

NON-OPERATIVE METHODS IN THE TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS

Evelin Hayvazov

Medical University – Sofia, Faculty of Public Health “Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc”,
Bulgaria, ehaivazov@yahoo.com

Krasimir Vizev

Medical University – Sofia, Faculty of Public Health “Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc”,
Bulgaria, k.vizev@fz.mu-sofia.bg

Abstract: In the context of public health, degenerative joint diseases associated with aging are among the leading causes of permanent disability and an increased need for long-term medical and social care. The growing demographic crisis in Europe and the Republic of Bulgaria, and the resulting socio-health problems of society, represent a significant scientific issue with important practical and social implications. This article presents contemporary non-operative methods for the treatment of knee osteoarthritis, including both non-pharmacological and pharmacological approaches. The combination of pathological changes leads to chronic pain, joint stiffness, and functional impairment, which significantly reduces patients' quality of life, limits their opportunities for social integration, and affects their independence. Knee osteoarthritis is widespread among the elderly and is one of the most common musculoskeletal disorders, characterized by progressive destruction of articular cartilage, remodeling of the subchondral bone, synovial inflammation, and formation of osteophytes. The disease leads to disability worldwide, affecting over 250 million people. Its prevalence increases with age, reaching up to 10% in men and 13% in women over the age of 60. Knee osteoarthritis is the most common peripheral localization of osteoarthritis among individuals of different age groups and levels of physical activity; however, the complex mechanisms of joint damage are still not sufficiently understood. According to the World Health Organization, joint diseases significantly impair patients' quality of life and cause substantial financial losses both for patients and for society as a whole. The aim of this article is to present and systematize contemporary non-operative methods for the treatment of knee osteoarthritis, including non-pharmacological and pharmacological approaches, and to evaluate their effectiveness based on the available scientific evidence.

Materials and Methods: An analysis of scientific publications related to the non-operative treatment of knee osteoarthritis was performed. A systematic search was conducted in electronic databases such as PubMed and Google Scholar using keywords related to conservative therapeutic approaches. The analysis included review articles, randomized controlled trials, and clinical guidelines. The selection of sources included publications in English with high methodological quality and proven clinical relevance.

Results and Discussion: Non-operative treatment is applicable in cases of early and moderate stages of knee osteoarthritis. The effectiveness of each therapy requires a comprehensive approach combining optimal pharmacological treatment with a structured exercise program and body weight control.

Conclusion: The significant socio-health burden of the disease necessitates the development and practical implementation of a comprehensive treatment algorithm for osteoarthritis, covering the wide range of medical and social problems affecting patients. This can only be achieved through the establishment of multidisciplinary teams of professionals engaged in public health issues, health culture, and the promotion of a healthy lifestyle.

Keywords: osteoarthritis, treatment, non-operative methods

НЕОПЕРАТИВНИ МЕТОДИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА КОЛЯННАТА ОСТЕОАРТРОЗА

Евелин Хайвазов

Медицински Университет-София, ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“,
България, ehaivazov@yahoo.com

Красимир Визев

Медицински Университет-София, ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“,
България, k.vizev@fz.mu-sofia.bg

Резюме: В контекста на общественото здраве дегенеративните ставни заболявания с напредването на възрастта са едни от водещите причини за трайна нетрудоспособност, повишена нужда от дългосрочни медико-социални грижи. Нарастващата демографска криза в Европа и Р България и произтичащите от това социално-здравни проблеми на обществото, представлява значим научен проблем с важно практическо и

