

UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)

ISSN 2217-8767 (Online)

ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 66

Broj 6

Beograd, 2016.

ČASOPIS SAVEZA
FARMACEUTSKIH
UDRUŽENJA SRBIJE

TEMATSKI BROJ

SAVREMENO LEČENJE OSTEOARTRITISA

6/2016

ARH. FARM.

Godina 66

Br. 6

Strana 255- 323

Beograd

SADRŽAJ – CONTENTS

Reč gostujućeg urednika	255
 Stručni radovi – Professional papers	
- Radica Stepanović-Petrović, Maja Tomić	257
Novine u lečenju osteoartritisa Novelties in the treatment of osteoarthritis	
- Sandra Cvijić, Jelena Parojčić	267
Savremeni farmaceutski oblici nesteroidnih antiinflamatornih lekova Novel delivery systems with nonsteroidal anti-inflammatory drugs	
- Zoran Maksimović, Stevan Samardžić	284
Biljni lekoviti proizvodi za ublažavanje bola kao simptoma osteoartritisa Herbal medicinal products in the treatment of pain as a symptom of osteoarthritis	
- Bojana Vidović, Brižita Đorđević	293
Ishrana i suplementacija u prevenciji osteoartritisa Nutrition and dietary supplements in the prevention of osteoarthritis	
- Slavica Jeremić	309
Terapija osteoartritisa u svakodnevnoj apotekarskoj praksi Osteoarthritis as a part of everyday pharmacy practice	

REČ GOSTUJUĆEG UREDNIKA

Osteoarthritis (OA) je najčešća bolest zglobova ljudi i drugi najčešći uzrok trajne nesposobnosti odraslih. Svaka četvrta osoba koja posećuje lekara primarne zdravstvene zaštite dolazi zbog OA. Približno 60% ljudi starijih od 65 godina ima tegobe vezane za ovu bolest. OA predstavlja progresivno, strukturno i funkcionalno oštećenje zglobova. Karakteriše se postepenim oštećenjem i gubitkom zglobne hrskavice, promenama u subhondralnoj kosti i pojavom koštanih izraštaja, osteofita. Najčešće zahvaćeni zglobovi su koleno, kuk, cervikalni i lumbosakralni deo kičme, prvi metatarzofalangealni zglob i zglobovi šake. Klinički se manifestuje bolom, poremećajem funkcije i deformacijom obolelog zgloba.

Lečenje OA sastoji se od opštih mera, primene lekova, fizijatrijskog i hirurškog lečenja. Opšte mere u lečenju OA uključuju upoznavanje obolelog sa prirodom bolesti i promene u svakodnevnom životu koje mogu da pomognu u lečenju. Smanjenje prekomerne telesne mase je važna mera rasterećenja zglobova i lečenja OA. Redovno fizičko vežbanje i jačanje mišića povećava obim pokreta i stabilizuje zglobove.

Lekovi koji smanjuju bol se u OA primenjuju oralno po potrebi, u najkraćem vremenu i u najmanjoj efikasnoj dozi. Paracetamol u OA smanjuje bol bolje od placeba, ali ne utiče na poboljšanje funkcije zglobova niti na smanjenje ukočenosti. Jedan od nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) je lek izbora za smirenje bola u OA. NSAIL, primenjeni sistemski, mogu da ispolje niz neželjenih efekata od kojih su najčešća krvarenja iz gastrointestinalnog trakta i kardiovaskularna neželjena dejstva. Tramadol se može koristiti za lečenje jačeg bola u slučaju neefikasnosti ili nepodnošljivosti NSAIL i/ili paracetamola. U slučaju neuspeha ili nepodnošenja tramadola, veoma retko, može se razmotriti primena nekog potentnijeg opioidnog analgetika.

Zbog neželjenih dejstava vezanih za sistemsku primenu NSAIL, u upotrebi su i farmaceutsko-tehnološki oblici ovih lekova za lokalnu (površinsku) primenu – gel ili mikroemulzije sa hemijskim modalitetima koji povećavaju penetraciju kroz kožu. Kliničke studije su pokazale da površinski primenjeni NSAIL na obolelo koleno i šake (aline i kuk) jesu malo manje efikasni nego oralne forme ovih lekova, ali imaju manje/nemaju izražene gastrične i druge sistemske neželjene efekte.

Za simptomatsko ublažavanje tegoba kod OA lokalno se koriste i tradicionalni biljni lekovi na bazi cvasti arnike, *Arnicae flos*, ili na bazi ekstrakta ploda ljute paprike, *Capsici fructus*.

Najnovije preporuke za lečenje OA ne podržavaju primenu glukozamina, hondroitina i njihove kombinacije zbog ograničenosti i nepouzdanosti dokaza o efikasnosti nakon analize većeg broja kliničkih studija.

Hirurško lečenje je važno kod teških oštećenja zglobova u OA i neuspeha ostalih navedenih oblika lečenja.

Gostujući urednik

Radica Stepanović-Petrović

Novine u lečenju osteoartritisa

Radica Stepanović-Petrović*, Maja Tomić

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju:

Radica Stepanović-Petrović e-mail: racabbr@eunet.rs

Kratak sadržaj

Cilj lečenja osteoartritisa (OA) je ublažiti bol i smanjiti gubitak fizičke funkcionalnosti pacijenta. Terapija se sastoji od: nefarmakoloških mera, farmakoterapije i hirurgije. Mada nefarmakološki pristup predstavlja osnovu lečenja OA, farmakoterapija je važan dodatak lečenju. Lekovi koji se primenjuju u ovoj bolesti mogu se davati per os, topikalno ili intraartikularno. U lečenju OA koriste se sledeći lekovi: analgetici, preparati na bazi glukozamina i hondroitina, glukokortikoidi i hijaluronska kiselina (intraartikularna primena) i ostali lekovi. Kamen temeljac u farmakoterapiji OA čine neopioidni analgetici. Preporučuje se otpočinjanje terapije paracetamolom i/ili topikalnim nesteroidnim antiinflamatornim lekom (NSAIL), nakon čega u slučaju potpunog ili delimičnog neuspeha treba primeniti oralne tradicionalne NSAIL/selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2, ili opioide kao zamenu ili dodatak terapiji. Preparati na bazi glukozamina i hondroitina se ne preporučuju za lečenje OA.

Intraartikularna primena glukokortikoida (triamcinolon) može da dovede do kratkotrajnog otklanjanja bola i inflamacije, dok se intraartikularna primena hijaluronske kiseline ne preporučuje. Hirurško lečenje je važno kod teških oštećenja zglobova u OA i neuspeha ostalih oblika lečenja.

Ključne reči: neopioidni analgetici, tramadol, glukozamin, hondroitin

Uvod

Osteoartritis (OA) je najčešća bolest zglobova ljudi i drugi najčešći uzrok trajne nesposobnosti odraslih. Svaka četvrta osoba koja posećuje lekara primarne zdravstvene zaštite dolazi zbog OA. Retko se javlja kod osoba mlađih od 40 godina, dok približno 60% ljudi starijih od 65 godina ima tegobe vezane za ovu bolest. Javlja se kod oba pola, ali je nešto češći kod žena (1).

Lečenje osteoartritisisa

Cilj lečenja OA je ublažiti bol i smanjiti gubitak fizičke funkcionalnosti pacijenta. Terapija se sastoji od: nefarmakoloških mera, farmakoterapije i hirurgije. Najviše podataka postoji o lečenju OA kolena, a manje o lečenju OA kuka, zglobova ruku i drugih zglobova koji mogu biti zahvaćeni u ovoj bolesti. Mada su principi lečenja OA identični za sve zglobove, u narednom tekstu ćemo pažnju posvetiti pre svega lečenju OA kolena (2).

A. Nefarmakološke mere

U nefarmakološke mere se ubrajaju:

- upoznavanje obolelog sa prirodom bolesti (neizbežno će progredirati, bolest je neizlečiva) i promenama u svakodnevnom životu koje mogu da pomognu u lečenju (adekvatna obuća kod OA donjih ekstremiteta)
- smanjenje telesne mase uz zdrav način ishrane (gojazne žene imaju 4 puta veći rizik, a gojazni muškarci 5 puta veći rizik da obole od OA kolena u odnosu na osobe sa normalnom telesnom masom) – ovim se postiže rasterećenje zglobova
- redovna aerobna fizička aktivnost (šetnja, vožnja bicikla, plivanje) i jačanje mišića – ovim se postiže povećanje obima pokreta i stabilizacija zglobova
- fizikalna terapija
- korišćenje mehaničkih pomoćnih sredstava.

Nefarmakološkim merama se uvek daje prednost u odnosu na farmakološke mere zbog njihove bezbednosti (3).

B. Farmakoterapija

Mada nefarmakološki pristup predstavlja osnovu lečenja OA, farmakoterapija je važan dodatak lečenju. Lekovi koji se primenjuju u ovoj bolesti mogu se davati per os, topikalno ili intaartikularno. U lečenju OA koriste se sledeći lekovi:

I Analgetici

II Preparati na bazi glukozamina i hondroitina

III Glukokortikoidi i hijaluronska kiselina (intraartikularna primena)

IV Ostali vidovi terapije (2, 4).

I Analgetici

A. Neopioidni analgetici

Kamen temeljac u farmakoterapiji OA čine neopioidni analgetici. Neselektivni inhibitori ciklooksigenaze-1/2 (COX-1/2) ili tradicionalni nesteroidni antiinflamatorni lekovi (tNSAIL) i selektivni COX-2 inhibitori su 30-50% efikasniji analgetici u pacijenata sa OA u poređenju sa relativno velikim terapijskim dozama paracetamola (5). Paracetamol u OA smanjuje bol bolje od placeba, ali ne utiče na poboljšanje funkcije zglobova niti na smanjenje ukočenosti (nije antiinflamator). Zbog ovoga je jedan od NSAIL lek prvog izbora za ublažavanje bola u OA, mada izvesni stručnjaci još uvek smatraju paracetamol lekom prvog izbora zahvaljujući njegovom bezbednosnom profilu (5, 6). NSAIL se primenjuju topikalno ili oralno. Imajući u vidu veliku varijabilnost u efikasnosti NSAIL među pacijentima, lek izbora je pitanje individualnog odgovora na lek i prisutnih komorbiditeta.

Mehanizam dejstva NSAIL. NSAIL su inhibitori ciklooksigenaza (COX). Postoje 2 izoforme COX:

- COX-1 je dominantno konstitutivni enzim koji katalizuje sintezu prostaglandina (PG) koji imaju regulatornu ulogu (npr. zaštita želudačne sluznice, regulacija agregacije trombocita, prokrvljenosti bubrega)
- COX-2 je dominantno inducibilni enzim koji katalizuje sintezu PG koji učestvuju u inflamaciji.

Analgetičko (kao i antiinflamatorno i antipiretičko) dejstvo NSAIL je uglavnom posledica inhibicije COX-2, dok su gastrični neželjeni efekti posledica dejstva na COX-1. Neselektivni NSAIL (ibuprofen, naproksen, diklofenak i dr.) inhibiraju obe izoforme enzima. COX-2 selektivni NSAIL (celekoksib, etorikoksib) selektivno inhibiraju COX-2. Analgetičko dejstvo NSAIL nastaje primarno zbog inhibicije sinteze PG na periferiji, čime se smanjuje senzitivizacija nociceptivnih nervnih vlakana i podiže prag bola. Manjim delom se analgetičko dejstvo NSAIL ostvaruje inhibicijom sinteze PG na nivou centralnog nervnog sistema (CNS-a), čime se smanjuje prenos bola na nivou kičmene moždine (7).

U nekih pacijenata paracetamol, kao bezbedniji lek od NSAIL, može biti dobar izbor za kontrolu simptoma OA, u maksimalnoj dozi od 3x1000 mg/dan. Paracetamol je najbezbedniji analgetik, samo ako se ne predozira, jer u tom slučaju može da izazove teško oštećenje jetre. Treba voditi računa da pacijent ne uzima neke druge preparate (bez recepta) koji u sastavu imaju paracetamol, da bi se izbegla hepatotoksičnost

paracetamola (ne sme se prekoračiti doza od 4 g/dan). Zbog ovoga se prema najnovijim britanskim preporukama National Institute for Health and Care Excellence (NICE) iz 2015. godine savetuje otpočinjanje terapije paracetamolom i/ili topikalnim NSAIL, nakon čega u slučaju potpunog ili delimičnog neuspeha treba primeniti oralne tNSAIL/COX-2 inhibitore ili opioide kao zamenu ili dodatak terapiji (8).

Mehanizam dejstva paracetamola

Mehanizam dejstva paracetamola nije u potpunosti poznat. Postoje dokazi da je paracetamol slab inhibitor COX. Pretpostavlja se da dominantno deluje na nivou CNS-a. Za razliku od NSAIL, paracetamol nema klinički značajno antiinflamatorno dejstvo, verovatno zato što se inaktivira u kontaktu sa peroksidima koji se u visokoj koncentraciji nalaze na mestu zapaljenja (7).

Neželjena dejstva NSAIL

U cilju smanjenja neželjenih efekata, NSAIL treba da se primenjuju:

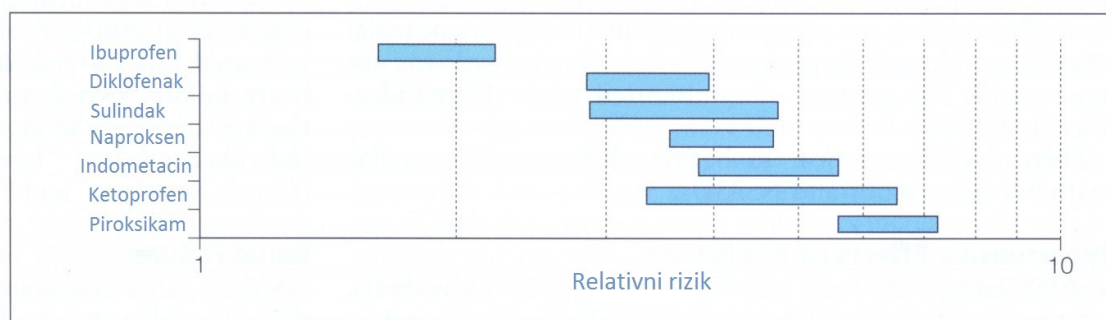
- po potrebi
- u najkraćem vremenu
- u najmanjoj efikasnoj dozi.

Posebno pri dužoj sistemske primeni većih doza NSAIL mogu da ispolje niz neželjenih dejstava, od kojih su najvažnija na nivou:

- gastrointestinalnog trakta (GIT): ulkus želuca i duodenuma, krvarenje, perforacija
- kardiovaskularnog sistema (KVS): infarkt miokarda i mozga, srčana slabost, hipertenzija
- bubrežnog sistema: edemi, akutna bubrežna insuficijencija
- jetre: povećanje aktivnosti aminotransferaza, hepatitis
- ostala neželjena dejstva (9).

1. GIT neželjena dejstva NSAIL

Od tNSAIL koji se primenjuju sistemski najmanji potencijal da izazove krvarenje u gornjim delovima GIT-a ima ibuprofen, a najveći potencijal ima piroksikam (Slika 1). Rizik od GI neželjenih dejstava je povećan kod starijih osoba. COX-2 selektivni inhibitori u mnogo manjoj meri izazivaju gastrična oštećenja, ali nisu potpuno lišeni ovih efekata. Osobe sa rizikom od pojave ulkusa treba da primenjuju tNSAIL i gastroprotektivne lekove (inhibitori protonske pumpe - IPP, H₂ blokatori i misprostol).



Slika 1. Rizik za izazivanje krvarenja ili perforacije gornjih delova GIT-a za pojedine NSAIL (Preuzeto i prilagođeno prema referenci 9)

Figure 1. Risk for upper gastrointestinal bleeding or perforation for particular nonsteroidal-anti-inflammatory drugs (Adapted according reference 9)

Međutim, podaci ukazuju da i pored primene IPP, tNSAIL mogu izazvati krvarenje iz GIT-a, konkretno iz tankog creva. Ovo ne važi za koksibe. Krvarenje iz GIT-a može biti povezano sa anemijom, koja povećava morbiditet i mortalitet u starih osoba. Efikasnost tNSAIL i COX-2 inhibitora u lečenju OA je slična, razlike postoje u ispoljavanju neželjenih efekata. Pacijenti uglavnom ne osećaju simptome GIT-neželjenih efekata NSAIL. U jednoj studiji je pokazano da pacijenti koji su bili hospitalizovani zbog GIT krvarenja nisu imali prethodno simptome u oko 80% slučajeva! (2, 10)

2. KVS neželjena dejstva NSAIL

Kod dugotrajne primene i primene velikih doza neselektivnih NSAIL, kao i selektivnih COX-2 inhibitora, može se javiti hipertenzija (ili oslabljeno dejstvo antihipertenziva). Ovo dejstvo je posledica efekata na bubrege, i uglavnom se radi o *malom* povećanju krvnog pritiska.

Svi NSAIL nose *blagi* rizik od kardiovaskularnih događaja. Rizik je utoliko veći ukoliko se primenjuju velike doze duže vreme. COX-2 inhibitori, diklofenak (150 mg/dan) i ibuprofen (2,4 g/dan) imaju povećan rizik od tromboembolijskih poremećaja. Rizik za diklofenak (150 mg/dan) je sličan onome za etorikoksib (60 mg ili 90 mg/dan). Naproksen (1 g/dan) ima niži tromboembolijski rizik (ali izraženu gastričnu toksičnost!). Ibuprofen od 1,2 g/dan i manje doze, nije u vezi sa povećanim rizikom od nastanka infarkta miokarda.

Rizik za nastanak kongestivne srčane slabosti (SS) pod dejstvom NSAIL je 10 puta veći u pacijenata sa istorijom srčanih oboljenja. Primena NSAIL udvostručava incidenciju nastanka SS u osoba sa renalnom slabošću, dijabetesom i hipertenzijom.

Potencijal za nastanak SS imaju više NSAIL sa dužim poluvremenom eliminacije (naproksen, piroksikam i tenoksikam), u poređenju sa NSAIL sa kraćim poluvremenom eliminacije (ibuprofen, diklofenak). Nema podataka da su koksibi rizičniji za nastanak SS nego tNSAIL (9, 11).

3. Neželjena dejstva NSAIL na bubrege/jetru

NSAIL i koksibi u standardnim režimima doziranja kod zdravih osoba retko utiču na funkciju bubrega i krvni pritisak, ali kod starijih ljudi su ovi neželjeni efekti češći. U stanjima koja podrazumevaju aktivaciju sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAA), kao što su npr. SS ili hipoperfuzija bubrega, mogu izazvati akutnu bubrežnu insuficijenciju, posebno u kombinaciji sa ACEI. Ibuprofen i indometacin imaju najveći potencijal da budu nefrotoksični.

Neželjena dejstva NSAIL na jetru se manifestuju kao povećanje aktivnosti aminotransferaza i hepatitis. Diklofenak ima relativno veliki potencijal za izazivanje hepatotoksičnosti. Lumirakoksib, analog diklofenaka, povučen je sa tržišta nekih zemalja zbog hepatotoksičnosti (9, 11).

Da bi se smanjila neželjena dejstva sistemski primenjenih NSAIL, pribegava se njihovoj topikalnoj primeni, jer im je efikasnost pri takvoj primeni tek nešto manja nego pri sistemske primeni, ali sa značajno smanjenim neželjenim efektima. Topikalna primena NSAIL se savetuje pre pokušaja sistemske primene ovih lekova. Najnovija istraživanja topikalnih formulacija NSAIL razvijaju sredstva za pojačavanje (enhancers) penetracije leka kroz kožu, čime se značajno povećava prodiranje leka u zglob (koleno, šake, ali ne i kuk), ali ne i koncentracija leka u plazmi. Na ovaj način se postiže bolja efikasnost leka, gotovo bez neželjenih sistemskih efekata NSAIL. Problem je što mnogi pojačivači penetracije leka dovode do lokalnih alergijskih reakcija na mestu primene. Od topikalnih preparata koji nisu NSAIL, koristi se kapsaicin (2).

4. Ostala neželjena dejstva

NSAIL mogu da pogoršaju astmu i ne smeju se koristiti kod osoba koje su ranije imale pogoršanje astme, angioedem, urtikariju ili rinitis za vreme primene aspirina ili NSAIL (11).

Interakcije NSAIL sa drugim lekovima

Povećan je rizik od toksičnosti kad se NSAIL primenjuju zajedno sa sledećim lekovima: nefrotoksičnim (ACEI, antagonisti receptora za angiotenzin), kardiotoksičnim (digoksin), antineoplastičnim lekovima (smanjeno izlučivanje metotreksata), lekovima koji ispoljavaju neželjena dejstva na GIT (drugi NSAIL, kortikosteroidi) i dr. NSAIL antagonizuju efekte antihipertenziva (sem blokatora Ca⁺⁺ kanala) i potenciraju dejstvo antiagregacionih lekova (klopidogrel) i antikoagulanasa (varfarin, dabigatran i dr.). Pored toga, ibuprofen može da antagonizuje antiagregacioni efekat malih doza aspirina i tako smanji njegovo kardioprotektivno dejstvo. Antiagregacioni efekat aspirina se međutim, održava kada se ibuprofen (400 mg ujutru) primeni 2 sata nakon aspirina (11).

