

Současná mezinárodní doporučení pro diagnostiku a léčbu gonartrózy

MUDr. Martina Olejárová, CSc.

Revmatologický ústav, Praha

Nová doporučení EULAR pro diagnostiku gonartrózy umožňují diagnostikovat toto onemocnění již v časných fázích na podkladě klinického obrazu, bez nutnosti průkazu rentgenových změn. Typickými symptomy jsou náhlová bolest, pocit instability, krátká ranní ztuhlost nebo ztuhlost po inaktivitě a zhoršení funkce; typické objektivní projevy gonartrózy zahrnují krepitace, bolestivou či omezenou hybnost, přítomnost osteofytů nebo malého výpotku a kloubních deformit. Recentní doporučení OARSI pro léčbu gonartrózy a koxartrózy zahrnují celkem 25 opatření (12 nefarmakologických, 8 farmakologických a 5 chirurgických). Nefarmakologická doporučení jsou edukace pacienta, úprava životosprávy a pohybového režimu, pravidelné telefonické kontroly, vyšetření fyzioterapeutem, pravidelné cvičení, redukce váhy, opěrné pomůcky, ortézy, zdravotní obuv, aplikace tepla, transkutánní elektrické nervové stimulace nebo akupunktury. Farmakoterapie zahrnuje paracetamol jako analgetikum volby, dále nesteroidní antirevmatika (celkově, lokálně), intraartikulární kyselinu hyaluronovou, glukosamin sulfát, glukosamin hydrochlorid, chondroitin sulfát, diacerein a opioidní analgetika. Chirurgická léčba spočívá v implantaci endoprotéz (totálních, unikompartmentálních), osteotomiích a preventivních výkonech, artroskopii, kloubní laváži a artrodéze.

Klíčová slova: gonartróza, doporučení, edukace pacienta, farmakoterapie, chirurgická léčba.

Current international recommendations for the diagnosis and treatment of knee osteoarthritis

The new EULAR recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis allow an early diagnosis of this disease based on the clinical presentation without the need for evidence of radiographic changes. Typical symptoms include pain on exertion, sensation of instability, short morning stiffness or stiffness after inactivity and impairment of function; typical signs of knee osteoarthritis include crepitations, painful or limited motion, and the presence of osteophytes or little exudate and of joint deformities. The recent OARSI recommendations for the management of knee and hip osteoarthritis include a total of 25 treatment modalities (12 nonpharmacological, 8 pharmacological and 5 surgical). Among nonpharmacological interventions are patient education, lifestyle and activity modifications, regular telephone consultations, evaluation by a physical therapist, regular exercise, weight reduction, walking aids, knee braces, appropriate footwear, thermal therapy, transcutaneous electrical nerve stimulation or acupuncture. Pharmacotherapy involves paracetamol as an analgesic of choice followed by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (systemic or topical), intra-articular hyaluronic acid, glucosamine sulphate, glucosamine hydrochloride, chondroitin sulphate, diacerein and opioid analgesics. Surgical treatment involves the implantation of endoprostheses (total and unicompartmental), osteotomies and preventive procedures, arthroscopy, intra-articular lavage and arthrodesis.

Key words: knee osteoarthritis, recommendation, patient education, pharmacotherapy, surgical treatment.

Med. Pro Praxi 2010; 7(12): 470–474

Osteoartróza je nejčastější onemocnění periferních kloubů, jehož epidemiologický význam v posledních letech stále stoupá. V souvislosti s demografickým vývojem a prodlužováním střední délky života přibývá i pacientů s touto poruchou, stoupá i potřeba přímých i nepřímých nákladů, a proto je otázce její diagnostiky a zejména léčby věnována v posledních desetiletích ze strany lékařské veřejnosti i farmaceutického průmyslu značná pozornost.