социално отражение. В настоящата статия са представени съвременни неоперативни методи за лечение на колянната остеоартроза, включително нефармакологични и фармакологични подходи. Комбинирането на тези патологични промени води до хронична болка, скованост на ставите и функционално увреждане, което значително намалява качеството на живот на пациентите, възможностите за социална интеграция и независимостта на пациентите. Остеоартрозата на коляното е широко разпространена сред възрастните хора и е едно от най-често срещаните заболявания на мускулно-скелетния апарат, характеризиращо се с прогресивно разрушаване на ставния хрущял, ремоделиране на субхондралната кост, синовиално възпаление и образуване на остеофити. Заболяването води до инвалидизация в световен мащаб като засяга над 250 милиона души. С увеличаването на възрастта става все по-разпространено, като при мъжете достига до 10%, а при жените до 13% във възрастта над 60 години. Остеоартрозата на коляното е най-честата периферна локализация на остеоартрита, сред лица от различни възрастови групи и различни нива на физическа активност, но сложните механизми на уврежданията все още не са достатъчно изследвани. По данни на СЗО, ставните заболявания влошават качеството на живот на пациентите и причиняват значителни финансови загуби, както за самите пациенти, така и за обществото като цяло. Целта на настоящата статия е да представи и систематизира съвременните неоперативни методи за лечение на колянната остеоартроза, включително нефармакологични и фармакологични подходи, и да оцени тяхната ефективност въз основа на наличните научни доказателства. Материал и метод. Извършен е анализ на научни публикации, посветени на неоперативното лечение на колянната остеоартроза. Проведено е систематично търсене в електронни бази данни като PubMed, Google Scholar, чрез използване на ключови думи, свързани с консервативните терапевтични подходи. В анализа са включени обзорни статии, рандомизирани контролирани проучвания и клинични насоки. Подборът на източниците включва публикации на английски език с висока методологична стойност и доказана клинична значимост. Резултати и обсъждане. Неоперативното лечение намира приложение в случаите на начален и среден стадий на колянна остеоартроза. Ефективността на всяка една терапия изисква комплексен подход, който съчетава оптимално прилагане на медикаменти с прецизна програма за движение и контрол на телесното тегло. Заключение. Значимата социално-здравна проблематика, поражда необходимостта от разработването и практическото прилагане на цялостен алгоритъм за лечение на остеоартрит, който да обхваща широкия спектър от медицинските и социални проблеми на пациентите. Това е възможно единствено чрез създаване на мултидисциплинарни екипи от професионалисти, ангажиращи проблематиката на общественото здраве, здравната култура на хората и здравословния стил на живот.

Ключови думи: остеоартроза, лечение, неоперативни методи.

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Остеоартрозата на коляното е широко разпространено дегенеративно ставно заболяване, характеризиращо се с прогресивно разрушаване на ставния хрущял, ремоделиране на субхондралната кост, синовиално възпаление и образуване на остеофити. Комбинирането на тези патологични промени води до хронична болка, скованост на ставите и функционално увреждане, което значително намалява качеството на живот на пациентите. Остеоартрозата на коляното е широко разпространена сред възрастните хора и е едно от най-често срещаните заболявания на мускулно-скелетния апарат (Димитров И et al., 2020). Заболяването води до инвалидизация в световен мащаб като засяга над 250 милиона души. С увеличаването на възрастта става все по-разпространено, като при мъжете достига до 10%, а при жените до 13% във възрастта над 60 години (Банчев А et al., 2019).

Остеоартрозата на коляното е най-честата периферна локализация на остеоартрита, сред лица от различни възрастови групи и различни нива на физическа активност, но сложните механизми на уврежданията все още не са достатъчно изследвани (Wojdasiewicz, P. et al, 2014).

ЦЕЛ на настоящата статия е да представи и систематизира съвременните неоперативни методи за лечение на колянната остеоартроза, включително нефармакологични и фармакологични подходи, и да оцени тяхната ефективност въз основа на наличните научни доказателства.

2. МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Извършен е анализ на научни публикации, посветени на неоперативното лечение на колянната остеоартроза. Проведено е систематично търсене в електронни бази данни като PubMed, Google Scholar, чрез използване на ключови думи, свързани с консервативните терапевтични подходи. В анализа са включени обзорни статии, рандомизирани контролирани проучвания и клинични насоки. Подборът на източниците включва публикации на английски език с висока методологична стойност и доказана клинична значимост.

3. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

В контекста на общественото здраве дегенеративните ставни заболявания са едни от водещите причини за трайна нетрудоспособност, повишена нужда от дългосрочни медико-социални грижи. Нарастващата демографска криза в Европа и Р България и произтичащите от това социално-здравни проблеми на обществото, представлява значим научен проблем с важно практическо и социално отражение.

По данни на СЗО, ставните заболявания влошават качеството на живот на пациентите и причиняват значителни финансови загуби, както за самите пациенти, така и за обществото като цяло. Според критериите на Американския Колеж по Ревматология (American College Rheumatology – ARA), диагнозата остеоартрит на колянната става се поставя при наличие на следните симптоми: болка, рентгенологични промени в ставата и синовиалната течност, в комбинация с поне един от следните критерии: болка в колянната става през повече от половината дни на предходния месец, възраст над 50 години, сутрешна скованост повече от 30 минути и наличие на крепитации при движение (Zeng et al, 2014).

Въпреки, че остеоартритът се свързва най-често с напреднала възраст, промените в хиалинния хрущял, синовиалната мембрана и костните структури са по-различни от тези при физиологичното стареене. Доказано е, че възпалителният процес в синовиата се предизвиква от малки протейнови медиатори наречени цитокини, които служат като сигнални молекули между отделните тъкани. Те вземат участие и в ремоделирането на субхондралната кост и в хрущялната деградация. Нарастващ брой доказателства сочат, че проинфламаторните цитокини, като интерлевкин - 1 β и тумор-некротизиращ фактор (TNF) медираат повишена катаболна активност на хиалинния хрущял (Rutjes et al, 2012).

4. КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ И УВРЕЖДАНЕ ПРИ КОЛЯННА ОСТЕОАРТРОЗА - ОПИТ ОТ БЪЛГАРИЯ

Комплексната клинична оценка на пациенти с колянна остеоартроза изследва степента на болка, свързана с установения функционален дефицит и намалено качество на живот на пациента. Много клиницисти в своите проучвания използват различни инструменти за оценка на измерената клиничната тежест на заболяването, алгофункционалният индекс на Lequesne и индексът на OA на университетите на Западен Онтарио и Макмастър (WOMAC) (Hunter, 2015).

Проведено двугодишно проучване сред 132 пациенти лекувани в Клиниката по ревматология на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София изследва клиничните характеристики и степен на увреждане при пациенти с остеоартрит на коляното, като използва аналогова скала за болка (VAS) и специфичните въпросници за оценка на алгофункционален индекс на Lequesne, OA Index (WOMAC) и Индекс на инвалидност (HAQ-DI). Анализът на резултатите установява многослойна причинно-следствена връзка за определяне на болката в коляното при пациенти с колянна остеоартроза, която се свързва с възрастта и продължителността на заболяването. Връзките между болката и възрастта и между болката и нейната продължителност отчасти могат да се дължат на появилите се структурни промени в коляното. Усещането за болка се свързва и с различни степени на увреждане на периферната тъкан. Доказват се сложните механизми на умерено увреждане и тяхната силна връзка с физическата функционалност и тежестта на заболяването (Georgiev, et al., 2018).

Проведено е проучване в УМБАЛ „Св. Марина“ ЕООД (1998–2013 г.), в отделение по ортопедия и травматология, от екип на Медицински университет – Варна сред 20 пациенти с остеоартрит, на които са предоставени комплексни грижи. При постъпването е извършена оценка на състоянието и е изготвен индивидуален план за необходимите дейности, интервенции и тяхното разпределение в екипа. Определено е и участието на пациента в процеса на възстановяване и грижи. Интегрираната грижа се предоставя по време на периоперативния и следоперативния период, който е индивидуален за всеки пациент и варира от 2 седмици до 2 месеца. Анализът на резултатите показва, че интегрираните грижи предоставят по-добри възможности за решаване на здравословните проблеми на пациентите в сравнение със стандартните болнични грижи. Изграждането на мултидисциплинарни екипи дава възможност за вземане на най-подходящите решения за лечение и възстановяване на пациентите с остеоартрит. (Petrova et al, 2015)

