

PRACA POGŁĄDOWA
REVIEW ARTICLE

STARZENIE SIĘ CHRZĄSTKI I MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

CARTILAGE AGEING AND TREATMENT POSSIBILITIES

Jaromir Jarecki

KATEDRA I KLINIKA REHABILITACJI I ORTOPEDII, UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest ściśle związana ze starzeniem się organizmu. Charakteryzuje się postępującą degeneracją wszystkich elementów tworzących staw, a także wpływa na mięśnie, które tworzą z zajęтым chorobą stawem jednostkę motoryczną. Do tej pory, pomimo szeroko zakrojonych wielośrodkowych badań mających na celu odkrycie szlaków metabolicznych odpowiedzialnych za początek i rozwój choroby, nie udało się wprowadzić skutecznego i jednolitego sposobu terapii. Przyczyną tego stanu rzeczy jest prawdopodobnie wieloczynnikowość choroby zwyrodnieniowej stawów. Metody leczenia opierają się na spowalnianiu procesu destrukcji chrząstki, hamowaniu aktywności czynników zapalnych oraz działaniu przeciwbólowym. W terapii wykorzystuje się lecznicze usprawnianie czyli fizykoterapię oraz szeroko pojętą rehabilitację ruchową, stosowanie leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych, siarczany glukozaminy czy kwasy hialuronowe. Nową metodą leczenia są preparaty płytkowe lub komórki macierzyste podawane bezpośrednio do stawu w formie iniekcji. Ideą tej pracy poglądowej było przedstawienie zróżnicowanych możliwości terapeutycznych, które mogą być wykorzystywane w leczeniu pacjentów w różnym stopniu zaawansowania zmian zwyrodnieniowych.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba zwyrodnieniowa stawów, starzenie chrząstki, leczenie farmakologiczne, rehabilitacja

ABSTRACT

Osteoarthritis is the disease connected with aging which is characterised by progressive degeneration of all elements building the joint but also influencing the muscles constituting motor unit with the affected joint. The effective and unified therapy has not been yet introduced despite the broad multi-site studies concentrating on metabolic pathways responsible for the development of the disease. The reason of which is probably its multifactorial aetiology. The treatment methods are based on decreasing of cartilage destruction activity, retardation of proinflammatory factors activity and fighting with pain. Physiotherapy, movement rehabilitation, painkillers, anti-inflammatory drugs, glucosamine sulphates and hyaluronic acids are used as therapeutic strategies. The methods recently introduced are platelet rich plasma concentrates and stem cells injected directly into the affected joint. The aim of this review article was the presentation of differential therapeutic options offered to patients in different stages of osteoarthritis.

KEY WORDS: Osteoarthritis, cartilage ageing, pharmacological treatment, rehabilitation

Wiad Lek 2019, 72, 9 cz I, 1671-1675

ARTROZA I STARZENIE SIĘ CHRZĄSTKI

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest powoli postępującym procesem, występującą u 10–15% osób po 60. roku życia. Głównymi objawami są bóle chorobowo zmienionego stawu jego zniekształcenie, obrzęki, ograniczenie ruchomości. Choroba charakteryzuje się narastającym uszkodzeniem chrząstki stawowej, przerostem tkanki kostnej objawiającym się pogrubieniem warstwy podchrzęstnej stawu oraz tworzeniem się osteofitów na krawędzi szczeliny stawowej. Temu procesowi towarzyszy przerost błony maziowej, pogrubienie torebki stawowej oraz uszkodzenie tkanek miękkich znajdujących się w stawie np. łąkotek, więzadeł czy obrąbka [1].

Chorobę zwyrodnieniową można podzielić ze względu na etiologię na: pierwotną, czyli idiopatyczną (około 70% przypadków) i wtórną (30%) – wynikającą z przebytego urazu lub zaburzeń osi kończyn, co prowadzi do szybszego zużycia nadmiernie przeciążonych części stawu, przeby-

tych zapaleń bakteryjnych stawów, zmian dysplastycznych stawu oraz zmian w przebiegu chorób metabolicznych. Wielu autorów uważa, że pierwotne zmiany i zaburzenia architektury zachodzą w chrząstce szklistej, następstwem czego dochodzi do zmian w tkankach sąsiadujących [2].