B. Opioidni i alternativni analgetici

Tramadol se može koristiti za lečenje jačeg bola u slučaju neefikasnosti ili nepodnošljivosti NSAIL i/ili paracetamola. Mehanizam analgetičkog dejstva tramadola je kombinacija slabog agonističkog dejstva na μ opioidnim receptorima i slabog inhibitornog dejstva na preuzimanje serotonina i noradrenalina, važnih za nishodnu regulaciju bola. Tramadol, kao i drugi opioidi može izazvati muku, gađenje, povraćanje, kao najčešće neželjene efekte, konstipaciju slabije nego morfin, neuropsihijatrijske neželjene efekte: konfuziju, halucinacije, smanjenje kognicije, konvulzije, posebno u starih pacijenata. Povećan rizik je od ispoljavanja serotoniniskog sindroma pri istovremenoj primeni tramadola sa SSRI, MAOI i triptanima. Tramadol se može primenjivati per os i parenteralno. Antidepresiv duloksetin, alternativni analgetik, može doprineti otklanjanju bola povećanjem koncentracije neurotransmitera (serotonina i noradrenalina). Najčešća neželjena dejstva duloksetina su: mučnina, glavobolja, suvoća usta, pospanost i vrtoglavica (1, 2, 4).

II Preparati na bazi glukozamina i hondroitina

Zbog neželjenih efekata vezanih za primenu analgetika u lečenju OA, koriste se i lekovi pod zajedničkim nazivom – simptomatski sporodelujući lekovi za OA (engl – symptomatic slow acting drugs for OA, SYSADOA): glukozamin, hondroitin, hijaluronska kiselina, proizvodi biljnog porekla, diacerein. Veruje se da je glukozamin "zaštitnik hrskavice", i da stimuliše njeno obnavljanje i štiti je od oštećenja. Hondroitin služi kao supstrat za produkciju proteoglikana hrskavice i pretpostavlja se da inhibira degradativne enzime. Prema najnovijim britanskim preporukama, NICE iz 2015. godine međutim, preparati na bazi glukozamina i hondroitina se ne preporučuju u lečenju OA. U kliničkim studijama nije pokazana veća efikasnost glukozamin-hidrohlorida i

hondroitina u poređenju sa placebom, mada je njihova bezbednost retko sporna. Posebno se slabom smatra terapija hondroitinom, zato što hondroitin može da uzrokuje izrazitije gastrointestinalne neželjene efekte. Glukozamin je gotovo bez neželjenih efekata. Kombinovana primena glukozamina i hondroitina pokazala je da bi možda mogla da bude od koristi u nekih pacijenata sa OA koji pate od umerenog do jakog bola u kolenu (1, 2, 8).

III Glukokortikoidi i hijaluronska kiselina (intraartikularna primena)

Sistemske glukokortikoidi se ne primenjuju u lečenju OA. Intraartikularna primena glukokortikoida (triamcinolon) može da dovede do kratkotrajnog otklanjanja bola i inflamacije. Intraartikularna primena hijaluronske kiseline mogla bi da bude od koristi u OA kolena, mada je meta analiza pokazala da je korist od ovakvog lečenja neznatna i neznajno veća od placeba. Hijaluronska kiselina je važan sastojak normalne hrskavice i svojim viskoelastičnim osobinama obezbeđuje podmazivanje zglobova i amortizaciju tokom pokreta. Koncentracija sinovijalne hijaluronske kiseline opada u OA. Pretpostavljeni mehanizmi dejstva, osim viskoelastičnosti, uključuju antiinflamatorni efekat, stimulaciju sinteze i inhibiciju degradacije hrskavice i direktno protektivno dejstvo završetaka nociceptivnih nerava. NICE 2015 ne preporučuju intraartikularnu primenu hijaluronske kiseline u lečenju OA (1, 2, 8).

IV Ostali vidovi terapije

U otklanjanju bola u OA mogu se koristiti i proizvodi od avokada, soje i diacerein. Osim ovih, u lečenju OA mogu se koristiti i metotreksat, stroncijum ranelat, bisfosfonati i biološki lekovi (adalimumab, monoklonska antitela protiv faktora rasta nerva, rekombinantni humani faktor rasta fibroblasta 18 i dr.). U poslednje vreme se govori i o intraartikularnoj primeni plazme bogate trombocitima. Aktivirani trombociti mogu doprineti proliferaciji i diferencijaciji hondrocita, mada su rezultati o potencijalnom efektu na sinovijalnu membranu i modulaciju angiogeneze kontradiktorni. Hipoteza o mogućem antiinflamatornom efektu ove terapije tek treba da bude potvrđena. U randomizovanim studijama OA kolena ovaj vid terapije bio je tek neznatno bolji od visko-suplementacije, uglavnom u početnim fazama bolesti, mada je bol nakon intraartikularne primene leka bio značajno češći u poređenju sa drugim lekovima datim ovim putem. Hirurško lečenje je važno kod teških oštećenja zglobova u OA i neuspeha ostalih navedenih oblika lečenja (1, 2, 12).

Literatura:

1. Sharma L. Osteoarthritis year in review 2015: clinical. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(1):36-48.
2. Felson DT. Osteoarthritis. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL *et al.*, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015, 2226-33.
3. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):544-8.
4. Neogi T, Felson D. Osteoarthritis and rheumatoid arthritis. In: Wall and Melzack's *Textbook of Pain*, McMahon S, Koltzenburg M, Tracey I *et al.*, editors, 6th ed, Elsevier Saunders, 2013; 645-57.
5. Hunter DJ, Felson DT. Osteoarthritis. *BMJ*. 2006;332(7542):639-42.
6. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD004257.
7. Grosser T, Smith E, FitzGerald GA. Anti-inflammatory, Antipyretic and Analgesic Agents; Pharmacotherapy of Gout. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2011, 959-1004.
8. Osteoarthritis: care and management. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]. 2014 Feb [updated 2015 Dec 15; cited 2016 Aug 20]. Available from: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/osteoarthritis>.
9. Moore A, McQuay H. Cyclooxygenase inhibitors: Clinical use. In: Wall and Melzack's *Textbook of Pain*. McMahon SB *et al.* eds, Elsevier Saunders, 2013, 455-64.
10. Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(2):134-41.
11. Martindale *The Complete Drug Reference*. Brayfield, editor, 38th ed. Pharmaceutical press, London, 2014.
12. Ornetti P, Nourissat G, Berenbaum F, Sellam J, Richette P, Chevalier X. Does platelet-rich plasma have a role in the treatment of osteoarthritis? *Joint Bone Spine*. 2016;83(1):31-6.

Novelties in the treatment of osteoarthritis

Radica Stepanović-Petrović*, Maja Tomić

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

*Corresponding author: E-mail: racabbr@eunet.rs

Summary

Goal of osteoarthritis (OA) treatment is to relieve the pain and to reduce the loss of patient's physical functionality. Therapy consists of: nonpharmacological measures, pharmacotherapy and surgery. Although nonpharmacological approach represents a basis of OA treatment, pharmacotherapy is an important adjunct. Medications that are used in this disease can be administered orally, topically or intra-articularly. In OA treatment the following medications are used: analgesics, glucosamine- and chondroitin-based preparations, glucocorticoids and hyaluronic acid (intra-articular administration) and other medications. Non-opioid analgesics represent a corner stone in OA pharmacotherapy. Treatment initiation with paracetamol (acetaminophen) and/or topical nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) is recommended. Afterwards, in a case of complete or partial treatment failure, oral traditional NSAID (tNSAID) or selective COX-2 inhibitor should be used, or opioids as a substitute or an adjunct. Glucosamine- and chondroitin-based preparations are not recommended for OA treatment. Intra-articular use of glucocorticoid (triamcinolon) can lead to short lasting removal of pain and inflammation, while intra-articular use of hyaluronic acid is not recommended. Surgical treatment is important for heavy joint damage and in the case of failure of other treatment modalities.

Keywords: non-opioid analgesics, tramadol, glucosamine, chondroitin

Savremeni farmaceutski oblici nesteroidnih antiinflamatornih lekova

Sandra Cvijić*, Jelena Parojčić

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

*Sandra Cvijić Tel: +381113951356, Fax: +381113972840

E-mail adresa: gsandra@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Hronična primena oralnih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) praćena je povećanim rizikom za nastanak ozbiljnih gastrointestinalnih neželjenih dejstava. Da bi se smanjila mogućnost nastanka ovih neželjenih dejstava i poboljšala prihvatljivost od strane pacijenata, primenjeni su novi pristupi u razvoju formulacija NSAIL. Jedan od pristupa unapređenju efikasnosti i bezbednosti NSAIL za oralnu primenu podrazumeva razvoj kombinovanih preparata koji sadrže odgovarajuću supstancu sa gastroprotektivnim dejstvom. Komercijalno su dostupni preparati NSAIL u kombinaciji sa inhibitorima protonske pumpe (ketoprofen/omeprazol, naproksen/esomeprazol), antagonistima H₂ receptora (ibuprofen/famotidin) i analozima prostaglandina (diklofenak/mizoprostol). Drugi pristup podrazumeva primenu odgovarajućih farmaceutsko-tehnoloških postupaka kojima se obezbeđuje ispoljavanje željenog terapijskog dejstva uz primenu manje doze leka. Ovo je postignuto primenom takozvane SoluMatrix[®] tehnologije koja je zasnovana na primeni čestica submikronskih veličina, čime je omogućeno znatno brže rastvaranje i apsorpcija lekovite supstance nakon oralne primene. Patentirana SoluMatrix[®] tehnologija je uspešno primenjena za razvoj preparata sa diklofenakom, meloksikamom, indometacinom i naproksenom. Dermalna primena NSAIL omogućava permeaciju aktivne supstance na mesto delovanja, uz izostanak potencijalnih neželjenih dejstava koji su povezani sa oralnom primenom lekova. Terapijski sistemi za dermalnu/transdermalnu primenu NSAIL su predmet intenzivnih istraživanja. Za sada su razvijene „napredne” formulacije sa diklofenakom, ibuprofenom i ketoprofenom.

Ključne reči: nesteroidni antiinflamatorni lekovi, submikronske čestice, kombinovani preparati, savremeni farmaceutski oblici, oralna primena, dermalna primena

Uvod

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) su jedni od najčešće propisivanih lekova, koji se široko primenjuju u terapiji različitih stanja praćenih bolom i inflamacijom. Koriste se za lečenje, kako akutnih (povrede različite prirode, glavobolja, zubobolja, dismenoreja), tako i hroničnih stanja (osteoartritis, reumatoidni artritis).

Iako efikasno smanjuju bol i inflamaciju, efekat ovih lekova je vremenski ograničen, te zbog potrebe za ponovljenim doziranjem nisu podesni za dugotrajnu terapiju hroničnih stanja (1-3).

Osnovni nedostaci primene tzv. konvencionalnih farmaceutskih oblika NSAIL, koji se i danas najviše koriste u terapiji, vezani su za gastrointestinalna neželjena dejstva, i neželjena dejstva na nivou kardiovaskularnog sistema i bubrega. U skladu sa ovim, ulažu se naponi kako bi se razvili novi farmaceutski oblici, odnosno, terapijski sistemi sa NSAIL kod kojih bi ovi efekti bili ublaženi ili izbegnuti (4-7). Pri tome se pažnja obraća i na prihvatljivost ovih farmaceutskih oblika od strane pacijenata.

NSAIL u terapiji osteoartritisa

Osteoartritis predstavlja ozbiljan zdravstveni problem i definisanje adekvatne terapije je od primarnog značaja za zdravstvenu zaštitu stanovništva. Postoje različiti pristupi terapiji, koji pored primene lekova, uključuju i druge metode, no činjenica je da tretman većine pacijenata zahteva primenu NSAIL. Stanje bolesti se kod osteoartritisa sa godinama obično pogoršava, pa pacijenti često i samoinicijativno povećavaju dozu ili učestalost doziranja NSAIL (ponekad se ovo rešava istovremenom primenom različitih farmaceutskih oblika). Sve ovo može da dovede do ispoljavanja različitih neželjenih dejstava.

Problematikom definisanja adekvatne terapije u lečenju osteoartritisa se bave različita stručna tela, pa tako postoje nacionalni vodiči (npr. važeće preporuke za terapiju osteoartritisa kod nas su navedene u Farmakoterapijskim protokolima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (8)), kao i preporuke na internacionalnom nivou. Jedan od vodiča koji daje savremene preporuke je Vodič za terapiju osteoartritisa Nacionalnog instituta za zdravstvenu zaštitu Velike Britanije (engl. *The National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) (9). U preporukama ovog vodiča navode se prva i druga linija lekova za terapiju osteoartritisa (Tabela I), pri čemu su NSAIL zastupljeni u obe grupe. U slučaju kada prva linija, koja uključuje NSAIL za primenu na koži, nije dovoljno efikasna, preporučuje se oralna primena NSAIL, sa posebnim naglaskom na to da se, zbog neželjenih dejstava, ovi lekovi koriste u najmanjoj efikasnoj dozi, u najkraćem mogućem periodu. Prema ovim preporukama, terapiju treba podešavati

individualno, u skladu sa potencijalnim faktorima rizika za svakog pacijenta, uzimajući u obzir i godište pacijenta (9).

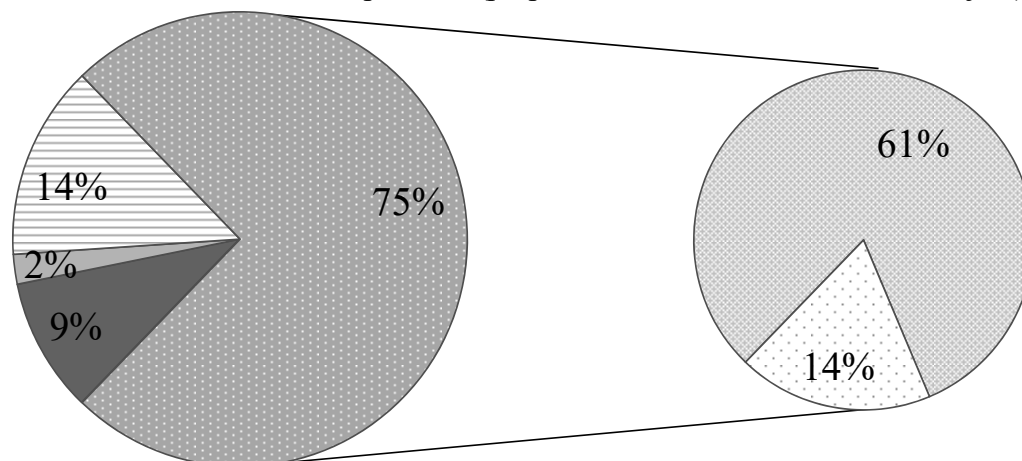
Tabela I NICE preporuke za lečenje osteoartritisa (linije lekova u okviru farmakološkog pristupa terapiji) (9)

Table I NICE recommendations for the management of osteoarthritis (first- and second-line therapy within pharmacological treatment option) (9)

1. linija lekova	<ul style="list-style-type: none">• Paracetamol• Preparati sa kapsaicinom za primenu na koži• NSAIL za primenu na koži/dermalna primena
2. linija lekova	<ul style="list-style-type: none">• NSAIL za oralnu primenu• Opioidni analgetici

Što se tiče registrovanih preparata NSAIL na domaćem tržištu, i dalje su u najvećoj meri zastupljeni preparati za oralnu primenu, od čega više od 50% čine preparati sa trenutnim oslobađanjem lekovite supstance, najviše tablete i kapsule, dok su preparati sa modifikovanim oslobađanjem za oralnu primenu i preparati za primenu na koži zastupljeni u manjoj meri (Slika 1). Ovakva situacija, u kojoj dominiraju konvencionalni farmaceutski oblici (neobložene i obložene tablete, tvrde i meke kapsule), kako kod nas, tako i u svetu, jasno upućuje na potrebu za razvojem novih farmaceutskih oblika sa NSAIL.

- farmaceutske oblike za parenteralnu primenu
- farmaceutske oblike za rektalnu primenu
- ▨ farmaceutske oblike za primenu na koži (dermalna primena)
- ▨ farmaceutske oblike za oralnu primenu (preparati sa trenutnim oslobađanjem)
- farmaceutske oblike za oralnu primenu (preparati sa modifikovanim oslobađanjem)



Slika 1. Zastupljenost različitih farmaceutskih oblika NSAIL na tržištu Srbije (10)
Figure 1. Proportion of different NSAID dosage forms on Serbian market (10)

Neki od pristupa primenjenih u cilju unapređenja efikasnosti i bezbednosti NSAIL za oralnu primenu podrazumevaju razvoj kombinovanih preparata NSAIL i supstanci sa gastroprotektivnim dejstvom, kao i primenu specifičnih farmaceutsko-tehnoloških postupaka kojima se obezbeđuje ispoljavanje željenog terapijskog dejstva uz primenu manje doze leka. Takođe, radi se na formulaciji novih terapijskih sistema za dermalnu/transdermalnu isporuku NSAIL, kao što su transdermalni flasteri, preparati sa transfersomima, čvrstim lipidnim i polimernim nanočesticama, liposomima, na bazi mikroemulzija i dr.

Kombinovani preparati NSAIL sa supstancama sa gastroprotektivnim dejstvom

Istovremena primena NSAIL i preparata lekovitih supstanci koje imaju gastroprotektivno dejstvo je jedan od pristupa kojim se ublažavaju neželjena dejstva hronične oralne primene NSAIL (5, 6). U cilju komfornijeg doziranja i povećanja komplijanse pacijenata, u novije vreme su formulisani kombinovani preparati koji sadrže NSAIL sa analozima prostaglandina, inhibitorima protonske pumpe i antagonistima H2 receptora (Tabela II).