Diagnostika gonartrózy

Diagnostika gonartrózy se v běžné klinické praxi opírá o charakteristický klinický a rentgenový náález. Pro precizní diagnostiku, např. pro potřeby klinického výzkumu, se využívají dnes již klasická kritéria podle ACR (American College of Rheumatology) (1). Tato kritéria spolehlivě rozpoznají rozvinutou gonartrózu, ale neodhalí

např. případy časně symptomatické artrózy s minimálními nebo žádnými rentgenovými změnami. Osteoartróza je ve většině případů v principu velmi pomalý proces, který se nejprve projevuje poruchou metabolismu chrupavky a histologickými změnami v chrupavce. Teprve při rozvoji reaktivních změn v okolních kloubních tkáních (např. kloubním pouzdrě, synoviální tekutině nebo subchondrální kosti) se objevují první klinické příznaky. Typické rentgenové změny, na nichž je stávající diagnostika gonartrózy založena, se vyvíjejí až po biochemických a klinických změnách jako poslední. Diagnostika časných forem, bez prokazatelných rentgenových změn je tak prakticky nemožná. Dosud neexistuje ani žádný biochemický ukazatel či marker, který by na počínající artrózu upozornil.

Z těchto důvodů se proto znovu obrací pozornost mezinárodních autorit k problematice

diagnózy gonartrózy a jejích časných forem v běžné klinické praxi.

Snahou pracovní, multidisciplinární skupiny Evropské ligy proti revmatismu (EULAR), do které bylo jmenováno celkem 17 odborníků z 12 evropských zemí, bylo navrhnout kritéria, která by našla uplatnění i pro pacienty s časnou OA bez rentgenových změn, a stanovit jednotný postup diagnostiky a diferenciální diagnostiky tohoto onemocnění v klinické praxi (2).

Pracovní skupina prostudovala veškeré podklady k problematice, které poskytla systematická literární rešerše medicínských databází z let 1950–2008. Nalezeno bylo celkem 1 738 titulů. Po vyloučení duplicit zbylo 1 604 studií, z nichž nakonec jen 313 splňovalo metodologické a kvalitativní požadavky. Každý odborník poté po společné diskuzi navrhnul 10 zásad, resp. doporučení pro diagnostiku gonartrózy. Celkem tak vzniklo

166 návrhů a společného koncenzu bylo dosaženo v další fázi delfskou technikou. Výsledkem je **následujících deset doporučení pro diagnostiku gonartrózy**, která byla publikována na jaře letošního roku a jsou zde ve stručném znění uvedena:

1. Definice

Gonartróza je běžná komplexní kloubní porucha, která se vyznačuje fokální ztrátou chrupavky, formací nové kosti a současným postižením všech kloubních tkání. Charakteristicky se projevuje námahovou bolestí a omezením funkce kloubu, strukturální tkáňové změny se odrážejí v klasických radiografických rysech.

2. Rizikové faktory

Na diagnózu gonartrózy je třeba myslet při přítomnosti jednoho či více faktorů, které jsou spojeny s výskytem gonartrózy: vyšší věk (nad 50 let), ženské pohlaví, zvýšení BMI, předcházející úraz kolene, porucha osového uspořádání kloubu, kloubní laxita nebo instabilita, zvýšená pracovní či sportovní zátěž, pozitivní rodinná anamnéza a přítomnost Heberdenových uzlů.

3. Klasifikace

Gonartróza je heterogenní skupina stavů různého původu s různými rizikovými faktory. Jednotlivé formy (podtypy) gonartrózy je možné definovat podle lokalizace (patelofemorální, mediální tibiofemorální, laterální tibi-ofemorální), podle reakce subchondrální kosti (atrofická, hypertrofická), podle celkového obrazu (generalizovaná, lokalizovaná), podle přítomnosti krystalů (pyrofosfát, zásaditý fosforečnan vápenatý) a podle stupně a rozsahu zánětlivých změn.

4. Symptomy

Typickými příznaky gonartrózy jsou námahová bolest, zhoršující se často ke konci dne a zlepšující se v klidu, pocit nestability, krátká ranní ztuhlost nebo ztuhlost po inaktivitě a zhoršení funkce. U pokročilé OA se může objevit i trvalá klidová a noční bolest. Příznaky artrózy jsou často epizodické a velmi variabilní co do intenzity i rychlosti jejich změny.