Jednym z głównych czynników ryzyka występowania choroby zwyrodnieniowej jest wiek. Wiele badań klinicznych potwierdza, że częstość występowania oraz nasilenie zmian zwyrodnieniowych wzrasta z wiekiem pacjenta [3, 4]. Częściej też zmiany zwyrodnieniowe występują u kobiet niż u mężczyzn. Częstość występowania zmian narasta po 50. roku życia. Prawdopodobieństwo wystąpienia choroby zwyrodnieniowej jest też częstsze u osób, które mają niższy status społeczno-ekonomiczny [5].

Czynniki genetyczne są ściśle powiązane z rozwojem artrozy. Identyfikacja genów odpowiedzialnych za rozwój zmian zwyrodnieniowych pozwoli zrozumieć charakter choroby. W badaniach obserwuje się zmniejszenie aktywności

mikroRNA miR-127-5p w zmianach zwyrodnieniowych stawów kolanowych, a wiąże się to ściśle między innymi ze wzmożeniem ekspresji metaloproteinaz, a w szczególności MMP-13. Inne przyczyny to zaburzenie ekspresji genów kolagenu typu II, a przez to szybki rozwój zmian zwyrodnieniowych wynikający z nieprawidłowej budowy i zmniejszonej wytrzymałości szkieletu chrzęstnego.

Otyłość jest jednym z głównych czynników predysponujących do rozwoju zmian zwyrodnieniowych. U ludzi otyłych zachodzi dwukierunkowy proces destrukcji stawu. W jednym dochodzi do nadmiernego przeciążenia stawu i jego deformacji, a w drugim produkty metabolizmu tkanki tłuszczowej powodują aktywację czynników odpowiedzialnych za katabolizm tkanki chrzęstnej. Tkanka tłuszczowa jest źródłem wielu czynników prozapalnych. Są nimi między innymi: adipokiny, IL6, TNF-alfa i białko CRP. Są one wydzielane w nadmiarze do surowicy u pacjentów otyłych, a ich stężenie ma związek ze zmianą homeostazy chrząstki oraz jej degeneracją [5]. Według badań Felsona zmniejszenie masy ciała o 5 kg powoduje zmniejszenie objawowej artrozy stawu kolanowego o prawie 50% [6]. Prawidłowe odżywienie i dieta ma znaczący wpływ na rozwój zmian zwyrodnieniowych. Dieta uboga w witaminę D, witaminę K oraz witaminę C jest jednym z czynników ryzyka rozwoju zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego. Natomiast nieprawidłowe odżywienie powoduje nadwagę, która przyspiesza postęp artrozy [7].

Chrzątka ze względu na brak unaczynienia i unerwienia nie daje objawów uszkodzenia we wczesnych stadiach zmianach zwyrodnieniowych. Stąd też źródłem bólu są inne komponenty stawu takie jak torebka stawowa, błona maziowa, więzadła oraz mięśnie otaczające staw. Wraz z postępem choroby dochodzi do osłabienia siły mięśniowej, rozluźnienia więzadeł oraz przerostu błony maziowej, która jest odpowiedzialna za nadprodukcję zapalnego płynu stawowego [8].

Rola zapalenia nie jest dokładnie poznana i do tej pory trwają dyskusje, czy jest ono przyczyną i początkiem zmian zwyrodnieniowych, czy odwrotnie jest ono wtórne do rozpoczętej już choroby zwyrodnieniowej. Zapalenie stawu w chorobie zwyrodnieniowej jest zjawiskiem przewlekłym. W początkowych etapach o niskim stopniu nasilenia. Wraz z jej postępem dochodzi do znacznego przerostu błony maziowej i zwiększenia produkcji zapalnie zmienionego płynu stawowego i substancji działających destrukcyjnie na staw [9].

Płyn stawowy w zmianach zwyrodnieniowych zawiera wiele czynników pozapalnych, włączając: białko CRP, prostaglandyny (PGE2), leukotrieny (LKB4), cytokiny (TNF, IL1, IL6, IL15, IL17, IL18, IL21), czynniki wzrostu (TGF, FGF, VEGF, NGF), tlenek azotu [10].

Miejscowo większość z tych czynników stymuluje do produkcji metaloproteinaz i innych czynników hydrolitycznych (włączając w to cyklooksygenazy i prostaglandynę E), które powodują degradację proteoglikanów i kolagenu [11].