Tabela II Kombinovani preparati NSAIL i supstanci sa gastroprotektivnim dejstvom

Table II Combination products of NSAIDs and gastroprotective agents

Naziv leka i proizvođač	Farmaceutski oblik	Aktivna supstanca (jačina)	Napomena
Arthrotec [®] , Pfizer Inc.	Gastrorezistentne tablete	Diklofenak-natrijum (50/100 mg); Mizoprostol (0,2 mg)	Tablete se ne smeju lomiti, niti žvakati
Vimovo [®] , Horizon Pharma plc	Gastrorezistentne tablete	Naproksen (375/500 mg); Esomeprazol-magnezijum (20 mg)	Tablete se ne smeju lomiti, niti žvakati
Axorid [®] , Meda Pharma GmbH & Co. KG	Tvrde kapsule sa produženim oslobađanjem lekovite supstance	Ketoprofen (100/150/200 mg); Omeprazol (20 mg)	Kapsule se gutaju cele sa punom čašom vode; pre primene ih ne treba otvarati, niti žvakati
Duexis [®] , Horizon Pharma plc	Obložene (film) tablete	Ibuprofen (800 mg); Famotidin (26,6 mg)	Tablete se ne smeju lomiti, niti žvakati

Primer kombinovanog preparata NSAIL i analoga prostaglandina su Arthrotec[®] tablete (11), koje je Američka uprava za hranu i lekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) 1997. godine prvi put registrovala za terapiju simptoma kod osteoartritisa. Jezgro tablete, koje sadrži diklofenak-natrijum, obloženo je gastrorezistentnim filmom, tako da se lekovita supstanca oslobađa u tankom crevu, dok spoljašnji sloj sadrži 200 µg mizoprostola, supstance sa gastroprotektivnim dejstvom. Kliničke studije su pokazale da ovaj preparat smanjuje rizik od oštećenja sluzokože i nastanka ulkusa na želucu u odnosu na primenu preparata koji sadrže samo diklofenak-natrijum. Međutim, primena mizoprostola u navedenoj dozi može da izazove grčeve i dijareju i to je ono što najviše ograničava primenu ovog preparata (12). Niže doze mizoprostola se bolje podnose, ali nisu efikasne u sprečavanju rizika od pojave

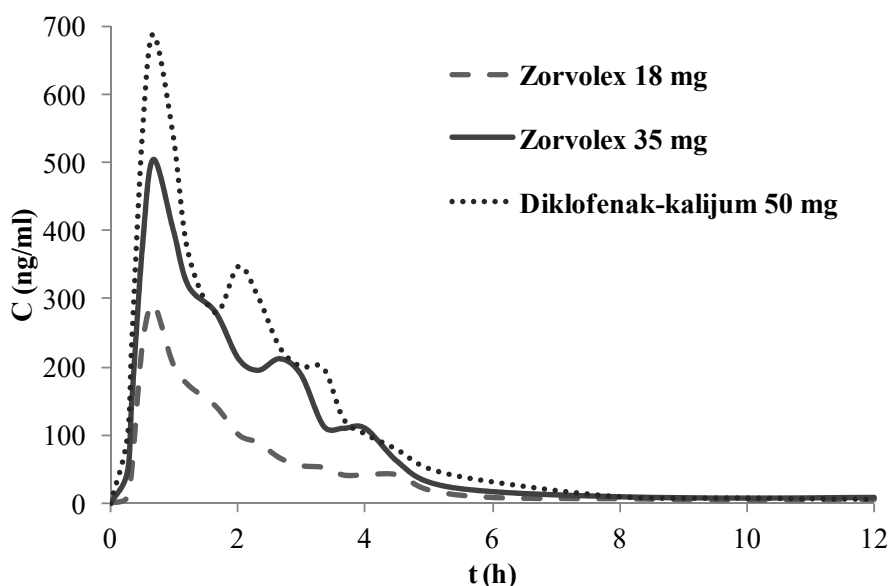
gastrointestinalnih neželjenih dejstava (13). Drugi sličan primer su Vimovo[®] tablete (14) koje su kratko vreme bile registrovane i na domaćem tržištu. U pitanju je kombinovani preparat naproksena i magnezijumove soli esomeprazola, inhibitora protonske pumpe. Nakon primene tablete, prvo se rastvara spoljašnji sloj koji sadrži esomeprazol-magnezijum, dok se naproksen iz unutrašnjeg sloja, obloženog gastrozistentnim filmom na bazi kopolimera metakrilne kiseline, oslobađa u tankom crevu. Još jedan preparat sa sličnom kombinacijom supstanci su Axorid[®] tvrde kapsule (15) koje sadrže mikrogranule sa produženim oslobađanjem ketoprofena i gastrozistentne granule omeprazola. Produženo oslobađanje ketoprofena postignuto je oblaganjem granula filmom na bazi kopolimera estara akrilne i metakrilne kiseline, dok je oslobađanje omeprazola kontrolisano acidorezistentnim filmom na bazi kopolimera metakrilne kiseline. Prema podacima iz kliničkih studija, primena Vimovo[®] i Axorid[®] preparata smanjuje rizik od nastanka ulkusa na želucu u odnosu na konvencionalne preparate NSAIL (16, 17). Međutim, kombinovanje NSAIL sa inhibitorima protonske pumpe ne smanjuje incidencu neželjenih dejstava tj. oštećenje sluzokože u donjim delovima gastrointestinalnog trakta (GIT) (18). Duexis[®] (19) je primer komercijalno dostupnog leka koji sadrži 800 mg ibuprofena u kombinaciji sa famotidinom, antagonistom H₂ receptora. U pitanju je tableta obložena kompresijom u čijem se jezgru nalazi famotidin, koji ispoljava gastroprotektivno dejstvo (20), dok se u spoljašnjem sloju nalazi ibuprofen. Tableta je obložena filmom na bazi makrogola, koji se u gastrointestinalnom traktu relativno brzo rastvara i omogućava oslobađanje aktivnih supstanci. Stoga je u nekim slučajevima, u zavisnosti od potreba pacijenta, lek potrebno uzeti više puta dnevno. Iako se primenom ovog preparata smanjuju neželjena dejstva u gornjim delovima GIT-a, visoka doza ibuprofena, ukoliko se lek uzima više puta dnevno, može da ispolji sistemska neželjena dejstva.

Tehnološki postupci koji obezbeđuju efikasnije rastvaranje lekovite supstance

Potpuno drugačiji pristup razvoju preparata za oralnu primenu sa NSAIL predstavlja primena specifičnih tehnoloških postupaka koji omogućavaju efikasnije rastvaranje i brzu apsorpciju lekovitih supstanci. Na ovaj način se zadovoljavajuća terapijska efikasnost može postići primenom nižih doza lekova u odnosu na konvencionalne preparate (5, 7).

SoluMatrix[®] tehnologija (21) podrazumeva mlevenje i mešanje čestica lekovite supstance sa odgovarajućim hidrofилnim polimerom kao nosačem, koji sprečava naknadnu aglomeraciju čestica. Dobijene čestice lekovite supstance submikronskih veličina (200-800 nm) imaju veliku površinu, usled čega se veoma brzo rastvaraju, što dalje dovodi do brze apsorpcije. Do sada su registrovana tri preparata na bazi ove tehnologije sa NSAIL: sa diklofenakom (22), indometacinom (23) i meloksikamom

(24), proizvođača Iroko Pharmaceuticals LLC (SAD), dok se preparat sa naproksenom nalazi u drugoj fazi kliničkih studija. Svi preparati su formulisani u obliku tvrdih kapsula. Na Slici 2 su prikazane koncentracije diklofenaka u plazmi nakon primene preparata na bazi SoluMatrix® tehnologije (sa 18 mg i 35 mg diklofenaka) i konvencionalnog preparata koji sadrži 50 mg diklofenak-kalijuma, koja pokazuje da se maksimalne koncentracije diklofenaka u plazmi postižu u isto vreme kao i nakon primene dobro rastvorljive kalijumove soli, što omogućava brzu apsorpciju i dalju distribuciju po tkivima. Postignute koncentracije leka u plazmi su dovoljne za ispoljavanje terapijskog dejstva, uz sistemsku raspoloživost koja je manja za 23% kod preparata sa 35 mg diklofenaka, odnosno, za čak 62% kod preparata sa 18 mg diklofenaka u odnosu na konvencionalni preparat koji sadrži 50 mg diklofenak-kalijuma, što znači da su i neželjena dejstva manje izražena (25). U Tabeli 3 su prikazane preporučene doze NSAIL u preparatima na bazi SoluMatrix® tehnologije, koje su po dejstvu ekvivalentne odgovarajućim dozama ovih supstanci primenjenih u obliku konvencionalnih preparata (5). Treba naglasiti da kapsule sa submikronskim česticama diklofenaka u dozi od 18 mg predstavljaju preparat sa najnižom dozom diklofenaka, trenutno dostupan na svetskom tržištu, koji se koristi u sistemske terapiji bola (7).



Slika 2. Koncentracije diklofenaka u plazmi nakon primene tvrde kapsule na bazi SoluMatrix® tehnologije (Zorvolex® 18 mg i 35 mg diklofenaka) i konvencionalne tablete koja sadrži 50 mg diklofenak-kalijuma, u stanju „na gladno” (25)

Figure 2. Diclofenac plasma concentrations following oral administration of SoluMatrix® hard capsule (Zorvolex® 18 mg and 35 mg) compared with 50 mg diclofenac potassium conventional tablet under fasting conditions (25)

Tabela III Ekvivalentne preporučene doze za konvencionalne preparate (sadrže čestice standardne veličine) i preparate na bazi SoluMatrix® tehnologije (preuzeto iz (5))

Table III Recommended dose equivalences for conventional products (with micrometer drug particle size) and SoluMatrix® NSAIDs products (taken from (5))

NSAIL	Čestice standardne veličine	Čestice submikronskih veličina (SoluMatrix®)
Diklofenak	50 mg	35 mg
	25 mg	18 mg
Indometacin	50 mg	40 mg
	25 mg	20 mg
Naproksen	500 mg	400 mg
	250 mg	200 mg

Još jedna od tehnologija koja obezbeđuje brzo rastvaranje i apsorpciju lekovite supstance je Surge Dose® terapijski sistem (26). Formulacije na bazi ovog sistema sadrže sredstva za podešavanje pH vrednosti (obično natrijum-hidrogenkarbonat i/ili organske kiseline, u zavisnosti od kiselih/baznih osobina lekovite supstance) i sredstva za raspadanje (superdezintegratore kao što su kroskarmeloza-natrijum i natrijum-skrobglikolat), čime se postiže veoma brzo rastvaranje lekovite supstance (>95% rastvorene supstance nakon 5 min *in vitro* ispitivanja). Usled brzog rastvaranja i apsorpcije, zadovoljavajuća terapijska efikasnost se može postići primenom nižih doza lekovitih supstanci, pa su i neželjena dejstva blaža. Osim toga, lekovita supstanca u rastvorenom obliku se brže prazni iz želuca i na taj način se smanjuje lokalna iritacija u želucu. Nekoliko preparata na bazi Surge Dose® tehnologije su uspešno prošli prve faze ispitivanja, uključujući i preparate NSAIL (diklofenak-kalijum, ibuprofen i naproksen) (26).

Savremeni pristupi formulaciji preparata NSAIL za primenu na koži

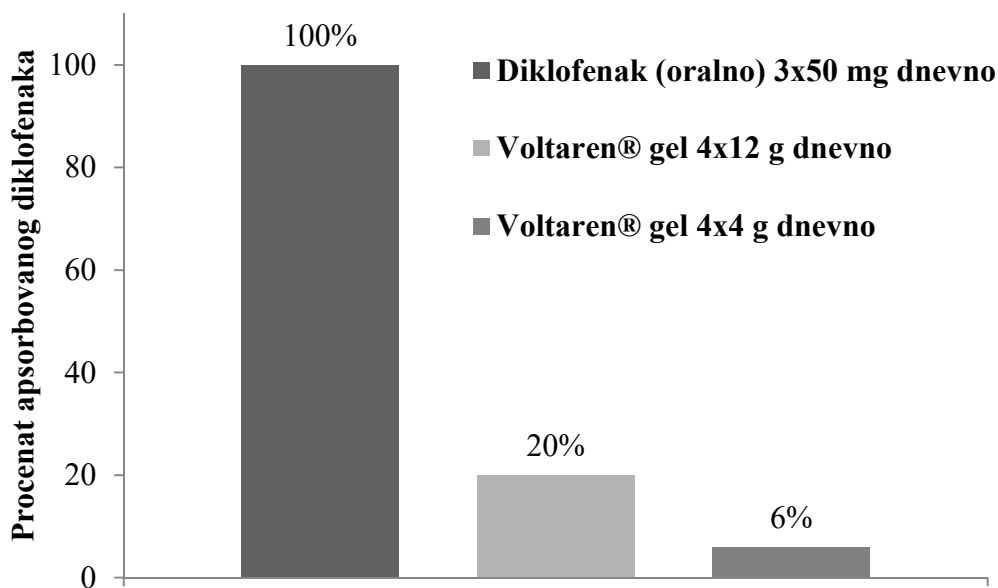
Veliku grupu preparata sa NSAIL predstavljaju preparati za primenu na koži (dermalna primena). Neki od njih su namenjeni isključivo za lokalnu terapiju i delovanje na mestu primene, kao što su rastvori, gelovi, kremovi i lekovite pene. Sa druge strane, transdermalni flasteri se primenjuju na koži, lekovita supstanca se isporučuje transdermalno, stiže u krvotok i ostvaruje sistemsko dejstvo. U Tabeli IV su prikazani registrovani lekovi sa NSAIL za primenu na koži registrovani u Srbiji. Studije su pokazale da preparati za primenu na koži mogu da budu podjednako efikasni u terapiji određenih bolesti (npr. osteoartritis šake i kolena) kao i oralno primenjeni lekovi (27-31). Pri tome je koncentracija lekovite supstance u sistemske cirkulaciji 5-15 puta

niža u odnosu na oralnu primenu istih lekova (Slika 3), pa su i neželjena dejstva znatno ublažena.

Tabela IV Registrovani lekovi NSAIL za primenu na koži na tržištu Srbije

Table IV Topical NSAIDs registered on Serbian market

Lekovita supstanca	Koncentracija	Farmaceutski oblik	Naziv leka i proizvođač
Ibuprofen	10%	Krem	Brufen [®] , Abbott Logistics B.V., Holandija
	10%	Krem	Ibuprofen, Union-Medic d.o.o., Srbija
	2,5 g/50 g	Gel	Ibalgin [®] gel, Zentiva K.S., Češka
Ibuprofen, levomentol	5% + 3%	Gel	Deep Relief, The Mentholatum Company Limited, Velika Britanija
Etofenammat	5%	Gel	Rheumon [®] , MEDA Manufacturing GmbH, Nemačka
Nimesulid	1%	Gel	Nimulid [®] Transgel, Panacea Biotec Ltd., Indija
Ketoprofen	2,5%	Gel	Fastum [®] gel, A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.R.L., Italija
	2,5%	Gel	Ketonal [®] , Salutas Pharma GmbH, Nemačka
	2,5%	Gel	Ketoprofen IIS, Sopharma PLC, Bugarska
Diklofenak	4%	Rastvor (sprej) za kožu	Diclofenac Duo 4% Spray Gel, Pharbil Waltrop GmbH, Nemačka
	1%	Gel	Diklofenak, Hemofarm a.d., Srbija
	1%	Gel	Diklofen [®] , Galenika a.d., Srbija
	10 mg/g	Gel	Naklofen [®] , KRKA Tovarna Zdravil d.d., Slovenija
	1%	Gel	Voltaren [®] Emulgel [®] 1%, Novartis Pharma Produktions GmbH, Nemačka
	2%	Gel	Voltaren [®] Emulgel [®] 2%, Novartis Consumer Health SA, Švajcarska



Slika 3. Procenat apsorbovanog diklofenaka iz preparata za oralnu i dermalnu primenu (32)

Figure 3. Percent diclofenac absorbed from oral and topical drug preparation (32)

Da bi preparati primenjeni na koži bili delotvorni potrebno je da dođe do oslobađanja lekovite supstance iz podloge i neophodno da se postignu dovoljne koncentracije lekovite supstance u regionalnom/im tkivu/ima, što znači da supstanca mora da prođe kroz površinske slojeve kože, uključujući pre svega *stratum corneum*, kao glavnu barijeru. Ova mogućnost u velikoj meri zavisi od fizičko-hemijskih osobina same lekovite supstance i to je jedno od osnovnih ograničenja vezanih za mogućnost formulisanja preparata NSAIL za primenu na koži. Molekul lekovite supstance mora da ima odgovarajuća lipofilno-hidrofilna svojstva i relativno malu molekulsku masu da može da penetrira kroz *stratum corneum*. Takođe, ukoliko je doza potrebna za postizanje terapijskih koncentracija na mestu delovanja suviše visoka, malo je verovatno da sa ovakvom supstancom može da se formuliše preparat za dermalnu primenu (29, 33, 34). Stepem percutane apsorpcije u velikoj meri zavisi i od vrste i količine pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav podloge/vehikuluma. Izvesne supstance (inhenseri ili „pojačivači” penetracije) imaju sposobnost da različitim mehanizmima pospeše penetraciju lekovite supstance kroz *stratum corneum*. U ove svrhe može da se koristi veći broj pomoćnih supstanci, kao što su neke masne kiseline i estri (oleinska, oleiloleat), alkoholi (etanol, propilenglikol), surfaktanti (fosfolipidi), ciklodekstrini, terpeni/etarska ulja ili njihovi sastojci (mentol, limonen, nerodilol), neki enzimi i

dimetilsulfoksid (DMSO), koji se danas ređe primenjuju (35, 36). Ono što je značajno napomenuti vezano za inhensere je da mnogi od njih mogu da izazovu lokalnu iritaciju, a u visokim koncentracijama mogu da budu toksični. Tipičan primer je DMSO koji, primenjen u visokim koncentracijama koje su potrebne za postizanje efekta, može da dovede do pojave eritema i oštećenja *stratum corneum*-a (35, 37).

U cilju povećanja efikasnosti preparata za primenu na koži mogu se primeniti i specifični farmaceutsko-tehnološki postupci. Karakterističan primer ovakvog pristupa je ketoprofen gel, u kome su kao nosači lekovite supstance primenjeni tzv. transfersomi (38). Transfersomi su lipidne vezikule, sastavljene od fosfolipida i surfaktanta, sa hidrofilnim jezgrom. Ove vezikule lako menjaju oblik i prečnik, zahvaljujući prisustvu molekula surfaktanata koji povećavaju elastičnost i hidrofilnost membrane, zbog čega se tvrdilo da prolaze kroz intercelularne prostore u *stratum corneum*-u, do dubljih slojeva kože koji su više hidratizirani, gde se usporeno oslobađa lekovita supstanca (39). Ovaj lek je kratko bio prisutan na tržištu (2007. godine je odobren u Švajcarskoj za tretman osteoartritisa), ali je proizvođač već naredne godine povukao proizvod, navodeći da efikasnost preparata u datoj jačini nije dovoljno potvrđena i da je potrebno sprovesti dodatne kliničke studije (40).

Dermalni flasteri i transdermalni flasteri imaju izvesne prednosti u odnosu na tečne i polučvrste preparate za kožu, jer se na ovaj način postiže preciznije doziranje, komformniji su za primenu, a preparat duže ostaje u kontaktu sa kožom, što omogućava manje učestalu aplikaciju (41). Pri tome treba naglasiti da, iako se obe vrste flastera primenjuju na koži, dermalni flasteri ispoljavaju lokalno dejstvo na mestu primene, dok kod transdermalnih flastera lekovita supstanca dospeva u krvotok i deluje sistemski. Međutim, ovi preparati, a naročito transdermalni flasteri, generalno su skuplji od rastvora za kožu, gelova i kremova. Za sada su razvijeni diklofenak-epolamin 1,3% transdermalni flaster i ketoprofen 2% transdermalni flaster (42, 43), pri čemu je poslednji dostupan samo u Japanu, dok se transdermalni flaster sa produženim oslobađanjem ibuprofena nalazi u fazi istraživanja (44).

Većina tzv. „naprednih” formulacija za primenu na koži sa NSAIL koje su na bazi mikroemulzija, nanočestica, mikrosfera, mikrosundera još uvek se nalazi u fazi istraživanja i razvoja, no ispitivanja na životinjama ukazuju na veću efikasnost ovih sistema u odnosu na konvencionalne farmaceutske oblike NSAIL (45-49). Kod mikroemulzija su dispergovane čestice nanovelicina i u njih je moguće inkorporirati veću količinu i lipofilnih i hidrofilnih lekovitih supstanci u odnosu na konvencionalne preparate. Nakon primene mikroemulzija menja se propustljivost *stratum corneum*-a i na taj način olakšava penetracija lekovitih supstanci. Najveći problem za primenu mikroemulzija je fiziološka prihvatljivost surfaktanata koje ovi preparati sadrže u visokim koncentracijama. Do sada su vršena ispitivanja mikroemulzija sa nekoliko NSAIL (npr. ibuprofen, ketoprofen, diklofenak, aceklofenak) (47). Od nosača tipa

nanočestica za NSAIL, do sada su ispitivane, na primer, čvrste lipidne nanočestice sa ibuprofenom, nanostrukturirani lipidni nosači sa flurbiprofenom, liposomi sa diklofenak-natrijumom, indometacinom i aceklofenakom itd. Pomenuti nosači tipa nanočestica se razlikuju po strukturi, obliku i veličini, međutim poseduju neke zajedničke prednosti, kao što su povećanje dermalne raspoloživosti lipofilnih lekovitih supstanci i mogućnost ciljane isporuke lekovite supstance na mesto delovanja (46). Mikrosfere na bazi polimera ili čvrste lipidne mikrosfere su se takođe pokazale kao pogodni nosači za NSAIL (npr. ketoprofen, ibuprofen, indometacin, diklofenak-dietilamin), zahvaljujući visokoj efikasnosti inkapsulacije lipofilnih lekovitih supstanci, kao i mogućnosti ciljane isporuke lekovite supstance i postizanja produženog delovanja (50). Nosači tipa mikrosundera predstavljaju posebnu vrstu umreženih, poroznih mikrosfera sposobnih da inkorporiraju veliku količinu lekovitih supstanci. Mikrosunderi ne prolaze kroz kožu, već se zadržavaju u njenim udubljenima i postupno otpuštaju lekovitu supstancu. Kada su u pitanju NSAIL, do sada su vršena ispitivanja mikrosundera sa diklofenak-dietilaminom i naproksenom (49, 51).

Prednosti i ograničenja savremenih farmaceutskih oblika NSAIL

Prilikom odabira adekvatne terapije koja uključuje primenu NSAIL, treba imati u vidu prednosti određenih farmaceutskih oblika ili preparata sa specifičnim tehnološkim rešenjima, kao i prepoznata ograničenja.

Preparati NSAIL za oralnu primenu pokazuju neke od prednosti, kao što su visoka efikasnost i sistemsko dejstvo, zbog čega su pogodni za terapiju bola, npr. u slučajevima osteoartritisa više zglobova. Dostupni su lekovi zasnovani na različitim farmaceutsko-tehnološkim rešenjima, a izbor zavisi od zdravstvenog stanja i potreba pacijenta. Osim toga, kod preparata za oralnu primenu je moguće modifikovati brzinu oslobađanja lekovite supstance, što omogućava jednostavnu primenu (npr. jednom dnevno). Međutim, kod preparata NSAIL koji ispoljavaju sistemsko delovanje, incidenca neželjenih dejstava je visoka, čak i u slučajevima primene pomenutih inovativnih formulacija. Takođe, neke lekovite supstance primenjene oralnim putem podležu metabolizmu prvog prolaza, čime se smanjuje efektivna koncentracija leka u plazmi (4, 6, 7, 52).

