



**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Medicina

Klinikinės medicinos institutas

Reumatologijos, ortopedijos - traumatologijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika

Rokas Venclovas, 6 kursas, 18 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Kelio sąnario artrozės gydymo algoritmai

Knee Joint Arthrosis Treatment Options

Darbo vadovas

Doc. dr. Tomas Sveikata

Klinikos vadovė

Prof. (HP) dr. Irena Butrimienė

Vilnius, 2025

rokas.venclovas@mf.stud.vu.lt

Turinys

1.	SANTRAUKA.....	4
2.	PADĖKA	6
3.	INTERESŲ KONFLIKTAS	6
4.	SANTRUMPOS.....	7
5.	SĄVOKOS.....	7
6.	RAKTAŽODŽIAI.....	7
7.	ĮVADAS	7
8.	DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	9
	8.1 DARBO TIKSLAS	9
	8.2 DARBO UŽDAVINIAI.....	9
9.	TYRIMO METODIKA	9
	9.1 TYRIMO TIPAS.....	9
	9.2 LITERATŪROS PAIEŠKOS METODAI.....	9
10.	REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	12
	10.1 NEFARMAKOLOGINIAI GYDYMO BŪDAI	13
	10.1.1 MANKŠTA.....	13
	10.1.2 BALANSAVIMO PRATIMAI.....	14
	10.1.3 SVORIO KONTROLĖ	14
	10.1.4 SAVIVEIKSMINGUMO PROGRAMOS IR EDUKACIJA	15
	10.1.5 TAI CHI	15
	10.1.6 JOGA	16
	10.1.7 KOGNITYVINĖ ELGESIO TERAPIJA.....	16
	10.1.8 ATRAMINĖ LAZDA.....	16
	10.1.9 TIBIOFEMORALINIS/PATELOFEMORALINIS KELIO ĮTVARAS ..	17
	10.1.10 KINEZIOLOGINIS TEIPAVIMAS	17
	10.1.11 MODIFIKUOTI BATAI.....	18
	10.1.12 MEDIALINIAI/LATERALINIAI PLEIŠTINIAI VIDPADŽIAI	18
	10.1.13 AKUPUNKTŪRA	19
	10.1.14 TERMINĖ TERAPIJA	19
	10.1.15 RADIODAŽNUMINĖ ABLIACIJA	20
	10.1.16 MASAŽO TERAPIJA	20
	10.1.17 MANUALINĖ TERAPIJA SU/BE MANKŠTOS	20
	10.1.18 PULSINĖS VIBRACIJOS TERAPIJA	21
	10.1.19 TENS.....	21
	10.2 FARMAKOLOGINIAI GYDYMO BŪDAI.....	21

10.2.1 VIETINIAI NVNU	21
10.2.2 VIETINIS KAPSAICINAS	22
10.2.3 ORALINIAI NVNU	22
10.2.4 INTRASAŅNARINĒS GLIUKOKORTIKOIDŲ INJEKCIJOS.....	23
10.2.5 ACETAMINOFENAS	24
10.2.6 DULOKSETINAS	24
10.2.7 TRAMADOLIS	25
10.2.8 KITI OPIOIDAI.....	25
10.2.9 KOLCHICINAS	25
10.2.10 ŽUVŲ TĀUKAI.....	26
10.2.11 VITAMINAS D	26
10.2.12 BIFOSFONATAI.....	26
10.2.13 GLIUKOZAMINAS	26
10.2.14 CHONDROITINO SULFĀTAS.....	27
10.2.15 HIDROKSICHLOROKVINAS	27
10.2.16 METOTREKSĀTAS	27
10.2.17 INTRASAŅNARINĒS HIALURONO RŪGŠTIES INJEKCIJOS	27
10.2.18 INTRASAŅNARINĒS BOTULINO TOKSINO INJEKCIJOS	29
10.2.19 INTRASAŅNARINĒS PROLOTERAPIJOS INJEKCIJOS	29
10.2.20 INTRASAŅNARINĒS TROMBOCĪTĀIS ĪSOTINTOS PLAZMOS INJEKCIJOS.....	29
10.2.21 INTRASAŅNARINĒS KĀMIENINIŲ LĀSTELIŲ INJEKCIJOS.....	29
10.2.22 BIOLOGINIAI PREPARĀTĀI	30
11. IŠVĀDOS IR PRAKTIKINĒS REKOMENDĀCIJOS.....	30
11.1 IŠVĀDOS	30
11.2 PRAKTIKINĒS REKOMENDĀCIJOS	33
12. LITERĀTŪROS SĀRĀŠAS	34

1. SANTRAUKA

Rokas Venclovas. KELIO SĄNARIO ARTROZĖS GYDYMO ALGORITMAI.

Tyrimo tikslas. Palyginti lyderiaujančių pasaulio šalių kelio sąnario osteoartrito (OA) nechirurginio gydymo algoritmus. **Uždaviniai.** 1. Palyginti nefarmakologinio kelio sąnario OA gydymo būdus tarp lyderiaujančių pasaulio šalių kelio sąnario OA gydymo algoritmų ir priskirti vienai iš 4 kategorijų: rekomenduoja; sąlyginai rekomenduoja; sąlyginai nerekomenduoja; nerekomenduoja. 2. Palyginti farmakologinio kelio sąnario OA gydymo būdus tarp lyderiaujančių pasaulio šalių kelio sąnario OA gydymo algoritmų ir priskirti vienai iš 4 kategorijų: rekomenduoja; sąlyginai rekomenduoja; sąlyginai nerekomenduoja; nerekomenduoja. 3. Pateikti praktines rekomendacijas kelio sąnario OA gydymui. **Metodai.** Buvo naudojamos 5 duomenų bazės (Pubmed; Science Direct; Clinical Key; Google scholar; Cohrane Library). Paieškos sistema sugeneruota, naudojant raktažodžius: („osteoarthritis” arba „osteoarthrosis” arba „OA”) ir („guidelines” arba „guidance” arba „algorithm” arba „recommendations”). Duomenų bazės sugeneravo 2651 mokslines publikacijas. Po įtraukimo/atmetimo kriterijų, atrinkta 11 straipsnių. Išskirta 20 nefarmakologinių OA gydymo būdų ir 22 farmakologiniai gydymo būdai. Kiekvienam straipsniui ir gydymo metodui buvo priskirta viena iš 4 kategorijų pagal autorių rekomendacijas: rekomenduoja; sąlyginai rekomenduoja; sąlyginai nerekomenduoja; nerekomenduoja. **Rezultatai.** Sergančiam kelio sąnario OA, skirtingų šalių gydymo algoritmai vienbalsiai, kaip nefarmakologines priemones, rekomendavo fizinės mankštas, Tai Chi, joga, viršsvorio kontrolę, atramos lazda, edukacines, gydymo plano sudarymo programas. Nerekomendavo medialinius/lateralinius pleištinis vidpadžius, manualinę terapiją, transkutaninę elektrinę nervų stimuliaciją (TENS). Nuomonės išsiskyrė dėl tibiofemoralinio/patelo-femoralinio įtvoro, kineziologinio teipavimo, akupunktūros, terminės terapijos, masažo terapijos. Gydymo rekomendacijos, kaip farmakologines priemones, rekomendavo: nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU), vietinius NVNU, intrasąnarinės gliukokortikoidų injekcijas. Nerekomendavo: intrasąnarinės trombocitais įsotintos plazmos injekcijas (PRP), intrasąnarinės kamieninių ląstelių injekcijas, bifosfonatus, vitaminą D. Nuomonės išsiskyrė dėl acetaminofeno, tramadolio bei kitų opioidų, gliukozamino, chondroitino sulfato, intrasąnarinės hialurono rūgšties injekcijų. **Išvados ir rekomendacijos.** Skirtingų gydymo rekomendacijų pamatas yra nefarmakologinių ir farmakologinių priemonių kombinacija. Vadovaujantis lyderiaujančių

pasaulio šalių algoritmais, gydymas turėtų prasidėti nuo paciento informavimo ir edukacijos apie galimas terapines priemones, gydymo plano sudarymo. Pirmenybė yra teikiama nefarmakologinėms gydymo priemonėms, tokioms kaip fizinės mankštos: raumenų stiprinimo, balansavimo pratimai, taip pat Tai Chi bei jogos užsiėmimai. Labai svarbi yra viršsvorio kontrolė. Gydymą lėtai veikiančiais vaistais nuo OA, tokius kaip chondroitino sulfatą ir gliukozaminą, rekomenduojama vertinti kritiškai, atsižvelgiant individualiai į kiekvieną pacientą. Esant nepatenkinamam rezultatui, rekomenduojama farmakologinį gydymą pradėti nuo vietinių NVNU. Dėl ilgalaikio acetaminofeno vartojimo skirtingų šalių rekomendacijos išsiskyrė, todėl kaip simptominio gydymo pirmo pasirinkimo vaistą *per os* nesant kontraindikacijų rekomenduojama naudoti NVNU. Esant ūmiam uždegiminiam procesui OA paveiktame sąnaryje, rekomenduojamos intrasąnarinės gliukokortikoidų injekcijos. Dėl intrasąnariinių hialurono rūgšties injekcijų ilgalaikėje perskeptyvoje rekomendacijų nuomonės išsiskyrė. Gydymo algoritmai rekomenduoja vengti PRP ir kamieninių ląstelių injekcijų į kelio sąnarį.

SUMMARY

Rokas Venclovas. TREATMENT ALGORITHMS FOR KNEE OSTEOARTHRITIS. **Research aim.** To compare non-surgical treatment algorithms for knee osteoarthritis (OA) in leading countries around the world. **Objectives.** 1. To compare non-pharmacological treatments for knee OA across the treatment algorithms of leading countries and classify each into one of four categories: recommended, conditionally recommended, conditionally not recommended, or not recommended. 2. To compare pharmacological treatments for knee OA across the same countries and classify them using the same four categories. 3. To develop practical treatment recommendations for knee OA. **Methods.** Five databases were used (PubMed, Science Direct, Clinical Key, Google Scholar, Cochrane Library). The search strategy included the keywords: (“osteoarthritis” OR “osteoarthrosis” OR “OA”) AND (“guidelines” OR “guidance” OR “algorithm” OR “recommendations”). The databases returned 2,651 scientific publications. After applying inclusion and exclusion criteria, 11 articles were selected. In total, 20 non-pharmacological and 22 pharmacological treatment methods were identified. Each article and treatment method was classified into one of the four categories based on the authors' recommendations. **Results.** Across different countries' treatment algorithms for knee OA, the following non-pharmacological interventions were consistently recommended: physical exercise, Tai Chi, yoga, weight management, the use of

a walking aid (e.g., cane), and patient education/treatment planning programs. The following were *not recommended*: medial/lateral wedge insoles, manual therapy, and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). Opinions varied regarding knee bracing (tibiofemoral/patellofemoral), kinesiology taping, acupuncture, thermal therapy, and massage therapy. Among pharmacological treatments, the following were recommended: non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), topical NSAIDs, and intra-articular glucocorticoid injections. The following were not recommended: platelet-rich plasma (PRP), stem cell injections, bisphosphonates, and vitamin D. Opinions varied on acetaminophen, tramadol and other opioids, glucosamine, chondroitin sulfate, and intra-articular hyaluronic acid injections. **Conclusions and Recommendations.** The foundation of different treatment recommendations lies in a combination of non-pharmacological and pharmacological approaches. Following the algorithms of leading countries, treatment should begin with patient education and awareness of available therapies, and the creation of a treatment plan. Priority should be given to non-pharmacological treatments such as physical exercise (muscle strengthening, balance exercises), as well as Tai Chi and yoga. Weight control is also critically important. The use of slow-acting drugs for OA, like chondroitin sulfate and glucosamine, should be evaluated critically and individually per patient. If results are unsatisfactory, treatment should begin with topical NSAIDs. Due to varying recommendations on long-term acetaminophen use, NSAIDs (in the absence of contraindications) are advised as the first-line oral symptomatic treatment. In cases of acute inflammatory episodes in the affected joint, intra-articular glucocorticoid injections are recommended. Due to mixed evidence, intra-articular hyaluronic acid injections should be considered cautiously in the long-term. Treatment algorithms advise against PRP and stem cell injections into the knee joint.

2. PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju baigiamojo magistro darbo vadovui Doc. Dr. Tomui Sveikatai už pamokas bei skirtą laiką ir pagalbą ruošiant baigiamąjį magistro darbą.

3. INTERESŲ KONFLIKTAS

Autoriui interesų konflikto nebuvo.

4. SANTRUMPOS

OA – osteoartritas

KL – Kellgren ir Lawrence klasifikavimo sistema

PRP – trombocitais įsotinta plazma

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

TENS – transkutatinė elektrinė nervų stimuliacija

ACR - *American College of Rheumatology*

AAOS - *American Association of Orthopaedic Surgeons*

EULAR - *European Alliance of Associations for Rheumatology*

OARSI - *Osteoarthritis Research Society International*

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

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

FSOR - *French Society of Rheumatology*

ISR - *Italian Society for Rheumatology*

TLAR - *Turkish League Against Rheumatism*

GI – gastrointestinės

ŠK – širdies kraujagyslių

PPI – protonų pompos inhibitoriai

IAHA – intrasąnarinės hialurono rūgšties injekcijos

GKK - gliukokortikoidai

5. SĄVOKOS

Per os – vartoti per burną

6. RAKTAŽODŽIAI

Osteoartritas; Gydomo algoritmai; Gydomo rekomendacijos; Kelio sąnario osteoartritas; Sisteminė literatūros apžvalga.