Organizm produkuje też czynniki ochronne, włączając w to różnego rodzaju czynniki wzrostu (IGF, TGF-beta), które w normalnych warunkach działają anabolicznie, natomiast w zmianach zwyrodnieniowych produkcja tych substancji jest zaburzona [10].

Jest bardzo ważne, aby oddzielić starzenie się chrząstki od niszczenia jej w procesie zwyrodnieniowym. W procesie starzenia chrząstka zmienia swoją barwę na lekko brązową co ma związek z kumulowaniem się w niej końcowych produktów glikacji i jest cieńsza niż u osób młodych aczkolwiek jej powierzchnia jest gładka i nie naruszona. Duża ilość produktów przemiany glikacji powoduje, że właściwości biomechaniczne chrząstki są gorsze. Staje się ona krucha i podatna na uszkodzenia [12]. Procesy starzenia, które inicjują zaburzenie balansu w prawidłowym przekazywaniu sygnałów w chrząstce skutkują wzmożeniem produkcji MMPs i agrekanaz, które zapoczątkowują i rozwijają zmiany zwyrodnieniowe. To może powodować komórkowe starzenie i rozwój tak zwanego fenotypu wydzielania związanego ze starzeniem [2]. Zjawisko to charakteryzuje wzrost produkcji przez chrząstkę wielu cytokin, chemokin oraz innych produktów działających katabolicznie, które wskazują, że chondrocyty wchodzą w okres starzenia [13]. Jednym ze znaków rozpoznawczych jest dysfunkcja mitochondriów, która może aktywować zaburzenia związane z wiekiem częściowo poprzez aktywację wolnych rodników tlenowych. Dysfunkcja mitochondriów związana z wiekiem jest jednym z czynników biorących udział w rozwoju artrozy [14].

W przeciwieństwie do naturalnie starzejącej się chrząstki, stawy objęte zmianami zwyrodnieniowymi charakteryzują się pęknięciami chrząstki i jej ubytkami często z obnażeniem warstwy podchrzęstnej. Niszczenie i ubytki chrząstki stawowej wynikają z zaburzenia równowagi w produkcji i aktywności czynników prozapalnych oraz mediatorów katabolicznych, włączając w to cytokiny i chemokiny w stosunku do produkcji czynników anabolicznych np. insulinowego czynnika wzrostu (IGF-1) i białka osteogenne (OP-1), znanego również jako białko morfogenetyczne-7. Zaburzenie równowagi pomiędzy sygnałami w reakcjach anabolicznych i katabolicznych powoduje nadprodukcję enzymów degradujących macierz, takich jak: metaloproteinazy niszczące kolagen typu II, główne białko strukturalne nadające tkance chrzęstnej wytrzymałość czy agrekanazy niszczące agrekan, który jest dużym proteoglikanem, odpowiedzialnym za sprężystość chrząstki [15].

MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Choroba zwyrodnieniowa jest postępującym procesem powodującym destrukcję całego stawu. Dlatego postępowanie w leczeniu będzie zależało od stopnia zaawansowania choroby i polega na wpływaniu na spowolnienie tych zmian oraz działaniu przeciwbólowym, a ostatecznym rozwiązaniem w zaawansowanych zmianach zwyrodnieniowych jest całkowita protezoplastyka stawu.

POSTĘPOWANIE NIEFARMAKOLOGICZNE

Celem postępowania w zmianach zwyrodnieniowych jest kontrola sygnałów bólowych z zajętego chorobą stawu oraz poprawa funkcjonalności i jakości życia. Leczenie niefarmakologiczne powinno być wdrożone w pierwszych