Kada su u pitanju preparati NSAIL za primenu na koži (dermalna primena), osnovna prednost njihove upotrebe je u tome što se na taj način postiže niža koncentracija lekovite supstance u sistemske cirkulaciji, pa su i neželjena dejstva manje izražena. Takođe, izbegavaju se interakcije između lekova, što je naročito značajno kod starijih pacijenata koji obično uzimaju više lekova. No, terapijsko dejstvo ovih lekova može da varira u zavisnosti od sastava formulacije, barijerne funkcije kože na mestu primene, količine primenjenog preparata i načina njegove primene, ali i površine kože na koju je preparat primenjen. Takođe, ovi farmaceutski oblici NSAIL nisu pogodni u

slučajevima zapaljenja više zglobova, a ne treba zanemariti ni moguća lokalna neželjena dejstva (7, 27-29, 33, 34).

Zaključak

Aktuelni podaci ukazuju na to da najveći udeo u potrošnji NSAIL čine preparati za oralnu primenu. Razlog ovakvog stanja su raširene navike pacijenata i visok stepen komplikacije, odnosno, pogodnost primene farmaceutskih oblika za oralnu primenu. Inovacije u oblasti razvoja ove vrste lekova rezultovale su pojavom tehnoloških rešenja koja nude efikasniju terapiju, uz smanjenje nekih neželjenih dejstava, najviše na nivou gornjih delova GIT-a. Primeri su kombinovani preparati NSAIL i supstanci sa gastroprotektivnim dejstvom ili formulacije NSAIL koje, zahvaljujući primeni posebnih tehnoloških postupaka, obezbeđuju veoma brzo rastvaranje i apsorpciju lekovite supstance. Međutim, njihova dostupnost i visoka cena ograničavaju širu primenu. Značajni pomaci su postignuti i na polju razvoja preparata NSAIL za primenu na koži. Ovakav trend je u skladu sa savremenim pristupima i preporukama u terapiji sa NSAIL. Formulirani su terapijski sistemi sa NSAIL za primenu na koži, od kojih su primenu u praksi našli transdermalni flasteri sa diklofenak-epolaminom i ketoprofenom. Pored ovoga, intenzivno se radi na razvoju formulacija sa mikroemulzijama, nanočesticama i mikrosferama kao nosačima NSAIL. Sa razvojem novih tehnologija očekuje se dalji napredak u razvoju preparata NSAIL.

Literatura

1. Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology*. 2005;13(4):343-70.
2. Simon LS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their risk: a story still in development. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S1.
3. Cazacu I, Mogosan C, Loghin F. Safety issues of current analgesics: an update. *Clujul Medical*. 2015;88(2):128-136.
4. Özgüney I. Conventional and Novel Pharmaceutical Dosage Forms on Prevention of Gastric Ulcers. In: Chai J, editor. *Peptic Ulcer Disease*. InTech; 2011. p. 323-50.
5. Atkinson TJ, Fudin J, Jahn HL, Kubotera N, Rennick AL, Rhorer M. What's new in NSAID pharmacotherapy: oral agents to injectables. *Pain Med*. 2013 Dec;14 Suppl 1:S11-7.
6. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S2.

7. Altman R, Bosch B, Brune K, Patrignani P, Young C. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*. 2015 May;75(8):859-77.
8. Ostojić P, Jović T, Karadžov A. Osteoarthritis (artroza) šaka, kolena (gonartroza) i kuka (koksartroza). U: Farmakoterapijski protokoli u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: RFZO; 2014. str.346-7.
9. Osteoarthritis: care and management. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]. 2014 Feb [updated 2015 Dec 15; cited 2016 Aug 20]. Available from: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/osteoarthritis>.
10. Nacionalni registar lekova – NRL2016. Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) [Internet]. 2016 [cited 2016 Aug 20]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/2016/07/NRL2016.pdf>.
11. ARTHROTEC Full Prescribing Information [Internet]. NY: G.D. Searle LLC Division of Pfizer Inc.; 2016 May [cited 2016 Aug 20]. Available from: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=526>.
12. Bocanegra TS, Weaver AL, Tindall EA, Sikes DH, Ball JA, Wallemark CB et al. Diclofenac/misoprostol compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, placebo controlled trial. Arthrotec Osteoarthritis Study Group. *J Rheumatol*. 1998 Aug;25(8):1602-11.
13. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD002296.
14. VIMOVO Full Prescribing Information [Internet]. Deerfield (IL): Horizon Pharma USA, Inc.; 2015 Jun [cited 2016 Aug 20]. Available from: http://www.vimovo.com/application/web/pdf/Medication_Guide.pdf.
15. AXORID modified-release capsules [Internet]. Bad Homburg (Germany): Meda Pharma GmbH & Co. KG; 2015 Dec [cited 2016 Aug 20]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/PIL.22657.latest.pdf>.
16. Goldstein JL, Hochberg MC, Fort JG, Zhang Y, Hwang C, Sostek M. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Aug;32(3):401-13.
17. Gigante A, Tagarro I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole. *Clin Drug Investig*. 2012 Apr 1;32(4):221-33.
18. Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 28;19(12):1861-76.
19. DUEXIS Highlights of Prescribing Information [Internet]. Lake Forest (IL): Horizon Pharma USA Inc.; 2016 May [cited 2016 Aug 20]. Available from: <https://www.duexis.com/web/pi/DUEXIS%20Prescribing%20Information.pdf>.

20. Bello AE. DUEXIS(®) (ibuprofen 800 mg, famotidine 26.6 mg): a new approach to gastroprotection for patients with chronic pain and inflammation who require treatment with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012 Oct;4(5):327-39.
21. SoluMatrix™ Technology [Internet]. Philadelphia (PA): iCeutica; 2016 [cited 2016 Aug 20]. Available from:<http://www.iceutica.com/solumatrix-technology/solumatrix-technology.php>.
22. ZORVOLEX Full Prescribing Information [Internet]. Philadelphia (PA): Iroko Pharmaceuticals, LLC; 2016 May [cited 2016 Aug 20]. Available from: https://www.iroko.com/wp-content/uploads/2016/05/Zorvolex_Approved_PI.pdf
23. TIVORBEX Full Prescribing Information [Internet]. Philadelphia (PA): Iroko Pharmaceuticals, LLC; 2016 May [cited 2016 Aug 20]. Available from: https://www.iroko.com/wp-content/uploads/2016/05/TIVORBEX_Full_PI.pdf.
24. VIVLODEX Full Prescribing Information [Internet]. Philadelphia (PA): Iroko Pharmaceuticals, LLC; 2015 Oct [cited 2016 Aug 20]. Available from: <https://www.iroko.com/wp-content/uploads/2015/10/vivlodex-prescribing-information.pdf>.
25. Desjardins PJ, Olugemo K, Solorio D, Young CL. Pharmacokinetic properties and tolerability of low-dose SoluMatrix diclofenac. *Clin Ther.* 2015 Feb 1;37(2):448-61.
26. SurgeDose® [Internet]. Brisbane (Australia): Imaginot Pty Ltd; 2016 [cited 2016 Aug 20]. Available from:<http://www.imaginot.com.au>.
27. Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. *Drugs.* 2000 Sep;60(3):555-74.
28. Haroutiunian S, Drennan DA, Lipman AG. Topical NSAID therapy for musculoskeletal pain. *Pain Med.* 2010 Apr;11(4):535-49.
29. Jorge LL, Feres CC, Teles VE. Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence. *Journal of Pain Research.* 2011;4:11-24.
30. Balmaceda CM. Clinical trial data in support of changing guidelines in osteoarthritis treatment. *J Pain Res.* 2014 Apr 12;7:211-8.
31. Efe T, Sagnak E, Roessler PP, Getgood A, Patzer T, Fuchs-Winkelmann S et al. Penetration of topical diclofenac sodium 4 % spray gel into the synovial tissue and synovial fluid of the knee: a randomised clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014 Feb;22(2):345-50.
32. Voltaren® Gel Highlights of Prescribing Information [Internet]. Parsippany (NJ): Novartis Consumer Health, Inc.; 2009 July [cited 2016 Aug 20]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022122s006lbl.pdf.
33. McPherson ML, Cimino NM. Topical NSAID formulations. *Pain Med.* 2013 Dec;14 Suppl 1:S35-9.
34. 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;45(4 Suppl):S18-21.
35. Williams AC, Barry BW. Penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012 Dec;64(Suppl):128-37.

36. Lopes LB, Garcia MT, Bentley MV. Chemical penetration enhancers. *Ther Deliv.* 2015;6(9):1053-61.
37. Pathan IB, Setty CM. Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems. *Trop J Pharm Res.* 2009 Apr;8(2):173-9.
38. Rother M, Seidel EJ, Clarkson PM, Mazgareanu S, Vierl U, Rother I. Efficacy of epicutaneous Diractin (ketoprofen in Transfersome gel) for the treatment of pain related to eccentric muscle contractions. *Drug Des Devel Ther.* 2009 Sep 21;3:143-9.
39. Jain S, Jain P, Umamaheshwari RB, Jain NK. Transfersomes-a novel vesicular carrier for enhanced transdermal delivery: development, characterization, and performance evaluation. *Drug Dev Ind Pharm.* 2003 Oct;29(9):1013-26.
40. Withdrawal assessment report for Diractin. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2008 Oct [cited 2016 Aug 20]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500065387.pdf.
41. Brown MB, Martin GP, Jones SA, Akomeah FK. Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. *Drug Deliv.* 2006 May-Jun;13(3):175-87.
42. FLECTOR-diclofenac epolamine patch Highlights of Prescribing Information [Internet]. New York (NY): Pfizer Inc.; 2016 May [cited 2016 Aug 20]. Available from: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=829>.
43. MOHRUS Patch [Internet]. Saga (Japan): Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.; 2016 [cited 2016 Aug 20]. Available from: http://www.hisamitsu.co.jp/english/products/mohrus_patch.html.
44. TEPI Patch Technology [Internet]. Coventry (UK): Medherant® (University of Warwick); 2016 [cited 2016 Aug 20]. Available from: <http://www.medherant.co.uk/drug-delivery-patches/tepi-patch-technology/ibuprofen-patch>.
45. Van den Hoven JM, Van Tomme SR, Metselaar JM, Nuijen B, Beijnen JH, Storm G. Liposomal drug formulations in the treatment of rheumatoid arthritis. *Mol Pharm.* 2011 Aug 1;8(4):1002-15.
46. Puglia C, Tirendi GG, Bonina F. Emerging role of colloidal drug delivery systems (CDDS) in NSAID topical administration. *Curr Med Chem.* 2013;20(14):1847-57.
47. Singh V, Sharma H, Veerma R, Javed A, Singh M. Topical non steroidal antiinflammatory drug (NSAIDs) microemulsions: Rationale, review and future prospective. *Asian J Pharm* 2013;7:1-7.
48. Nagai N, Yoshioka C, Ito Y. Topical therapies for rheumatoid arthritis by gel ointments containing indomethacin nanoparticles in adjuvant-induced arthritis rat. *J Oleo Sci.* 2015;64(3):337-46.
49. Osmani RAM, Aloorkar NH, Ingale DJ, Kulkarni PK, Hani U, Bhosale Rret al. Microsponges based novel drug delivery system for augmented arthritis therapy. *SPJ* 2015;23:562-72.
50. Kapoor B, Singh SK, Gulati M, Gupta R, Vaidya Y. Application of liposomes in treatment of rheumatoid arthritis: Quo vadis. *Sci World J.* 2014;2014;1-17.
51. Rajurkar VG, Tambe AB, Deshmukh VK. Topical anti-inflammatory gels of naproxen entrapped in Eudragit based microsphere delivery system. *J Adv Chem Eng.* 2015;5(2):1-6.
52. Davies NM. Sustained release and enteric coated NSAIDs: are they really GI safe? *J Pharm Pharm Sci.* 1999;2(1):5-14.

Novel delivery systems with nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Sandra Cvijić, Jelena Parojčić

University of Belgrade- Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

Chronic use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is associated with increased risk of serious gastrointestinal side effects. Therefore, recent trends in the development of NSAIDs aim to reduce the incidence of side effects, and improve patient compliance. One of the strategies to improve efficacy and safety of oral NSAIDs is the development of combination products that contain gastroprotective agents. Several products containing NSAID in combination with proton pump inhibitors (ketoprofen/omeprazole, naproxen/esomeprazole), H₂-receptor antagonists (ibuprofen/famotidine), and prostaglandin analogues (diclofenac/misoprostol) are currently available on the market. Another approach refer to the special formulation design to allow dose reduction while preserving drug therapeutic efficacy. An example is SoluMatrix[®] technology, a manufacturing process that produce submicron-sized drug particles with enhanced dissolution and absorption properties. Patented SoluMatrix[®] technology has been successfully employed to develop low-dose diclofenac, meloxicam, indomethacin and naproxen products. Topical NSAID formulations enable drug delivery to target tissues, while reducing systemic exposure and concomitant side effects associated with oral NSAIDs. Dermal/transdermal NSAID delivery systems are subject of intensive investigation. So far, several „advanced” drug delivery systems with diclofenac, ibuprofen and ketoprofen have been designed.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, submicron particles, combination products, novel dosage forms, oral administration, topical administration

Biljni lekoviti proizvodi za ublažavanje bola kao simptoma osteoartritisa

Zoran Maksimović*, Stevan Samardžić

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakognoziju,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

* e-adresa: zmaksim1@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Biljni lekoviti proizvodi koji se koriste peroralno za ublažavanje manjih bolova u zglobovima obuhvataju proizvode na bazi kore vrbe, *Salicis cortex*, korena đavolje kandže, *Harpagophyti radix*, lista i herbe koprive, *Urticae folium/herba*, cvasti i herbe medunike *Filipendulae ulmariae flos/herba*, lista jasena, *Fraxini folium* i lista crne ribizle, *Ribis nigri folium*. To su čajevi ili čvrsti i tečni dozirani farmaceutski oblici. Njihova primena zasnovana je na antiinflamatornom i/ili analgetskom delovanju. Od navedenih biljnih sirovina, jedino se kora vrbe, *Salicis cortex*, koristi za izradu biljnih lekova (čvrsti dozirani farmaceutski oblici na bazi suvog standardizovanog vodenoetanolnog ekstrakta za oralnu primenu). Za simptomatsko ublažavanje reumatskih tegoba, takođe zbog antiinflamatornog i analgetskog delovanja, koriste se i tradicionalni biljni lekovi na bazi cvasti arnike, *Arnicae flos*, koji su namenjeni za dermalnu primenu (tečni i polučvrsti dozirani farmaceutski oblici).

Zahvaljujući rubefacijentnom delovanju, za ublažavanje bolova koriste se biljni lekovi na bazi mekih ekstrakata ploda ljute paprike, *Capsici fructus*, (lekoviti flasteri i polučvrsti dozirani farmaceutski oblici za dermalnu primenu), kao i tradicionalni biljni lekovi na bazi lista i etarskog ulja ruzmarina, *Rosmarini folium/aetheroleum*, etarskog ulja kleke, *Juniperi aetheroleum*, i eukaliptusa, *Eucalypti aetheroleum* (dodaci vodi za kupanje i/ili tečni i polučvrsti dozirani farmaceutski oblici za dermalnu primenu).

Ključne reči: bol, osteoartritis, biljni lekoviti proizvodi.

Uvod

Osteoarthritis je oboljenje koje se karakteriše bolom, postepenim smanjenjem funkcije i degenerativnim promenama zglobova. Patološki proces, koji je u osnovi, vremenom vodi ka oštećenju i gubitku zglobne hrskavice, promenama na subhondralnoj kosti i pojavi koštanih izraštaja (osteofita). Najčešće su zahvaćeni koleno, kuk, cervikalna i lumbosakralna kičma, prvi metatarzofalangealni zglob i zglobovi šake. Prevalenca raste sa starošću populacije (1).

Ublažavanje bola smatra se jednim od najvažnijih zadataka farmakoterapije osteoartritisa (1). Pacijentima su za postizanje ovog cilja, pored konvencionalnih lekova, na raspolaganju i biljni lekoviti proizvodi (BLP). Nastojanje da se utvrde mehanizmi delovanja i opravdanost primene BLP rezultiralo je intenzivnom istraživačkom aktivnošću u prethodnom periodu. Eksperimentalno je pokazano da različiti biljni ekstrakti i odgovarajući izolovani sastojci mogu da spreče delovanje medijatora (npr. TNF- α , IL-1 β , IL-6, PGE₂) zaslužnih za nastanak bola u osteoartritisu (2). Dodatno, efekti jednog broja BLP testirani su na humanim dobrovoljcima.

Saznanja dobijena pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima pružaju osnovu da se efekti BLP procene, razumeju, te da se shodno tome definišu uloga i dometi fitoterapije u lečenju. Cilj ovog rada je da se predstave mogućnosti i ograničenja primene BLP u terapiji bola kao simptoma osteoartritisa.

Biljni lekoviti proizvodi za internu primenu

a) Biljni lekovi

Kora vrbe (*Salicis cortex*) poznata je u etnomedicini evropskih naroda kao sirovina za izradu biljnih lekovitih proizvoda čija je namena ublažavanje reumatskih tegoba (3,4). Biljnu drogu čini osušena kora mladih izdanaka ili isečene cele mlade grančice različitih vrsta roda *Salix*, uključujući vrste *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill. i *S. fragilis* L. (Salicaceae). Prema zahtevu Evropske farmakopeje, kora vrbe treba da sadrži najmanje 1,5% ukupnih derivata salicilalkohola, računato kao salicin (5). Danas se, na osnovu klinički potvrđene efikasnosti, biljni lekovi na bazi standardizovanog suvog vodenootanolnog ekstrakta kore vrbe (8-14:1; 70% etanol; 15% ukupnog salicina) u dnevnoj dozi od 1572 mg mogu preporučiti u kratkotrajnom tretmanu bola lokalizovanog u donjem delu leđa. Dodatno, dugogodišnja upotreba i iskustvo su pokazali da infuz i dozirani farmaceutski oblici (na bazi suvih vodenih ekstrakata, tečnog vodenootanolnog ekstrakta, tinkture ili sprašene droge) ispoljavaju blag analgetički efekat kod manjih bolova u zglobovima (4). Aktivni principi (salicin i derivati salicilalkohola), nakon metaboličke transformacije tokom koje se formira salicilna kiselina, deluju antiinflamatorno zahvaljujući inhibiciji ciklooksigenaze i smanjenoj produkciji prostaglandina (6). Međutim, ukupnom farmakološkom efektu

mogu doprineti i druge grupe sastojaka (npr. flavonoidi) (3,7). Terapijsku primenu BLP na bazi kore vrbe prate značajna ograničenja. Upotreba biljnog leka je kontraindikovana kod osoba preosetljivih na sastojke biljne droge, salicilate ili NSAIL. Astma, aktivni peptički ulkus, treći trimestar trudnoće i deficijencija enzima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze, takođe su stanja u kojima se ovaj proizvod ne sme koristiti. Upotreba kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina (moguć Reye-ov sindrom), kao i kod pacijenata sa teškim oboljenjima jetre i bubrega, gastričnim i/ili duodenalnim ulkusom, kao i poremećajima koagulacije, moguća je samo uz savet i pod nadzorom lekara. Takođe, primena proizvoda na bazi kore vrbe se ne preporučuje tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, kao ni tokom dojenja (salicilati prolaze kroz placentalnu barijeru, a mogu da se nađu i u majčinom mleku). Dužina primene je ograničena na 4 sedmice. Neželjeni efekti ispoljavaju se pretežno kao alergijske reakcije (raš, pruritus, urtikarija, astma, egzantem) i gastrointestinalne tegobe (mučnina, povraćanje, abdominalni bol, dijareja, dispepsija, gorušica) nepoznate učestalosti (4).

b) Tradicionalni biljni lekovi

BLP na bazi korena đavolje kandže (*Harpagophyti radix*; *Harpagophytum procumbens* DC., *H. zeyheri* Decne., Pedaliaceae) tradicionalno se koriste za ublažavanje manjih bolova u zglobovima (3,8). Drogu predstavlja osušen krtolasto zadebljao koren sa sadržajem od najmanje 1,2% harpagozida (5). Sečen ili sprasjen koren, tečni, meki ili suvi, vodeni ili vodenoetanolni ekstrakti, koriste se za izradu čaja (infuza) ili doziranih farmaceutskih oblika namenjenih za oralnu primenu (8). Harpagozid i harpagid, gorki iridoidni heterozidi, smatraju se nosiocima farmakološke aktivnosti (3). Sposobnost ekstrakata korena đavolje kandže da u ćelijskim kulturama redukuju produkciju proinflamatornih citokina (TNF- α , IL-6, IL-1 β), PGE₂ i metaloproteinaza, ukazuje na mogući mehanizam dejstva (9). Primena proizvoda na bazi đavolje kandže kontraindikovana je kod preosetljivosti na sastojke droge, kao i kod pacijenata sa gastričnim ili duodenalnim ulkusom. Primena se ne preporučuje kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, trudnica i dojilja. Oprez je neophodan i tokom primene kod pacijenata sa holecistijazom. Neželjeni efekti se mogu ispoljiti u gastrointestinalnom traktu (dijareja, mučnina, povraćanje, abdominalni bol), na nivou centralnog nervnog sistema (glavobolja, vrtoglavica) ili u vidu alergijskih reakcija na koži (8).