7. ĮVADAS

Osteoartritas (OA) yra dažniausia muskuloskeletinės sistemos liga, kuri pažeidžia sąnarius. Dažniausiai yra pažeidžiami žmogaus kūno svorio apkraunami sąnariai, tai yra klubo ir kelio sąnariai [1–3]. Kelio sąnario OA sukelia kelio skausmo, sustingimo, tinimo simptomus. Kelio OA etiologija iki galo nėra žinoma, tačiau aišku, kad tai yra struktūrinis sąnarinės kremzlės ir subchondrinio kaulo pažeidimas. Taip pat yra pažeidžiamas Hoffa riebalinis maišelis, sinovija, raiščiai, raumenys, todėl OA yra apibūdinamas kaip viso kelio sąnario pažeidimas [4–7]. Gydytojai kelio sąnario OA skirsto pagal Kellgren ir Lawrence (KL) klasifikavimo sistemą, vadovaujantis rentgeno arba MRT vaizdiniais. KL sistema skirsto kelio sąnario OA į 5 grupes – nuo 0 kategorijos (nėra pažeidimu) iki 4 kategorijos (dideli pažeidimai) [8]. Kadangi nemaža dalis sergančiųjų OA yra asimptominiai pacientai, manoma, kad pasaulyje sergančių OA yra apie 250 milijonų žmonių ir siejama su 89.1 milijardo dolerių sveikatos apsaugos išlaidomis kasmet [9,10]. Sergamumas kelio sąnario OA pastaraisiais dešimtmečiais žymiai išaugo dėl visuomenėje didėjančio viršsvorio problemos bei kitų faktorių [11]. Skirtingų autorių duomenimis, apie 13% moterų ir apie 10% vyrų virš 60 metų, serga simptominiu kelio OA. Žmonių virš 70 metų sergančiųjų procentas didėja iki 40%. Neatsižvelgiant į lytį ar metus, sergamumas kelio OA yra 240 atvejų 100,000 gyventojų per metus [12,13]. Kelio sąnario OA yra skirstomas į pirminį ir antrinį. Pirminis kelio sąnario OA yra sąnarinės kremzlės degeneracija dėl nežinomos priežasties. Dažniausiai tai atsitinka dėl paciento amžiaus, kremzlės susidėvėjimo arba degeneracinio plyšimo. Antrinis kelio sąnario OA yra sąnarinės kremzlės degeneracija dėl žinomos priežasties, pvz.: potrauminis, pooperacinis, įgimtas defektas, neteisinga kojų ašis (varus/valgus), skoliozė ir kt. Rizikos faktoriai išsivystyti kelio sąnario OA yra skirstomi į modifikuojamus ir nemodifikuojamus. Modifikuojami – sąnarį pažeidžianti trauma, profesinės ligos (ilgas stovėjimas, pakartotinis kelio lenkimas), raumenų silpnumas, viršsvoris, metaboliniai sindromai. Nemodifikuojami – lytis (moterys yra linkusios sirgti dažniau), amžius, genetinė predispozicija, rasė [14,15]. Dėl įvairios kelio sąnario OA etiologijos, esama ir įvairių simptominių išraiškų, ligos progresyvumo ir atsako į gydymą. Kai kurie pacientai staiga progresuoja į sunkią ligos stadiją, o kai kurių kelio sąnario OA išlieka stabilus dešimtmečiais [16–19]. Analogiškai, skausmo suvokimas taip pat varijuoja. Kai kurie pacientai skausmą atžymi mažą, nors kelio sąnario ertmė yra suplonėjusi iki minimalios. Kiti skausmą atžymi kaip labai stiprų, nors jų kelio sąnarys yra pažeistas minimaliai [20]. Yra daugybė klinikinių algoritmų, kuriais vadovaujantis galime gydyti kelio sąnario OA. Visgi, mažiau nei 40% pacientų gauna gydymą, paremta klinikinėmis rekomendacijomis [21] ir iki 40% pacientų, atvykę ortopedo-traumatologo konsultacijai [22] arba paskirti į kelio sąnario endoprotezo

laukimo eilę [23], yra negavę atitinkamo pirminio gydymo. Praktikinių algoritmų pritaikimo stoką gali lemti keli faktoriai. Skirtingų algoritmų - skirtingos kokybės, standartizuotų metodų nebuvimas, kuriant algoritmus, aiškumo ir tęstinumo trūkumas ir kt. [24,25].

8. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

8.1 DARBO TIKSLAS

Palyginti lyderiaujančių pasaulio šalių kelio sąnario osteoartrito (OA) nechirurginio gydymo algoritmus.

8.2 DARBO UŽDAVINIAI

1. Palyginti nefarmakologinio kelio sąnario OA gydymo būdus tarp lyderiaujančių pasaulio šalių kelio sąnario OA gydymo algoritmų ir priskirti vienai iš 4 kategorijų: rekomenduoja; sąlyginai rekomenduoja; sąlyginai nerekomenduoja; nerekomenduoja.
2. Palyginti farmakologinio kelio sąnario OA gydymo būdus tarp lyderiaujančių pasaulio šalių kelio sąnario OA gydymo algoritmų ir priskirti vienai iš 4 kategorijų: rekomenduoja; sąlyginai rekomenduoja; sąlyginai nerekomenduoja; nerekomenduoja.
3. Pateikti praktines rekomendacijas kelio sąnario OA gydymui.

9. TYRIMO METODIKA

9.1 TYRIMO TIPAS

Šio tyrimo tipas yra sisteminė literatūros apžvalga.

9.2 LITERATŪROS PAIEŠKOS METODAI

Sisteminės literatūros apžvalgos studijų atranka buvo atlikta laikantis PRISMA (Preferred Reporting Item For Systematic Review And Meta-Analyses) flow diagramos protokolo (1 pav.). Atlikta klinikinių studijų paieška ir analizė, naudojant 5 duomenų bazines: PubMed; Science Direct; Clinical Key; Google Scholar; Cohrane Library. Paieškos sistema sugeneruota, naudojant raktažodius: „osteoarthritis” arba „osteoarthrosis” arba „OA” ir

„guidelines” arba “guidance” arba „algorithm” arba „recommendations”. Duomenų bazėse taikyti filtrai: 10 years; english language.

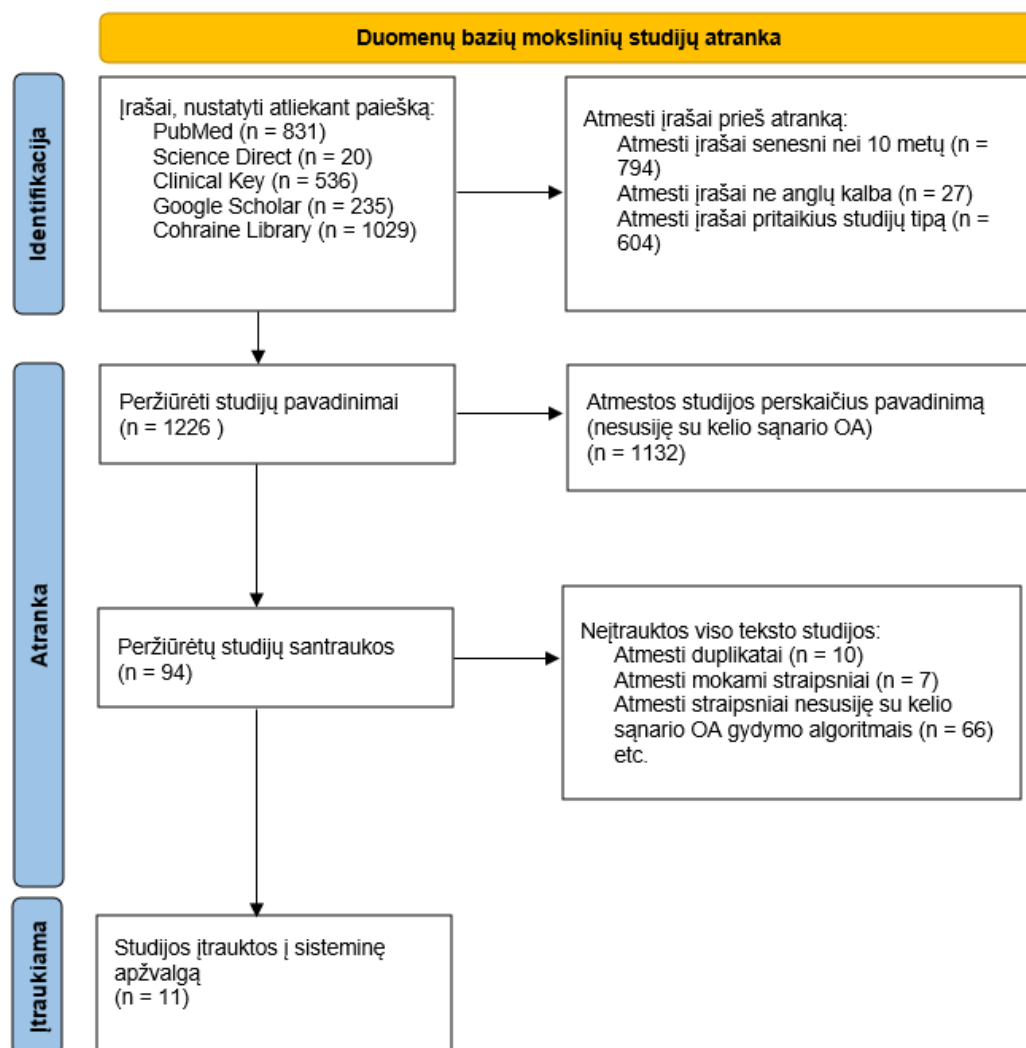
Įtraukimo kriterijai:

1. Mokslinės publikacijos ne senesnės nei 10 metų.
2. Mokslinės publikacijos, susijusios su kelio sąnario osteoartrito gydymo algoritmais.
3. Studijų tipai: apžvalgos, meta-analizės, klinikiniai algoritmai, randomizuoti kontroliuojami tyrimai.
4. Populiacija: suaugę žmonės.
5. Mokslinės publikacijos anglų kalba.
6. Nemokamai prieinamas pilnas mokslinės publikacijos tekstas.

Atmetimo kriterijai:

1. Mokslinės publikacijos senesnės nei 10 metų.
2. Mokslinės publikacijos, nesusijusios su kelio sąnario OA gydymo algoritmu arba rekomendacijomis.
3. Mokslinės publikacijos susijusios su kitais, ne kelio, sąnariais.
4. Mokslinės publikacijos ne anglų kalba
5. Dublikacijos
6. Mokami/leidimo reikalaujantys straipsniai.

Duomenų bazėse, įvedus raktinius žodžius, gautos 2651 mokslinės publikacijos. Pirmojo etapo metu, pritaikius „10 metų” ir anglų kalbos filtrą, įtrauktos 1830 mokslinės publikacijos. Pritaikius studijos tipo filtrą (apžvalgos, meta-analizės, klinikiniai algoritmai, randomizuoti kontroliuojami tyrimai) įtrauktos 1226 mokslinės publikacijos. Perskaičius mokslinių publikacijų pavadinimus, įtrauktos 94 publikacijos, susijusios su kelio sąnario OA gydymu. Atmestos 7 mokamos/leidimo reikalaujančios mokslinės publikacijos. Atmesta 10 dublikatinių mokslinių publikacijų. Perskaitytos 77 mokslinių publikacijų santraukos, atmestos 66 publikacijos, nesusijusios su kelio sąnario OA gydymo algoritmu, rekomendacijomis arba gairėmis. Taikant įtraukimo ir atmetimo kriterijus, iš viso atrinkta 11 publikacijų (1 pav.). Iš jų į sisteminę literatūros apžvalgą įtrauktos visos 11 publikacijų. T.y. Europos, JAV, Kinijos, Prancūzijos, Italijos, Turkijos, Jungtinės Karalystės ir taptautinis kelio sąnario OA gydymo algoritmas.



1 pav. Mokslinių publikacijų atrankos PRISMA flow schema

10. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Kiekvienas kelio sąnario OA gydymo algoritmas buvo atsisiųstas ir iš analizuotas. Tyrime dalyvavo Jungtinių Amerikos Valstijų „American College of Rheumatology“ (ACR), „American Association of Orthopaedic Surgeons“ (AAOS), Europos „European Alliance of Associations for Rheumatology“ (EULAR), tarptautinis „Osteoarthritis Research Society International“ (OARSI), Europos „European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases“ (ESCEO), Jungtinės Karalystės „National Institute for Health and Care Excellence“ (NICE), Prancūzijos „French Society of Rheumatology“ (FSOR), Italijos „Italian Society for Rheumatology“ (ISR), Turkijos „Turkish League Against Rheumatism“ (TLAR), Kinijos „Rheumatology and Immunology Specialized committee, Cross-Straits Medicine Exchange Association“ gydymo rekomendacijos. Algoritmai išskyrė šiuos nefarmakologinius terapinius būdus: mankšta; balansavimo pratimai; svorio netekimas/kontrolė; saviveiksmingumo programos/edukacija; Tai Chi; joga; kognityvinė elgesio terapija; atramos lazda; tibiofemoralinis įtvaras; patelofemoralinis įtvaras; kineziologinis teipavimas; modifikuoti batai; medialiniai/lateraliniai vidpadžiai; akupunktūra; terminė terapija; radiodažnuminė abliacija; masažo terapija; manualinė terapija su/be mankštos; pulsinė vibracijos terapija; TENS. Ir šiuos farmakologinius gydymo būdus: vietiniai NVNU; vietinis kapsaicinas; oraliniai NVNU; intrasąnarinės gliukokortikoidų injekcijos; acetaminofenas; duloksetinas; tramadolis; kiti opioidai; kolchicinas; žuvų taukai; vitaminas D; bifosfonatai; gliukozaminas; chondroitino sulfatas; hidroksichlorokvinas; metotreksatas; intrasąnarinės hialurono rūgšties injekcijos; intrasąnarinės botulino toksino injekcijos; proloterapija; PRP; intrasąnarinės kamieninių ląstelių injekcijos; biologiniai preparatai. Nefarmakologiniai ir farmakologiniai gydymo būdai buvo suskirstyti į šias 4 kategorijas: rekomenduoja, sąlyginai rekomenduoja, sąlyginai nerekomenduoja, nerekomenduoja, pagal šiuos išskirtus raktažodžius (1 lentelė).

