedic Surgery*, 2008;13(1):9
191. Bellamy N, Caloni S, Pope J, Coutler K, Campbell J. Quantitative rheumatology: a survey of outcome measurement procedures in routine rheumatology outpatient practice in Canada, *J Rheumatol* 1988; 25(5):852-8.
192. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, et al. 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;64:669-81.
193. Vaz LA. Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulphate in the management of osteoarthritis of the knee in out-patients. *Curr Med Res Opin* 1982;8(3):145-9.
194. Qui GX, Gao SN, Giacobelli G, Rovati L, Setnikar I. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneimittelforschung*, 1998; 48(5):469-74.
195. Henry D, Lim L, Garcia Rodriguez LA et al Variability in risk of major upper gastrointestinal complications with individual NSAIDs: results of a collaborative meta-analysis. *Br Med J* 1996;312:1563-1566.
196. Henry D, McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int J Gastroin Prac Suppl* 2003;(135): 43-9.
197. Doyle G, Furey S, Berlin R et al Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen at maximum over-the-counter dose. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:897-906.
198. Hawkins C, Hanks GW. The gastroduodenal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 2000;20(2):140-51.
199. Bergman U, Andersen M, Vaccheri A, Bjerrum L, Wettermark B, Montanaro N. Deviations from evidence-based prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in three European regions. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56(3): 269-72.

200. Schmitt W, Walter K, Kurth KJ. Clinical trial on the efficacy and safety of different diclofenac formulations: Multiple-unit formulations compared to enteric coated tablets in patients with activated osteoarthritis. *Inflammopharmacol* 1999;7(4):363-375.
201. Ong CKS, Lirk P, Seymour S. In Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Med Res* 2007; 5(1):19-34.
202. Becker JC, Domschke W, Pohle T. Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy - COX selectivity and beyond. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58(6): 587-600.
203. Glucosamine for osteoarthritis. *Med Lett Drug Ther* 1997;39(1010):91-92.
204. James CB, timothy LB. A review of articular cartilage pathology and Glucosamin sulfate, *J Athl Train* 2001; 36(4):413-419.
205. Schiedermaier D. Glucosamine sulfate for the treatment of osteoarthritis. *Altern Med Alert*. 1998;1:121–124.
206. D'Ambrosio ED, Casa B, Bompani R, Scali G, Scali M. Glucosamine sulphate: a controlled clinical investigation in arthrosis. *Pharmatherapeutica* 1981;2(8):504-508.
207. Rovati LC. Clinical research in osteoarthritis: design and results of short-term and long-term trials with disease-modifying drugs. *Int J Tissue React*. 1992;14:243–251.
208. Vidal y Plana RR, Karzel K. Glucosamine: its role in the articular cartilage metabolism: studies on rat and human articular cartilage. *Fortschr Med*. 1980;98:801–806.
209. Crolle G, D'este E. Glucosamine sulphate for the management of arthrosis: A controlled clinical investigation. *Current Medical Research and Opinion* 1980; 7(2):104-109.
210. Tapadinhas MJ, Rivera IC, Bignamini AA. Oral glucosamine sulfate in the management of arthrosis: report on a multi-centre open investigation in Portugal. *Pharmatherapeutica* 1982;3:157-168.
211. Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheumatism* 1987;30(8):914-8.
212. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Practice Research Clinical Rheumatology* 2006; 20(1):3-25.
213. Corti M, Rigon C. Epidemiology of osteoarthritis: prevalence, risk factors and functional impact. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2003; 15(5):359-363.
214. Kaufman KR, Hughes C, Morrey BF, Morrey M, An KN. Gait characteristics of patients with knee osteoarthritis. *Journal of biomechanics* 2001; 34(7):907-915.