Pored pomenutih, i mnoge druge biljne droge predstavljaju sirovinu za izradu tradicionalnih biljnih lekova koji se koriste za umanjenje bola uzrokovanog reumatskim oboljenjima. U njih npr. spadaju: cvast/herba medunike (*Filipendulae ulmariae flos/herba*), list/herba koprive (*Urticae folium/herba*), list jasena (*Fraxini folium*), list crne ribizle (*Ribis nigri folium*) i kora mačje kandže (*Uncariae cortex*) (10,11).

c) Drugi biljni lekoviti proizvodi

Tamjan (*Olibanum*) je oleogumirezina vrsta roda *Boswellia*. Oficinalan je indijski tamjan (*Olibanum indicum*; *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr., Burseraceae). U njegovoj smoli se nalaze triterpenske (bosvelinske) kiseline: β -bosvelinska kiselina (BA), 11-keto- β -bosvelinska kiselina (KBA) i 3-O-acetil-11-keto- β -bosvelinska kiselina (AKBA) (12). Tokom dosadašnjih kliničkih ispitivanja biljnih proizvoda čija je namena ublažavanje simptoma osteoartritisa, značajan potencijal ispoljio je ekstrakt indijskog tamjana, standardizovan tako da sadrži 30% AKBA (zaštićeni naziv 5-Loxin[®]). U dnevnoj dozi od 100 mg, 5-Loxin[®] blago smanjuje bol i poboljšava funkciju obolelih zglobova nakon tri meseca tretmana, međutim, neophodna su dalja ispitivanja da bi klinički značaj bio adekvatno procenjen (13). Objašnjenje uočenog efekta bi se moglo zasnivati na poznatoj sposobnosti pentacikličnih triterpenskih bosvelinskih kiselina da inhibiraju mikrozomalnu prostaglandin E sintazu-1 i produkciju TNF- α (14). Proizvode na bazi indijskog tamjana, u cilju optimalne apsorpcije, treba koristiti uz obrok. U slučaju predoziranja (dugotrajna primena, do 10 g suvog ekstrakta dnevno) zabeležena je pojava neutropenije (12).

Dokazi kliničke efikasnosti u ublažavanju simptoma osteoartritisa dobijeni su i za proizvode na bazi ploda divlje ruže (*Rosae caninae pseudo-fructus cum fructibus*; *Rosa canina* L., Rosaceae) (12,13). Sprašen šipurak, standardizovan na 1,5 mg galaktolipida, verovatno može da smanji bol. Ipak, pre nego što se proizvod preporuči pacijentima neophodno je da se obezbedi dovoljno dokaza sprovođenjem novih adekvatno dizajniranih kliničkih studija (13). Antiinflamatorna svojstva pripisuju se delovanju galaktolipida, triterpenskih i masnih kiselina (3). Eksperimentalno je pokazano da sprašen plod i galaktolipidi izolovani iz ploda smanjuju produkciju citokina (TNF- α , IL-1 β , IL-6) i PGE₂ u makrofagima, dok u hondrocitima suprimiraju ekspresiju gena matriksnih metaloproteinaza i agrekanaza (15).

Proizvodi koji predstavljaju kombinaciju nesaponifikovanih supstanci masnog ulja avokada (*Persea gratissima* C. F. Gaertn., Lauraceae) i soje (*Glycine max* (L.) Merr., Fabaceae), u masenom odnosu 1:2 (Piascledine[®]), na tržištu Srbije imaju status konvencionalnog leka (16). Piascledine[®] je registrovan kao lek u Srbiji od 2004. godine i svrstan u farmakoterapijsku grupu „Ostali nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski lekovi”. U dnevnoj dozi od 300 mg, primenjuje se u simptomatskoj, sporodelujućoj terapiji osteoartritisa kuka i kolena (16). Glavni sastojci Piascledine[®]-a su fitosteroli (β -sitosterol, kampesterol i stigmasterol), liposulubilni vitamini, triterpenski alkoholi i furanske masne kiseline. Aktivni principi još uvek nisu sa sigurnošću utvrđeni. Eksperimentalno je pokazano da Piascledine[®] ispoljava hondroprotektivno, anaboličko i antikataboličko dejstvo, a pozitivni efekti u ublažavanju simptoma mogu biti i posledica inhibicije efekata IL-1 β , IL-6, TNF- α i PGE₂ u hondrocitima i/ili makrofagima (17). Primena ovog proizvoda može biti praćena neželjenim dejstvima kao što su

regurgitacija lipida, reakcije preosetljivosti, hepatobilijarni i gastrointestinalni poremećaji (16).

Biljni lekoviti proizvodi za eksternu primenu

Bol koji se javlja kao posledica patoloških promena u zglobovima zahvaćenim osteoartritisom može se tretirati i BLP za eksternu primenu.

a) Biljni lekoviti proizvodi sa rubefacijentnim delovanjem

Biljni lekovi na bazi ploda ljute paprike (*Capsici fructus*, *Capsicum annum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser, *Capsicum frutescens* L., Solanaceae) obuhvataju:

- (a) lekovite flastere (sadržaj ukupnih kapsaicinoida 4,8 mg ili 11 mg) i
- (b) polučvrste dozirane oblike (sadržaj ukupnih kapsaicinoida 40-53 mg na 100 g proizvoda), na bazi mekih vodenootanolnih (4-7:1, etanol 80%; 1,5-2,5:1, etanol 96%) ili izopropilalkoholnih ekstrakata (11-30:1) ploda ljute paprike.

Ovi proizvodi, nakon dermalne aplikacije, ostvaruju klinički značajno smanjenje mišićnog bola (18). U osnovi farmakološkog efekta je desenzitizacija bolnih puteva koja se javlja kao posledica smanjenja nivoa supstance P u perifernim neuronima (3). Lekovite flastere treba držati na koži 4-12 h, nakon čega je potrebno napraviti pauzu od najmanje 12 sati. Polučvrsti proizvodi nanose se 2-4 puta na dan. Kontinuirana primena limitirana je na period od najviše 3 nedelje, nakon kog treba da usledi pauza od najmanje 2 nedelje. Ne sme se primenjivati na ostećenu kožu, rane, površinu zahvaćenu ekcemom, kao i u slučaju poznate preosetljivosti. Takođe, proizvode na bazi ekstrakata ploda paprike ne bi trebalo nanositi na sluzokožu ili u blizini očiju. Istovremena primena na kožu sa drugim proizvodima (npr. NSAIL i rubefacijensima) se ne preporučuje, jer može doći do povećane perfuzije kapsaicinoida i javljanja crvenila na koži. Neželjene reakcije se mogu ispoljiti kao eritem (očekivana reakcija) koji se brzo povlači, ili kao hipersenzitivnost (urtikarija, plikovi, vezikule) (18).

Značajan broj BLP može ublažiti tegobe prouzrokovane osteoartritisom zahvaljujući rubefacijentnom delovanju. Na ovaj način deluju npr. tradicionalni biljni lekovi na bazi etarskog ulja kleke (*Juniperi aetheroleum*), ruzmarina (*Rosmarini aetheroleum*), američkog zimzelena (*Gaultheriae aetheroleum*), američke breze (*Betulae lentae aetheroleum*), pitome nane (*Menthae piperitae aetheroleum*), eukaliptusa (*Eucalypti aetheroleum*) ili lista ruzmarina (*Rosmarini folium*) (3,10,19).

b) Biljni lekoviti proizvodi sa antiinflamatornim delovanjem

Klinička ispitivanja dermalno primenjenih BLP u tretmanu simptoma osteoartritisa ukazuju na terapijski potencijal proizvoda na bazi cvasti arnike (*Arnicae flos*; *Arnica montana* L., Asteraceae) i korena gaveza (*Symphyti radix*; *Symphytum officinale* L., Boraginaceae) (20).

Pokazano je da nakon tri nedelje primene (3 puta dnevno) gel koji sadrži 50% tinkture cvasti arnike (1:20, etanol 50%) smanjuje bol i poboljšava funkciju zglobova ruke u istoj meri kao ibuprofen gel (5%), uz sličnu učestalost neželjenih dejstava (20). Može se pretpostaviti da su klinički efekti posledica prisustva seskviterpenskih laktona, s obzirom da je utvrđena njihova sposobnost da prodiru kroz kožu, suprimiraju efekte proinflatarnog transkripcionog faktora NF- κ B i redukuju produkciju prostaglandina (3,19). Preparati cvasti arnike takođe smanjuju ekspresiju matriksnih metaloproteinaza u hondrocitima (3). Polučvrsti i tečni dozirani oblici na bazi tinktura ili tečnog ekstrakta (1:20, etanol 50%) nalaze primenu u tradicionalnoj medicini za ublažavanje mišićnog bola. Poznata preosetljivost na arniku ili druge biljne vrste porodice Asteraceae predstavljaju kontraindikaciju za primenu. Proizvode na bazi arnike ne treba aplikovati na rane. Mogući su neželjeni efekti alergijske prirode (21).

Gel koji sadrži 35% m/m tečnog ekstrakta korena gaveza (1:2, etanol 60%) nakon tri nedelje primene (3 puta dnevno) smanjuje bol u kolenu uzrokovan osteoartritisom (20). S obzirom da koren gaveza sadrži potencijalno hepatotoksične i kancerogene pirolizidinske alkaloidne, zahteva se da bude utvrđen sadržaj ovih sastojaka. Dnevno aplikovana količina proizvoda mora biti ograničena tako da sadrži manje od 0,35 μ g pirolizidinskih alkaloida (22). Primenjuje se samo na neoštećenu kožu (12).

Zaključak

Pored konvencionalnih lekova, biljni lekoviti proizvodi se takođe koriste za ublažavanje bola u osteoartritisu. Njihova bezbednost i efikasnost najčešće se očekuju na osnovu iskustava stečenih dugogodišnjom primenom u tradicionalnoj medicini i rezultata pretkliničkih istraživanja. Klinički potvrđene efekte i status biljnih lekova, prema do sada objavljenim monografijama Evropske agencije za lekove, imaju proizvodi na bazi ploda ljute paprike (*Capsici fructus*) i kore vrbe (*Salicis cortex*). Svi ostali BLP imaju status tradicionalnih biljnih lekova. Nizak nivo prijavljenih neželjenih efekata sugerise da bi BLP mogli da budu korisna dopuna savremenoj farmakoterapiji osteoartritisa.

Literatura

1. Ugrešić N, Marinko M. Reumatske bolesti. U: Ugrešić N, Stepanović-Petrović R, Savić M, urednici. Farmakoterapija za farmaceute, 2. izdanje. Beograd: Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2014. p. 529-54.
2. Lee AS, Ellman MB, Yan D, Kroin JS, Cole BJ, van Wijnen AJ *et al.* A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. *Gene* 2013;527:440-7.
3. Heinrich M, Barnes J, Gibbons S, Williamson EM. *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012. p. 277-83.
4. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/295338/2007. Final: Community herbal monograph on *Salix, cortex*. London: 14 January 2009.
5. European Pharmacopoeia seventh edition. Strasbourg: Council of Europe; 2011.
6. Awang DV. *Tyler's herbs of choice: the therapeutic use of phytomedicinals*. 3rd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2009. 169 p.
7. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/295337/2007. Assessment report on *Salicis cortex* (willow bark) and herbal preparation(s) thereof with well-established use and traditional use. London: 26 September 2009.
8. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/627057/2015. Final: Community herbal monograph on *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne, *radix*. London: 12 July 2016.
9. Mncwangi N, Chen W, Vermaak I, Viljoen AM, Gericke N. Devil's claw - A review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of *Harpagophytum procumbens*. *J Ethnopharmacol* 2012;143:755-71.
10. European Medicines Agency (EMA). Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d (pristup: 10.1.2017.)
11. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva: WHO; 2007.
12. ESCOP Monographs. 2nd ed. Supplement 2009. Exeter: The European Scientific Cooperative on Phytotherapy; Stuttgart: Georg Thieme Verlag; New York: Thieme New York; 2009.
13. Cameron M, Chrubasik S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
14. Abdel-Tawab M, Werz O, Schubert-Zsilavec M. *Boswellia serrata*: An overall assessment of *in vitro*, preclinical, pharmacokinetic and clinical data. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:349-69.
15. Schwager J, Hoeller U, Wolfram S, Richard N. Rose hip and its constituent galactolipids confer cartilage protection by modulating cytokine, and chemokine expression. *BMC Complement Altern Med* 2011;11:1-14.
16. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS). <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-00265-15-001.pdf> (pristup: 6.5.2016.)
17. Christiansen BA, Bhatti S, Goudarzi R, Emami S. Management of osteoarthritis with Avocado/Soybean unsaponifiables. *Cartilage* 2015;6:30-44.

18. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/674139/2013. Final: European Union herbal monograph on *Capsicum annuum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser and small fruited varieties of *Capsicum frutescens* L., fructus. London: 5 May 2015.
19. ESCOP Monographs. 2nd ed. Exeter: The European Scientific Cooperative on Phytotherapy; Stuttgart: Georg Thieme Verlag; New York: Thieme New York; 2003.
20. Cameron M, Chrubasik S. Topical herbal therapies for treating osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013.
21. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/198793/2012. Final: Community herbal monograph on *Arnica montana* L., flos. London: 6 May 2014.
22. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/572846/2009. Final: European Union herbal monograph on *Symphytum officinale* L., radix. London: 5 May 2015.

Herbal medicinal products in the treatment of pain as a symptom of osteoarthritis

Zoran Maksimović*, Stevan Samardžić

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

* email address: zmaksim1@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Herbal medicinal products which are used perorally in the treatment of minor articular pain include those obtained from willow bark, *Salicis cortex*, devil's claw root, *Harpagophyti radix*, nettle leaf and herb, *Urticae folium/herba*, meadowsweet flower and herb, *Filipendulae ulmariae flos/herba*, ash leaf, *Fraxini folium*, and blackcurrant leaf, *Ribis nigri folium*. They can be in the form of a herbal tea or solid and liquid dosage forms. Anti-inflammatory and/or analgetic action form/s basis for their therapeutic usage. Among mentioned herbal drugs, only willow bark, *Salicis cortex*, is employed for producing herbal medicinal products with well-established use (dry standardised hydroethanolic extract in the solid dosage form intended for oral application). Furthermore, traditional herbal medicines prepared from arnica flower, *Arnicae flos*, which are intended for dermal application (liquid and semi-solid dosage forms) are used for symptomatic relief of rheumatic complaints, also because of their anti-inflammatory and analgetic effects.

Owing to rubefacient activity, herbal medicinal products with well-established use based on the soft extracts of capsicum, *Capsici frustus*, (medicated plasters and semi-solid dosage forms for cutaneous use), as well as traditional herbal medicines based on rosemary leaf and oil, *Rosmarini folium/aetheroleum*, juniper oil, *Juniperi aetheroleum*, and eucalyptus oil, *Eucalypti aetheroleum* (bath additives and/or liquid and semi-solid dosage forms for dermal application), are used to decrease pain.

Keywords: pain, osteoarthritis, herbal medicinal products.

Ishrana i suplementacija u prevenciji osteoartritisa

Bojana Vidović*, Brižita Đorđević

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za bromatologiju,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju: e-mail: bojana@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Optimalna ishrana u cilju održavanja idealne telesne mase uz odgovarajuću fizičku aktivnost ima značajnu ulogu u prevenciji degenerativnih oboljenja zglobova. Klinička ispitivanja su pokazala da gubitak povećane telesne mase smanjuje simptome i poboljšava kvalitet života pacijenata sa osteoartritisom (OA). Takođe, sve je veće interesovanje o uticaju pojedinih nutrijenata, posebno polinezasićenih masnih kiselina i vitamina D, kao i brojnih nenutritivnih biološki aktivnih sastojaka, na strukturna i funkcionalna oštećenja zglobova, kao i kontrolu bola kod OA. Najčešći sastojci dijetetskih suplemenata sa potencijalnim hondroprotektivnim delovanjem su: glukozamin, hondroitin-sulfat, S-adenozilmetonin, metilsulfonilmetan i dr, pojedinačno ili u kombinaciji. Međutim, ograničeni broj adekvatno dizajniranih randomizovanih kontrolisanih ispitivanja potvrdio je njihove simptomatske i strukturno modifikujuće efekte.

Ključne reči: omega-3 masne kiseline, vitamin D, glukozamin, hondroitin

Uvod

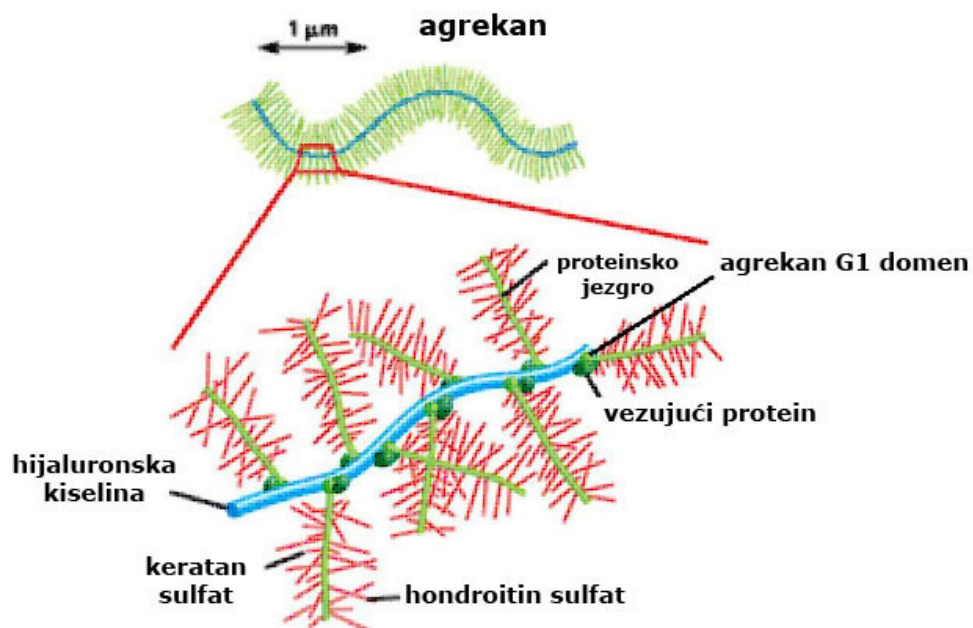
Osteoarthritis (OA) je degenerativno oboljenje zglobova koje se karakteriše degradacijom zglobne hrskavice, omekšavanjem subhondralne kosti i formiranjem osteofita (1). Pored zdravstvenog značaja, smanjenje funkcionalne sposobnosti osoba sa OA koje dovodi do različitog stepena onesposobljenosti, predstavlja i značajan ekonomski problem (2). Zbog toga, sve veći broj istraživanja je usmeren na mogućnosti rane dijagnostike i prevencije OA.

Gojaznost je važan faktor rizika za sve vrste OA, a posebno za OA kolena i kuka. Pored mehaničkog opterećenja zglobova, gojaznost je povezana sa sistemskim metaboličkim poremećajima, kao i hroničnom inflamacijom niskog stepena, koji povećavaju rizik od nastanka bolesti (3). Preporuka za smanjenje prekomerne telesne mase i njeno održavanje, čini osnovu nefarmakološke terapije OA (4,5). Gubitak više od 10% prekomerne telesne mase povezan je sa značajnim smanjenjem bola, ukočenosti i poboljšanjem funkcije kolena (6).

Pored značaja ishrane u cilju postizanja i održavanja optimalne telesne mase, postoji sve veće interesovanje za potencijalno protektivno delovanje sastojaka hrane na zglobove (7). Naime, epidemiološka istraživanja su suboptimalni unos pojedinih nutrijenata povezale sa rizikom za nastanak i razvoj OA (8). Posebno značajan nutritivni aspekt predstavlja racionalna i bezbedna primena sve većeg broja dijetetskih suplemenata u primarnoj i sekundarnoj prevenciji OA (9).