Rekomenduoja	<i>must be recommended; effective; recommended; indicated; should be encouraged; should be taught; should participate; must be used; advise; core; level 1A; strongly recommend; should be offered; should be advised; strong recommendation;</i>
Sąlyginai	<i>can be proposed; may give; may be beneficial; may help; can be</i>

rekomenduoja	<i>considered; consider; offer; level 1B, level 2; can be selected; is suggested; can be used; conditionally recommended; may be used; weak recommendation</i>
Sąlyginai nerekomenduoja	<i>must not be proposed; is unclear; remains to be defined; no conclusions could be made, do not routinely offer; level 3, level 4A, level 4B; uncertainty of the evidences; conditionally recommended against; should not be used</i>
Nerekomenduoja	<i>must not be used; do not offer; level 5, recommended against; strongly recommended against;</i>

1 lentelė. Raktažodžiai, pagal kuriuos buvo skirstomos rekomendacijos

10.1 NEFARMAKOLOGINIAI GYDYMO BŪDAI

10.1.1 MANKŠTA

Mankštas kelio sąnario OA gydymo algoritmuose rekomenduoja visos minėtos šalys. Mankštos rekomendacija turėtų būti orientuota į paciento norą ir galimybes užsiimti šia veikla. Jeigu pacientui nėra priimtina arba nėra resursų užsiimti tam tikra mankšta, tikėtina, kad norimi rezultatai paciento sveikatai nebus pasiekti. Daugelyje atliktų aerobinių pratimų studijų, vaikščiojimas buvo dažniausiai analizuota mankšta tarp tiriamųjų grupių. Šią mankštą galima atlikti viduje, ant bėgimo takelio arba lauke. Kitos mankštos: važiavimas dviračiu grupėse arba stacionarus dviratis. Raumenų stiprinimo pratimams atlikti buvo naudojami izokinetinės jėgos treniruokliai, resistantiškumo pratimai su gumomis. Neuromuskuliniai pratimai atliekami, norint sustiprinti raumenų stiprumą, sumažinti kelio sąnario nestabilumą. Baseine atliekami pratimai taip pat turi teigiamą efektą, norint padidinti kelio sąnario judesio amplitudę, mažesnėje apkrovoje. Mankštos pasirinkime nėra aiškios hierarchijos, visi mankštinimosi būdai yra priimtini ir turi terapinį efektą žmogaus kelio sąnario OA. Pabrėžtina tai, kad mankštos yra daug efektyvesnės profesionalo kontrolėje, kuomet su pacientu dirba treneris arba mankštos yra atliekamos grupinėse treniruotėse, lyginant su mankštomis namuose [26]. Amerikos ACR gydymo algoritmuose aprašyti 16 randomizuotų klinikinių tyrimų, kuriuose buvo vertinama aerobinių treniruočių efektas ir standartinis gydymas pacientams, sergantiems kelio sąnario OA. Daugelis intervencijų truko

nuo 6 iki 12 savaičių, kai kurios iki 12-18 mėnesių. Klinikinės grupės, kurios užsiėmė mankšta, žymėjo geresnę skausmo kontrolę ir kelio sąnario funkcionalumą po 6-12 savaičių užsiėmimų. Tačiau mankštą nutraukus, po vienerių metų, mankštos ir mankštos neatliekančios grupės rezultatai skausmo ir funkcijos aspektu nesiskyrė [26]. Europos EULAR gydymo rekomendacijose taip aprašoma, kad remiantis į 4 sisteminės literatūros apžvalgomis ir 5 randomizuotos kontrolės tyrimais, rezultatai parodė, kad mankštos suteikia nuo mažo iki didelio teigiamo terapinio efekto kelio sąnario OA sergantiems pacientams. Tačiau lyginant mankštos tipus tarpusavyje, teigiamo efekto skirtumo nebuvo pastebėta. Taip pat buvo lyginami aukšto intensyvumo treniruotės su mažo intensyvumo treniruotėmis, tačiau skirtumo tarp šių dviejų grupių nebuvo pastebėta [27].

10.1.2 BALANSAVIMO PRATIMAI

JAV ACR gydymo algoritmai aprašė 4 atliktus randomizuotus kontrolės tyrimus, kuriuose buvo lyginamos dvi grupės – balansavimo pratimus atliekantys kelio sąnario OA pacientai ir standartinio gydymo pacientai. Studijų metaanalizė parodė, kad balansavimo pratimai gali sumažinti paciento patiriamą skausmą ir pagerinti kelio sąnario funkciją. Visgi, įrodymų kokybė yra žema [26]. OARSI ir AAOS gydymo algoritmai, balansavimo pratimus priskiria prie neuromuskulinių treniruočių, šią rekomendaciją atitikamai vertina kaip rekomenduojamą ir sąlyginai rekomenduojamą [28,29].

10.1.3 SVORIO KONTROLĖ

Šalių gydymo algoritmai vienbalsiai mano, kad svorio kontrolė, turint viršsvorį, yra rekomenduojama, gydant kelio sąnario OA. JAV ACR algoritmai aprašo 6 klinikinius tyrimus, kuriuose vertino svorio netekimo efektą kelio sąnario OA pacientų skausmui ir funkcijai. Visose studijose buvo naudojama ilgalaikė (6-18 mėnesių) svorio netekimo programa, išskyrus vienoje (8 savaičių). Svorio netekimas buvo pasiekiamas naudojant kalorijų deficitą, arba dietos ir treniruočių pagalbą. 5 studijos naudojo WOMAC skausmo klausimyną, o viena studija aprašė WOMAC skausmo klausimyno rezultatus, pagerėjusius 50% procentų ir daugiau. Trys studijos parodė geresnius intervencijos rezultatus WOMAC skausmo skalėje, o trys studijos neparodė reikšmingo skirtumo tarp skirtingų tiriamųjų grupių. Taip pat 3 studijos parodė intervencijos funkcinį pranašumą, o kitos trys – reikšmingo skirtumo neparodė [26]. Jungtinės Karalystės „NICE“ gydymo algoritmuose buvo lyginami

pacientų gyvenimo kokybės, skausmo ir funkcijos rodikliai. Visi rodikliai buvo matuojami >3 mėnesių po intervencijos. Nutukusių pacientų grupė parodė, kad >10% kūno svorio netekimas turi reikšmingą teigiamą efektą funkcijai po >3 mėnesių, lyginant su grupe, kurie neteko <5% savo kūno svorio. Visose studijose pacientai po intervencijos pasiekė teigiamą efektą gyvenimo kokybės, skausmo ir funkcijos rodikliuose. „NICE“ komanda nurodė, kad bet koks svorio netekimas, esant viršsvoriui, turi teigiamą efektą, gydant su kelio sąnario OA, todėl pacientas turėtų būti suinteresuotas numesti tiek svorio, kiek gali [30].

10.1.4 SAVIVEIKSMINGUMO PROGRAMOS IR EDUKACIJA

Šalių gydymo algoritmai vienbalsiai rekomenduoja saviveiksmingumo programas ir paciento edukaciją ligos tema. JAV ACR - nors teigiamas efektas ir gali būti mažas, tačiau saviveiksmingumo programų terapinis efektas yra stabilus visose nagrinėtose studijose, o rizika šios intervencijos yra maža [26]. 12 saviveiksmingumo randomizuotos kontrolės tyrimų buvo išnagrinėta. Jose buvo dvi pacientų grupės – kontrolinė ir saviveiksmingumo programos pamokas lankančių pacientų grupės. Metodologija šiuose tyrimuose ganėtinai skyrėsi, dažniausiai tai apimdavo prižiūrimą pacientų mokymą, kurį atlikdavo slaugytojos arba fizioterapeutai. Užsiėmimų skaičius varijavo tarp vieno užsiėmimo ir aštuoniolikos. Viena studija įvertino NVNU vartojimo sumažėjimą, kitos dvi studijos vertino paciento aktyvumo lygį. Trys studijos parodė, kad pagal WOMAC skausmo skalę, reikšmingo skirtumo tarp intervencinės ir kontrolinės grupės nebuvo [31–33], tačiau vienas tyrimas parodė intervencinės grupės pranašumą [34]. Vertinant skausmą VAS skale, 5 studijos neparodė statistiškai reikšmingo skirtumo [31,35–38], o viena studija buvo palankesnė intervencinei grupei [39]. Europos EULAR komisija aprašė 2 sisteminės literatūros apžvalgas, kuriose buvo išnagrinėti 7 randomizuotos kontrolės studijos, jose buvo lyginamos strukturizuotos saviveiksmingumo ir edukacijos programos su didele kontroline grupe. Rezultatai gauti nuo nulinio iki mažo teigiamo efekto, vykdant saviveiksmingumo ir edukacijos programas, kurios vyko gyvo arba nuotolinio bendravimo principu, lyginant su kontroline grupe [40,41].

10.1.5 TAI CHI

Tai Chi užsiėmimus rekomendavo daugelio šalių gydymo algoritmai. Pasaulinės OARSI gydymo rekomendacijos Tai Chi pateikė kaip vieną pagrindinių rekomenduojamų kūno-proto

mankštų, atsižvelgdami į tai, kad sergant kelio sąnario OA, šis užsiėmimas žmogui padeda holistiškai, o tai yra ypač svarbu, sergant kelio sąnario OA [42]. Kinijos gydymo algoritmai aprašo, kad Tai Chi mankštos (kartą per savaitę, 60 minučių) 20 savaitių programa gali sumažinti paciento, sergančio kelio sąnario OA, skausmą, bei pagerinti kelio sąnario funkciją [43]. Randomizuotos kontrolės tyrimas parodė, kad Baduanjin pratimai gali sumažinti kelio sąnario skausmą ir pagerinti funkciją geriau nei meloksikamas vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems kelio sąnario OA [44]. Kitas randomizuotos kontrolės tyrimas parodė, kad 12 savaitių Tai Chi užsiėmimų, Baduanjin ir dviračio mankštos, gali pagerinti fizinę funkciją labiau nei edukacinės programos [45]. Tai Chi taip pat gali sumažinti sąnario sustingimą, pagerinti psichologinę sveikatą [46].

10.1.6 JOGA

JAV ACR gydymo algoritmai sąlyginai rekomenduoja jogos pratimus. Šie užsiėmimai turi panašų poveikį kaip fizinės ir psichosocialinės mankštos. Tačiau dėl studijų trūkumo ACR jogos pratimus rekomenduoja sąlyginai [26]. Prancūzijos FSOR gydymo algoritmai išskiria, kad proto ir kūno mankštos pademonstravo teigiamą trumpalaikį efektą, pacientams, sergantiems kelio sąnario OA, skausmo ir funkcijos atžvilgiu [47].

10.1.7 KOGNITYVINĖ ELGESIO TERAPIJA

JAV ACR gydymo algoritmai sąlyginai rekomenduoja kognityvinę elgesio terapiją kaip gydymo metodą. Tačiau trūksta tvirtų įrodymų, kad kognityvinė elgesio terapija gali sumažinti skausmą pacientams, sergantiems kelio sąnario OA [26,48].

10.1.8 ATRAMINĖ LAZDA

JAV ACR gydymo algoritmai rekomenduoja atraminę lazda kaip kelio sąnario OA gydymo būdą. Viename randomizuotos kontrolės tyrime [49] buvo lyginama intervencijos grupė (atraminė lazda) su kasdienio gydymo kontroline grupe. Grupė, kuri naudojo atraminę lazda du mėnesius, pažymėjo geresnę skausmo ir bendrą būklę [26]. Europos EULAR gydymo algoritmai apžvelgė dvi randomizuotos kontrolės studijas [49,50], kuriose buvo lyginami pacientai su atramine lazda ir pacientai, naudojančys vaikštynę. Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp šių grupių pastebėta nebuvo, tačiau ekspertai mano, kad atraminė lazda yra

naudinga tam tikrai pacientų grupei, norint sumažinti skausmą ir apkrovą OA paveiktam sąnariui [27]. Jungtinės Karalystės NICE gydymo algoritmai sąlyginai rekomenduoja atraminę lazda. Randomizuotos kontrolės tyrime buvo lyginama atraminė „T“ formos lazda ir kontrolinė grupė. Buvo stebima teigiama klinikinė dinamika skausmo ir funkcijos atžvilgiu, naudojant atraminę lazda mažiau nei 3 mėnesius, lyginant su kontroline grupe [30,49]. Kita studija neparodė statistiškai reikšmingo skirtumo tarp kontrolinės ir intervencinės grupės [30,50].

10.1.9 TIBIOFEMORALINIS/PATELOFEMORALINIS KELIO ĮTVARAS

Gydymo algoritmų autorių nuomės dėl šio gydymo būdo išsiskyrė. Jungtinės Karalystės NICE bei tarptautinio OARSI gydymo algoritmų autoriai sąlyginai nerekomenduoja šio gydymo būdo. NICE rekomenduoja nenaudoti kelio įtvarų, nebent: yra kelio sąnario nestabilumas ir fizinės mankštos yra neefektyvios be kelio sąnario įtvaro [30]. Randomizuotos kontrolės tyrimuose kelio sąnario įtvarai buvo lyginami su kontroline grupe. Buvo nagrinėjamos 7 studijos, dalyvaujant nuo 39 iki 310 pacientų. Studijų kokybės varijavo nuo žemos iki labai žemos kokybės. Kliniškai reikšmingas pagerėjimas gyvenimo kokybės atžvilgiu buvo stebimas, naudojant kelio sąnario įtvarą mažiau nei 3 mėnesius, skausmo atžvilgiu teigiamas rezultatas – naudojant kelio įtvarą mažiau ir daugiau nei 3 mėnesius, funkciniai rezultatai geresni, naudojant kelio įtvarą daugiau nei 3 mėnesius. Visgi, išnagrinėjus daugiau studijų, ekspertai nutarė, kad nėra aišku ar kliniškai reikšmingas pagerėjimas skausmo aspektu, nešiojant kelio sąnario įtvarą yra realus. Vienintelis rodiklis, kuris išliko statistiškai reikšmingas, t.y. gyvenimo kokybė, nešiojant įtvarą trumpiau nei 3 mėnesius [30]. Tarptautinės OARSI gairės kelio sąnario įtvarų nerekomenduoja dėl nežinomo efektyvumo ir saugumo balanso, remiantis žemos kokybės tyrimais [42]. JAV ACR gydymo algoritmai rekomenduoja kelio sąnario įtvarus. Jie apžvelgė 8 randomizuotos kontrolės tyrimus [51–54] ir 1 sisteminę literatūros apžvalgą [55]. Naudojantis WOMAC skausmo, KOOS skausmo, skausmo lipant laiptais, skausmo 6 minučių ėjime rodikliais, rezultatai buvo palankesni kelio sąnario įtvarą naudojančiai grupei [26]. JAV AAOS organizacijos gydymo algoritmai sąlyginai rekomenduoja kelio sąnario įtvarus. Jie remiasi dviem vidutinės kokybės studijomis [28].

10.1.10 KINEZIOLOGINIS TEIPAVIMAS

Kineziologinį teipavimą sąlyginai rekomendavo JAV ACR organizacija bei Italijos reumatologų asociacija. JAV ACR išanalizavo 5 randomizuotos kontrolės tyrimus [56–59]. VAS skausmo skalė buvo dažniausiai naudojama studijų protokoluose, norint įvertinti gydymo efektyvumą. 3 studijos parodė kineziologinio teipavimo pranašumą, lyginant su kontroline grupe, o 2 studijos neparodė statistiškai reikšmingo skirtumo VAS skausmo skalėje. ISR algoritmuose teigiama, kad nėra aišku ar kineziologinis teipavimas yra naudingas simptominiams kelio sąnario OA pacientams, tačiau neatmeta, kad tvarstinis teipavimas gali turėti teigiamą efektą esant kelio sąnario nestabilumui [60]. FSOR nurodo, kad studijos parodė kineziologinio teipavimo trumpalaikį teigiamą efektą be jokių teigiamų liekamųjų reiškinių. Todėl sąlyginai nerekomenduoja naudoti kineziologinį teipavimą [47].

10.1.11 MODIFIKUOTI BATAI

Gydymo algoritmų nuomonės dėl modifikuotų batų išsiskyrė. JAV ACR ir tarptautinės OARSI organizacijos sąlyginai nerekomenduoja naudoti modifikuotus batus. JAV ACR apžvelgė 5 randomizuotos kontrolės tyrimus ir padarė išvadas, kad nėra statistiškai reikšmingo skirtumo tarp intervencinės ir kontrolinės grupės WOMAN skausmo, WOMAC funkcijos ir 6 minučių ėjimo testo aspektais [26]. FSOR, ITR ir EULAR gydymo rekomendacijos sąlyginai rekomenduoja modifikuotus batus. EULAR aprašė vieną randomizuotos kontrolės tyrimą, kuriame buvo rastas teigiamas biomechaninių batų efektas, lyginant su paprasta avaline [61]. Kita randomizuotos kontrolės studija parodė mažą teigiamą efektą skausmo aspektu, nešiojant stabilią avalynę su atrama 6 mėnesius, lyginant su plokščia lankščia avalyne. FSOR rekomenduoja vengti plokščios, neaulinės avalinės [27].