5. Klinická diagnóza

U dospělých nad 40 let s námahovou bolestí, krátkou ranní ztuhlostí, omezením funkce a jedním a více z typických vyšetřovacích nálezu (krepitace, omezení hybnosti, osteofyty) je

Tabulka 1. Doporučení EULAR pro léčbu symptomatické gonartrózy (3)

1. komplexní terapie (nefarmakologická i farmakologická opatření)
2. individuální přístup (stupeň a tíže postižení, rizikové faktory, komorbidita, souběžná farmakoterapie)
3. nefarmakologická opatření (edukace, pravidelné cvičení, ortopedické pomůcky, redukce váhy)
4. paracetamol je analgetikum 1. volby i pro dlouhodobou léčbu
5. lokální terapie NSA
6. systémová NSA by měla být indikována jen u intolerance nebo nedostatečné reakce na paracetamol. U zvýšeného gastrointestinálního rizika je třeba podávat neselektivní NSA s gastroprotektivními léky nebo podávat COX-2 specifické inhibitory
7. opioidní analgetika (alternativa NSA při kontraindikaci, neúčinnosti, intoleranci)
8. pomalu působící léky osteoartrózy (SYSADOA – glukosamin sulfát, chondroitin sulfát, diacerein, kyselina hyaluronová, ASU) jsou u gonartrózy účinné a mají pravděpodobně i strukturální efekt
9. intraartikulární depotní kortikosteroidy (při vzplanutí bolesti nebo při přítomnosti výpotku)
10. chirurgická léčba – totální kloubní náhrady by měly být indikovány u pacientů s rtg známkami OA, kteří mají refrakterní bolest a špatnou funkci

možné diagnózu gonartrózy stanovit i bez rtg vyšetření nebo v případech, kdy jsou rtg snímky normální.

6. Objektivní nález

Pro diagnózu gonartrózy svědčí krepitace, bolestivá nebo omezená hybnost, osteofyty a žádný nebo jen malý výpotek. Dále mohou být při klinickém vyšetření patrné deformity (nejčastěji fixovaná flekční a varózní deformita, méně často valgózní), instabilita kloubu, periartikulární bolestivost a bolest při tlaku na patelu.

7. Diferenciální diagnóza

Varovnými příznaky, jež mohou svědčit pro závažnou patologii (např. sepse, krystalová artritida) jsou těžký zánět kloubu, zarudnutí a narůstající bolest bez vazby na pohyb. Rovněž i současné postižení dalších kloubů (polyartritida) může svědčit pro řadu dalších diagnóz. Dále je třeba věnovat pozornost přenesené bolesti, lézi vazů a menisků a lokalizované burzitidě.

8. Rentgenové vyšetření

Zlatým standardem zůstává nadále prostý rtg snímek obou kolen, zhotovený vstoje, v semiflekční zadopřední projekci a v laterální a „skyline“ projekci. Klasickými rtg projevy artrózy jsou osteofyty, fokální zúžení kloubní štěrbiny, subchondrální kostní skleróza a subchondrálně uložená cystoidní projasnění. Ostatní zobrazovací metody (MRI, sonografie, scintigrafie) jsou pro diagnózu OA užívány zřídka.

9. Laboratorní vyšetření

Laboratorní vyšetření krve, moči a synoviální tekutiny nejsou pro diagnózu gonartrózy nezbytné, provádíme je však k potvrzení či vyloučení jiného, závažnějšího, zejména zánětlivého

ho onemocnění (pyrofosfátová artropatie, dna, revmatoidní artritida aj.).

10. Analýza výpotku

Pokud je přítomen nitrokloubní výpotek, je třeba jej evakuovat punkcí a provést analýzu synoviální tekutiny včetně detekce krystalů k vyloučení zánětlivého onemocnění a krystalové artropatie. Artrotická synoviální tekutina má v typickém případě nezánnětlivý charakter, obsahuje méně než 2 000 leukocytů/mm³; často jsou v ní přítomny krystaly zásaditého fosforečnanu vápenatého.