Osobine zglobne hrskavice

Osnovne uloge zglobne hrskavice u sprečavanju trenja i smanjenju opterećenja na zglobove, omogućene su zahvaljujući njenoj specifičnoj strukturi. Hrkavicu čine: ekstracelularni matriks (ECM) i visoko specijalizovane ćelije-hondrociti, metaboličke aktivne ćelije koje su odgovorne za izgradnju i obnavljanje ECM. Glavne komponente ECM su: voda, kolagen, proteoglikani i nekolagenski proteini. Kolagen čini 60% čvrstog dela hrskavice. Glavna komponenta je kolagen tipa II (90-95%) koji formira fibrile isprepletane sa agregatima proteoglikana. Sastavljen je od tri polipeptidna lanca međusobno povezana kovalentnim vezama, i zbog ove trostruke heliks građe ima ulogu smicanja i zatezanja, što doprinosi stabilizaciji ECM. Proteoglikani su makromolekulska jedinjenja koja se sastoje iz proteinskog jezgra različite molekulske mase i različitog broja lanaca glukozaminoglikana: hondroitin-sulfata i keratin-sulfata. Proteoglikani sadrže sulfatne i karboksilne grupe duž svojih lanaca. Negativni naboj bočnih lanaca privlači molekule vode formirajući visokohidrirani gel koji obezbeđuje elastičnost hrskavice. Proteoglikani sa hijaluronskom kiselinom su udruženi u kompleksnije strukture-agrekane (Slika 1). Agrekani zajedno sa kolagenom, čine čvstu poroznu ojačanu strukturu ECM (10).



Slika 1. Osnovne strukturne komponente zglobne hrskavice (10)

Figure 1. The structural components of articular cartilage (10)

Hrskavica nema krvnih, limfnih sudova i nerava. Ishrana hrskavice se vrši difuzijom hranjivih sastojaka (glukoza, derivati šećera, aminokiseline, vitamini i dr. kofaktori) iz sinovijalne tečnosti i subhondralne kosti.

Patofiziologija nastanka i razvoja osteoartritisa (OA) uključuje kompleksnu interakciju pro- i antiinflamatornih medijatora, koji dovode do poremećaja dinamičke ravnoteže između anaboličkih i kataboličkih procesa hrskavice. Proinflamatorni citokini (TNF- α i IL-1 β) indukuju aktivnost proteolitičkih enzima metaloproteinaza, inhibiraju sintezu proteoglikana i kolagenskih vlakana. Prema rezultatima *in vitro* istraživanja, kao i studija u eksperimentalnim modelima OA, povećana produkcija proinflamatornih citokina, mitohondrijalna disfunkcija i oksidativni stres, imaju značajnu ulogu u patofiziologiji OA (10-12).

Značaj pojedinih nutrijenata za održavanje strukture i funkcije zglobne hrskavice

Makronutrijenti

Polinezasićene masne kiseline (PMK) i njihovi dugolančani derivati su deo strukturnih lipida, prvenstveno fosfolipida ćelijskih i subćelijskih membrana, gde svojim fizičkim karakteristikama utiču na osobine fluidnosti i propustljivosti membrana. Pored strukturne uloge, PMK i njihovi dugolančani derivati se kao odgovor na različite signale, mogu oslobađati iz ćelijskih membrana i metabolički biotransformisati u ciklooksigenaznom i 5-lipooksigenaznom putu do eikozanoida koji imaju direktno regulatorno-modulatorno dejstvo. Eikozapentaenska kiselina (EPA) iz n-3 serije je u kompeticiji sa arahidonskom kiselinom (AA) n-6 serije, tako da povećan unos **n-3 PMK** može smanjiti produkciju proinflamatornih eikozanoida iz AA (13).

Prema rezultatima longitudinalne prospektivne Multicenter Osteoarthritis Study (MOST) studije, nizak nivo ukupnih n-3 PMK kao i dokozaheksaenske kiseline (DHA), je u inverznoj korelaciji sa stepenom oštećenja hrskavice kolena. Takođe, utvrđena je direktna povezanost između endogenih nivoa AA i sinovitisa (14). Predloženi mehanizmi kojima n-3 masne kiseline blagotvorno deluju na zglobove, vezuju se za regulaciju ekspresije gena uključenih u inflamatorne reakcije, smanjenu produkciju proinflamatornih eikozanoida i citokina koji stimulišu oslobađanje kolagenaza, matriks metaloproteinaza i dr. medijatora (12, 14). EPA i DHA su supstrati za sintezu lipidnih medijatora, kao što su resolvini, neuroprotektini i maresini koji imaju antiinflamatorno i analgetsko delovanje. Dodatni aspekt suplementacije ribljim uljem i n-3 PMK je redukcija simptoma depresije i anksioznosti, koje mogu uticati na funkcionalnu sposobnost obolelih od OA (15). Preporučene suplementirane doze ribljeg ulja za koje se pretpostavlja da mogu ispoljiti hondro- i sinovioprotektivno delovanje iznose 2-4 g EPA i DHA/dan (15). Međutim, rezultati nedavno sprovedene randomizovane, dvostruko slepe studije koja je obuhvatila 202 bolesnika sa OA kolena, nisu pokazali prednost primene visokih (4,5 g EPA i DHA) u odnosu na niske doze (0,45 g EPA i DHA) ribljeg ulja tokom 24 meseca. Iako je nakon 18 meseci zabeleženo poboljšanje WOMAC indeksa (**Western Ontario McMaster Osteo-Arthritis Index**) u obe interventne grupe, neočekivano bolji efekti su utvrđeni kod grupe koja je primala nižu dozu ribljeg ulja. U obe interventne grupe, nisu utvrđeni klinički značajni efekti u pogledu usporavanja degenerativnih promena zglobova (16).

Osim n-3 PMK, postoje podaci i o pozitivnom delovanju pojedinih PMK n-6 serije kao što je **γ -linolenska kiselina (GLA)** koja je zastupljena u većim količinama u semenu boraga, crne ribizle i noćurka. Pod dejstvom elongaze iz GLA nastaje dihomom- γ -linolenska kiselina (DGLA), koja je prekursor bioaktivnih eikozanoida, od kojih je

najznačajniji prostaglandin E1 (PGE₁) sa antiinflamatornim delovanjem. Iako pripada PMK n-6 serije, zbog svoje specifične hemijske strukture, GLA u organizmu se ne konvertuje do inflamatornih leukotrijena. Umesto toga, konvertuje se do 15-hidroksi-DGLA, koja inhibicijom aktivnosti 5-lipooksigenaze suprimira sintezu leukotrijena, medijatora zapaljenske reakcije. Takođe, postoje podaci da GLA i DGLA moduliraju imunski odgovor nezavisno od produkcije eikozanoida, direktnom stimulacijom aktivnosti T limfocita. Preporučene doze iznose 450-2000 mg GLA/dan (15).

Kolagen tip II predstavlja glavnu komponentu ECM i veći broj istraživanja je obuhvatio ispitivanje efekata suplementacije hidrolizatima kolagena u OA (17). Najzastupljenije aminokiseline kolagena su glicin i prolin. Pored toga što predstavljaju dodatni izvor ovih aminokiselina, istraživanja na miševima sa radioaktivno obeleženim kolagenim peptidima, pokazala su da se nakon intestinalne apsorpcije, mali peptidi poreklom iz hidrolizata kolagena akumuliraju u hrskavici i kostima i pretpostavlja se da deluju stimulatивно na sintezu kolagena od strane hondrocita (18). Iako su rezultati kliničkih studija kada su u pitanju pozitivni efekti suplementacije hidrolizatima kolagena kod OA nekonzistentni, zapaženo je da suplementacija sa 8 g hidrolizata kolagena dnevno dovodi do povećanja glicina i prolina u plazmi, dok se u cilju poboljšanja simptoma OA preporučuju dnevne doze od 12 g hidrolizata kolagena (17).

Mikronutrijenti

Vitamini i minerali, kao deo endogenog antioksidativnog zaštitnog sistema zglobova, kao i esencijalni kofaktori u metaboličkim procesima hondrocita, su od značaja za održavanje integriteta ECM. Prema rezultatima *in vitro* istraživanja, povećana produkcija reaktivnih kiseoničnih i/ili azotnih vrsta doprinosi smanjenoj sintezi kolagena (19). Analiza parametara oksidativnog statusa pokazala je značajno veći stepen lipidne peroksidacije i smanjenu enzimsku i neenzimsku antioksidativnu zaštitu kod pacijenata sa OA u odnosu na kontrolnu grupu (20-22). Takođe, utvrđeno je smanjenje aktivnosti enzima koji učestvuje u sintezi kolagena sa povećanjem nivoa oksidativnog stresa (20).

Vitamin C doprinosi zaštiti ćelija od oksidativnog oštećenja. Pored toga što ima sposobnost da direktno neutrališe reaktivne kiseonične vrste, vitamin C regeneriše vitamin E i glutation, čime produžava njihovo delovanje. Takođe, vitamin C učestvuje kao koenzim u reakcijama prolina i lizina hidrosilacije i unakrsnog povezivanja kolagenih fibrila u ECM. U Framingamskoj studiji, utvrđeno je da se rizik od degenerativnih promena zglobova i intenzitet bola u kolenu, smanjuje sa povećanjem dijetarnog unosa vitamina C (≥ 75 mg/dan) (23). Međutim, prema rezultatima longitudinalne Clearwater Osteoarthritis Study (COS) nije pokazan protektivni efekat upotrebe suplemenata vitamina C na progresiju OA kolena, iako je nakon

multivarijantne statističke analize, pokazano da je njihova upotreba povezana sa manjom incidencijom OA kolena (24). Iako su klinička istraživanja ograničena, *in vitro* rezultati sugeriraju da vitamin C stimuliše metabolizam hondrocita, sintezu kolagena i proteoglikana, dok je hondroprotektivno delovanje pokazano u nekim animalnim modelima OA (25).

U Framingamskoj studiji utvrđena je slaba inverzna korelacija između unosa **vitamina E** i progresije OA kolena (23). Pretpostavljeni mehanizmi protektivnog delovanja vitamina E na zglobove obuhvataju: održavanje normalne funkcije mišića, regulaciju metabolizma nukleinskih kiselina, stabilizaciju mastocita, kao i zaštitu subhondralnih krvnih sudova od oksidativnog oštećenja (26).

Vitamin D ima višestruke uloge u funkcionisanju mišićno-skeletnog sistema, naročito u homeostazi kalcijuma i normalnoj strukturi kostiju. S obzirom da se receptori za vitamin D nalaze na hondrocitima i sinoviocitima, pretpostavljena je njegova uloga u održavanju strukture i funkcije zglobova (27). Rezultati nekih epidemioloških studija ukazuju da je nizak dijetarni unos vitamina D i nizak nivo 25(OH)D₃ u serumu povezan sa ubrzanom progresijom OA kolena (28-30). Rezultati kliničkih studija ukazuju da su niske serumske koncentracije 25(OH)D₃ povezane sa strukturnim promenama OA, ali ne i sa simptomima OA (31). Međutim, Laslett i sar. (2014) su pokazali da umereni deficit vitamina D predstavlja prediktivni faktor za pojavu i intenzitet bola kod OA kolena i kuka, nezavisno od strukturnih promena, i sugerisali su značaj suplementacije vitaminom D (32). Međutim, rezultati dvostruko slepo, placebo kontrolisanih kliničkih istraživanja ne podržavaju suplementaciju vitaminom D kod pacijenata sa OA (33, 34).

Vitamin K je kofaktor γ -glutamil karboksilaze, enzima koji je neophodan za karboksilaciju osteokalcina i drugih proteina koji učestvuju u mineralizaciji kostiju i hrskavice (35). Iako se dijetarni unos i status vitamina K uobičajeno ne povezuje sa OA, postoje podaci koji ukazuju da nizak nivo vitamina K može biti predisponirajući faktor za radiografski uočene promene zglobova šake i kolena (36, 37). U japanskoj populaciji, nizak dijetarni unos vitamina K je bio identifikovan kao jedini dijetarni faktor povezan sa povećanom prevalencijom radiografskog OA kolena i suženjem zglobnog prostora (38). Polimorfizam gena za vitamin K-zavisne proteine ECM je povezan sa OA šake (39), dok je visok nivo nekarboksilovanog osteokalcina povezan sa sinovitisom kolena (40).

U randomizovanom, dvostruko slepom kontrolisanom pilot istraživanju u kome je korišćeno 3000 mg/ dnevno **nikotinamida** tokom 12 nedelja, došlo je do poboljšanja pokretljivosti zglobova i smanjenja potrebe za nesteroidnim antiinflamatornim lekovima kod pacijenata sa OA (41).

Minerali (selen, cink i bakar) su esencijalni kofaktori za aktivnost antioksidativnih enzima. Rezultati istraživanja Vieira i sar. su pokazali smanjenu infiltraciju neutrofila i produkciju proinflamatornih citokina, TNF- α i IL-1 β , kao odgovor na suplementaciju selenom obogaćenim kvascem u animalnom modelu artritisa, podržavajući dalje istraživanje uloge ovog mikronutrijenta u razvoju OA (42). Selen i mangan su kofaktori enzima uključenih u biosintezu glukozaminoglikana i proteoglikana, dok su mangan i bakar neophodni u reakcijama unakrsnog povezivanja kolagena i elastina u hrskavici i kostima. U dvostruko-slepo, placebo kontrolisanom istraživanju sprovedenom od strane Hill i Bird, suplementacija kombinacijom antioksidanasa, seleno i vitamina A,C i E, nakon 3 i 6 meseci, pokazala je trend smanjenja bola i ukočenosti kod pacijenata sa OA u odnosu na placebo grupu (43).

Bor ima potencijalni značaj u OA, s obzirom na njegovu ulogu u strukturnom i funkcionalnom integritetu subhondralne kosti. Prema rezultatima epidemioloških istraživanja, prosečan dijetarni unos bora od 3-10 mg/dan povezan je sa incidencom artritisa do 10%, dok je za područja sa procenjenim dijetarnim unosom bora oko 1 mg/dan incidenca značajno veća i iznosi 20-70%. Takođe, pokazano je da suplementacija borom u količini od 6 mg/dan tokom 8 nedelja smanjuje simptome i poboljšava funkciju zglobova (44). Prednost dijetarnog bora u odnosu na supleme, ogleda se u činjenici da je u namirnicama (voće, povrće, koštunjavo voće), bor kompleksno vezan sa ugljenim hidratima (fruktoza, sorbitol, manitol) koji imaju bolju biološku raspoloživost u odnosu na druge hemijske oblike bora (45).

Dijetetski suplementi sa potencijalnim hondroprotektivnim delovanjem

Iako ne postoje jasni dokazi o njihovoj efikasnosti i zvanične preporuke o upotrebi, na tržištu postoji veliki broj dijetetskih suplemenata koji su namenjeni zaštiti zglobova (46). U najznačajnije tzv. hondroprotektore, jedinjenja koja mogu da uspore oštećenje i/ili regenerišu hrskavicu, ubrajaju se glukozamin i hondroitin-sulfat, koji se primenjuju pojedinačno ili u kombinaciji, često uz dodatak i drugih biološki aktivnih sastojaka.

Iako za ova jedinjenja postoje određeni dokazi o efikasnosti, protektivni mehanizmi delovanja, kao i njihov klinički značaj još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni. U Tabeli 1. dat je pregled najčešćih nutritivnih i nenutritivnih aktivnih sastojaka dijetetskih suplemenata, kao i njihovi pretpostavljeni mehanizmi delovanja na zglobove (25).

Tabela I Pretpostavljeni mehanizmi protektivnog delovanja najčešće korišćenih dijetetskih suplemenata za zaštitu zglobova (25)

Table I Potential role of nutraceuticals in joint health (25)

	Antiinflamatorni citokini	Antiinflamatorni eikozanoidi	Antioksidativno delovanje	Anaboličko delovanje	Antikataboličko delovanje	Strukturni supstrat
PMK: EPA/DHA i GLA	++	++++			+++	++
GAG (glukozamin, hondroitin, hijaluronska kis.)	+		+	++	+++	+++
SAM				++	+	+
MSM						++
Kolageni peptidi				+	+++	++
Vitamini (C, E, D ₃ , K ₂)			+++	++	+	+
Minerali (Se, Mn, B, Zn)				+++	+	++

*- relativni doprinos pretpostavljenog mehanizma delovanja ukupnom protektivnom delovanju aktivnog sastojka; PMK (polinezasićene masne kiseline); EPA (eikozapentaenska kiselina); DHA (dokozaheksaenska kiselina); GLA (γ -linolenska kiselina); GAG (glukozaminoglikani); SAM (S-adenozilmetionin); MSM (metilsulfonilmetan); Se (selen); Mn (mangan); B (bor); Zn (cink)

Glukozamin

Glukozamin (2-amino-2-deoksi- β -D-glukopiranoza) je endogeni aminomonosaharid koji se biosintetiše iz glukoze. U suplementima je uglavnom zastupljen kao glukozamin-sulfat, glukozamin-hidrohlorid ili N-acetil glukozamin. Najčešće se dobija iz hitina koji se nalazi u ljušturi morskih školjki i rakova. Nakon oralne primene, apsorpcija glukozamina je oko 90%, međutim nakon prvog prolaska kroz jetru, bioraspoloživost iznosi oko 20%. Putem sistemske cirkulacije, glukozamin dospeva u sinovijalnu tečnost. Studije sa obeleženim glukozaminom su pokazale da zglobna hrskavica akumulira glukozamin (47). Potencijalni značaj suplementacije ogleda se u činjenici da glukozamin predstavlja strukturnu komponentu

glukozaminoglikana (GAG) i ujedno limitirajući faktor za njihovu endogenu sintezu. Prema *in vitro* istraživanjima, glukozamin ubrzava sintezu proteoglikana i ima antikataboličke efekte (48). Takođe, glukozamin ima i antiinflamatorno delovanje. Maksimalno preporučena dnevna doza glukozamina je 1500 mg, u jednoj ili više pojedinačnih doza, a smatra se da protektivno delovanje ispoljava i u manjim dozama. Korisni efekti upotrebe uočavaju se pri produženoj primeni (2-8 nedelja) i izraženiji su ukoliko se glukozamin kombinuje sa hondroitin-sulfatom. Izuzev prolaznih, uglavnom blagih intestinalnih tegoba, nakon primene glukozamina nisu zabeležena ozbiljnija neželjena dejstva (25).

Hondroitin-sulfat

Hondroitin-sulfat je heterogeni polisaharid koji se sastoji iz D-glukuronske kiseline i N-acetil-D-galaktozamina, koji sadrže određeni broj sulfatnih grupa koje su kovalentno vezane za ostatak molekule. Hondroitin-sulfat je prirodno prisutan u ECM vezivnih tkiva, kostiju, hrskavice, kože, ligamenata i tetiva. Komercijalni hondroitin-sulfat se izoluje iz hrskavice različitih životinjskih vrsta (goveđa, svinjska, pileća, ajkule) i zatim prečišćava. Tokom procesa ekstrakcije dolazi do smanjenja relativne molekulske mase od 50-100 kDa na oko 10-40 kDa (49). Razlike u naelektrisanju i molekulskoj masi, koje su karakteristike životinjske vrste i/ili tkiva, utiču na hemijske osobine i biološku aktivnost hondroitin-sulfata (50). Tokom digestije i apsorpcije, dolazi do delimične razgradnje, što dovodi do pojave metabolita različite molekulske mase u plazmi. Bioraspoloživost hondroitin-sulfata iznosi oko 10-20%. Kao i glukozamin, hondroitin-sulfat ima više pretpostavljenih mehanizama delovanja: stimuliše metaboličku aktivnost hondrocita i sintezu komponenata ECM, održava anaboličko/kataboličku ravnotežu, smanjuje produkciju inflamatornih citokina i dr. Hondroitin-sulfat se najčešće primenjuje u dozi od 1200 mg/dan, često u kombinaciji sa glukozaminom (25).

U multicentričnoj, dvostruko slepoj, placebo i celekoksib kontrolisanoj Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT) studiji kojom su obuhvaćena ukupno 1583 pacijenta sa simptomatskim OA kolena, ispitivani su efekti primene: glukozamina (1500 mg/dan), hondroitin-sulfata (1200 mg/dan), kombinacije glukozamin + hondroitin sulfat (1500 mg + 1200 mg/dan), 200 mg celekoksiba ili placebo tokom 24 nedelje. Inicijalni rezultati su pokazali da glukozamin i hondroitin-sulfat pojedinačno ili u kombinaciji nisu efikasniji od placebo efekta. Međutim, detaljnijom statističkom analizom utvrđeno je da kombinacija glukozamina i hondroitin-sulfata može biti delotvorna u podgrupi pacijenata sa umerenim do jako izraženim bolom u kolenu (51). Prema rezultatima Kohranove analize randomizovanih kliničkih studija, kratkotrajna primena hondroitin-sulfata (< 6 meseci), pojedinačno ili u kombinaciji sa glukozaminom, bezbedna je i ima blagi do umereno izraženi efekat na

simptome bola i suženje zglobnog prostora kod OA kolena. Međutim, neophodan je veći broj kvalitetno dizajniranih kliničkih ispitivanja kako bi se utvrdio klinički značaj suplementacije hondroitin-sulfatom (52). U pogledu strukturno-modifikujućih efekata, nedavna studija Pelletier i sar., pokazala je da je primena hondroitin-sulfata (1200 mg/dan) tokom 24 meseca, efikasnija u odnosu na celokoksib u pogledu usporavanja gubitka artikularne hrskavice kolena, praćeno kvantitativnom magnetnom rezonancom (qMRI) (53).