5. ЛЕЧЕНИЕ С НСПВС

Charlesworth et al. (2019) провеждат наблюдения върху голям брой пациенти с остеоартрит на колене за продължителен период, като сравняват предимства и недостатъци на различни терапевтични подходи. Обръща се внимание на факта, че нестероидните противовъзпалителни средства са достатъчно ефективни в начални стадии на остеоартроза, като се наблюдават нерядко типичните за тях усложнения като стомашночревни проблеми, сърдечно съдови, бъбречни и др. Рисковете от оперативните подходи също са широко известни и дискутирани, авторите застъпват тезата че водещ подход при остеоартрозата трябва да е

в отбремяването на болелите стави, каквото е намаляване на телесното тегло, дозирана активност и др. (Charlesworth et al., 2019).

В изследванията на Krebs et al. (2018), се сравняват качеството на противоболковата терапия при големи групи пациенти с остеоартроза на колене, тазобедрени стави и ниска кръстна болка при две групи – лекувани с опиоидни и нестероидни противовъзпалителни. Ясно се посочват предимствата на нестероидната терапия, при която се получават по-трайни и значими от функционална гледна точка резултати (Krebs et al., 2018).

Choi, C.-B., et al. (2007) изследват клиничните ефекти при пациенти с остеоартроза в двуседмичен терапевтичен курс с НПВС и такива лекувани с комбинация Tramadol/Acetaminophen. Анализирани са както ефектите, така и наложилите се прекъсвания в терапията поради усложнения от странични ефекти. Изводите на авторите са в посока на внимателна употреба на НПВС предимно в начални и умерени стадии на заболяването (Choi, et al., 2007).

Подобни резултати при лечение с комбинацията Tramadol/Acetaminophen съобщават и Eun Young Lee et al. (2006), като подчертават, че болката значително се повлиява, но с минимално функционално подобрение. Някои изследователи обръщат специално внимание на предимствата на препарати от групата на селективна циклооксигеназа (COX)-2 инхибитори, които постигат значително по-бързо и дълбоко обезболяване при минимални странични ефекти, в сравнение с класическите нестероидни противовъзпалителни (Lee et al., 2006).

Smith et al. (2016) систематизират и анализират опита на голяма група изследователи, доказващи предимствата и недостатъците на лечението с нестероидни противовъзпалителни, съпоставени с опиоидни. Резултатите по отношение на облекчаване на болките в повечето случаи се оказват съпоставими, като генерално се установява тенденция към изразен противовъзпалителен и обезболяващ ефект при НПВС. Същевременно, бързината и дълбочината на обезболяването при напреднали случаи на артроза и по-възрастни пациенти са по-отчетливи в групата на опиоидните препарати (Smith et al., 2016).

6. ВИСКОСУПЛЕМЕНТАРНА ТЕРАПИЯ

Хиалуронатът е естествен компонент в ставните хрущали и ставната течност. Той осигурява реологичните възможности на синовиалната течност, изпълнява ролята на лубрикант и абсорбира шоките натоварвания. При остеоартрит, синовиалния хиалуронат се деполимеризира и разрежда значително спрямо здравите стави, като намалява вискоеластичитета на течността. Внасянето на външен хиалуронат инжекционно подобрява чувствително качествата и недостатъчното количество на ендогенния при настъпило артрозно заболяване. Въпреки множеството изследвания в тази област, въпросът остава спорен и неясен с противоречиви резултати посочвани от множество изследователи през годините (Hunter, D.J., 2015).