10.1.12 MEDIALINIAI/LATERALINIAI PLEIŠTINIAI VIDPADŽIAI

JAV ACR, tarptautinis OARSI ir JK NICE gydymo algoritmai sąlyginai nerekomenduoja gydymo medialiniais/lateraliniais pleištiniais vidpadžiais. JAV ACR organizacija rėmėsi 12 randomizuotų klinikinių studijų. Rezultatai statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tarp medialinių/lateralinių vidpadžių ir neutralių vidpadžių grupių [26]. Tarptautinė OARSI organizacija rėmėsi vienu randomizuotos kontrolės tyrimu [42], kuriame nurodė, kad lateraliniai pleištiniai vidpadžiai nesuteikė jokio simptominio arba struktūrinio pranašumo prieš neutralius vidpadžius [62]. EULAR sąlyginai rekomenduoja medialinius/lateralinius

pleištinis vidpadžius. Remiamasi 4 sisteminėmis literatūros analizėmis, kuriose buvo aprašomi lateraliniai pleištiniai vidpadžiai ir neutralūs/plokšti vidpadžiai [63–66]. Šios studijos neparodė jokio reikšmingo skirtumo skausmo ir funkcijos aspektais tarp tiriamų grupių. Viena randomizuotos kontrolės studija parodė mažą teigiamą terapinį efektą lateraliųjų pleištinių vidpažių, lyginant su neutraliais vidpadžiais, skausmo aspektu, darant kelio adukciją [27].

10.1.13 AKUPUNKTŪRA

Šį terapinį metodą rekomenduoja Kinijos OA gydymo gairių komitetas, sąlyginai rekomenduoja JAV ACR, AAOS organizacijos, Prancūzijos FSOR organizacija. JAV ACR organizacija aprašė metaanalizę, kurioje buvo apžvelgi 7 randomizuotos kontrolės tyrimai. Juose buvo lyginama intervencinė – akupunktūros grupė ir kontrolinė – standartinio gydymo grupė. Studijose buvo aprašomas teigiamas akupunktūros terapinis efektas WOMAC skausmo ir funkcijos aspektais, 6-12 savaitių periodu. 3 studijos parodė, kad 26 savaitę statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo, o kitos 3 studijos parodė, kad po metų statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo [26]. Prancūzijos FSOR organizacija aprašė dvi geros metodologinės kokybės studijas, kuriose buvo stebimas trumpalaikis teigiamas akupunktūros efektas skausmo ir funkcijos aspektu [47,67]. Akupunktūros kaip gydymo metodo sąlyginai nerekomendavo tarptautinė OARSI, ISR organizacijos ir nerekomendavo Jungtinės Karalystės NICE. OARSI išanalizavo 16 randomizuotos kontrolės tyrimus, kuriuose pastebėjo akupunktūros teigiamą terapinį efektą, tačiau jis nebuvo kliniškai reikšmingas [42,68]. JK NICE gydymo algoritmai nurodo, kad nagrinėti tyrimai su akupunktūros gydymu buvo labai žemos kokybės. Rezultatai parodė, kad yra neaiškus akupunktūros terapinis efektas, skausmo, funkcijos, gyvenimo kokybės aspektais. Taip pat nebuvo statistiškai reikšmingo skirtumo lyginant psichologinę sveikatą. Ilgoju periodu (>3 mėnesiai) gydymas akupunktūra neparodė jokio kliniškai reikšmingo skirtumo, lyginant su kontroline grupe, kuriai akupunktūra nebuvo taikoma [30].

10.1.14 TERMINĖ TERAPIJA

Terminę terapiją sąlyginai rekomenduoja JAV ACR, Italijos ISR, Kinijos bei Turkijos TLAR organizacijos. JAV ACR aprašo 18 randomizuotos kontrolės tyrimus, kuriuose vertino terminę terapiją pacientams, sergantiems kelio sąnario OA. Studijos truko nuo 3 savaitių iki

10 savaičių. Dažniausiai buvo vertinamas skausmas WOMAC skalėje. Daugelis studijų neparodė statistiškai reikšmingo skirtumo tarp terminės terapijos ir kontrolinių grupių [26]. Viena diatermijos studija ir viena karšto vandens studija [69] buvo palankesnė intervencinei grupei. Viena studija su karščio paketais neparodė jokio statistiškai reikšmingo skirtumo WOMAN skausmo skalėje, tačiau VAS skalėje buvo mažas teigiamas efektas intervencinėje grupėje. 6 studijos naudojo WOMAC skausmo skalę. 3 parodė teigiamą efektą intervencinėje grupėje, o kitos 3 neparodė statistiškai reikšmingo rezultato [26]. Tarptautinė OARSI organizacija sąlyginai nerekomenduoja naudoti terminių vonių. Jas rekomenduoja naudoti pacientams, sergantiems poliartritiniu OA pacientams [42].

10.1.15 RADIODAŽNUMINĖ ABLIACIJA

JAV ACR gydymo gairės sąlyginai rekomenduoja radiodažnuminę abliaciją kaip kelio sąnario OA gydymo būdą. Studijos parodė potencialų analgetinį poveikį, naudojant įvairius radiodažnuminės abliacijos metodus. Tačiau dėl metodų naudojimo heterogeniškumo ir saugaus ilgalaikio šio gydymo naudojimo abejonių, šis gydymo metodas yra rekomenduojamas sąlyginai [26]

10.1.16 MASAŽO TERAPIJA

JAV ACR gydymo gairės masažo terapijos sąlyginai nerekomenduoja. Studijos, kurias apžvelgė ACR turėjo aukštą šališkumo riziką, taip pat mažą pacientų skaičių bei neparodė aiškaus teigiamo terapinio efekto OA sergantiems pacientams [26]. Organizacijos komisija pažymėjo, kad kai kurios studijos rodo teigiamą terapinį efektą su minimalia rizika pacientui [70], tačiau atsižvelgiant specifiskai į OA gydymą, nuspręsta masažo terapijos sąlyginai nerekomenduoti pacientams, sergantiems kelio sąnario OA. Kinijos gydymo algoritmai rekomenduoja masažo terapiją, tačiau tikslų studijų, aprašančių šios terapijos teigiamą efektą kelio sąnario OA neaprašo [46]. AAOS organizacija sąlyginai rekomenduoja masažo terapiją. Taip pat pažymi kad masažo terapiją atliekantis asmuo turi atsžvelgti į galimą naudą/žalą pacientui terapijos metu [28].

10.1.17 MANUALINĖ TERAPIJA SU/BE MANKŠTOS

ACR, OARSI, ISR organizacijos sąlyginai nerekomenduoja manualinės terapijos [26,42,60].

Aprašomos manualinės terapijos technikos - limfodrenažinis masažas, manualinė traukimo, masažas, mobilizuojančios manipulacijos ir pasyvūs judėjimai. Nedaug studijų yra atlikta, kuriose būtų lyginama manualinės terapijos kartu su mankšta ir mankštą atskirai [26]. ACR aprašė 3 studijas, kuriuose buvo lyginama manualinė terapija kartu su mankšta ir tradicinis gydymas. Vienoje studijoje [71] manualinė terapija buvo naudojama be mankštos, 3 kartus per savaitę, 2 savaites. Kitoje studijoje 30 kelio sąnario OA sergančių pacientų gavo osteopatinę manualinę terapiją be mankštos, kita grupė gavo osteopatinį gydymą. Šių studijų intervencija ir rezultatai neatitiko PICO kriterijų [26]. ISR rašo, kad nėra pakankamai duomenų ar manualinė terapija gali būti naudinga simptominiams kelio sąnario OA pacientams [60]. NICE ir AAOS sąlyginai rekomenduoja manualinę terapiją su/be mankštos. NICE komitetas išanalizavo studijas, kuriuose dalyvavo iki 331 pacientų. Studijos parodė, kad atliekant manualinę terapiją >3 mėn., pagerėjo gyvenimo kokybė, sumažėjo skausmas ir pagerėjo funkcija. Tačiau nėra aišku ar šis pagerėjimas yra kliniškai reikšmingas [30].

10.1.18 PULSINĖS VIBRACIJOS TERAPIJA

ACR sąlyginai nerekomendavo pulsinės vibracijos terapiją. Kelios studijos buvo atliktos su pulsinės vibracijos terapija, tačiau trūksta duomenų, įrodant jos naudą [26].

10.1.19 TENS

ACR, OARSI, NICE ir FSOR nerekomenduoja TENS. ACR aprašė 12 studijų, kuriuose buvo tiriamas TENS terapinis efektas. 3 studijose [72–74] buvo lyginamas pacientų VAS skausmo skalė po TENS, 4-8 savaitžių intervalais. Studijos neparodė jokio statistiškai reikšmingo skirtumo. Kitose studijose [75], kuriuose buvo matuojamos WOMAC skausmo ir funkcijos skalės, taip pat neparodė jokio statistiškai reikšmingo pagerėjimo. NICE gairėse aprašoma, kad TENS, lyginant su kontroline grupe, neparodė teigiamo kliniškai reikšmingo rezultato skausmo ir funkcijos aspektais [30]. ISR, AAOS ir TLAR sąlyginai rekomenduoja TENS. ISR teigia, kad TENS gali padėti trumpalaikiu periodu sumažinti skausmą kai kuriems kelio sąnario OA sergantiems pacientams [60]. AAOS aprašo 2 studijas, kuriuose TENS efektas skausmui buvo teigiamas, pacientams, sergantiems kelio sąnario OA [28].

10.2 FARMAKOLOGINIAI GYDYMO BŪDAI

10.2.1 VIETINIAI NVNU

Vietinius NVNU rekomenduoja ACR, OARSI, ESCEO, ISR, Kinijos organizacija, AAOS organizacijos. ACR teikia pirmenybę vietiškai veikiantiems medikamentams, tokiems kaip vietiniai NVNU [76]. ACR apžvelgė 17 randomizuotos kontrolės tyrimų. Visi tyrimai rodo, kad naudojant vietinius NVNU, išeitys yra pranašesnės, lyginant su placebo grupe [26]. OARSI aprašo reikšmingus teigiamus pokyčius naudojant vietinius NVNU 12 savaičių. Nepageidaujami simptomai pastebėti minimalūs. Jie apėmė vietinius odos pažeidimus. OARSI taip pat pabrėžė vietinių NVNU naudą, esant gretutinėms gastrointestinėms (GI) ir širdies kraujagyslių (ŠK) ligoms [42]. AAOS aprašė 12 aukštos kokybės studijų, kuriuose pastebėjo galimą vietinių NVNU naudą funkcijos ir gyvenimo kokybės atžvilgiu [28]. NICE, FSOR ir TLAR organizacijos sąlyginai rekomenduoja vietinius NVNU. NICE algoritmai aprašė 9 studijas, su 3135 pacientais, kuriuose vietiniai NVNU parodė kliniškai reikšmingą pagerėjimą skausmo aspektu. Taip pat aprašė 8 studijas, su 2458 pacientais, kuriuose kliniškai reikšmingo pagerėjimo naudojant vietinius NVNU nebuvo pastebėta. Taip pat nebuvo pastebėta ir funkcinio pagerėjimo [30]. FSOR aprašė 2 metaanalizes [77,78], anot komiteto narių, vietinių NVNU poveikį galime lyginti su oralinių NVNU nauda [79].

10.2.2 VIETINIS KAPSAICINAS

Vietinį kapsaiciną rekomenduoja ISR. Kapsaicinas yra aprašomas kaip efektyvus preparatas kelio sąnario OA gydymui [60]. Kapsaiciną sąlyginai rekomenduoja ACR ir FSOR. ACR vietinį kapsaiciną sąlyginai rekomenduoja naudoti dėl jo nedidelio teigiamo terapinio efekto ir patikimumo. Aprašytos 3 randomizuotos kontrolės studijos, kuriose lyginamas kapsaicinas su placebo. Visose studijose WOMAC skausmo ir funkcijos skalėse, bei VAS skausmo skalėje kapsaicinas parodė nedidelį teigiamą efektą [26], FSOR aprašo analgetinį kapsaicino efektą, po 4 savaičių naudojimo [79]. Kapsaicino sąlyginai nerekomenduoja OARSI dėl neaiškaus preparato efektyvumo ir saugumo balanso [42].

10.2.3 ORALINIAI NVNU

Oralinius NVNU rekomenduoja ACR, ESCEO, ISR, AAOS ir Kinijos organizacijos. Oraliniai NVNU išlieka vienas pagrindinių vaistų, naudojamų gydant kelio sąnario OA simptomus. Daug studijų yra aprašyta, įrodant trumpalaikį oralinių NVNU naudą. ACR aprašė 48 randomizuotos kontrolės studijas, kuriuose buvo lyginami oraliniai NVNU ir

placebo grupės. Metaanalizės parodė statistiškai reikšmingą skirtumą WOMAC skausmo, VAS skausmo, funkcijos aspektais, lyginant oralinių NVNU ir placebo grupes [26]. AAOS apžvelgė 34 aukštos kokybės, 23 vidutinės kokybės ir 1 žemos kokybės studiją. Komitetas padarė išvadą, kad oraliniai NVNU tyrimuose nuosekliai rodė skausmo ir funkcijos pagerėjimą, lyginant su placebo grupe [28]. ESCEO pažymi, kad keliose metaanalizės studijose [80,81] buvo pastebėta, kad oraliniai NVNU turi panašų skausmą lengvinantį efektą kaip opioidiniai vaistai. OARSI, NICE, FSOR ir TLAR sąlyginai rekomenduoja oralinius NVNU. OARSI organizacija sąlyginai rekomenduoja oralinius NVNU pacientams, neturintiems gretutinių ligų. NVNU rekomenduojama vartoti kartu su protonų pompos inhibitoriais (PPI) arba selektyviais COX-2 inhibitoriais [42]. NICE nurodė, kad skausmo ir funkcijos aspektais, oraliniai NVNU neparodė jokio kliniškai reikšmingo pranašumo. Visgi, mažus, nenuoseklius teigiamus rezultatus buvo galima stebėti. Atsižvelgiant į galimą naudą ir žalą oralinių NVNU, NICE rekomenduoja šį gydymo metodą pacientams, kuriems vietiniai NVNU preparatai yra neefektyvūs arba netinkami naudoti [30].