Tato doporučení nejsou formulována tak exaktně, jako např. diagnostická kritéria podle ACR (1), nicméně umožňují diagnostikovat i gonartrózu na podkladě anamnézy rizikových faktorů, klinického vyšetření, rentgenového vyšetření i bez něj a zachytit tak i časné fáze onemocnění, které už je třeba léčit.

Mezinárodní doporučení pro terapii gonartrózy

Problematické optimální terapie osteoartrózy (OA) a snaze o její sjednocení i na mezinárodní úrovni se věnuje posledních deset let řada národních i mezinárodních odborných společností. V současné době existuje přes 20 různých oficiálních doporučení pro léčbu tohoto onemocnění. V r. 2000 byla např. publikována doporučení Evropské ligy proti revmatizmu (EULAR) pro léčbu gonartrózy (tabulka 1), která byla v r. 2003 aktualizována (3), v r. 2002 byla zveřejněna doporučení EULAR pro terapii koxartrózy (4) a v r. 2007 pro terapii OA rukou (5).

Mezinárodní odborná společnost Osteoarthritis and Research Society International (OARSI) publikovala svá **Doporučení pro léčbu OA kolenního a kyčelního kloubu** v roce 2007 a 2008 (6, 7), aktualizována byla v letošním roce

Tabulka 2. Doporučení OARSI pro léčbu koxartrózy a gonartrózy (6, 7)

Nefarmakologická opatření
1. kombinace nefarmakologické léčby a farmakoterapie
2. edukace pacienta, úprava životosprávy
3. pravidelné telefonické kontroly
4. vyšetření fyzioterapeutem a instruktáž ke cvičení
5. pravidelné cvičení (aerobik, posilování svalstva, zvyšování rozsahu hybnosti, cvičení ve vodě)
6. redukce váhy u obézních
7. opěrné pomůcky (hole, berle)
8. ortézy pro lehké a středně závažné instability kolenního kloubu
9. zdravotní obuv a ortopedické vložky
10. aplikace tepla
11. transkutánní elektrická nervová stimulace (TENS)
12. akupunktura
Farmakoterapie
13. paracetamol
14. nesteroidní antirevmatika (neselektivní a selektivní inhibitory COX-2)
15. lokální NSA a kapsaicin (gonartróza)
16. intra-artikulární injekce kortikosteroidů (gonartróza)
17. intra-artikulární injekce kyseliny hyaluronové
18. glukosamin a chondroitin sulfát pro úlevu od bolesti
19. glukosamin sulfát, chondroitin sulfát a diacerein – pravděpodobný strukturální efekt
20. slabé a středně silné opioidy (terapie refrakterní bolesti)
Chirurgická léčba
21. totální kloubní náhrady
22. unikompartmentální kloubní náhrady
23. osteotomie a preventivní chirurgické výkony na kloubech
24. kloubní laváž a artroskopické ošetření (debridement) u gonartrózy
25. déza kloubu (záchranný výkon při selhání kloubní náhrady)

v souladu s výsledky nových klinických studií (tabulka 2) (8).

Pracovní skupinu OARSI tvořilo 16 odborníků ze 6 evropských i severoamerických zemí. Tato skupina provedla jednak kritickou analýzu 23 stávajících existujících doporučení a dále se věnovala systematické analýze výsledků klinického výzkumu z let 2002–2006. Delfskou metodou byla generována jednotlivá doporučení a výsledkem je celkem 25 nefarmakologických, farmakologických a chirurgických postupů, jejichž účinnost byla prokázána klinickými studiemi nebo klinickou praxí.