Според V. Legré-Boyer (2015), ефикасността от прилагането на хиалуронова киселина вътреставно е умерена, но все пак значителна - около 20% спрямо плацебо групи по отношение болка и функция. Това се разглежда като средство за намаляване на риска от страничните ефекти при НПВС и опиоиди, като се подобрява съотношението риск/полза. Ефектите настъпват 1-4 седмици по-късно отколкото при кортикостероидите, но се задържат 6-12 месеца по-дълго. Резултатите са оптимални при добро прецизиране на индикациите - вискоусуплементацията е показана основно при умерено артрозни стави. Според автора идеалната индикация е при умерено артрозни колена без подуване, разочароваща при тазобедрена става и обещаваща при глезени и рамене, страдащи от различни дегенеративни състояния (V. Legré-Boyer, 2015).

Мултидисциплинарен екип, съставен от бразилски практикуващи лекари и изследователи, постигат своеобразен консенсус по отношение прилагане на хиалуронова киселина. Класическите индикации според тях са в сферата на леко до умерено артрозни колена, като методът е оптимално да се прилага в комбинация с противовъзпалителни, физиотерапия и др. взаимнодопълващи се подходи (Elmajeed, M et al, 2025).

Tiago Youssef Ammar et al. (2015) анализират голям брой публикации, третиращи различни аспекти на вискоусуплементната терапия. Авторите установяват, че третиранията силно се различават по възраст, стадий на заболяването, тип конкретни препарати, брой поставяния и др. Всичко това затруднява стандартизирането и анализа на резултатите спрямо дадени общоприети критерии. В крайна сметка се стига до заключение, че все още липсват ясни индикации, контраиндикации или критерии по които да се приеме за доказана ползата или липсата на такава от този тип терапия (Ammar, et al., 2015). Независимо от това, немалко изследователи директно изтъкват предимствата на метода - безвредност, относително дълги периоди на функционално благополучие, достъпност и др., при правилно подбрани индикации.

Други изследователи анализират критериите за оценка на ефикасността на вискоусуплементацията, като застъпват тезата за важноста на мултимодалния подход при лечение на остеоартрит (Charlesworth, J et al., 2019).

7. ВЪТРЕСТАВНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА КОРТИКОПРЕПАРАТИ

Прилагането на метода с вътреставно приложение на кортикостероиди при остеоартрит има натрупан десетилетен клиничен, фармакологичен и теоретичен опит. Въпреки това дебатите около неговите ползи и безвредност продължават. Едни от най-задълбочените и почиващи върху огромен клиничен опит разглеждания по темата принадлежат на The Cochrane Collaboration. Този тип терапия се оценява по критериите болка, функция, качество на живот и безвредност. Като статистически подходи са използвани съпоставяния в рандомизирани и квазирандомизирани групи пациенти с вътреставно поставяни кортикостероиди спрямо нелекувани. Установена е тенденцията към бързи, траещи до около месец противовъзпалителни ефекти при по-леки до умерени случаи, като с времето ефективността намалява, а при около 10% от лекуваните пациенти се наблюдават различни странични реакции (Jüni, et al., 2015).

Изследванията на Godwin (2004) са фокусирани върху възможностите за облекчаване на болката при остеоартритни колене, третирани с вътреставно приложение на кортикостероиди. Получените резултати показват бързо облекчение на болката, настъпващо от първите дни до една седмица след апликацията, като благоприятният ефект изчезва в периода след 6-8 седмици (Godwin et al, 2004). Това намира потвърждение и в данните, представени от Bellamy et al. (2006), които изследват голяма клинична група, но обръщат внимание на факта, че не винаги облекчението на болките означава функционално подобрене (Bellamy et al., 2006).

Анализирането на факторите, определящи облекчаването на болката в артрозни стави при вътреставни апликации на кортикостероиди показва липсата на ясна предвидимост на клиничните резултати, както и недобрата стандартизация на методите за оценка, което обуславя известна субективност на изводите (Godwin, M, et al, 2004).