10.2.4 INTRASĄNARINĖS GLIUKOKORTIKOIDŲ INJEKCIJOS

Intrasąnarinės gliukokortikoidų injekcijas rekomenduoja ACR ir Kinijos organizacijos. Intrasąnarinės gliukokortikoidų injekcijos daugelyje studijų demonstravo efektyvumą trumpalaikiu periodu. Nėra tikslių rezultatų dėl ilgo ir trumpo vaisto veikimo formų pasirinkimo [82]. ACR aprašė 6 randomizuotos kontrolės studijas, kuriose buvo lyginamos intrasąnarinės gliukokortikoidų injekcijos su placebo grupe. 12 -ą [83] ir 24-ą [84] savaitę po gliukokortikoidų injekcijos, stebėtas mažesnis VAS skausmo skalės indeksas, tačiau reikšmingo skirtumo funkcijos aspektais nestebėta. Kinijos gairėse aprašoma, kad gliukokortikoidų injekcijos sumažina skausmą praėjus 1-2 savaitėms po injekcijos (SMD=-0,48), 4-6 savaitėms (SMD=-0,41), 13 savačių (SMD=-0,22), tačiau reikšmingo skirtumo nebuvo, praėjus 26 savaitėms (SMD=-0,07) [46]. Injekcijas sąlyginai rekomenduoja NICE, OARSI, ESCEO, ISR, FSOR, AAOS, TLAR. ESCEO nurodo, kad skausmo aspektu intrasąnarinės gliukokortikoidų injekcijos yra efektyvesnės trumpuoju periodu (2-4 savaitės), lyginant su placebo ir intrasąnarinėmis hialurono rūgšties injekcijomis [85–87]. FSOR darbo grupė gydymą intrasąnarinėmis gliukokortikoidų injekcijomis sąlyginai rekomenduoja pacientams, kuriems yra kontraindikuotinas gydymas oraliais NVNU arba opioidais. Paskutinės studijos kritikuoja intrasąnarinę gliukokortikoidų injekcijų vartojimą dėl padidėjusios sąnario destrukcijos rizikos, tačiau manoma, kad terapinis efektas yra didesnis

už galimą žalą [79].

10.2.5 ACETAMINOFENAS

Acetaminofeną sąlyginai rekomenduoja ACR, FSOR ir TLAR. ACR aprašė 7 studijas, kuriose buvo lyginamos acetaminofeną gaunanti ir placebo grupė. Tyrimai buvo atliekami nuo 8 dienų iki 24 savaičių. 4 studijos [88–91] parodė acetaminofeno pranašumą WOMAN skausmo ir VAS skausmo skalėse. Viena studija neparodė jokio reikšmingo skirtumo skausmo ir funkcijos aspektais [92]. Nepageidaujamų reiškinių ir hepatotoksiškumo rizika aukštesnė buvo stebėta acetaminofeną vartojančioje grupėje [26]. FSOR aprašė labai nedidelį acetaminofeno teigiamą efektyvumą, kuris statistiškai buvo reikšmingas, tačiau kliniškai – ne. Acetaminofeno vartojimas >3g/dieną neparodė jokių papildomų teigiamų terapinių efektų. Taip pat kai kurios studijos nurodė ilgalaikius acetaminofeno vartojimo pašalinius reiškinius: KŠ susirgimai, padidėjęs kraujo arterinis spaudimas, GI ligos, anemija [79,93–95]. Acetaminofeno sąlyginai nerekomenduoja OARSI, NICE, ESCEO. NICE nurodo, kad rutiniškai acetaminofenas neturėtų būti naudojamas, o stiprių įrodymų dėl acetaminofeno terapinio poveikio kelio sąnario OA sergantiems pacientams nėra [30]. ESCEO gairės aprašo minimalų acetaminofeno terapinį efektą paciento skausmui ir funkcijai. Taip pat pabrėžia galimus ilgalaikio acetaminofeno vartojimo šalutinius reiškinius [96]. Acetaminofeną rekomenduoja ISR, Kinijos ir AAOS organizacijos. AAOS aprašo 4 aukštos kokybės ir 3 vidutinės kokybės studijas, pagal kurias acetaminofenas parodė nuoseklų teigiamą rezultatą skausmo ir funkcijos aspektais, lyginant su kontrolinėmis grupėmis [28].

10.2.6 DULOKSETINAS

Duloksetiną sąlyginai rekomenduoja ACR, ESCEO, ISR, FSOR, Kinijos ir TLAR organizacijos. ACR apžvelgė 4 randomizuotos kontrolės tyrimus [97–100], kuriuose duloksetinas parodė teigiamą efektą WOMAC skausmo ir funkcijos aspektais. ESCEO duloksetiną nurodo kaip efektyvų vaistą kovojant su skausminiu sindromu, kuris yra centrinės kilmės. Tačiau pabrėžia, kad jis turėtų būti skirtas kaip paskutinis farmakologinis vaistas prieš operacinį gydymą [96]. FSOR aprašo 3 randomizuotos kontrolės tyrimų metaanalizę, kuria remiantis duloksetinas yra efektyvus vaistas, lengvinantis skausmo simptomus (30 mg/dieną, vėliau galima didinti iki 60-120 mg/dieną) [97]. OARSI duloksetino sąlyginai nerekomenduoja. Darbo grupė mano, kad duloksetiną turėtų vartoti tik

tie kelio sąnario OA pacientai, kurie serga depresija arba generalizuotu skausminiu sindromu [42].

10.2.7 TRAMADOLIS

Tramadolį sąlyginai rekomenduoja ACR, ESCEO, ISR, Kinijos ir TLAR organizacijos. ACR aprašė 8 randomizuotos kontrolės tyrimus, kurios parodė tramadolio pranašumą, lyginant su placebo grupe, WOMAC skausmo, WOMAC funkcijos ir skausmo intensyvumo aspektais [26]. ESCEO trumpo veikimo opioidus, tokius kaip tramadolį, nurodo kaip efektyvų paskutinio pasirinkimo vaistą, sukeliantį analgetinį poveikį [101]. Opioidai ženkliai sumažina paciento patiriamą skausmą ir šiek tiek pagerina kelio sąnario funkciją [102]. ISR teigia, kad tramadolis turėtų būti naudojamas, kuomet acetaminofenas yra neefektyvus, o NVNU yra kontraindikuoti dėl gretutinių susirgimų [60]. Tramadolį taip pat sąlyginai rekomenduoja FSOR. Darbo grupė aprašė metaanalizę, kurioje buvo naudojamas tramadolis (nuo 37.5 iki 400mg/dieną). Išvadose rašoma, kad tramadolis atskirai arba kartu su acetaminofenu parodė gerus rezultatus (20% skausmo ir funkcijos pagerėjimas, lyginant su placebo), kurie buvo arti kliniškai reikšmingų [79]. Tramadolio sąlyginai nerekomenduoja NICE, pabrėždami galimą opioidų žalą GI ir nervų sistemai [30]. AAOS nerekomenduoja tramadolio, remdamiesi 5 aukštos kokybės ir 2 vidutinės kokybės studijomis, padarė išvadą, kad narkotiniai preparatai yra neefektyvus kelio sąnario OA gydymo būdas, norint pagerinti skausmo ir funkcijos rezultatus. Taip pat pabrėžiami šalutiniai efektai [28].

10.2.8 KITI OPIOIDAI

Kitus opioidus nerekomenduoja NICE ir AAOS. Sąlyginai nerekomenduoja ACR, OARSI. ACR aprašė metaanalizę, kurioje buvo apžvelgtos 12 randomizuotos kontrolės studijos. Pastebėtas mažas, bet statistiškai reikšmingas opioidų efektas WOMAC skausmo ir funkcijos skalėse, visgi skirtumas kliniškai reikšmingas nebuvo. Taip pat pabrėžiama, kad reikšmingai padidėjo pašalinių reiškinių dažnis [26]. Opioidus sąlyginai rekomenduoja ESCEO, ISR, TLAR ir FSOR. ISR nurodo, kad stipresni opioidai turėtų būti naudojami tik ypatingai stipraus skausmo atvejais [60]. FSOR rekomenduoja opioidus naudoti tik tuomet, kai yra kontraindikacijos chirurginiam kelio sąnario OA gydymui arba kitiems vaistams [79].

10.2.9 KOLCHICINAS

ACR sąlyginai nerekomenduoja kolchicino kaip gydymo metodo. Apžvelgtose 3 dvigubo aklumo randomizuotos kontrolės studijose, nebuvo pastebėta jokio teigiamo efekto, lyginant kolchicino ir placebo grupes [26].

10.2.10 ŽUVŲ TAUKAI

ACR sąlyginai nerekomendavo žuvų taukų kaip kelio sąnario OA gydymo metodo. Darbo grupė apžvelgė vieną studiją, kurioje lygino didelę dozę žuvų taukų gaunančią grupę (4.5 g omega-3 riebiųjų rūgščių) 15ml/dieną ir mažą dozę (0.45 g omega-3 riebiųjų rūgščių) 15ml/dieną. Po dviejų metų intervencijos, WOMAC skausmo ir funkcijos skalės parodė reikšmingai geresnius rezultatus grupėje, kurioje buvo vartojama maža dozė žuvų taukų, tačiau kliniškai šis skirtumas nebuvo reikšmingas [26,103].

10.2.11 VITAMINAS D

Vitamino D sąlyginai nerekomendavo ACR ir OARSI, o nerekomendavo FSOR. ACR aprašė 4 studijas [26], kuriuose buvo lyginamos vitamino D gaunančios ir placebo grupės. WOMAC skausmo ir funkcijos skalėse menką pranašumą demonstravo vitamino D gaunanti grupė, tačiau rezultatai buvo netikslūs ir kliniškai nereikšmingi [104–107].

10.2.12 BIFOSFONATAI

Bifosfonatų kaip kelio sąnario OA gydymo būdo nerekomendavo ACR ir FSOR. ACR apžvelgė 4 [129-132] randomizuotos kontrolės tyrimus. Statistiškai reikšmingų skirtumų WOMAC skausmo ir funkcijos skalėse pastebėta nebuvo.

10.2.13 GLIUKOZAMINAS

Gliukozamino nerekomendavo ACR, OARSI, NICE. ACR išanalizavo 17 randomizuotos kontrolės tyrimų. Studijos, kurios rodė teigiamą terapinį efektą, buvo finansuotos šališkų kompanijų, todėl jos buvo atmestos. Likusios studijos WOMAC skausmo ir funkcijos skalėse, naudojant gliukozaminą 3-24 mėnesius, neparodė jokio reikšmingo skirtumo, lyginant su placebo grupe [26]. NICE taip pat padarė išvadas, kad gliukozaminas neparodė

jokio kliniškai reikšmingo skirtumo, atsižvelgiant į gyvenimo kokybę, skausmo ir funkcijos aspektus [30]. Gliukozaminą sąlyginai rekomendavo ISR, FSOR, Kinijos, AAOS, TLAR organizacijos. TLAR apžvelgė 4 studijas, kuriuose tyrė gliukozamino įtaką kelio sąnario OA ligai. 3 studijos neparodė jokio statistiškai reikšmingo skirtumo [108–110], tačiau viena studija parodė, kad vartojant gliukozaminą >3 metus, buvo spėbėtas sąnarinio tarpo gerėjimas ir kelio sąnario endoprotezavimo atitolinimas [111]. FSOR teigia, kad gliukozamino efektas yra mažas, tačiau chondroprotekcinio poveikio tikėtis nereikėtų [79].

10.2.14 CHONDROITINO SULFATAS

Chondroitino sulfato nerekomendavo ACR, sąlyginai nerekomendavo OARSI. ACR apžvelgė 4 nešališkas randomizuotas kontrolės tyrimus, WOMAC skausmo ir funkcijos skalėse nepastebėjo jokio reikšmingo skirtumo, naudojant chondroitino sulfatą nuo 6 iki 24 mėnesių [26]. ESCEO rekomendavo, o ISR, FSOR, Kinijos, AAOS ir TLAR organizacijos sąlyginai rekomendavo chondroitino sulfatą kaip gydymo metodą. ESCEO aprašo studijas, kuriuose chondroitino sulfato poveikis nesiskyrė nuo celekoksibo savo efektyvumu [112], o kitoje studijoje pastebėjo, kad chondroitino sulfato vartojimas turėjo teigiamą efektą kelio sąnario struktūroms, remiantis kelio sąnario magnetinio rezonanso vaizdais [113]. AAOS aprašė 8 aukštos kokybės ir 6 vidutinės kokybės studijas, kuriose chondroitino sulfato vartojimas parodė arba teigiamą, arba jokio efekto [28]. TLAR aprašė metaanalizę, kurioje buvo stebėtas sąnarinio tarpo nykimo suletėjimas, vartojant chondroitino sulfatą [114].

10.2.15 HIDROKSICHLOROKVINAS

ACR nerekomenduoja hidroksichlorokvino gydant kelio sąnario OA. ACR aprašė hidroksichlorokvino poveikį plaštakos OA, tačiau apžvelgus 2 randomizuotas kontrolės tyrimus, kuriuose hidroksichlorokvinas (200mg-400mg) buvo vartojamas nuo 6 iki 12 mėnesių, reikšmingų skirtumų skausmo ir funkcijos atžvilgiu nestebėta [26].

10.2.16 METOTREKSATAS

ACR ir FSOR nerekomenduoja metotreksato kaip kelio sąnario OA gydymo būdo [26,79].