etapach pojawiających się zmian zwyrodnieniowych. Brak aktywności i pogarszająca się ruchomość stawu wynikająca z rozwijających się pierwotnych zmian zwyrodnieniowych powodują przyspieszone niszczenie chrząstki, jej ścięczenie i rozmięknienie, zmniejszenie zawartości glikozaminoglikanów oraz zaburzenie mechaniki stawu i jego elastyczności [16]. Lekkie i średnio zaawansowane ćwiczenia stawu zajętego zmianami zwyrodnieniowymi dają pacjentom dużo korzyści, które objawiają się nie tylko poprawą zakresu ruchów, ale także zmniejszeniem ryzyka rozwoju cukrzycy, zaburzeń sercowo-naczyniowych, upadków oraz poprawiają nastrój poprzez zwiększoną produkcję i wydzielanie endorfin. Ćwiczenia fizyczne powinny być dobrane indywidualnie do każdego pacjenta. Należy unikać wprowadzania intensywnych ćwiczeń w pierwszej fazie leczenia, aby nie doprowadzić do przetrenowania pacjenta oraz pogłębienia dolegliwości bólowych. Ćwiczenia w wodzie są wskazane dla pacjentów, którzy mają bardziej zaawansowane zmiany zwyrodnieniowe, albo którym ćwiczenia w obciążeniu sprawiają dolegliwości bólowe. Ćwiczenia te pozwalają na poprawę zakresu ruchów w zajętej chorobowo stawie. Niektórzy uważają, że ćwiczenia w wodzie są etapem do przygotowania pacjenta do ćwiczeń w obciążeniu [17]. Inną formą ćwiczeń poprawiającą funkcjonalność zmienionych zwyrodnieniowo stawów i zmniejszającą dolegliwości bólowe jest uprawianie Tai-Chi oraz Nordic Walking [18, 19].

Dostępnych jest coraz więcej dowodów na skuteczność technik terapii manualnej u osób z chorobą zwyrodnieniową stawów kręgosłupa i stawów obwodowych [20]. W przypadku bodźców fizykalnych w dostępnym piśmiennictwie istnieją dowody na skuteczność krioterapii i ciepłolecznictwa w zmniejszeniu bólu u osób z chorobą zwyrodnieniową stawów. Zabiegi te znalazły się w rekomendacjach *American College of Rheumatology* (ACR) jako jedne z możliwości niefarmakologicznego leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów [21].

Inne metody fizjoterapeutyczne, takie jak: terapia ultradźwiękami, laseroterapia czy stosowanie prądów TENS mają krótkotrwały efekt terapeutyczny i wskazane są we wczesnych zmianach zwyrodnieniowych [22].

Kolejną formą leczenia jest stosowanie kinesio tapingu. W wielu badaniach dowiedziono skuteczności stosowania aplikacji taśm w okolicy stawów zajętych procesem chorobowym. Wpływają one na zmniejszenie dolegliwości bólowych, poprawę ruchomości stawu i jakości chodu u osób z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Nie wszystkie jednak badania potwierdzają skuteczność tej metody [23].

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Pierwszym – historycznym – preparatem stosowanym w leczeniu choroby zwyrodnieniowej była aspiryna. Jednakże dawki stosowane w celu uśmierzania dolegliwości bólowych powodowały skutki uboczne głównie związane z uszkodzeniem przewodu pokarmowego. Do przełomu w leczeniu doszło w 1951 r. wraz z wprowadzeniem acetaaminofenu – paracetamolu. Ma on dłuższy czas półtrwania

i o wiele mniej działań niepożądanych. Wskazany jest we wczesnych stadiach zmian zwyrodnieniowych. Kolejnym krokiem w leczeniu przeciwbólowym było wprowadzenie w 1973 r. diklofenaku. Jest on niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym o silnym działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym zalecanym do stosowania w średnio zaawansowanych i zaawansowanych zmianach zwyrodnieniowych.

Przeważająca większość pacjentów ze zmianami zwyrodnieniowymi to ludzie starsi i większość z nich ma inne choroby współistniejące. Dlatego też należy szczególnie uważać na interakcje pomiędzy wprowadzanymi do leczenia niesterydowymi lekami przeciwbólowymi a lekami, które pacjent już przyjmuje.

Innymi preparatami stosowanymi w leczeniu bólu są opioidy. Wzrasta jednak coraz większa świadomość niekorzystnego, przewlekłego stosowania opioidów. Jeśli pacjent jest oporny na leczenie NLPZ i konieczne jest wdrożenie leczenia opioidami, proponowany jest w terapii tramadol – inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i norepinefryny, wskazany jest w leczeniu bólu średniego i silnego. Ten lek, w przeciwieństwie do innych opioidów, nie ma tak silnego działania depresyjnego na ośrodek oddechowy. Badania prospektywne potwierdzają, że opioidy nie powodują wyraźnego zmniejszenia dolegliwości bólowych w porównaniu z NLPZ oraz nie różnią się wynikami w skali WOMAC, a ryzyko ich stosowania przewyższa korzyści [24].