8. ПРИЛАГАНЕ НА АПАРАТНА ФИЗИОТЕРАПИЯ

Измежду множеството апаратни физиотерапевтични методи при лечение на остеоартрит на колене особено внимание се обръща на ниско интензивните пулсови ултразвукови техники - Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS). В мета анализ върху голяма база данни от публикации по темата, Xiao-Yi Zhou et al. (2018) установяват, че при този тип процедури, без странични ефекти, убедително се постига намаляване на болката и частично възстановяване на функционалността на ставата. Според авторите, няма убедителни доказателства, че се постига подобряване на походката, но съществува цялостна лечебна полза от метода (Георгиева et al., 2015; Zhou et al., 2018).

До подобни заключения достига и изследователски екип на Zeng et al. (2014), който провежда анализ на въздействията на пулсови и постоянни ултразвукови вълни при голям брой пациенти, подложени на този тип терапии (Zeng et al., 2014).

Според AnneWS Rutjes et al. (2012), анализиращи резултати при рандомизирани и квазирандомизирани групи пациенти, върху които се прилага транскутанна електростимулация на остеоартрозни колене, ефектите по отношение на болката са съмнителни и това не позволява убедително да се препоръчва този тип терапия. Същият екип анализира резултатите от лечение с ултразвук както пулсов, така и постоянен, като съпоставя данните при двата подхода и проучва степента на облекчение на болката и цялостното подобряване на функцията. Въпреки несъвършенствата на използваните статистически методи, авторите заключават че ултразвуковите техники имат своето място в консервативното лечение при остеоартроза на колене, особено като се имат предвид отсъстващи странични ефекти и пълна безвредност на самата терапия (Rutjes et al., 2012).

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неоперативното, определяно още като консервативно лечение, представлява напълно адекватен подход в случаите на начален и среден стадий на колянна остеоартроза. Резултатите от различни изследвания, върху голям брой пациенти, потвърждават, че ефективността на всяка една терапия изисква комплексен подход, който съчетава оптимално прилагане на медикаменти с прецизна програма за движение и контрол на телесното тегло. Разработването и практическото прилагане на цялостен алгоритъм за лечение на остеоартрит, който да обхваща широкия спектър от медицинските и социални проблеми на пациентите е възможно единствено чрез създаване на мултидисциплинарни екипи от професионалисти, ангажиращи проблематиката на общественото здраве, здравната култура на хората и здравословния стил на живот. В тази насока е ориентирана дейността на редица изследователи от различни световни научни и терапевтични центрове, търсещи решение за проблематиката на тази група заболявания.