10.2.17 INTRASĄNARINĖS HIALURONO RŪGŠTIES INJEKCIJOS

Intrasąnarinės hialurono rūgšties injekcijas (IAHA) sąlyginai rekomenduoja OARSI, ESCEO, ISR, FSOR, Kinijos ir TLAR organizacijos. OARSI teigia, kad IAHA gali turėti teigiamą poveikį skausmo aspektu praėjus 12 savaičių po gydymo [42]. ESCEO – IAHA yra tinkama alternatyva NVNU vaistams, kuri padeda sumažinti skausmą, pagerinti funkciją ir bendrą būklę [115]. Pateikiamos sisteminės apžvalgos su metaanalizėmis, kuriose teigiama, kad kelio sąnario simptomų pagerėjimas gali tęstis iki 26 savaičių [116,117]. IAHA turi lėtą veikimo pradžią, skausmo malšinimo efektyvumas pasireiškia 4-ą savaitę, piką pasiekia 8-ą savaitę ir tęsiasi iki 6 mėnesių [118–120]. Po 8 savaičių, IAHA parodė geresnius rezultatus, lyginant su intrasąnarinėmis gliukokortikoidų injekcijomis [120], taip pat IAHA daugkartinės injekcijos yra kur kas pranašesnės už vienkartinę injekciją (2-4 injekcijos parodė geriausius rezultatus skausmo atžvilgiu 3 ir 6 mėnesį) [121]. Tyrimai rodo, kad 5 IAHA injekcijų kursas neturi pranašumo, lyginant su 3 injekcijų kursu [122]. Taip pat ESCEO apžvelgtame tyrime 80% pacientų atsakė, kad kartotų gydymą IAHA [123]. Retrospektyvinės studijos rodo, kad naudojant IAHA, kelio sąnario endoprotezavimo operacijos laikas atitolinamas apie 2 metus, taip pat sumažėja poreikis NVNU, gliukokortikoidų, opioidų [96]. FSOR pateikia kelias studijas, kuriuose IAHA demonstruoja savo pranašumą prieš placebo [117,124]. Metaanalizės, kurios apžvelgė aukštos kokybės placebo-kontrolės grupes parodė IAHA pranašumą skausmo ir funkcijos aspektais 3 mėn. po injekcijos [124]. Kai kurios studijos rodo, kad IAHA atitolina kelio sąnario endoprotezavimo laiką [125–127]. IAHA sąlyginai nerekomenduoja ACR, AAOS. ACR aprašė 35 randomizuotos kontrolės tyrimus [123,128–149] ir dvi sisteminės apžvalgas [150,151]. Randomizuotos kontrolės tyrimuose buvo lyginama IAHA injekcijas ir fiziologinio tirpalo injekcijas gaunančios grupės. Paskelbtoje sisteminėje apžvalgoje [151] nustatė, kad dvigubai aklos studijos parodė daug mažesnį IAHA terapinį efektą skausmo ir funkcijos aspektais. Apžvalga taip pat paskelbė 5 nepublikuotų tyrimų rezultatus, kuriuose nebuvo skirtumo tarp kontrolinės ir IAHA grupių skausmo ir funkcijos aspektais. Kadangi buvo nemaža šališkumo rizika pusėje randomizuotos kontrolės tyrimų, ACR apžvelgė tik dvigubai aklos randomizuotos kontrolės tyrimus [26]. Rezultatai parodė, kad IAHA turėjo labai mažą, kliniškai nereikšmingą rezultatą skausmo ir funkcijos aspektais. IAHA injekcijų nerekomendavo NICE. NICE nurodo, kad didžioji dalis įrodymų teigia, kad kliniškai IAHA po <1 mėn. arba >3 mėn. jokių reikšmingų skirtumų, lyginant su placebo, nėra. Išskirtas tik <3 mėn. po IAHA mažas funkcinis pagerėjimas, tačiau įrodymai kontraversiški [30].

10.2.18 INTRASĄNARINĖS BOTULINO TOKSINO INJEKCIJOS

ACR teigia, kad nedaug studijų atlikta, naudojant intrasąnarinį botulino toksiną, o šios neparodė aiškaus vaisto efektyvumo, dėl šios priežasties – gydymo sąlyginai nerekomenduoja [26].

10.2.19 INTRASĄNARINĖS PROLOTERAPIJOS INJEKCIJOS

ACR sąlyginai nerekomenduoja proloterapijos dėl mažo atliktų studijų skaičiaus ir menko efektyvumo [26].

10.2.20 INTRASĄNARINĖS TROMBOCITAIS ĮSOTINTA PLAZMOS INJEKCIJOS

Trombocitais įsotintą plazmą (PRP) kaip kelio sąnario OA gydymo būdą nerekomenduoja ACR ir OARSI organizacijos. ACR apžvelgė 2 randomizuotos kontrolės tyrimus, kuriuose buvo lyginamos PRP ir placebo grupės [152,153]. PRP grupė parodė geresniu rezultatus WOMAC skausmo ir funkcijos aspektais 6-ą savaitę, 3-ą mėnesį, 6-ą mėnesį ir 12-ą mėnesį. Tačiau dėl standartizuotos metodikos ir injekcijos protokolo trūkumo, PRP yra sunku pritaikyti kasdieninėje praktikoje [26]. PRP sąlyginai rekomenduoja AAOS, nors apžvelgtų studijų rezultatai buvo heterogeniški [28].

10.2.21 INTRASĄNARINĖ KAMIENINIŲ LĄSTELIŲ INJEKCIJA

ACR ir OARSI nerekomenduoja kamieninių ląstelių injekcijų kaip kelio sąnario OA gydymo būdo. ACR apžvelgė 1 randomizuotos kontrolės tyrimą, kuriame buvo lyginamos kamieninių ląstelių injekcijos ir placebo grupės [154]. Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nebuvo, tačiau pažymėtina tai, kad imtis buvo maža (10 pacientų intervencinėje grupėje ir 5 placebo) [26]. OARSI šio gydymo nerekomenduoja dėl menkos įrodymų kokybės [42]. Kinijos darbo grupė sąlyginai rekomenduoja kamieninių ląstelių injekcijas. Kokybinė sisteminė apžvalga 2017 [155] parodė kamieninių ląstelių teigiamą poveikį skausmui, gyvenimo kokybei ir vaizdiniais tyrimams. Randomizuotos kontrolės studija [156] parodė, kad viena PRP injekcija gali reikšmingai pagerinti fizinę funkciją, sumažinti skausmą 6-ą mėnesį. 2019 PRP buvo patvirtinta Kinijos Maisto ir Vaistų administracijos klinikiniam

tyrimams su kelio sąnario OA [46].

10.2.22 BIOLOGINIAI PREPARATAI

ACR nerekomenduoja biologinių preparatų kaip kelio sąnario OA gydymo būdo. Tumoro nekrozės faktoriaus inhibitoriai ir interleukino-1 receptorių antagonistai buvo apžvelgti studijose, naudojant kaip poodines injekcijas ir intrasąnarinės injekcijas. Statistiškai reikšmingo preparatų efektyvumo nebuvo stebėta [26].

11. IŠVADOS IR PRAKTIKINĖS REKOMENDACIJOS

11.1 IŠVADOS

Skirtingų gydymo rekomendacijų pamatas yra nefarmakologinių ir farmakologinių priemonių kombinacija. Vadovaujantis lyderiaujančių pasaulio šalių algoritmais, gydymas turėtų prasidėti nuo paciento informavimo ir edukacijos apie galimas terapines priemones, taip pat gydymo plano sudarymo. Pirmenybė yra teikiama nefarmakologinėms gydymo priemonėms, tokioms kaip fizinės mankštos: raumenų stiprinimo, balansavimo pratimai, taip pat Tai Chi bei jogos užsiėmimai. Labai svarbi yra viršsvorio kontrolė. Gydymą lėtai veikiančiais vaistais nuo OA, tokius kaip chondroitino sulfatą ir gliukozaminą, rekomenduojama vertinti kritiškai, atsižvelgiant individualiai į kiekvieną pacientą. Esant nepatenkinamam rezultatui, rekomenduojama farmakologinį gydymą pradėti nuo vietinių NVNU. Dėl ilgalaikio acetaminofeno vartojimo skirtingų šalių rekomendacijos išsiskyrė, todėl kaip simptominio gydymo pirmo pasirinkimo vaistą *per os* nesant kontraindikacijų rekomenduojama naudoti NVNU. Esant ūmiam uždegiminiam procesui OA paveiktame sąnaryje, rekomenduojamos intrasąnarinės gliukokortikoidų injekcijos. Dėl intrasąnarinio hialurono rūgšties injekcijų ilgalaikėje perskeptyvoje rekomendacijų nuomonės išsiskyrė. Gydymo algoritmai rekomenduoja vengti PRP ir kamieninių ląstelių injekcijų į kelio sąnarį. Gydymo metodai bei šalių rekomendacijų lygis pateiktas 2 ir 3 lentelėje.

Šalių rekomendacijos	ACR	EULAR	OARSI	NICE	FSOR	ESCEO	ISR	Kinijos	AAOS	TLAR
Nefarmakologinės priemonės										
Mankšta										
Balansavimo pratimai										
Svorio kontrolė										
Saviveiksmingumo programos/edukacija										
Tai Chi										
Joga										
Kognityvinės elgesio terapijos										
Atramos lazda										
Tibiofemoralinis/patelo-femoralinis įtvaras										
Kineziologinis teipavimas										
Modifikuoti batai										
Medialiniai/lateraliniai pleištiniai vidpadžiai										
Akupunktūra										
Terminė terapija										
Radiodažnuminė abliacija										
Masažo terapija										
Manualinė terapija										
Pulsinė vibracijos terapija										
TENS										

Paaškinimai: rekomenduoja - , sąlyginai rekomenduoja - , sąlyginai nerekomenduoja - , nerekomenduoja - .

2 lentelė. Nefarmakologinių priemonių rekomendacijos lygis pagal šalių algoritmus

Šalių rekomendacijos	ACR	EULAR	OARSI	NICE	FSOR	ESCEO	ISR	Kinijos	AAOS	TLAR
Farmakologinės priemonės										
Vietiniai NVNU										
Vietinis kapsaicinas										
Oraliniai NVNU										
Intrasąnarinės gliukokortikoidų injekcijos										
Acetaminofenas										
Duloksetinas										
Tramadolis										
Kiti opioidai										
Kolchicinas										
Žuvų taukai										
Vitaminas D										
Bifosfonatai										
Gliukozaminas										
Chondroitino sulfatas										
Hidroksichlorokvinas										
Metotreksatas										
Intrasąnarinės hialurono rūgšties injekcijos										
Intrasąnarinės botulino toksino injekcijos										
Intrasąnarinės proloterapijos injekcijos										
Intrasąnarinės PRP injekcijos										
Intrasąnarinės kamieninių ląstelių injekcijos										
Biologiniai preparatai										

Paaškinimai: rekomenduoja - , sąlyginai rekomenduoja - , sąlyginai nerekomenduoja - , nerekomenduoja - .

3 lentelė. Farmakologinių priemonių rekomendacijos lygis pagal šalių algoritmus

11.2 PRAKTIKINĖS REKOMENDACIJOS

Remiantis skirtingų pasaulio šalių gydymo gairėmis, galime pateikti praktikinę kelio sąnario OA rekomendacijų lentelę (4 lentelė).

Rekomendacijos lygis	Gydymo būdas	Nėra gretutinių ligų	Yra gretutinės ligos
Rekomenduojama	Nefarmakologinis	Edukacija apie OA ir ligos gydymo plano sudarymas IR mankšta: raumenų ir kūno stiprinimo pratimai, kardio, balansavimo treniruotės ARBA proto-kūno treniravimas: Tai Chi, Joga IR svorio kontrolė.	
Rekomenduojama	Farmakologinis	Vietiniai NVNU	Vietiniai NVNU
Rekomenduojama	Farmakologinis	Oraliniai NVNU ARBA Intrasąnarinės GKK injekcijos**	Oraliniai NVNU* + PPI ARBA Intrasąnarinės GKK injekcijos**
Sąlyginai rekomenduojama	Nefarmakologinis	Kognityvinės elgesio terapijos IR atramos lazda IR kineziologinis teipavimas***.	
Sąlyginai rekomenduoja	Farmakologinis	IAHA injekcijos	IAHA injekcijos
Sąlyginai rekomenduoja	Farmakologinis	Tramadolis	Acetaminofenas Duloksetinas

4 lentelė. Rekomenduojami gydymo metodai.

Vadovaujantis prioritetine tvarka, gydymas turėtų prasidėti nuo paciento edukacijos apie OA ligą, bei gydymo plano sudarymo. Taip pat pacientui reikėtų pasiūlyti mankštą, raumenų ir kūno stiprinimo pratimus, balansavimo arba kardio treniruotes. Galimi ir kūno-proto užsiėmimai, tokie kaip Tai Chi arba joga. Esant viršsvoriui, svorio kontrolė ypatingai svarbi.

Nepasiekus norimo efekto, rekomenduojama farmakologinį gydymą pradėti nuo vietinių NVNU.

Nepasiekus norimo efekto, rekomenduojama pereiti prie oralinių NVNU.

*Esant gretutinėms ligoms ar jų rizikai (GI opos, kraujavimai, erozijos, kardiovaskulinės sistemos ligos) rekomenduojama oralinius NVNU vartoti kartu su PPI [157].

**Esant kontraindikacijai oraliniams NVNU arba vykstant ūmiam uždegiminiam procesui kelio sąnaryje ir negaunant norimo efekto iš oralinių NVNU, rekomenduojama skirti intrasąnazines GKK injekcijas (injekcijos nedažniau nei kas 3 mėnesius) [26].

Progresuojant kelio sąnario OA, sąlyginai pacientui rekomenduojama kognityvinė elgesio terapija, atramos lazda.

***Kineziologinį teipavimą sąlyginai galima skirti trumpalaikiam efektui, aktyvaus fizinio krūvio metu [47].

Nesant reikiamam terapiniam efektui ir ūmiam kelio sąnario uždegimui, ilgalaikiam gydymui sąlyginai rekomenduojama skirti IAHA injekcijos kursą (iki 5 injekcijų, ne dažniau nei kas 3 mėnesius), tačiau kiekvieną pacientą ir gydymo rezultatus reikia vertinti kritiškai.

Kaip paskutinio pasirinkimo analgetinį vaistą sąlyginai galima rekomenduoti tramadolį. Acetaminofeną sąlyginai galima rekomenduoti esant NVNU kontraindikacijai, o duloksetiną sąlyginai galima rekomenduoti esant depresiniam arba generalizuoti skausminio sindromo susirgimams.

12. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Bortoluzzi A, Furini F, Scirè CA. Osteoarthritis and its management - Epidemiology, nutritional aspects and environmental factors. Vol. 17, Autoimmunity Reviews. Elsevier B.V.; 2018. p. 1097–104.
2. Mabey T, Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. World J Orthop. 2015;6(1):95–105.
3. Nelson AE. Osteoarthritis year in review 2017: clinical. Vol. 26, Osteoarthritis and Cartilage. W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 319–25.
4. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. Vol. 64, Arthritis and Rheumatism. 2012. p. 1697–707.
5. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. Osteoarthritis. Vol. 2, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2016.
6. Swingle TE, Niu L, Smith P, Paddy P, Le L, Barter MJ, et al. S-40 [Internet]. Vol. 37, Clin Exp Rheumatol. 2019. Available from: <http://mirbase.org/>
7. Ilas DC, Churchman SM, McGonagle D, Jones E. Targeting subchondral bone mesenchymal stem cell activities for intrinsic joint repair in osteoarthritis. Vol. 3, Future Science OA. Future Medicine Ltd.; 2017.
8. Krakowski P, Karpiński R, Jojczuk M, Nogalska A, Jonak J. Knee mri underestimates the grade of cartilage lesions. Applied Sciences (Switzerland). 2021 Feb 2;11(4):1–16.
9. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. Vol. 393, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2019. p. 1745–59.
10. Carlson AK, Rawle RA, Wallace CW, Brooks EG, Adams E, Greenwood MC, et al. Characterization of synovial fluid metabolomic phenotypes of cartilage morphological changes associated with osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2019 Aug 1;27(8):1174–84.
11. Nguyen USD, Zhang Y, Zhu Y, Niu J, Zhang B, Felson DT. Increasing Prevalence of Knee Pain and Symptomatic Knee Osteoarthritis: Survey and Cohort Data [Internet]. 2011. Available from: www.annals.org
12. Magnusson K, Turkiewicz A, Englund M. Nature vs nurture in knee osteoarthritis – the

- importance of age, sex and body mass index. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Apr 1;27(4):586–92.
13. Li JS, Tsai TY, Clancy MM, Li G, Lewis CL, Felson DT. Weight loss changed gait kinematics in individuals with obesity and knee pain. *Gait Posture*. 2019 Feb 1;68:461–5.
 14. Manlapaz DG, Sole G, Jayakaran P, Chapple CM. Risk Factors for Falls in Adults with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. Vol. 11, PM and R. John Wiley and Sons Inc.; 2019. p. 745–57.
 15. Hulshof CTJ, Colosio C, Daams JG, Ivanov ID, Prakash KC, Kuijer PPFM, et al. WHO/ILO work-related burden of disease and injury: Protocol for systematic reviews of exposure to occupational ergonomic risk factors and of the effect of exposure to occupational ergonomic risk factors on osteoarthritis of hip or knee and selected other musculoskeletal diseases. *Environ Int*. 2019 Apr 1;125:554–66.
 16. Zhang W, Likhodii S, Zhang Y, Aref-Eshghi E, Harper PE, Randell E, et al. Classification of osteoarthritis phenotypes by metabolomics analysis. *BMJ Open* 2014; 4: e006286.
 17. Karsdal MA, Bihlet A, Byrjalsen I, Alexandersen P, Ladel C, Michaels M, et al. OA phenotypes, rather than disease stage, drive structural progression - identification of structural progressors from 2 phase III randomized clinical studies with symptomatic knee OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Apr 1;23(4):550–8.
 18. Bartlett SJ, Ling SM, Mayo NE, Scott SC, Bingham CO. Identifying common trajectories of joint space narrowing over two years in knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Dec;63(12):1722–8.
 19. Collins JE, Katz JN, Dervan EE, Losina E. Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: Data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(5):622–30.
 20. Deveza LA, Melo L, Yamato TP, Mills K, Ravi V, Hunter DJ. Knee osteoarthritis phenotypes and their relevance for outcomes: a systematic review. Vol. 25, *Osteoarthritis and Cartilage*. W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 1926–41.
 21. Hagen KB, Smedslund G, Østerås N, Jamtvedt G. Quality of Community-Based Osteoarthritis Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Oct 1;68(10):1443–52.
 22. Haskins R, Henderson JM, Bogduk N. Health professional consultation and use of conservative management strategies in patients with knee or hip osteoarthritis awaiting orthopaedic consultation. *Aust J Prim Health*. 2014;20(3):305–10.
 23. Kin LK, Marshal DA, Faris P, Woodhous LJ, Jones CA, Noseworthy T, et al. Use of recommended non-surgical knee osteoarthritis management in patients prior to total knee arthroplasty: A cross-sectional study. *Journal of Rheumatology*. 2020 Aug 1;47(8):1253–60.
 24. Correa VC, Lugo-Agudelo LH, Aguirre-Acevedo DC, Contreras JAP, Borrero AMP, Patiño-Lugo DF, et al. Individual, health system, and contextual barriers and facilitators for the implementation of clinical practice guidelines: A systematic metareview. Vol. 18, *Health Research Policy and Systems*. BioMed Central; 2020.
 25. Ferreira de Meneses S, Rannou F, Hunter DJ. Osteoarthritis guidelines: Barriers to implementation and solutions. Vol. 59, *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. Elsevier Masson SAS; 2016. p. 170–3.
 26. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb 1;72(2):149–62.
 27. Moseng T, Vliet Vlieland TPM, Battista S, Beckwée D, Boyadzhieva V, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jun 1;83(6):730–40.
 28. Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. Vol. 30, *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. E721–9.
 29. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363–88.

30. Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management NICE guideline [Internet]. 2022. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng226
31. de Rezende MU, Hissadomi MI, de Campos GC, Frucchi R, Pailo AF, Pasqualin T, et al. One-Year Results of an Educational Program on Osteoarthritis: A Prospective Randomized Controlled Trial in Brazil. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2016;7(2):86–94.
32. Mazzuca SA, Brandt KD, Katz BP, Ragozzino LR, G'Sell PM. Can a nurse-directed intervention reduce the exposure of patients with knee osteoarthritis to nonsteroidal antiinflammatory drugs? *Journal of Clinical Rheumatology*. 2004 Dec;10(6):315–22.
33. Somers TJ, Blumenthal JA, Guilak F, Kraus VB, Schmitt DO, Babyak MA, et al. Pain coping skills training and lifestyle behavioral weight management in patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled study. *Pain*. 2012 Jun;153(6):1199–209.
34. KEEFE DAVID S CALDWELL DAVID A WILLIAMS KAREN M GIL DAVID MITCHELL CHERYL ROBERTSON SALUTARIO MARTINEZ JAMES NUNLEY JEAN C BECKHAM JAMi FJ, Crisson Michael Helms SE, Roodman A, Yost K, CiriUo L, Newman E, et al. *semwlon tx-t~tt~J*. Vol. 21. 1990.
35. Mazzuca SA, Brandt KD, Katz BP, Chambers M, Byrd D, A MH, et al. EFFECTS OF SELF-CARE EDUCATION ON THE HEALTH STATUS OF INNER-CITY PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE. Vol. 40, *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 1997.
36. Ravaud P, Flipo RM, Boutron I, Roy C, Mahmoudi A, Giraudeau B, et al. ARTIST (osteoarthritis intervention standardized) study of standardised consultation versus usual care for patients with osteoarthritis of the knee in primary care in France: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*. 2009 Feb 23;338(feb23 1):b421–b421.
37. Yip YB, Sit JWH, Fung KKY, Wong DYS, Chong SYC, Chung LH, et al. Effects of a self-management arthritis programme with an added exercise component for osteoarthritic knee: Randomized controlled trial. *J Adv Nurs*. 2007 Jul;59(1):20–8.
38. Yip YB, Sit JW, Wong DYS, Chong SYC, Chung LH. A 1-year follow-up of an experimental study of a self-management arthritis programme with an added exercise component of clients with osteoarthritis of the knee. *Psychol Health Med*. 2008 Aug;13(4):402–14.
39. Heuts PHTG, Bie R De, Drieteaar M, Aretz K, Hopman-Rock M, Bastiaenen CHG, et al. 543 Heuts, et al: OA self-management Self-Management in Osteoarthritis of Hip or Knee: A Randomized Clinical Trial in a Primary Healthcare Setting [Internet]. 2005. Available from: www.jrheum.org
40. Wu Z, Zhou R, Zhu Y, Zeng Z, Ye Z, Wang Z, et al. Self-Management for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Vol. 2022, *Pain Research and Management*. Hindawi Limited; 2022.
41. Safari R, Jackson J, Sheffield D. Digital self-management interventions for people with osteoarthritis: Systematic review with meta-analysis. Vol. 22, *Journal of Medical Internet Research*. JMIR Publications Inc.; 2020.
42. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov 1;27(11):1578–89.
43. Tsai PF, Chang JY, Beck C, Kuo YF, Keefe FJ. A pilot cluster-randomized trial of a 20-week tai chi program in elders with cognitive impairment and osteoarthritic knee: Effects on pain and other health outcomes. *J Pain Symptom Manage*. 2013 Apr;45(4):660–9.
44. Tao T, Shi MP, Zhang XS, Tan BY, Xiao YN, Sun FL, et al. Effects of different traditional Chinese exercise for knee osteoarthritis patients: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2024 Sep 20;103(38):e39660.
45. Øiestad BE, Juhl CB, Eitzen I, Thorlund JB. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis. Vol. 23, *Osteoarthritis and Cartilage*. W.B. Saunders Ltd; 2015. p. 171–7.
46. Zhang Z, Huang C, Jiang Q, Zheng Y, Liu Y, Liu S, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis in China (2019 edition). *Ann Transl Med*. 2020 Oct;8(19):1213–1213.
47. PERS YM, NGUYEN C, BORIE C, DASTE C, KIRREN Q, LOPEZ C, et al. Recommendations from the French Societies of Rheumatology and Physical Medicine and Rehabilitation on the non-pharmacological management of knee osteoarthritis. Vol. 67, *Annals of Physical and*

- Rehabilitation Medicine. Elsevier Masson s.r.l.; 2024.
48. Ismail A, Moore C, Alshishani N, Yaseen K, Alshehri A. Cognitive behavioural therapy and pain coping skills training for osteoarthritis knee pain management: a systematic review.
 49. Jones A, Silva PG, Silva AC, Colucci M, Tuffanin A, Jardim JR, et al. Impact of cane use on pain, function, general health and energy expenditure during gait in patients with knee osteoarthritis: A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2012 Feb;71(2):172–9.
 50. Van Ginckel A, Hinman RS, Wrigley T V., Hunter DJ, Marshall CJ, Duryea J, et al. Effect of cane use on bone marrow lesion volume in people with medial tibiofemoral knee osteoarthritis: randomized clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Sep 1;27(9):1324–38.
 51. Brouwer RW, van Raaij TM, Verhaar JAN, Coene LNJEM, Bierma-Zeinstra SMA. Brace treatment for osteoarthritis of the knee: a prospective randomized multi-centre trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Aug;14(8):777–83.
 52. Cherian JJ, Bhav A, Kapadia BH, Starr R, McElroy MJ, Mont MA. Strength and Functional Improvement Using Pneumatic Brace with Extension Assist for End-Stage Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized trial. *Journal of Arthroplasty*. 2015 May 1;30(5):747–53.
 53. Kapadia BH, Cherian JJ, Starr R, Chughtai M, Mont MA, Harwin SF, et al. Gait Using Pneumatic Brace for End-Stage Knee Osteoarthritis. Vol. 29, *Journal of Knee Surgery*. Georg Thieme Verlag; 2016. p. 218–23.
 54. Moyer RF, Birmingham TB, Bryant DM, Giffin JR, Marriott KA, Leitch KM. Biomechanical effects of valgus knee bracing: A systematic review and meta-analysis. Vol. 23, *Osteoarthritis and Cartilage*. W.B. Saunders Ltd; 2015. p. 178–88.
 55. Petersen W, Ellermann A, Zantop T, Rembitzki IV, Semsch H, Liebau C, et al. Biomechanical effect of unloader braces for medial osteoarthritis of the knee: a systematic review (CRD 42015026136). *Arch Orthop Trauma Surg*. 2016 May 1;136(5):649–56.
 56. Cho HY, Kim EH, Kim J, Yoon YW. Kinesio taping improves pain, range of motion, and proprioception in older patients with knee osteoarthritis : A randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015 Mar 28;94(3):192–200.
 57. Hinman RS, Bennell KL, Crossley KM, McConnell J. Immediate effects of adhesive tape on pain and disability in individuals with knee osteoarthritis. *Rheumatology*. 2003 Jul 1;42(7):865–9.
 58. Aydoğdu O, Sari Z, Yurdalan SU, Polat MG. Clinical outcomes of kinesio taping applied in patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2017;30(5):1045–51.
 59. Anandkumar S, Sudarshan S, Nagpal P. Efficacy of kinesio taping on isokinetic quadriceps torque in knee osteoarthritis: A double blinded randomized controlled study. *Physiother Theory Pract*. 2014;30(6):375–83.
 60. The Italian Society for Rheumatology.
 61. Reichenbach S, Felson DT, Hincapié CA, Heldner S, Bütikofer L, Lenz A, et al. Effect of Biomechanical Footwear on Knee Pain in People with Knee Osteoarthritis: The BIOTOK Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 May 12;323(18):1802–12.
 62. Bennell KL, Bowles KA, Payne C, Cicuttini F, Williamson E, Forbes A, et al. Lateral wedge insoles for medial knee osteoarthritis: 12 Month randomised controlled trial. *BMJ*. 2011 May 28;342(7808).
 63. Yu L, Wang Y, Yang J, Wang J, Zhang Y. Effects of orthopaedic insoles on patients with knee osteoarthritis: A Meta-analysis and systematic review. Vol. 53, *Journal of Rehabilitation Medicine*. Foundation for Rehabilitation Information; 2021.
 64. Zhang J, Wang Q, Zhang C. Ineffectiveness of lateral-wedge insoles on the improvement of pain and function for medial knee osteoarthritis: a meta-analysis of controlled randomized trials. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2018 Oct 1;138(10):1453–62.
 65. Zhang B, Yu X, Liang L, Zhu L, Dong X, Xiong Y, et al. Is the wedged insole an effective treatment option when compared with a flat (Placebo) insole: A systematic review and meta-analysis. Vol. 2018, *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. Hindawi Limited; 2018.
 66. Khosravi M, Babaee T, Daryabor A, Jalali M. Effect of knee braces and insoles on clinical

- outcomes of individuals with medial knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 34, Assistive Technology. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 501–17.
67. Tu JF, Yang JW, Shi GX, Yu ZS, Li JL, Lin LL, et al. Efficacy of Intensive Acupuncture Versus Sham Acupuncture in Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis and Rheumatology*. 2021 Mar 1;73(3):448–58.
 68. Manheimer E, Cheng K, Linde K, Lao L, Yoo J, Wieland S, et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. Vol. 2010, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2010.
 69. Giombini A, Cesare A Di, Cesare M Di, Ripani M, Maffulli N. Localized hyperthermia induced by microwave diathermy in osteoarthritis of the knee: A randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2011 Jun;19(6):980–7.
 70. Perlman AI, Ali A, Njike VY, Hom D, Davidi A, Gould-Fogerite S, et al. Massage therapy for osteoarthritis of the knee: A randomized dose-finding trial. *PLoS One*. 2012 Feb 8;7(2).
 71. Pollard H, Dip Chiro G, Dip AppSc G, Ward G, Mass B, Hoskins W, et al. The effect of a manual therapy knee protocol on osteoarthritic knee pain: a randomised controlled trial. Vol. 52, *J Can Chiropr Assoc*. 2008.
 72. Atamaz FC, Durmaz B, Baydar M, Demircioglu OY, Iyiyapici A, Kuran B, et al. Comparison of the efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation, interferential currents, and shortwave diathermy in knee osteoarthritis: A double-blind, randomized, controlled, multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012 May;93(5):748–56.
 73. Cetin N, Aytar A, Atalay A, Akman MN. Comparing hot pack, short-wave diathermy, ultrasound, and TENS on isokinetic strength, pain, and functional status of women with osteoarthritic knees: A single-blind, randomized, controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008 Jun;87(6):443–51.
 74. Cheing GLY, Hui-Chan CWY, Chan KM. Does four weeks of TENS and/or isometric exercise produce cumulative reduction of osteoarthritic knee pain? *Clin Rehabil*. 2002;16(7):749–60.
 75. Pietrosimone BG, Saliba SA, Hart JM, Hertel J, Kerrigan DC, Ingersoll CD. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation and therapeutic exercise on quadriceps activation in people with tibiofemoral osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*. 2011;41(1):4–12.
 76. Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb 1;45(4):S18–21.
 77. Zeng C, Wei J, Persson MSM, Sarmanova A, Doherty M, Xie D, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. Vol. 52, *British Journal of Sports Medicine*. BMJ Publishing Group; 2018. p. 642–50.
 78. Derry S, Conaghan P, Da Silva JAP, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. Vol. 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
 79. Sellam J, Courties A, Eymard F, Ferrero S, Latourte A, Ornetti P, et al. Recommendations of the French Society of Rheumatology on pharmacological treatment of knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2020 Dec 1;87(6):548–55.
 80. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, Katz JN, Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: Systematic analytic review. Vol. 24, *Osteoarthritis and Cartilage*. W.B. Saunders Ltd; 2016. p. 962–72.
 81. Stewart M, Cibere J, Sayre EC, Kopec JA. Efficacy of commonly prescribed analgesics in the management of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Vol. 38, *Rheumatology International*. Springer Verlag; 2018. p. 1985–97.
 82. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis a randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017 May 16;317(19):1967–75.
 83. Yavuz U, Sökücü S, Albayrak A, Öztürk K. Efficacy comparisons of the intraarticular steroidal agents in the patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32(11):3391–6.