Preparaty glukozaminy i siarczany chondroityny są stosowane jako terapia wspomagająca, często łączona z NLPZ [25]. Siarczany hamują apoptozę chondrocytów, zwiększają syntezę proteoglikanów i kwasu hialuronowego, zmniejszają degradację kolagenu typu II, a także redukują syntezę czynników prozapalnych. Pomimo takiego działania skuteczność tych preparatów pozostaje jednak nadal wątpliwa i powinna być poddana wnikliwej analizie w badaniach klinicznych.

Wiele preparatów było i jest podawanych bezpośrednio do stawu. Ideą podawanych leków do stawu jest zmniejszenie ryzyka uszkodzenia innych narządów oraz bezpośrednie, miejscowe działanie leku na staw. Badania pokazują, że iniekcje dostawowe są bardziej skuteczne od leczenia doustnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi [26]. Jedną z możliwości leczenia jest stosowanie iniekcji sterydowych. Sterydy wywołują efekt przeciwzapalny i immunosupresyjny poprzez działanie na receptory jądrowe, przerywając kaskadę zapalną na wielu poziomach. Zmniejszają one produkcję IL-1, leukotreinów, prostaglandyn i metaloproteinaz, czyli czynników wywołujących i odpowiedzialnych za proces zapalny. Pomimo tego że preparaty sterydowe charakteryzują się wysoką skutecznością w leczeniu i łagodzeniu objawów choroby zwyrodnieniowej, należy pamiętać o ich niekorzystnym wpływie na chrząstkę (martwice chrzęstno-kostne) w przypadku nadmiernego ich stosowania [27].

Wiskosuplementacja, czyli podawanie kwasów hialuronowych do stawu jest jedną z najstarszych metod leczenia farmakologicznego choroby zwyrodnieniowej stawów. Kwas hialuronowy został odkryty w 1930 r. przez Meyera

i Palmera. Jest on składnikiem płynu stawowego oraz macierzy zewnątrzkomórkowej. Do leczenia został wprowadzony w 1982 r. Z powodu swojej masy cząsteczkowej słabo wchłania się z przewodu pokarmowego [28]. Dlatego też jest stosowany pod postacią iniekcji dostawowych. Zadaniem tego preparatu jest poprawienie lepkości płynu stawowego, co powoduje zmniejszenie tarcia pomiędzy uszkodzonymi powierzchniami stawu. Dodatkowo odkryto, że kwas hialuronowy po połączeniu z agrekanem wnika w mikroubytki chrząstki, powodując ich gojenie. Ma działanie przeciwbólowe, poprawia mechanikę stawu oraz działa przeciwzapalnie i antyoksydacyjnie. Dodatkowo poza właściwościami mechanicznymi i strukturalnymi pełni rolę sygnałową. Wchodzi w interakcje z receptorami powierzchniowymi różnych komórek, między innymi: chondrocytów, osteocytów, synowocytów i komórek immunologicznie czynnych, wpływając na regulacje proliferacji komórkowej, migracji i podziałów [29]. Efektem działania kwasów hialuronowych jest produkcja endogennych kwasów hialuronowych i poprawa syntezy białek macierzy zewnątrzkomórkowej, tj. siarczanów chondroityny i keratanu oraz proteoglikanów. Kwasy hialuronowe hamują destrukcję chrząstki poprzez hamowanie aktywności cząstek fibronektyny, która normalnie wiąże się z chrząstką i penetrują do niej, powodując wzrost poziomu metaloproteinaz oraz hamuje syntezę proteoglikanów. Kwasy hialuronowe hamują produkcję i aktywność różnych czynników prozapalnych, włączając w to cytokiny, proteazy, prostaglandyny i hamując aktywność metaloproteinaz. Ma także działanie antyoksydacyjne. Podanie dostawowe kwasu hialuronowego zabezpiecza chrząstkę przed uszkodzeniem, a sam kwas odkłada się w chrząstce i warstwie podchrząstnej kości [30]. Badania histologiczne udowadniają, że HA działają ochronnie na chrząstkę i mogą poprawiać jej właściwości regeneracyjne. U pacjentów z objawową chorobą zwyrodnieniową potwierdzono, że podanie kwasów hialuronowych powoduje obniżenie markerów degradacji chrząstki i poprawia objętość chrząstki oraz ubytki – badania potwierdzono w obrazach MRI [31]. W stawach zmienionych zwyrodnieniowo stężenie kwasu hialuronowego wydatnie spada. Dlatego też uważa się, że stosowanie kwasów hialuronowych jest próbą ratowania stawu przed starzeniem. Stosowanie kwasów hialuronowych powinno być wdrożone we wczesnych lub średnio-zaawansowanych stadiach choroby zwyrodnieniowej [32]. Ostatecznie leczenie takie może być stosowane u osób młodych, osób z dużą komponentą bólową i wczesnymi zmianami radiologicznymi [33].