215. Sangha O. Epidemiology of Rheumatic Diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2000; 39(20):3-12.
216. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2005;13(9):769-81.
217. Reijman M, Pols HA, Bergink AP, Hazes JM, Belo JN, Lieveense AM et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2):158-62.
218. Spector TD, Dacre JE, Harris PA, Huskisson EC. Radiological progression of osteoarthritis: an 11 year follow up study of the knee. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1992; 51: 1107-111.
219. Cooper C, Snow S, Mcalidon TE, Kellingary S, Stuart B, Coggon D, Dieppe PA. Risk factors for incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 43(5):995-1000.
220. Dieppe PA, Cushnagan J, Shepston L. The Bristol 'OA500' Study: progression of osteoarthritis (OA) over 3 years and the relationship between clinical and radiographic changes at the knee joint. *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5(2):87-97.
221. Raynauld JR, Pelletier JM, Berthiaume MJ, Beaudoin G, Choquette D, Haraou B et al. Long term evaluation of disease progression through the quantitative magnetic resonance imaging of symptomatic knee osteoarthritis patients: correlation with clinical symptoms and radiographic changes. *Arthritis Research Therapy*; 8 (1):1-12.
222. Lazarević M, Erdeljan B, Naumović N. Značaj merenja širine zglobovnog prostora sa standardnih snimaka kod osteoartroze kolena. *Kongres reumatologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Acta rheum Belgrad, Ivanjica* 2008;38(1Suppl):130-1.
223. Hayward G, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Mar CD, Glasziou P. Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies *BMJ* 2009; 339:1-7.
224. Brazier JE, Harper R, Munro J, Waltre SJ, Snaith ML. Generic and condition-specific outcome measures for people with osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 1999;38:870-877.
225. Rovati LG, Girolami F, Persioni S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskeletal* 2012; 4(3):168-180.
226. Vajaradul Y. Double-blind clinical evaluation of intraarticular glucosamine in outpatients with gonarthrosis. *Clinical Therapeutics* 1981;3(5):336-43.

227. Usha PR, Naidu MUR. Randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled study of oral glucosamine, methylsulfonylmethane and their combination in osteoarthritis. *Clinical Drug Investigation* 2004; 24(6):353–63.
228. Kim LS, Axelrod LJ, Howard P, Buratovich N, Waters RF. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14(3):286–94.
229. Cibere J, Kopec JA, Thorne A, Singer J, Canvin J, Robinson DB et al. Randomized, double-blind placebo controlled glucosamine discontinuation trial in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatism* 2004;51(2):738-45.
230. Houpt J, McMillan R, Wein C, Paget-Dellio SD. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *Journal of Rheumatology* 1999;26 (11): 2423–2430.
231. Hughes R, Carr A. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 2002;41:279–84.
232. McAlindon T, Formica M, LaValley M, Lehmer M, Kabbara K. Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis: Results from an Internet-based randomized double-blind controlled trial. *American Journal of Medicine* 2004;117:643-49.
233. Rindone JP, Hiller D, Collacott E, Nordhaugen N, Arriola G. Randomized controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *Western Journal of Medicine* 2000;172:91–4.
234. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen an analgesic dose of ibuprofen and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 1991;325:87–91.
235. Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Neuner R, Brooks RH, Clegg DO et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1993;36:1196–1206.
236. Wolfe F, Zhao S, Lane N. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1.799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000;43:378–385.
237. Lee C, Straus WL, Balshaw R, Barlas S, Vogel S, Schnitzer TJ. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;51:746–754.

238. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901-907.
239. Arthritis Care. Nation survey. Available from: [www.arthritiscare.org.uk](http://www.arthritiscare.org.uk). *OANation* 2003: 0–1051.
240. Tramer M R, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain* 2000;85(1-2):169-82.
241. Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2001;98(8):1725-1733.
242. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, McLaughlin JK, Nørgård B, Friis S et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib and other NSAIDs. A population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2005;165(9):978-984.
243. Canon CP, Curtis SP, FitzGard GA, Krum H, Bolognese JA, Reicin AS et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368(9549):1771-1781.
244. Prodigy guidance: osteoarthritis Prodigy, The UK NHS 2005. Available from: <http://www.prodigy.nhs.uk/quidance.asp?=&osteoarthritis> (accessed 9 Jun 2006).
245. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians, 2008.
246. Deroisy R, Olejarova M, Gatterova J, Giacobelli G, Reginster JY. Glucosamine sulfate reduces osteoarthritis progression in postmenopausal women with knee osteoarthritis: evidence from two 3-year studies. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 2004;11(2):138-143.
247. Moore N, Gance EV, Parc JM, Schneid H, Wall R, Farhan M et al. The PAIN Study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study a large-scale randomised clinical trial comparing the tolerability of aspirin, ibuprofen and paracetamol for short-term analgesia. *Clin Drug Invest* 1999; 18(2):89-98.
248. Tood PA, Sorkin EM. Diclofenac Sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1988; 35(3) 244-285.