84. Ravaud P, Moulinier L, Giraudeau B, Ayral X, Guerin C, Noel E, et al. EFFECTS OF JOINT LAVAGE AND STEROID INJECTION IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE Results of a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. Vol. 42, ARTHRITIS & RHEUMATISM. 1999.
85. van Middelkoop M, Arden NK, Atchia I, Birrell F, Chao J, Rezende MU, et al. The OA Trial Bank: Meta-analysis of individual patient data from knee and hip osteoarthritis trials show that patients with severe pain exhibit greater benefit from intra-articular glucocorticoids. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Jul 1;24(7):1143–52.
86. Jüni P, Hari R, Rutjes AWS, Fischer R, Sillelta MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
87. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2009 Dec 15;61(12):1704–11.
88. Case JP, Baliunas AJ, Block JA. Lack of Efficacy of Acetaminophen in Treating Symptomatic Knee Osteoarthritis A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Comparison Trial With Diclofenac Sodium [Internet]. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
89. Prior MJ, Harrison DD, Frustaci ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 12 week trial of acetaminophen extended release for the treatment of signs and symptoms of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2014 Nov 1;30(11):2377–87.
90. Altman RD, Zinsenheim JR, Temple AR, Schweinle JE. Three-month efficacy and safety of acetaminophen extended-release for osteoarthritis pain of the hip or knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Apr;15(4):454–61.
91. Pincus T, Koch G, Lei H, Mangal B, Sokka T, Moskowitz R, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): Two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Aug;63(8):931–9.
92. Miceli-Richard C, Le Bars M, Schmidely N, Dougados M. Paracetamol in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis*. 2004 Aug;63(8):923–30.
93. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *The Lancet*. 2017 Jul 8;390(10090):e21–33.
94. Doherty M, Hawkey C, Goullder M, Gibb I, Hill N, Aspley S, et al. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/ paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep;70(9):1534–41.
95. Roberts E, Nunes VD, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, et al. Paracetamol: Not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar 1;75(3):552–9.
96. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Vol. 49, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. W.B. Saunders; 2019. p. 337–50.
97. Wang G, Bi L, Li X, Li Z, Zhao D, Chen J, et al. Efficacy and safety of duloxetine in Chinese patients with chronic pain due to osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Jun 1;25(6):832–8.
98. Chappell AS, Desai D, Liu-Seifert H, Zhang S, Skljarevski V, Belenkov Y, et al. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of Duloxetine for the Treatment of Chronic Pain Due to Osteoarthritis of the Knee. *Pain Practice*. 2011;11(1):33–41.
99. Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, Iyengar S, Skljarevski V, Li LC, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: A 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain*. 2009 Dec 5;146(3):253–60.
100. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Helmii M. Duloxetine for the management of pain in older adults with knee osteoarthritis: Randomised placebo-controlled trial. *Age Ageing*. 2012;41(5):646–52.
101. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. Vol. 2006, *Cochrane*

- Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2006.
102. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(8):957–65.
 103. Hill CL, March LM, Aitken D, Lester SE, Battersby R, Hynes K, et al. Fish oil in knee osteoarthritis: A randomised clinical trial of low dose versus high dose. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan 1;75(1):23–9.
 104. Arden NK, Cro S, Sheard S, Doré CJ, Bara A, Tebbs SA, et al. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis, the VIDEO study: a randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Nov 1;24(11):1858–66.
 105. Jin X, Jones G, Cicuttini F, Wluka A, Zhu Z, Han W, et al. Effect of Vitamin D supplementation on Tibial cartilage volume and knee pain among patients with symptomatic knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016 Mar 8;315(10):1005–13.
 106. Mcalindon T, Lavalley M, Schneider E, Nuite M, Lee JY, Price LL, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Progression of Knee Pain and Cartilage Volume Loss in Patients With Symptomatic Osteoarthritis A Randomized Controlled Trial [Internet]. Available from: www.jama.com.
 107. Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, Singh A, Natu SM, Agarwal S, et al. Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: A randomized controlled pilot trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(11):3556–62.
 108. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: Network meta-analysis. *BMJ (Online)*. 2010 Oct 2;341(7775):711.
 109. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: A meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2010 Jan;30(3):357–63.
 110. Kwoh CK, Roemer FW, Hannon MJ, Moore CE, Jakicic JM, Guermazi A, et al. Effect of oral glucosamine on joint structure in individuals with chronic knee pain: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis and Rheumatology*. 2014;66(4):930–9.
 111. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? Vol. 78, *Maturitas*. Elsevier Ireland Ltd; 2014. p. 184–7.
 112. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: The ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep 1;76(9):1537–43.
 113. Pelletier JP, Raynauld JP, Beaulieu AD, Bessette L, Morin F, de Brum-Fernandes AJ, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: A 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Nov 3;18(1).
 114. Hochberg M, Chevalier X, Henrotin Y, Hunter DJ, Uebelhart D. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: What's the evidence? Vol. 29, *Current Medical Research and Opinion*. 2013. p. 259–67.
 115. Bellamy N. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee (Review) [Internet]. 2009. Available from: <http://www.thecochranelibrary.com>
 116. Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, Mascarenhas R, Bach BR, Cole BJ, et al. Is Local Viscosupplementation Injection Clinically Superior to Other Therapies in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. Vol. 31, *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. W.B. Saunders; 2015. p. 2036–2045.e14.
 117. Xing D, Wang B, Liu Q, Ke Y, Xu Y, Li Z, et al. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treating Knee Osteoarthritis: A PRISMA-Compliant Systematic Review of Overlapping Meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Sep 12;6.
 118. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis - meta-analysis. Vol. 19, *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011. p. 611–9.

119. Miller LE, Block JE. US-approved intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013;6:57–63.
120. Strand V, McIntyre LF, Beach WR, Miller LE, Block JE. Safety and efficacy of US-approved viscosupplements for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *J Pain Res*. 2015 May 7;8:217–28.
121. Concoff A, Sancheti P, Niazi F, Shaw P, Rosen J. The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Dec 21;18(1).
122. Stitik TP, Issac SM, Modi S, Nasir S, Kulinets I. Effectiveness of 3 Weekly Injections Compared With 5 Weekly Injections of Intra-Articular Sodium Hyaluronate on Pain Relief of Knee Osteoarthritis or 3 Weekly Injections of Other Hyaluronan Products: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 98, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. W.B. Saunders; 2017. p. 1042–50.
123. Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, Navarro FJ, Rodriguez De La Serna A, Naranjo A, et al. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: The AMELIA project. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1957–62.
124. Richette P, Chevalier X, Ea HK, Eymard F, Henrotin Y, Ornetti P, et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. *Open [Internet]*. 2015;1:71. Available from: <http://rmdopen.bmj.com/>
125. Altman R, Fredericson M, Bhattacharyya SK, Bisson B, Abbott T, Yadalam S, et al. Association between Hyaluronic Acid Injections and Time-to-Total Knee Replacement Surgery. *Journal of Knee Surgery*. 2016 Oct 1;29(7):564–70.
126. Altman R, Lim S, Steen RG, Dasa V. Hyaluronic acid injections are associated with delay of total knee replacement surgery in patients with knee osteoarthritis: Evidence from a large U.S. health claims database. *PLoS One*. 2015 Dec 1;10(12).
127. Ong KL, Anderson AF, Niazi F, Fierlinger AL, Kurtz SM, Altman RD. Hyaluronic Acid Injections in Medicare Knee Osteoarthritis Patients Are Associated With Longer Time to Knee Arthroplasty. *Journal of Arthroplasty*. 2016 Aug 1;31(8):1667–73.
128. Karlsson J, Sjögren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study [Internet]. Available from: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/>
129. Altman RD, Rosen JE, Bloch DA, Hatoum HT. Safety and efficacy of retreatment with a bioengineered hyaluronate for painful osteoarthritis of the knee: Results of the open-label Extension Study of the FLEXX Trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Oct;19(10):1169–75.
130. DeCaria JE, Montero-Odasso M, Wolfe D, Chesworth BM, Petrella RJ. The effect of intra-articular hyaluronic acid treatment on gait velocity in older knee osteoarthritis patients: A randomized, controlled study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012 Sep;55(2):310–5.
131. Diracoglu D, Vural M, Baskent A, Dikici F, Aksoy C. The effect of viscosupplementation on neuromuscular control of the knee in patients with osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2009;22(1):1–9.
132. Raynauld JP, Goldsmith CH, Bellamy N, Torrance GW, Polisson R, Belovich D, et al. Effectiveness and safety of repeat courses of hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Feb;13(2):111–9.
133. Petrella RJ, Mathew J, Disilvestro D, Hildebrand C. Effects of Hyaluronate Sodium on Pain and Physical Functioning in Osteoarthritis of the Knee A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Clinical Trial [Internet]. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
134. Pham T, Le Henanff A, Ravoud P, Dieppe P, Paolozzi L, Dougados M. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in a 1 year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1611–7.
135. Dougados M, Nguyen M, Amor B. CARTILAGE High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo-controlled trial. Vol. 1. 1993.

136. Huskisson EC, Donnelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. Vol. 38, *Rheumatology*. 1999.
137. Lohmander S, Dalen N, Englund G, Hamalainen M, Jensen EM, Karlsson K, et al. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial [Internet]. Vol. 55, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1996. Available from: <http://ard.bmj.com/>
138. Lundsgaard C, Dufour N, Fallentin E, Winkel P, Gluud C. Intra-articular sodium hyaluronate 2 mL versus physiological saline 20 mL versus physiological saline 2 mL for painful knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(2):142–50.
139. Hangody L, Szody R, Lukasik P, Zgadzaj W, Lénárt E, Dokoupilova E, et al. Intraarticular Injection of a Cross-Linked Sodium Hyaluronate Combined with Triamcinolone Hexacetonide (Cingal) to Provide Symptomatic Relief of Osteoarthritis of the Knee: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Clinical Trial. *Cartilage*. 2018 Jul 1;9(3):276–83.
140. Baltzer AWA, Moser C, Jansen SA, Krauspe R. Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Feb;17(2):152–60.
141. Strand V, Baraf HSB, Lavin PT, Lim S, Hosokawa H. A multicenter, randomized controlled trial comparing a single intra-articular injection of Gel-200, a new cross-linked formulation of hyaluronic acid, to phosphate buffered saline for treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 May;20(5):350–6.
142. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, Van Dijk N, Luyten FP, Scott DL, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: A randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):113–9.
143. Petrella RJ, Coglianò A, Decaria J. Combining two hyaluronic acids in osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2008 Aug;27(8):975–81.
144. van der Weegen W, Wullems JA, Bos E, Noten H, van Drumpt RAM. No Difference Between Intra-Articular Injection of Hyaluronic Acid and Placebo for Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial. *Journal of Arthroplasty*. 2015 May 1;30(5):754–7.
145. Kotevoglu N, Iyibozkurt PC, Hiz O, Toktas H, Kuran B. A prospective randomised controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2006 Feb;26(4):325–30.
146. Kahan A, Lleo PL, Salin L. Prospective randomized study comparing the medicoeconomic benefits of Hylan GF-20 vs. conventional treatment in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2003;70(4):276–81.
147. Wobig M, Dickhut A, Maier R, Vetter G. Viscosupplementation with Hylan G-F 20: A 26-Week Controlled Trial of Efficacy and Safety in the Osteoarthritic Knee.
148. Petrella RJ, Decaria J, Petrella MJ. Long term efficacy and safety of a combined low and high molecular weight hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology Reports*. 2011;3(1):16–21.
149. Neustadt D, Caldwell J, Bell M, Wade J, Gimbel J. Clinical Effects of Intraarticular Injection of High Molecular Weight Hyaluronan (Orthovisc ®) in Osteoarthritis of the Knee: A Randomized, Controlled, Multicenter Trial [Internet]. Vol. 32, *The Journal of Rheumatology*. 2005. Available from: www.jrheum.org
150. Espallargues M, Pons JM V. EFFICACY AND SAFETY OF VISCOSUPPLEMENTATION WITH HYLAN G-F 20 FOR THE TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS A Systematic Review. Vol. 19, *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2003.
151. Rutjes AWS, Peter J, Ni J, Da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, et al. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee A Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. 2012. Available from: www.annals.org
152. Smith PA. Intra-articular Autologous Conditioned Plasma Injections Provide Safe and Efficacious Treatment for Knee Osteoarthritis. *American Journal of Sports Medicine*. 2016 Apr 1;44(4):884–91.
153. Simental-Mendía M, Vilchez-Cavazos JF, Peña-Martínez VM, Said-Fernández S, Lara-Arias J,

- Martínez-Rodríguez HG. Leukocyte-poor platelet-rich plasma is more effective than the conventional therapy with acetaminophen for the treatment of early knee osteoarthritis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016 Dec 1;136(12):1723–32.
154. Gupta PK, Chullikana A, Rengasamy M, Shetty N, Pandey V, Agarwal V, et al. Efficacy and safety of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogeneic mesenchymal stromal cells (Stempeucel®): Preclinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint. *Arthritis Res Ther.* 2016 Dec 20;18(1).
 155. Pas HI, Winters M, Haisma HJ, Koenis MJ, Tol JL, Moen MH. Stem cell injections in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. Vol. 51, *British journal of sports medicine.* 2017. p. 1125–33.
 156. Lee WS, Kim HJ, Kim K Il, Kim GB, Jin W. Intra-Articular Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Stem Cells Transl Med.* 2019 Jun 1;8(6):504–11.
 157. Gwee KA, Goh V, Lima G, Setia S. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Risks versus benefits. Vol. 11, *Journal of Pain Research.* Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 361–74.