Nefarmakologické postupy

Optimální léčba gonartrózy zahrnuje kombinaci nefarmakologické léčby a farmakoterapie. Všem pacientům je třeba poskytnout dostatek informací o možnostech léčby a o nutnosti úpravy životního stylu, pravidelného cvičení, a redukce váhy. Velkou pozornost a značné úsilí je třeba v praxi věnovat motivaci pacienta pro spolupráci při léčbě. Klinický stav pacientů lze

zlepšit pouhými pravidelnými telefonickými kontrolami pacientů lékařem či sestrou. Pravidelná péče snižuje bolest a mírně zlepšuje i funkci. Přínosné je jednorázové či opakované vyšetření fyzioterapeutem, který zhodnotí stav pacienta a provede instruktáž k individuálnímu cvičení, zaměřenému na snížení bolesti a zlepšení funkční kapacity kloubu dle aktuálního stavu. Pacienti s gonartrózou by měli pravidelně cvičit (vhodné je běžné aerobní cvičení, cvičení na posilování svalstva nebo cvičení ke zlepšení rozsahu hybnosti v postiženém kloubu. Obézní pacienti by se měli pokusit zhubnout; redukce váhy vedla v klinických studiích u gonartrózy k úlevě od bolesti, ztuhlosti i ke zlepšení funkce kolenního kloubu. U pacientů s aktivovanou artrózou jsou vhodné opěrné pomůcky (hole, berle), které slouží odlehčení postižené končetiny. Pacienty je však třeba instruovat k jejich správnému používání. Ortézy jsou indikovány u stavů, spojených s lehkou až středně závažnou instabilitou kolenního kloubu; u běžné, nekomplikované artrózy se jejich nošení nedoporučuje.

Všechny pacienty s koxartrózou a gonartrózou je třeba poučit o výběru vhodné obuvi, event. doporučit vložky do bot.

Doklady o účinnosti fyzikální léčby u artrózy jsou velmi omezené; symptomaticky účinné mohou být např. aplikace tepla a chladu, krátkovlnná diatermie nebo transkutánní elektrická nervová stimulace. Symptomaticky může působit i akupunktura. U ostatních fyzikálních procedur přesvědčivé důkazy o účinnosti zatím chybí.

Farmakoterapie

Analgetikem první volby je paracetamol v dávkách do 3 g denně. Malé dávky paracetamolu jsou bezpečné a pacientům s počínající artrózou a mírnou bolestivostí obvykle stačí. Vyšší dávky však mohou být, podobně jako u nesteroidních antirevmatik (NSA), provázeny zažívacími nežádoucími účinky a krvácením do zažívacího traktu.

Při nedostatečné odpovědi na paracetamol nebo u bolesti, spojené se zánětem, je možné podat NSA. Měla by být podávána v co nejnižších dávkách, přičemž je třeba se vyhnout dlouhodobému podávání. U pacientů se zvýšeným gastrointestinálním rizikem lze podat selektivní inhibitory COX 2 nebo neselektivní NSA v kombinaci s gastroprotektivy (inhibitory protonové pumpy, misoprostol). Pacientům s kardiovaskulárním rizikem je třeba podávat veškerá NSA (selektivní i neselektivní) velmi uvážlivě a pečlivě sledovat případné nežádoucí účinky. Bezpečnou alternativou systémové analgetické a antiflogistické léčby jsou lokální NSA (a kapsaicin).

U pacientů se středně silnou až silnou bolestí, jež neodpovídá uspokojivě na perorální analgetickou nebo antiflogistickou terapii, u pacientů s nitrokloubním výpotkem nebo jinými lokálními projevy zánětu je možné provést intraartikulární aplikaci glukokortikoidů. Podle většiny odborníků lze injekce aplikovat do jednoho kloubu maximálně 4x do roka, interval mezi dvěma injekcemi by měl trvat alespoň 6 týdnů.

Opioidní analgetika jsou u gonartrózy vzhrazena pro léčbu refrakterní bolesti, pokud nejsou jiné prostředky dostatečně účinné nebo jsou kontraindikovány. Silné opioidy by měly být podávány spíše výjimečně a pouze pro terapii silné a neztížitelné bolesti.