249. Dodge GR, Hawkins DF, Jimenez SA. Modulation of aggrecan, MMP1 and MMP3 production by glucosamine sulfate in cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1999;42: 253.
250. Buckland-Wright JC, Wolfe F, Ward JR, Flowers N, Hayne. Substantial superiority of semiflexion views in knee osteoarthritis: a comparative radiographic study without fluoroscopy of standing extended, semiflexed (MTP) and schuss views. *J Rheumatol* 1999; 26:2664-2674.
251. McAlindon T. Glucosamine for osteoarthritis. Dawn of a new era? *Lancet* 2001;357; 247-248.
252. Adams JG, McAlindon T, Dimasi M, Carey J, Eustace S. Contribution of meniscal extrusion and cartilage loss to joint space narrowing in osteoarthritis. *J Clin Radiol* 1999;54(8):502-6.
253. Mazuca SA, Brandt KD, Katz BP. Is conventional radiography suitable for evaluation of a disease-modifying drug in patients with knee osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5(4):217-26.
254. Lethbridge-Cejku M, Hockberg MC, Scott WW, Plato CC, Tobin JD. Longitudinal change in joint space of the knee: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Arthritis Rheum* 1995; 38: S262.
255. Neuhauser KB, Anderson JJ, Felson DT. Rate of joint space narrowing in normal knees and knees with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(suppl 9): S423.
256. Scholtissen S, Bruyère O, Neuprez A, Severens JL, Herrero-Beaumont G, Rovati L. et al. Glucosamine sulphate in the treatment of knee osteoarthritis: cost-effectiveness comparison with paracetamol. *Int J Clin Prac* 2010;64(6):756-62
257. Bobić B, Bobić V. Degenerativne reumatske bolesti i balneoterapija. 10. kongres fizijatra sa međunarodnim učešćem, *Balneoclimatologia, Kladovo* 2010;34(1): 315-320

## 8. PRILOZI

Prilog 1

Redni broj pacijenta \_\_\_\_\_

### LEQUESNE FUNKCIONALNI INDEX OSTEOARTROZE KOLENA

Molim vas da ispunite sledeći upitnik, zaokruživanjem nekog od ponuđenih odgovora

#### I Bol ili neprijatnost

bol ili neprijatnost tokom noći	ne	0
	pri pokretu i određenom položaju	1
	čak i u mirovanju	2
jutarnja ukočenost ili bola nakon ustajanja	manja od minut	0
	1-15 minuta	1
	preko 15 minuta	2
pri uspravljanju ili stajanju dužem od ½ sata	ne	0
	da	1
pri kretanju	ne	0
	samo posle određenog rastojanja	1
	vrlo brzo	2
pri ustajanju iz sedećeg položaja bez korišćenja ruku	ne	0
	da	1

II Maximalna dužina hoda (do pojave bola)

maksimalna dužina hoda	nema ograničenja	0
	preko 1 kilometar	1
	približno 1 km ( 15 minuta)	2
	500-900 metara (8-15 min)	3
	300-500 metara	4
	100-300 metara	5
	manje od 100 metara	6
potrebna pomagala pri hodu	nisu potrebna	0
	1 štap ili 1 štaka	1
	2 štapa ili 2 štake	2



### III Aktivnosti svakodnevnog života

hod uz stepenice	bez poteškoće	0
	blago oslanjanje	0.5
	umereno oslanjanje	1.0
	oslanjanje, do određenog stepena	1.5
	nemoguće	2.0
hod niz stepenice	bez poteškoće	0
	blago oslanjanje	0,5
	umereno oslanjanje	1.0
	oslanjanje, do određenog stepena	1.5
	nemoguće	2.0
izvođenje čučnja	bez poteškoće	0
	blago oslanjanje	0,5
	umereno oslanjanje	1.0
	oslanjanje, do određenog stepena	1.5
	nemoguće	2.0
hod po neravnom terenu	bez poteškoće	0
	blago oslanjanje	0,5
	umereno oslanjanje	1.0
	uz oslanjanje do određenog stepena	1.5
	nemoguće	2.0

## Prilog 2

### WOMAC skala

Današnji datum \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Poseta, nedelja \_\_\_\_\_

Upustvo za bolesnika:

U odeljcima A,B pitanja će biti postvaljena na sledeći način.