ЛИТЕРАТУРА

- Банчев, А., Дойков, М., & Вълканов, С. (2019). Спешни състояния в урологията – диагностика, клиника и лечение. В Спешни състояния в общата медицинска практика (Том 1, стр. 195–223). Лакс бук ЕООД. ISBN 978-619-189-114-6.
- Георгиева, М., & Тодоров, П. (2019). Оценка на физиотерапевтичните методи при лечение на гонартроза. Медицински журнал – Варна, 63(2), 88–94.
- Димитров, И., и съавт. (2020). Сравнителен анализ между медикаментозно и комбинирано лечение на остеоартроза на коляното. Български журнал по физиотерапия, 16(1), 23–28.
- Ammar, T. Y., Pereira, T. A. P., Mistura, S. L. L., Kuhn, A., Saggin, J. I., & Lopes Júnior, O. V. (2015). Viscosupplementation for treating knee osteoarthritis: Review of the literature. Revista Brasileira de Ortopedia.
- Bellamy, N., Campbell, J., Robinson, V., Gee, T., Bourne, R., & Wells, G. (2006). Intra-articular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee (Review). The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
- Charlesworth, J., Fitzpatrick, J., Panagodage Perera, N. K., & Orchard, J. (2019). Osteoarthritis – a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee. BMC Musculoskeletal Disorders, 20, 151. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2524-5>
- Choi, C.-B., Song, J. S., Kang, Y. M., Suh, C. H., Lee, J., Choe, J.-Y., Lee, C. K., Shim, S. C., Chung, W. T., Song, G. G., Kim, H. A., Ji, J. D., Nam, E. J., Park, S.-H., Hong, Y. H., Sheen, D. H., Lim, M. K., Seo, Y. I., Sung, Y.-K., Kim, T.-H., Lee, J.-T., & Bae, S.-C. (2007). A 2-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy study of tramadol/acetaminophen in knee osteoarthritis pain. Clinical Therapeutics, 29(7).
- Elmajee, M., Mersal, M., Zehra, B., & colleagues. (2025). Knee osteoarthritis: Current insights into pathophysiology and non-surgical management options. Cureus, 17(10). <https://doi.org/10.7759/cureus.95302>
- Georgiev, T., Ivanova, M., & Stoilov, R. (2018). Clinical methods to evaluate patients with knee osteoarthritis Revmatologia, Bulgaria
- Godwin, M., & Dawes, M. (2004). Intra-articular steroid injections for painful knees. Canadian Family Physician, 50, 241–248
- Hunter, D. J. (2015). Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. New England Journal of Medicine, 372(11), 1040–1047. <https://doi.org/10.1056/NEJMct1215534>
- Jüni, P., Hari, R., Rutjes, A. W. S., Fischer, R., Silleto, M. G., Reichenbach, S., & da Costa, B. R. (2015). Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005328.pub3>
- Kirkley, A., Birmingham, T. B., Litchfield, R. B., et al. (2008). A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. New England Journal of Medicine, 359(11), 1097–1107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708333>
- Krebs, E. E., Gravelly, A., Nugent, S., et al. (2018). Effect of opioid vs nonopioid medications in osteoarthritis pain. JAMA, 319(9), 872–882. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0899>
- Lee, E. Y., Lee, E. B., Park, B. J., et al. (2006). Tramadol/acetaminophen in arthritis pain. Clinical Therapeutics, 28(12).
- Legré-Boyer, V. (2015). Viscosupplementation: Techniques, indications, results Orthop Traumatol Surg Res <http://dx.doi.org/10.1016/j.otsr.2014.07.027>
- Petrova GR, Nenova G, Mihov K, Dobrilov S, Kostadinova TI. Role of multidisciplinary teams for integrated care in the surgical treatment of osteoarthritis *J of IMAB*. 2015 Jul-Sep;21(3):843-845.
- Rutjes, A. W. S., Juni, P., da Costa, B. R., et al. (2012). Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. Annals of Internal Medicine, 157(3), 180–191. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473>
- Smith, S. R., Deshpande, B. R., Collins, J. E., Katz, J. N., & Losina, E. (2016). NSAIDs vs opioids in knee osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage, 24(6), 962–972. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.02.168>
- Wojdasiewicz, P., Poniatowski, Ł. A., & Szukiewicz, D. (2014). The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators of Inflammation*, 2014, Article 561459. <https://doi.org/10.1155/2014/561459>
- Zhou, X.-Y., Zhang, X.-X., Yu, G.-Y., Zhang, Z.-C., Wang, F., Yang, Y.-L., Li, M., & Wei, X.-Z. (2018). Effects of low-intensity pulsed ultrasound on knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized clinical trials. BioMed Research International, 2018, Article ID 7469197. <https://doi.org/10.1155/2018/7469197>
- Zeng, C., Li, H., Yang, T., Deng, Z.-H., Yang, Y., Zhang, Y., Ding, X., & Lei, G.-H. (2014). Effectiveness of continuous and pulsed ultrasound for the management of knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. Osteoarthritis and Cartilage, 22(7), 1090–1099. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.05.012>