OSOCZE BOGATOPŁYTKOWE

Płytki, zwane także trombocytami są wydzielane z megakariocytów szpiku kostnego w procesie trombopojezy. Wiele funkcji płytek jest bezpośrednio związane z ich aktywnością, która jest naturalną odpowiedzią na uszkodzenie ściany naczyniowej. Zawierają w cytoplazmie ziarnistości, w których obecne są mediatory biologiczne, a na swojej powierzchni glikoproteiny pełniące funkcje receptorowe.

Po raz pierwszy osocze bogatopłytkowe – PRP (*Platelet Rich Plasma*) zostało użyte w badaniach klinicznych pod koniec lat 80. Od tego czasu przeprowadzono wiele badań, które potwierdzają skuteczność PRP w procesach gojenia tkanek. Jest ono źródłem autogennych czynników molekularnych, takich jak: PDGF, TGF-beta, FGF, IGF, VEGF, EGF, IL-8 i wielu innych [34]. Celem leczenia jest wywołanie reakcji zapalnej, która pobudza procesy proliferacyjne i różnicowanie komórek w kierunku odpowiedniej linii komórkowej. Podane dostawowo powodują poprawę funkcji stawu oraz redukcję dolegliwości bólowych, która utrzymuje się nawet do roku czasu [35].

KOMÓRKI PREKURSOROWE

Dynamiczny rozwój biotechnologii umożliwia namnażanie komórek z różnych linii komórkowych, w tym także chondrocytów. Po uprzednim pobraniu materiału chrząstki ze stawu kolanowego z miejsc nieobciążanych komórki chrząstki poddaje się namnażaniu. Po zakończeniu tego procesu ponownie są one implantowane do stawu. W obecnej chwili komórki muszą być stabilizowane w miejscu ubytku za pomocą specjalnych łąk kolagenowych lub innych podłoży, które zapewnią im stabilność oraz ochronią przed nadmiernym ciśnieniem powstającym podczas obciążania stawu. Metody regeneracyjne są bardzo obiecujące a wiele badań podkreśla ich lepsze wyniki niż stosowanie NLPZ czy kwasów hialuronowych. Jednakże jest to pole do dalszych badań i pracy, aby uzyskać prawidłowe stężenia optymalne przechowywanie, metod przygotowania tych preparatów [36].

Pomimo tego że choroba zwyrodnieniowa stawów jest jedną z najczęściej występujących chorób na świecie i jest poddawana licznym badaniom klinicznym, to w dalszym ciągu nie jesteśmy obecnie w stanie określić jasno jej patofizjologii, a także określić najlepszego, wystandaryzowanego procesu leczenia i hamowania zmian stawowych. Ćwiczenia stosowane we wczesnym etapie zmian zwyrodnieniowych są bardzo wartościową terapią. Inne terapie leczenia bezoperacyjnego mają swoją wartość i należy je wprowadzać do leczenia w sposób wyważony dostosowany do sytuacji klinicznej w jakiej znajduje się pacjent.

PIŚMIENNICTWO

1. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR et al. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1697–707.
2. Loeser RF, Collins JA, Diekmann BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(7):412–20.
3. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26–35.
4. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39(1):1–19.
5. Allen KD, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis: state of the evidence. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(3):276–83.
6. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM et al. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992;116(7): 535–9.