Metilsulfonilmetan

Metilsulfonilmetan (MSM) je oksidativni produkt dimetil sulfoksida. U malim količinama se nalazi u voću i povrću i nepasterizovanom mleku. Blagotvorni efekti MSM na zglobove, zasnivaju se na pretpostavci da ovo organsko jedinjenje predstavlja izvor sumpora, koji je neophodan u biosintezi strukturnih komponenata hrskavice, kao i aminokiselina sa sumporom, koje su veoma zastupljene u proteinima mišićnog tkiva. Randomizovana, dvostruko slepo placebo kontrolisana studija pokazala je da MSM u dnevnoj dozi od 6 g tokom 12 nedelja, smanjuje bol i poboljšava funkciju kolena (54). Međutim, meta-analizom kliničkih studija nije potvrđena efikasnost primene MSM na simptome OA kolena (55).

Hijaluronska kiselina

Hijaluronska kiselina je dugolančani polisaharid velike molekulske mase, koji se sastoji iz ponavljajućih jedinica D-glukuronske kiseline i N-acetilglukozamina, koju sintetišu sinoviociti i hondrociti. Zahvaljujući visokom kapacitetu vezivanja vode, doprinosi viskoelastičnim svojstvima sinovijalne tečnosti. Oblažujući nocireceptore u sinovijalnoj membrani, smanjuje bolnu reakciju zgloba. Pored toga, poseduje i određene biohemijske i ćelijsko regulatorne uloge u zglobovima. Pored injekcija za intraartikularnu primenu, hijaluronska kiselina, najčešće u obliku natrijum-hijaluronata, sastojak je dijetetskih suplemenata. U studijama na animalnim modelima, pokazano je da bioraspoloživost hijaluronske kiseline posle oralne primene iznosi oko 5% (56). Uobičajene oralne suplementirane doze iznose 50-100 mg (25).

S-adenozil-L-metionin

S-adenozil-L-metionin (SAM) je jedinjenje koje se endogeno sintetiše u organizmu iz aminokiseline metionina i predstavlja donor metil grupe u biološkim reakcijama metilacije. Kao prekursor u sintezi glutationa, SAM doprinosi antioksidativnoj zaštiti zglobova. Prema rezultatima *in vitro* studija, SAM stimuliše proliferaciju hondrocita i sintezu proteoglikana. Takođe, pretpostavlja se da inhibira

enzime koji dovode do degradacije ECM zglobne hrskavice. Koristi se u dozama 800-1600 mg dnevno, podeljeno u više pojedinačnih doza (25).

Zaključak

Rezultati epidemioloških istraživanja i veliki broj *in vitro*, kao i studija na eksperimentalnim životinjama ukazuju na mogućnost protektivnog delovanja određenih izolovanih nutrijenata ili nenutritivnih bioloških aktivnih sastojaka na zglobove. Iako su rezultati nekih kliničkih studija afirmativni i pokazuju simptomatsku i strukturno-modifikujuću efikasnost, naročito glukozamina i hondroitin-sulfata, neophodan je veći broj kvalitetno dizajniranih randomizovanih kliničkih istraživanja kako bi se primena dijetetskih suplemenata kod pacijenata sa OA smatrala opravdanom. Takođe, uzimajući u obzir višestruke mehanizme zaštitnog delovanja na zglobove, neophodan je i veći broj istraživanja potencijalnih sinergističkih efekata i kliničkog značaja suplementacije kombinacijama različitih hondroprotektivnih sastojaka.

Literatura:

1. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19: 1270–85.
2. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1323e30
3. Thijssen E, van Caam A, van der Kraan PM. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54: 588–600.
4. NICE. Osteoarthritis: care and management in adults. Clinical guideline CG177 Methods, evidence and recommendations. 2014.
5. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1125–35.
6. Riddle DL, Stratford PW. Body weight changes and corresponding changes in pain and function in persons with symptomatic knee osteoarthritis: a cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013, 65:15-22.

7. Musumeci G, Aiello FC, Szychlinska MA, Di Rosa M, Castrogiovanni P, Mobasher A. Osteoarthritis in the XXIst century: risk factors and behaviours that influence disease onset and progression. *Int J Mol Sci.* 2015; 16;16(3):6093-112.
8. Green JA, Hirst-Jones KL, Davidson RK, Jupp O, Bao Y, et al. The potential for dietary factors to prevent or treat osteoarthritis. *Proc Nutr Soc.* 2014: 1–11.
9. Henrotin Y, Lambert C, Couchourel D, Ripoll C, Chiotelli E. Nutraceuticals: do they represent a new era in the management of osteoarthritis? A narrative review from the lessons taken with five products. *Osteoarthr Cartil.* 2011;19(1):1-21.
10. Fox AJS, Bedi A, Rodeo SA. The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. *Sports Health.* 2009; 1 (6): 461-8.
11. Loeser RF, Collins JA, Dickman BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(7):412-20.
12. Goggs R, Vaughan-Thomas A, Clegg PD, Carter SD, Innes JF, Mobasher A et al. Nutraceutical therapies for degenerative joint diseases: a critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2005; 45(3):145-64.
13. Masuko K, Murata M, Suematsu N, Okamoto K, Yudoh K, Nakamura H, et al. A metabolic aspect of osteoarthritis: lipid as a possible contributor to the pathogenesis of cartilage degradation. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27(2):347e53.
14. Baker KR, Matthan NR, Lichtenstein AH, Niu J, Guermazi A, Roemer F, et al. Association of plasma n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids with synovitis in the knee: the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012, 20: 382-7.
15. Lopez HL. Nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part I: focus on fatty acids and macronutrients. *PM R.* 2012; 4(5 Suppl):S145-54.
16. Hill CL et al. Fish oil in knee osteoarthritis: A randomised clinical trial of low dose versus high dose. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75:23
17. Porfirio E, Fanaro GB. Collagen supplementation as a complementary therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: a systematic review. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2016; 19(1):153-64.
18. Bello AE, Oesser S. Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(11):2221-32.
19. Yudoh K, Nguyen VT, Nakamura H, Hongo-Masuko K, Kato T, Nishioka K. Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis: Oxidative stress induces chondrocyte telomere instability and downregulation of chondrocyte function. *Arthritis Res Ther.* 2005;7: R380-R391.
20. Altindag O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoglanoglu M. Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2007; 27:339-44.
21. Kotani K, Sakane N, Kamimoto M, Taniguchi N. Levels of reactive oxygen metabolites in patients with knee osteoarthritis. *Australas J Ageing.* 2011; 30:231-33.

22. Surapaneni KM, Venkataramana G. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with osteoarthritis. *Indian J Med Sci.* 2007; 61:9-14.
23. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum.* 1996; 39:648-56.
24. Peregoy J, Wilder FV. The effects of vitamin C supplementation on incident and progressive knee osteoarthritis: a longitudinal study. *Public Health Nutr.* 2011;14(4):709-15.
25. Lopez HL. Nutritional Interventions to Prevent and Treat Osteoarthritis. Part II: Focus on Micronutrients and Supportive Nutraceuticals. *PM R* 2012;4:S155-S168.
26. Li XI, Dong Z, Zhang F, Dong J, Zhang Y. Vitamin E slows down the progression of osteoarthritis. *Exp Ther Med.* 2016;12(1):18-22.
27. Tetlow LC, Woolley DE. Expression of vitamin D receptors and matrixmetalloproteinases in osteoarthritic cartilage and human articular chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage.* 2001;9:423-31.
28. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP, Buurman CJ, Hofman A, Verhaar JA et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: the Rotterdam Study. *J Clin Rheumatol.* 2009; 15 (5): 230–7.
29. Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K. Association between serum vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. *Int Orthop.* 2011;35(11):1627e31.
30. Lane NE, Gore LR, Cummings SR, Hochberg MC, Scott JC, Williams EN, et al. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis e a longitudinal study. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(5):854e60.
31. Cao Y, Winzenberg T, Nguo K, Lin J, Jones G, Ding C. Association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52(7):1323-34.
32. Laslett LL, Quinn S, Burgess JR, Parameswaran V, Winzenberg TM, Jones G et al. Moderate vitamin D deficiency is associated with changes in knee and hip pain in older adults: a 5-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(4):697-703.
33. 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; 24(11):1858-66.
34. 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.* 2016; 315(10):1005-13.
35. Newman B, Gigout LI, Sudre L, Grant ME, Wallis GA. Coordinated expression of matrix Gla protein is required during endochondralossification for chondrocyte survival. *J Cell Biol.* 2001;154:659-66.
36. Misra D, Booth SL, Tolstykh I, Felson DT, Nevitt MC, Lewis CE, et al. Vitamin K deficiency is associated with incident knee osteoarthritis. *Am J Med.* 2013, 126 (3) : 243-8.

37. Neogi T, Booth SL, Zhang YQ, Jacques PF, Terkeltaub R, Aliabadi P, et al. Low vitamin K status is associated with osteoarthritis in the hand and knee. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(4):1255-61.
38. Oka H, Akune T, Muraki S, et al. Association of low dietary vitamin K intake with radiographic knee osteoarthritis in the Japanese elderly population: Dietary survey in a population-based cohort of the ROAD study. *J Orthop Sci.* 2009;14:687-92.
39. Misra D, Booth SL, Crosier MD, Ordovas JM, Felson DT, Neogi T. Matrix Gla protein polymorphism, but not concentrations, is associated with radiographic hand osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2011; 38(9):1960-5.
40. Naito K, Watari T, Obayashi O, Katsube S, Nagaoka I, Kaneko K. Relationship between serum undercarboxylated osteocalcin and hyaluronan levels in patients with bilateral knee osteoarthritis. *Int J Mol Med.* 2012; 29(5):756-60.
41. Jonas WB, Rapoza CP, Blair WF. The effect of niacinamide on osteoarthritis: A pilot study. *Inflamm Res.* 1996; 45:330-4.
42. Vieira AT, Silveira KD, Arruda MC, et al. Treatment with Selemax®, a selenium-enriched yeast, ameliorates experimental arthritis in rats and mice. *Br J Nutr.* 2012;25:1-10.
43. Hill J, Bird HA. Failure of selenium-ACE to improve osteoarthritis. *Br J Rheumatol.* 1990; 29:211-3.
44. Newnham RE. Essentiality of boron for healthy bones and joints. *Environ Health Perspect.* 1994; 102(Suppl 7):83-5.
45. Miljkovic D, Scorei RI, Cimpoiașu VM, Scorei ID. Calcium fructoborate: plant-based dietary boron for human nutrition. *J Diet Suppl.* 2009; 6(3):211-26.
46. Registar dijetetskih proizvoda [Internet]. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2016 [cited 2016 Nov 10]. Available from: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2016/Februar/Februar2016RegDP.pdf>.
47. Barclay TS, Tsourounis C, McCart GM. Glucosamine. *Ann Pharmacother.* 32 (5), 574-9.
48. Bassleer C, Rovati L, Franchimont P. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998; 6(6):427-34.
49. Bishnoi M, Jain A, Hurkat P, Jain SK. Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis. *Glycoconj J.* 2016; 33(5): 693-705.
50. Martel-Pelletier J, Farran A, Montell E, Vergés J, Pelletier JP. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules.* 2015; 20(3):4277-89.
51. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006; 354(8):795-808.
52. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 1:CD005614.
53. 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; 18(1):256.
54. Kim LS, Axelrod LJ, Howard P, Buratovich N, Waters RF. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006; 14(3):286-94.
 55. Brien S, Prescott P, Lewith G. Meta-analysis of the related nutritional supplements dimethyl sulfoxide and methylsulfonylmethane in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011; 2011:528403.
 56. du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther.* 2014; 142(3):362-74.

Nutrition and dietary supplements in the prevention of osteoarthritis

Bojana Vidović*, Brižita Đorđević

University of Belgrade –Faculty of Pharmacy, Department of Bromatology,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Summary

Optimally balanced diet in order to body weight control in combination with adequate physical activity has an important role in the prevention of degenerative joint disorders. Weight reduction is important in ameliorating some of the manifestations of osteoarthritis (OA) and improving the quality of life. There is growing interest in the beneficial effects of some nutrients, especially polyunsaturated fatty acids and vitamin D, as well as many non-nutrient biological active compounds on progression structural damages, pain and functions of the joints. Glucosamine, chondroitin sulfate, S-adenosylmethionine, methylsulfonylmethane, alone or in combination, are among the most widely used dietary supplements for the prevention and treatment of OA. However, there are limited high-quality designed clinical trials which supported its potential symptomatic and structure-modifying effects.

Keywords: polyunsaturated fatty acids, vitamin D, glucosamine, chondroitin

Terapija osteoartritisa u svakodnevnoj apotekarskoj praksi

Slavica Jeremić

Apoteka „Beograd”, Bojanska 16/IV, 11000 Beograd, Srbija

e-mail: cecana68@gmail.com

Kratak sadržaj

Osteoartritis (OA) je najčešći oblik artritisa i jedan od vodećih uzroka bola i invaliditeta starijih osoba u svetu. Terapija OA uključuje angažovanje tima zdravstvenih profesionalaca sa ciljem da olakšaju tegobe i poprave kvalitet života pacijenata.

Na primarnom nivou zdravstvene zaštite, u apoteci otvorenog tipa, farmaceut u svakodnevnoj praksi ima značajnu ulogu u terapiji osoba sa OA. Posebno mesto ima u edukaciji pacijenata o samoj bolesti, savetovanju o primeni nefarmakoloških mera, kao što su pravilna ishrana i obavezna fizička aktivnost. Takođe doprinosi savetovanjem o izboru dijetetskih suplemenata i preporukama za upotrebu lekova koji se mogu kupiti bez lekarskog recepta a olakšavaju svakodnevne tegobe života sa OA. Vezano za farmakoterapiju, pacijenti u apoteci dobijaju uputstva o pravilnoj upotrebi propisanih ili lekova u samomedikaciji, merama opreza, mogućim neželjenim efektima i eventualnim interakcijama primenjenih lekova.

Dakle, farmaceut u apoteci je deo tima zdravstvenih radnika od kojih svako sa svog aspekta stručnosti učestvuje u terapiji OA, koja bi trebalo da rezultira smanjenjem intenziteta bola, popravljanjem mobilnosti zglobova, minimiziranjem daljeg funkcionalnog oštećenja i unapređenjem kvaliteta života pacijenta.

Ključne reči: osteoartritis, uloga farmaceuta, savetovanje pacijenata, apotekarska praksa

Uvod

Osteoartritis je multifaktorijalna bolest koja je rezultat mehaničkih i bioloških promena u hrskavici i delu kosti ispod hrskavice. Karakterišu je progresivna destrukcija hrskavice zglobova i određeni, blagi, stepen zapaljenja sinovije, remodelovanje kosti, razvoj koštanih formacija, osteofita (1).

Primenom adekvatnih terapijskih mera OA se može držati pod kontrolom, ali se ne može izlečiti.

Terapija OA obuhvata kombinaciju nefarmakoloških mera i različitih modaliteta farmakoterapije (2).

Nefarmakološke mere podrazumevaju promenu načina života a dva najvažnija aspekta te promene su balansiran način ishrane i redovna fizička aktivnost. Farmaceut u svakodnevnoj komunikaciji edukuje osobe obolele od OA o prirodi i toku bolesti, o širokom spektru preporučenih oblika fizičke aktivnosti, pravilnoj i uravnoteženoj ishrani, izboru dijetetskih suplemenata (1).

Centralno mesto u farmakoterapiji OA imaju analgetici. Savetovanje pacijenata o pravilnom načinu upotrebe propisanih lekova, upoznavanje sa bitnim neželjenim efektima i eventualnim klinički značajnim interakcijama istovremeno primenjenih lekova su aspekti delovanja farmaceuta u ovom delu terapije .

Ciljevi terapije OA uključuju edukaciju pacijenata o samoj bolesti, smanjenje intenziteta bola, održavanje mobilnosti zglobova, minimiziranje funkcionalnih oštećenja, unapređenje kvaliteta života sa OA. Farmaceut u svakodnevnom radu može značajno uticati na ostvarivanje ovih ciljeva upoznavanjem pacijenta sa tokom bolesti, savetovanjem o izboru mera koje može sam da preduzme kako bi kvalitet života sa OA učinio boljim, pružanjem pomoći u pravilnoj primeni farmakoterapije koja obezbeđuje kontrolu simptoma bolesti. Podaci istraživanja pokazuju da je za 45,2% ostvaren bolji kvalitet života onih pacijenata sa OA koji su imali multidisciplinarni pristup u lečenju, koji je uključivao i rad farmaceuta, od pacijenata koji nisu imali takav pristup lečenju (1,3,4) .

Nefarmakološke mere u terapiji OA

Nefarmakološke mere dobijaju na sve većem značaju u terapiji OA. Ove terapijske mere zavise od pojedinca, odnosno njegove spremnosti da promeni životne navike na način koji mu savetuju zdravstveni profesionalci, uključujući i farmaceute. Kako bi osoba sa OA bila motivisana da uloži napor i promeni dotadašnji način života potrebno je da ima jak motiv, program i podršku. Potrebno je pacijenta upoznati sa njegovom bolešću, edukovati ga o rizicima, toku bolesti, prognozi i terapijskim mogućnostima. Motivisati pacijenta ukazujući mu na benefite koje terapijske mere

moгу doneti kako samoj bolesti tako i njegovoj samostalnosti u svakodnevnim aktivnostima, socijalizaciji i ukupnom kvalitetu života.

Stubovi nefarmakoloških mera u terapiji OA su pravilan način ishrane i fizička aktivnost.

Pravilan način ishrane

Nema dovoljno pouzdanih kliničkih dokaza da određene namirnice i vrste dijeta mogu uticati na prevenciju i lečenje OA (5). Ipak, u razgovoru sa pacijentom treba insistirati na zdravoj uravnoteženoj ishrani. Ishrana bogata nutrijentima sa antiinflamatornim i antioksidantnim dejstvom u izvesnoj meri može uticati na patofiziološke procese u OA kao i na patofiziologiju niza oboljenja koja mogu narušavati opšte stanje organizma. Osobi sa OA je neophodno objasniti da ovakve dijetetske mere utiču pozitivno na opšte stanje organizma, ali istovremeno obezbeđuju postizanje optimalne telesne težine što dalje vodi rasterećenju zglobova i smanjenju bola, a osim toga nutrijenti iz namirnica smanjuju inflamaciju i tako dodatno, u izvesnoj meri, redukuju simptome bolesti (5).

Praktično, od navedenih efekata najznačajniji aspekt delovanja adekvatne ishrane na OA je redukcija telesne težine koja rasterećenjem obolelog zgloba smanjuje bol. Smatra se da gubitak od 10% telesne težine može dati vidljive rezultate u popravljanju simptoma bolesti (2).

Dijeta preporučena za osobe sa OA je bogata voćem i povrćem, podrazumeva unos tečnosti u količini 6-8 čaša dnevno, ima značajan udeo ribe hladnih voda, ograničen unos crvenog mesa, kontrolisanu upotrebu alkohola (6).

Fizička aktivnost

Smatra se da je redovna fizička aktivnost najefikasnija nefarmakološka metoda za redukciju bola i popravljanje funkcionalnosti kod osoba sa OA. Pacijentu je potrebno naglasiti da redovna fizička aktivnost može smanjiti intenzitet bola u zglobovima i mišićima, održati i povećati mobilnost zglobova, ojačati mišiće i time stabilizovati oboleli zglob, popraviti držanje, uticati na ravnotežu pri kretanju i smanjiti mogućnost povrede. Nikako ne treba zaboraviti da fizička aktivnost (aerobne vežbe) povoljno utiče na opšte zdravstveno stanje (7). Pomenuti benefiti fizičke aktivnosti se postižu odabirom adekvatnog programa vežbi koji bi trebalo da kombinuje tri tipa vežbi, i to: vežbe pokretljivosti, vežbe istezanja i aerobne vežbe.

Kao i u svim drugim oblicima terapije i programi fizičke aktivnosti se moraju prilagoditi individualnim potrebama osobe sa OA. Preporučeni program vežbi mora biti u okvirima prijatnog i dostupnog za primenu a pacijent potpuno spreman i upoznat sa

elementima vežbi kako ne bi došlo do povreda i daljeg komplikovanja bolesti i terapije (8-10).