Injekce kyseliny hyaluronové zlepšují bolest i funkci u gonartrózy; nástup účinku je ve srovnání s i.a. injekcí glukokortikoidu pomalejší, nicméně trvá významně déle. Efekt je zřejmě závislý i na molekulové hmotnosti a typu přípravku. Symptomatický efekt mají také glukosamin a chondroitin sulfát, přičemž účinnost

glukosamin hydrochloridu a glukosamin sulfátu je zřejmě odlišná. Glukosamin sulfát, chondroitin sulfát a diacerein mají pravděpodobně i strukturální efekt, tedy zpomalují progresi gonartrózy, což prokázaly dvě velké, dvojité slepé studie s glukosamin sulfátem, pět dvojitě slepých klinických studií s chondroitin sulfátem a jedna s diacereinem (u koxartrózy). Strukturální efekt glukosamin hydrochloridu prokázán nebyl.

V aktualizaci doporučení OARSI z jara letošního roku je však poukázáno na rozporné výsledky novějších studií a jejich heterogenitu, které úroveň evidence účinnosti kyseliny hyaluronové, glukosamin sulfátu a chondroitin sulfátu spíše snižují. Lze předpokládat, že se v další aktualizaci doporučení OARSI objeví i některé další látky, které jsou v klinické praxi relativně krátce a zatím OARSI hodnoceny nebyly, např. výtažek z avokáda a sojových bobů (ASU), jenž prokázal symptomatickou účinnost u gonartrózy a koxartrózy i potenciální strukturální efekt.

Chirurgická léčba gonartrózy

Zahrnuje celkem pět postupů. U pacientů se silnými bolestmi a špatnou funkcí i přes kombinovanou konzervativní léčbu, jsou indikovány totální kloubní náhrady. Artroplastiky jsou efektivní léčbou OA a jsou výhodné i z hlediska poměru přínosu a vynaložených nákladů, zejména u pacientů se závažnými klinickými projevy, špatnou funkcí a nízkou kvalitou života při konzervativní terapii. Unikompartmentální kloubní náhrady se užívají zřídka, jsou vhodné pro pacienty s fokálním postižením pouze jed-

noho kompartmentu. Osteotomie a preventivní chirurgické výkony by měly být zváženy u mladých dospělých se symptomatickou artrózou na podkladě dysplazií. Kloubní laváž a artroskopické ošetření (debridement) u gonartrózy může přinést krátkodobou symptomatickou úlevu; podle většiny objektivních studií však účinnost artroskopie u nekomplikované gonartrózy nepřevyšuje efekt placeba. Artrodéza je v případě gonartrózy chápána jako záchranný výkon při selhání kloubní náhrady.

Závěr

V léčbě gonartrózy je třeba v klinické praxi třeba využívat dostatečně nefarmakologických opatření, jež mohou být u části nemocných s počínajícími stadii postačující. U pacientů s rozvinutou artrózou a intermitentními bolestmi je vhodná také farmakoterapie, zaměřená na úlevu od artrotických obtíží (bolest, ztuhlost, porucha funkce), a zpomalení progresu onemocnění podáním pomalu působících léků osteoartrózy. U pokročilé artrózy s refrakterní bolestí a špatnou funkcí jsou indikovány chirurgické postupy léčby, zejména totální kloubní náhrady.

Literatura

1. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1039–1049.
2. Zhang W, Roebury M, Peat G, Bierma-Zeinstra SMA, Arden NK, Bresnihan B et al. EULAR evidence based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(3): 483–489.
3. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, et al. EULAR recommendations 2003: an eviden-

ce based approach to the management of the knee osteoarthritis: Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–1155.

4. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 669–681.

5. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, et al. Eular evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis – report of a task force of the Eular Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 377–388.

6. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15(9): 981–1000.

7. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16(2): 137–162.

8. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18(4): 476–499.

MUDr. Martina Olejárová, CSc.

Revmatologický ústav
Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
m.olejarova@post.cz