7. Shea MK, Kritchevsky SB, Hsu FC et al. The association between vitamin K status and knee osteoarthritis features in older adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(3):370-378.
8. Dulay GS, Cooper C, Dennison EM. Knee pain, knee injury, knee osteoarthritis & work. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(3):454-461.
9. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):580-592.
10. Richards MM, Maxwell JS, Weng L et al. Intraarticular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. *Phys Sportsmed*. 2016;44(2):101-8.
11. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(11):625-35.
12. Verzijl N, Bank RA, TeKoppele JM, et al. AGEing and osteoarthritis: a different perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:616-22.
13. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L et al. The hallmarks of aging. *Cell* 2013;153:1194-217.
14. Hui W, Young DA, Rowan AD et al. Oxidative changes and signalling pathways are pivotal in initiating age-related changes in articular cartilage. *Ann Rheum Dis* 2016;75:449-58.
15. Loeser RF. Aging processes and the development of osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:108-13.
16. Esser S, Bailey A. Effects of exercise and physical activity on knee osteoarthritis. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(6):423-30.
17. Bennell KL, Hinman RS. A review of the clinical evidence for exercise in osteoarthritis of the hip and knee. *J Sci Med Sport*. 2011;14(1):4-9.
18. Song R, Lee EO, Lam P et al. Effects of thai chi exercise on pain, balance, muscle strength, and perceived difficulties in physical functioning in older woman with osteoarthritis: a randomized clinical trial. *J Rheumatol*. 2003;30:2039-44,
19. Bieler T, Siersma V, Magnusson SP et al. In hip osteoarthritis, Nordic Walking is superior to strength training and home-based exercise for improving function. *Scand J Med Sci Sports*. 2017;27(8):873-886.
20. Fitzgerald GK, Fritz JM, Childs JD et al. Exercise, manual therapy, and use of booster sessions in physical therapy for knee osteoarthritis: a multi-center, factorial randomized clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(8):1340-9.
21. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465-74.
22. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(6):701-12.
23. Kocyigit F, Turkmen MB, Acar M et al. Kinesio taping or sham taping in knee osteoarthritis? A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2015;21(4):262-7
24. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(6):962-72.
25. Morelli V, Naquin C, Weaver V. Alternative therapies for traditional disease states: osteoarthritis. *Am Fam Physician*. 2003;67(2):339-44.
26. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):46-54.
27. Kubo T, Ueshima K, Saito M et al. Clinical and basic research on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in Japan. *J Orthop Sci*. 2016;21(4):407-13
28. Kalman DS, Heimer M, Valdeon A et al. Effect of a natural extract of chicken combs with a high content of hyaluronic acid (Hyal-Joint®) on pain relief and quality of life in subjects with knee osteoarthritis: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutr J*. 2008;7(1):3.
29. Kusayama Y, Akamatsu Y, Kumagai K et al. Changes in synovial fluid biomarkers and clinical efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid for patients with knee osteoarthritis. *J Exp Orthop*. 2014;1:16.
30. du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther*. 2014;142(3):362-74.
31. Wang Y, Hall S, Hanna F et al. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a 2-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:195
32. Henrotin Y, Raman R, Richette P et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):140-9.
33. Pelletier JP, Raynaud JP, Abram F et al. Exploring determinants predicting response to intra-articular hyaluronic acid treatment in symptomatic knee osteoarthritis: 9-year follow-up data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):40.
34. Sundman EA, Cole BJ, Fortier LA. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am J Sports Med*. 2011;39(10):2135-40
35. Campbell KA, Saltzman BM, Mascarenhas R et al. Does Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injection Provide Clinically Superior Outcomes Compared With Other Therapies in the Treatment of Knee Osteoarthritis? A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015;31(11):2213-21.
36. Wehling P, Evans C, Wehling J et al. Effectiveness of intraarticular therapies in osteoarthritis: a literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(8):183-196.

Numer ORCID autora:

Jaromir Jarecki – 0000-0002-6866-3850

Konflikt interesu:

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY**Jaromir Jarecki**

Katedra i Klinika Rehabilitacji i Ortopedii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Sławinek 6420-818 Lublin,
tel. +48 607988686
e-mail: jaromirj@interia.pl

Nadesłano: 03.04.2019

Zaakceptowano: 18.07.2019