Vi treba da odgovorite stavljanjem znaka "X" u jednu od kućica

Primer:

1. Ako stavite "X" u krajnju levu kućicu, ovako:

ni malo blago umereno ozbiljno izuzetno

To znači da niste imali bol uopšte.

2. Ako stavite X u krajnju levu kućicu, ovako:

Ni malo blago umereno ozbiljno izuzetno

Onda označavate da je bol izuzetno jak.

Molimo Vas da obratite pažnju:

a) što više desno stavite znak "X" to označava da osećate jači bol.

b) što više levo stavite znak "X" bol koji osećate je slabiji

c) ne stavljate znak "X" izvan kućice

Molimo vas da u ovakav tip skale upišete jačinu bola, ukočenost ili nesposobnost za rad ili kretanje koju ste imali u poslednjih 48 sati.

Razmislite o svom kolenu i odgovorite na pitanja. Označite jačinu bola, ukočenost ili nesposobnost za rad ili kretanje koji su uzroovani artritismom.

Odeljak A

Bol

Razmislite o bolu koju ste osećali zbog artritisa, u protekli 48 sati.

Molimo vas stavite znak "X" za svaku dole navedenu situaciju.

1. Pri hodu na ravnoj podlozi.

popunjava lekar koji vodi  
istraživanje

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

Bol \_\_\_\_\_

2. Pri penjanju ili spuštanju niz stepenice.

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

Bol \_\_\_\_\_

3. Noću u krevetu, npr. ako zbog bola ne možete da spavate.

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

Bol \_\_\_\_\_

4. Dok sedate ili ležite.

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

Bol \_\_\_\_\_

5. Dok stojite uspravno.

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

Bol \_\_\_\_\_

Razmislite o ukočenost koju ste osećali u kolenu, u poslednjih 48 sati u kolenu. Ukočenost je sanzacija zatezanja ili stiskanja koje osećate kada pokrenete koleno.

Molimo Vas ubeležite svoje odgovore upisivanjem znaka "X" u jednu od kućica.

1. Kolika je bila ozbiljna Vaša ukočenost kada ste se probudili ujutru? popunjava lekar

koji vodi

istraživanje

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno   ukočenost \_\_\_\_\_

2. Kolika je ozbiljna Vaša ukočenost posle sedenja, ležanja ili odmaranja kasnije u toku dana?

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno   ukočenost \_\_\_\_\_

Razmislite o poteškoćama u obavljanju sledećih fizičkih aktivnosti koje ste imali zbog artritisa u proteklih 48 sati.

Pri tom se misli na Vašu sposobnost da se krećete i brinete o sebi.

Molimo Vas ubeležite svoje odgovore upisivanjem znaka "X" u jednu od kućica.

8. Pri silaženju niz stepenice.

popunjava lekar

koji vodi

istraživanje

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

poteškoća \_\_\_\_\_

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

9. Pri penjanju uz stepenice.

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

poteškoća \_\_\_\_\_

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

10. Pri ustajanju iz sedećeg stava.

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

poteškoća \_\_\_\_\_

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

11. Pri stajanju.

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

poteškoća \_\_\_\_\_

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

12. Pri saginanju.

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

poteškoća \_\_\_\_\_

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

13. Pri hodu po ravnoj podlozi.

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

poteškoća\_\_\_\_\_

14. Pri ulasku ili izlasku iz kola, ili pri ulasku u autobus?

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

poteškoća\_\_\_\_\_

15. Pri odlasku u kupovinu.

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

poteškoća\_\_\_\_\_

16. Pri obuvanju čarapa.

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

poteškoća\_\_\_\_\_

17. Pri ustajanju iz kreveta.

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

poteškoća\_\_\_\_\_

18. Pri izuvanju čarapa.

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

poteškoća\_\_\_\_\_

19. Pri ulasku u krevet.

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

poteškoća\_\_\_\_\_

20. Pri ulasku ili izlasku iz kade.

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

poteškoća\_\_\_\_\_

21. Pri sedenju.

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

22. Pri korišćenju toaleta.

poteškoća\_\_\_\_\_

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

23. Pri obavljanju težih kućnih poslova.

poteškoća\_\_\_\_\_

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

24. Pri obavljanju lakih kućnih poslova.

poteškoća\_\_\_\_\_

ni malo   blago   umereno   ozbiljno   izuzetno

poteškoća\_\_\_\_\_