Prema opštim smernicama, odrasle osobe bi trebalo da upražnjavaju fizičku aktivnost u trajanju od 30 minuta najveći broj dana u sedmici. Uputiti pacijenta da se mogu predviđeno vreme baviti istom aktivnošću ili kombinovati različite aktivnosti. U početku je važno ograničiti trajanje vežbi na 10-15 minuta, a dalje sukcesivno produžavati period vežbanja do preporučenog. Fizičku aktivnost počinjati i završavati laganim pokretima i istežanjem kako bi se izbegli bol ili povrede u toku i ukočenost nakon aktivnosti. Kako bi osobe sa OA osetile pozitivne efekte fizičke aktivnosti potrebno je da ona postane rutinski deo životnog stila (5).

Kako bi motivisali pacijente da ostanu dosledni preporučenom programu vežbi, možemo ih savetovati da vežbaju u prijatnom ambijentu, u društvu prijatelja, da menjaju tip vežbi, vode dnevnik vežbi, kako bi pratili sopstveni napredak. Takođe je veoma bitno da se vežbanje obavlja u delu dana kada su bolovi minimalni i nikako ne forsirati bolne i upaljene zglobove (5,11).

Fizičke aktivnosti koje se savetuju osobama sa OA su plivanje, vožnja bicikla, hodanje, vežbe u vodi, ali se mogu preporučiti i programi kao što su tai či, joga, pilates, koji pored efekata na OA utiču i na opuštanje i kontrolu stresa koji često prati OA (10,11).

Ostale mere

Jednostavna, praktična mera, koja se može savetovati u svrhu redukcije bola zgloba je primena toplih, hladnih ili kombinovanih obloga. U nekim slučajevima hladna obloga može redukovati inflamaciju i smanjiti bol ili otok obolelog zgloba, dok topla obloga popravljanjem cirkulacije može olakšati bol i ukočenost (8).

Značajna pomoć osobama sa OA je i savetovanje o upotrebi medicinskih pomagala kao što su ulošci za obuću koji će olakšati tegobe prilikom kretanja i stajanja ili mogućnost korišćenja pomagala kao što je štap koji rasterećuje oboleli zglob što vodi smanjenju intenziteta bola i doprinosi ravnoteži pri kretanju.

Zadatak zdravstvenog radnika je da, pored preporučene farmakoterapije, osobu sa OA upozna sa svim raspoloživim terapijskim merama koje, uz stručne savete, mogu sami primenjivati u ublažavanju simptoma bolesti, očuvanju funkcionalnosti i samostalnosti u obavljanju svakodnevnih i profesionalnih aktivnosti i popravljaju kvaliteta života sa OA (5).

Farmakoterapija osteoartritisa

Farmakoterapija OA treba da obezbedi kontrolu simptoma: redukciju intenziteta bola, smanjenje upale i otoka obolelog zgloba i usporavanje oštećenja zglobova.

U svakodnevnoj praksi, farmaceut ima zadatak da osobe sa OA uputi u pravilnu upotrebu propisanih lekova ili lekova koje pacijenti koriste u samomedikaciji, skrene pažnju na mere opreza, predoči moguće neželjene efekte primenjenih lekova uz preporuke kako ih minimizirati, kao i ukazati na eventualne interakcije između istovremeno primenjenih lekova.

Simptom zbog kog pacijent najčešće zatraži pomoć u apoteci je bol i jasno je da centralno mesto u farmakoterapiji OA imaju analgetici.

U svakodnevnom radu farmaceut je često u situaciji da savetuje pacijente koji se odluče za samomedikaciju. U ovakvim slučajevima, farmaceut, ako nema alergije ili oštećenja funkcije jetre, može savetovati upotrebu paracetamola po potrebi kod bolova u ukupnoj dnevnoj dozi do 3 g. Pacijentu naglasiti da je preporučena terapija kratkotrajno rešenje do posete lekaru kako bi se utvrdio razlog pojave bola (2).

Evropske preporuke za lečenje OA kolena iz 2014. preporučuju sledeći algoritam farmakoterapije OA (Tabela I)

Tabela I Preporučeni algoritam farmakoterapije OA (2)

Table I Recommended pharmacotherapy algorithm of OA (2)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Paracetamol u inicijalnoj dozi do 3g/dan- SYSADOA i/ili paracetamol pp- NSAIL topikalno ili- Topikalno kapsaicin- NSAIL oralno- Intraartikularno hijaluronska kiselina ili kortikosteroidi- Opioidni analgetici |
|---|

NSAIL-nesteroidni antiinflamatorni lekovi,

SYSADOA - simptomatski sporodelujući lekovi za OA,

Paracetamol

Paracetamol u dozi ne većoj od 3g/dan je prema većini kliničkih smernica, inicijalna terapija OA. Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost, *National Institute for Health and Clinical Excellence*, (NICE) preporukama iz 2015. je, ukazujući

na malu efikasnost preporučenih doza paracetamola, razmatrao promenu statusa paracetamola kao leka prve linije u terapiji OA. Zauzet je ipak pragmatičan stav i paracetamol ostaje prva linija terapije bola blagog intenziteta u OA posebno kod starih osoba (12-14).

Paracetamol je bezbedan analgetik u terapijskoj dozi, ali je potrebno skrenuti pažnju na oprez u određenim situacijama. U zavisnosti od zdravstvenog stanja i već propisane terapije farmaceut daje preporuke za pravilnu upotrebu paracetamola. Posebnu pažnju posvetiti osobama sa promenama u funkciji jetre, jer paracetamol u dozi većoj od preporučene ili pri dugotrajnoj svakodnevnoj upotrebi relativno velikih doza pokazuje hepatotoksičnost. Ukoliko se paracetamol koristi u dugotrajnoj redovnoj terapiji, bitno je ukazati na potreban oprez kod osoba koje u svojoj hroničnoj terapiji imaju antikoagulantne lekove, jer u tom slučaju može pojačati antikoagulantni efekat tih lekova. Pri kupovini lekova sa režimom bez lekarskog recepta za kijavicu ili stanja slična gripu, koji često sadrže paracetamol u sastavu, osobe koje već koriste paracetamol moraju obavezno prijaviti njegovu upotrebu i dozu u kojoj ga koriste, kako ne bi bila prekoračena preporučena dnevna doza paracetamola. Uobičajena doza je 1-2 tablete 3-4 x dnevno, pri čemu se ne sme prekoračiti dnevna doza od 4 g (15).

Topikalni preparati

Kao monoterapija ili dodatak oralnoj primeni paracetamola ili NSAL se može preporučiti upotreba topikalnih NSAIL. Različite kliničke smernice topikalne NSAIL preporučuju kao različite linije terapije OA. NICE smernice navode da uvek, kada za to postoji mogućnost, treba preporučiti primenu topikalnih NSAIL pre oralnih, jer su resorpcija i posledično neželjeni efekti topikalno primenjenih NSAIL minorni u odnosu na oralno primenjene (1,16).

Topikalno se može primeniti i kapsaicin koji je na tržištu dostupan u različitim farmaceutskim oblicima. Način aplikacije je istovetan kao i kod topikalno primenjenih NSAIL. Preporuka je da se nanosi 3-4 puta dnevno na bolno mesto. Tretirano mesto se ne sme grejati niti izlagati sunčevim zracima jer to može dovesti do potenciranja iritacije kože. Obratiti pažnju na eventualnu reakciju kože u vidu privremenog pečenja ili žarenja, a posebno na iritaciju, crvenilo, pojavu plihova na mestu primene (17).

Pacijenta je potrebno upoznati sa načinom primene topikalnih lekova (18-20). Preporuka za primenu ovih lekova je data u Tabeli II.

Tabela II Uputstvo za primenu topikalnih lekova u terapiji OA (18-20)

Table II Guidance on the application of topical medications for the treatment of OA

- lek nanositi isključivo na neoštećenu kožu,
- naneti lek blagim utrljavanjem,
- pre i nakon aplikovanja leka obavezno oprati ruke,
- gel se ne sme koristiti sa okluzivnim zavojima,
- primenjivati po uputstvu proizvođača u količini izraženoj u cm ili g,
- bez prekida ne treba koristiti duže od 7-14 dana, u samomedikaciji 3-7 dana,
- izbegavati izlaganje kože direktnim sunčevim zracima ili UV zracima solarijuma, kako bi se izbegle fototoksične reakcije i fotoalergije (ketoprofen-tokom terapije, kao i 2 nedelje nakon prestanka primene),
- ako dođe do pojave iritacije na tretiranoj površini kože odmah prekinuti primenu.

UV- ultravioletni

Oralni NSAIL

S obzirom da paracetamol pokazuje efikasnost kod bolova blagog do umerenog intenziteta i da nema antiinflamatorno delovanje kojim bi redukovao inflamaciju i time popravio mobilnost i funkcionalnost zgloba, veoma značajno mesto u farmakoterapiji OA, posebno kod umerenog bola, zauzimaju NSAIL (1).

Oralni NSAIL se koriste u terapiji OA zbog svoje analgetske i antiinflamatorne efikasnosti, ali potencijalni neželjeni efekti zahtevaju oprez pri primeni ove grupe lekova, posebno kod osoba koje pored OA imaju pridružene hronične bolesti (21).

Potrebno je pacijenta informisati o potencijalnim neželjenim efektima NSAIL.

Posebno naglasiti očekivane efekte na gastrointestinalni trakt (GIT), moguće kardiovaskularne (KV) događaje, eventualne alergijske reakcije i preporučiti mere za njihovu redukciju. Dominantni neželjeni efekti neselektivnih NSAIL su od strane gastrointestinalnog trakta. Potvrda da su saveti o pravilnoj upotrebi lekova iz ove grupe NSAIL imperativ pri njihovom izdavanju su i sledeći klinički dokazi: blage efekte poput mučnine, flatulencije, dispepsije, dijareje, prijavljuje 10-60% pacijenata, asimptomatske duodenalne ili gastrične ulceracije su registrovane u 15-45% pacijenata, dok su perforacija i GI krvarenja detektovani u 1,5-4,0% pacijenata godišnje (1). Posebno uznemiruje podatak da se najozbiljniji neželjeni efekti mogu javiti u bilo kom periodu terapije i bez upozorenja (22).

Selektivni ciklooksigenaza-2 (COX-2) NSAIL nemaju izražene neželjene gastrointestinalne (GI) efekte, ali mogu povećati rizik od pojave KV događaja. Prospektivne studije pokazuju 2-3 x povećan rizik od moždanog udara u odnosu na placebo (23). Epidemiološki podaci pokazuju da svi NSAIL u izvesnoj meri povećavaju rizik od pojave KV događaja. Većina istraživanja svedoči o tome da najmanji KV rizik ima naproksen, po nekim istraživanjima ovaj lek ima KV neutralan profil. Treba pomenuti i neželjene efekte NSAIL na bubrege, posebno primenjenih u visokim dozama i kod pacijenata sa već postojećom renalnom bolešću (21, 23).

Uputstva za pravilnu upotrebu NSAIL su sledeća:

- U terapiji OA se koriste po potrebi. Doza veća od preporučene ne doprinosi značajno efikasnosti ali povećava rizike ;
- Treba ih uzeti u toku ili neposredno posle obroka sa punom čašom vode;
- Upozoriti pacijenta da ne koristi više od jednog NSAIL (24).

Zbog poznate interakcije ibuprofena i kardioloških doza acetilsalicilne kiseline, (smanjenje antitrombotičnog efekta acetilsalicilne kiseline) preporučiti uzimanje ibuprofena najmanje dva sata nakon acetilsalicilne kiseline i uz primenu inhibitora protonске pumpe (IPP), imajući u vidu da se koriste dva NSAIL (25).

Potrebno je proveriti da li je u lekovima sa režimom bez recepta koje pacijent već koristi prisutan neki NSAIL pre nego što se počne sa upotrebom propisanog NSAIL kako ne bi došlo do prekoračenja doze (24).

Savetovati poštovanje propisanog načina upotrebe, istovremenu upotrebu leka iz grupe IPP, smanjeno konzumiranje alkohola, kafe, cigareta.

Ukoliko je pacijentu propisan neselektivni NSAIL, savetovati da se koristi u najmanjoj efikasnoj dozi i da trajanje terapije bude što je moguće kraće, jer u visokim dozama, izuzev naproksena, povećavaju vaskularni rizik u meri koja se može uporediti sa COX-2 selektivnim NSAIL (26).

Uputiti pacijenta da obavezno upozna ordinirajućeg lekara o prisustvu eventualnih GI i KV oboljenja, kako bi izbor NSAIL bio odgovarajući (1).

Prema Evropskim preporukama za lečenje OA kolena iz 2014. i preporukama Američkog udruženja gastroenterologa (American college of gastrology) u zavisnosti od već prisutnih rizika treba poštovati sledeći algoritam (Tabela III) .

Tabela III Farmakoterapija OA kod posebnih grupa pacijenata (2)

Table III Pharmacotherapy OA in specific patient groups (2)

NORMALAN GI RIZIK- preporuka:	neselektivni NSAIL sa IPP selektivni Cox-2 NSAIL, uz IPP,
POVEĆAN GI RIZIK - preporuka:	selektivni Cox-2 NSAIL uz IPP izbegavati neselektivne NSAIL ,
POVEĆAN KV RIZIK - preporuka:	izbegavati Cox-2 selektivne NSAIL oprez sa drugim neselektivnim NSAIL izbegavati visoke doze diklofenaka ili ibuprofena lek izbora: naproksen + IPP,
POVEĆAN RENALNI RIZIK	izbegavati NSAIL

COX-2-ciklooksigenaza-2, NSAIL-nesteroidni antiinflamatorni lekovi,
IPP- inhibitori protonske pumpe, KV-kardiovaskularni, GI-gastrointestinalni

Situacije kada je neophodno savetovati pacijentu da odmah prekine upotrebu NSAIL i potraži pomoć lekara su:

- pojava krvi u stolici ili crno obojena stolica ;
- povraćanje krvavog sadržaja ili komada sličnih zrnu kafe,
- bol u grudima, kratak dah ili opšta malaksalost,
- otok lica, vrata, šaka ili stopala (27) .

Ovi problemi se mogu javiti u toku terapije NSAIL bez upozoravajućih simptoma i u najtežim slučajevima mogu imati fatalan ishod. Rizik je povećan ukoliko osoba koristi NSAIL kontinuirano u dužem vremenskom periodu, kombinuje više NSAIL, ako je starije životne dobi, oštećenog zdravlja i istovremeno koristi lekove propisane za terapiju već prisutnih hroničnih bolesti (24).

Poseban oprez je potreban u analizi terapije pacijenata koji osim NSAIL već koriste lekove različitih farmakoloških grupa za terapiju hroničnih bolesti, jer je u takvim situacijama povećana mogućnost interakcija između istovremeno primenjenih lekova. Klinički značajne interakcije NSAIL sa drugim lekovima, na koje moramo upozoriti pacijente i dati savet kako ih izbeći ili minimizirati su dati u Tabeli IV.

Tabela IV Klinički značajne interakcije NSAIL (28-31)

Table IV Clinically significant interaction of NSAIDs (28-31)

- povećanje antikoagulantnog efekta kumarinskih derivata,
- potenciranje neželjenih efekata pri istovremenoj upotrebi sa drugim NSAIL,
- potenciranje, posebno GI, neželjenih efekata pri upotrebi sa oralnim kortikosteroidima, acetilsalicilnom kiselinom, SSRI,
- redukovanje antihipertenzivnih efekata ACEI, diuretika i β -blokatora,
- redukcija eliminacije metotreksata, litijuma, aminoglikozidnih antibiotika,
- povećanje nefrotoksičnosti pri upotrebi sa ciklospotinom i takrolimusom.

NSAIL-nesteroidni antiinflamatorni lekovi, GI-gastrointestinalni, ACEI – inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, SSRI-selektivni inhibitori preuzimanja serotonina

Opioidni analgetici

Ukoliko primenjena terapija paracetamolom i NSAIL nije efikasna u redukciji bola, u terapiju OA se može uvesti opioidni analgetik, u prvom redu tramadol. Tramadol smanjuje intenzitet bola i olakšava tegobe obolelog zgloba, ali neželjeni efekti, koji su reverzibilni i nisu životno ugrožavajući, ipak relativno često uzrokuju prekid terapije ovim lekom. Potrebno je pacijenta upoznati sa potencijalnim neželjenim efektima tramadola kao što su mučnina, povraćanje, opstipacija, glavobolja, pospanost, vrtoglavica, suva usta, ali i konfuzija, halucinacije, smanjenje kognicije, konvulzije. Takođe je neophodno naglasiti da je zabranjeno konzumiranje alkohola u toku terapije tramadolom i upravljanje automobilom i mašinama. Pacijenta savetovati da lek koristi samo po potrebi kod jakih bolova u kratkom vremenskom periodu (32).

Dijetetski suplementi

Pacijenti sa OA često dolaze sa preporukom za korišćenje glukozamin sulfata, hondroitina ili njihove kombinacije, a nekada sami uvode ove preparate u terapiju. Na osnovu kliničkih podataka kojima se ne dokazuje efikasnost u redukciji bola i popravljanju pokretljivosti zgloba, posebno kod OA kolena, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) ne preporučuje glukozamin i hondroitin samostalno ili u kombinaciji za upotrebu u terapiji OA. Ipak, navodi se da se kod pojedinih pacijenata sa umerenim tegobama OA prepoznaju izvesni pozitivni efekti. Ukoliko se ovi suplementi uključe u terapiju, potrebno je pacijentu savetovati strpljenje jer se njihovi eventualni pozitivni efekti javljaju tek posle nekoliko sedmica upotrebe (1,33,34).

Zaključak

Osteoarthritis je oboljenje koje u značajnoj meri utiče na kvalitet života pacijenata, jedan je od najčešćih uzroka invalidnosti, bolest koja, istina, limitira neke životne aktivnosti ali ne ograničava životni vek. Treba imati u vidu da je OA uglavnom prisutna kod starije populacije koja već ima neku od hroničnih bolesti (KV, dijabetes). Ova hronična oboljenja mogu uticati na kliničku sliku OA, ali je važniji podatak da OA može uticati na njih u smislu povećanja rizika od razvoja ili komplikovanja ovih bolesti, kao i pojave interakcija između istovremeno primenjenih lekova (35,36).

Imajući u vidu da OA uzrokuje svakodnevne tegobe i da je život sa OA ispunjen različitim ograničenjima kao i da pacijentima ponekad nedostaje motivacija, ukazuje na neophodnost rada zdravstvenog tima sa osobom koja boluje od ove bolesti. Farmaceut u apoteci može savetima o pravilnoj primeni nefarmakoloških i farmakoterapijskih mera pomoći osobi sa OA da prihvati svoju bolest i potrebu za sopstvenim aktivnim učešćem u terapiji OA i prevazilaženju problema koje ova bolest nosi.

Literatura:

1. Smith SM, Dietrich E, Gums JG. Osteoarthritis. In: Chisholm-Burnes MA, Wells BG, Schwinghammer TL, Malone P, Kolesar J, Dipiro JT, editors. *Pharmacotherapy Principles and practice*, 3rd ed. McGraw Hill Education; 2013. p. 1041-1053
2. Bruyère, O, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2014; 44 (3): 253-263
3. Pharmacist-Led Osteoarthritis Intervention: Improved Patient Care [cited : 2016 avg.10]. Available from <http://www.medscape.org/viewarticle/770173>
4. Osteoarthritis Treatment & Management [cited : 2016 avg 10.]. Available from <http://emedicine.medscape.com/article/330487-treatment>
5. Brošura 10 Koraka za dobar život sa artritisom, [internet] Arthritis New South Wales Australia, Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije [cited : 2016 avg 10.]. Available from ors.rs/wp-content/uploads/10_koraka.pdf
6. Osteoarthritis | University of Maryland Medical Center, [cited : 2016 avg 10.]. Available from <http://umm.edu/health/medical/altmed/condition/osteoarthritis>

7. Handout on Health; Osteoarthritis, Benefits of Exercise for Osteoarthritis, [cited 2016 avg 13], Available from <http://www.arthritis.org/living-with-arthritis/exercise/benefits/exercise-knee-osteoarthritis.php>
8. Handout on Health, Osteoarthritis, What you can do: The Importance of self-care and a Good Health Attitude, [cited: 2016 avg 10.]. Available from: http://www.niams.nih.gov/health_info/osteoarthritis/
9. Self-management, Osteoarthritis, Mayo Clinic, [cited : 2016 avg 10.]. Available from <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/osteoarthritis/home/self-management-20198253>
10. Handout on Health; Osteoarthritis, Physical activity is the best non-drug treatment for improving pain and function, [cited: 2016 avg 10.]. Available from http://www.niams.nih.gov/health_info/osteoarthritis/
11. Exercise and Arthritis - American College of Rheumatology, [cited : 2016 avg 10.]. Available from <http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Living-Well-with-Rheumatic-Disease/Exercise-and-Arthritis>
12. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, Trelle S, Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis, *The Lancet*, Published Online: 17 March 2016
13. The Lancet: Paracetamol 'not clinically effective' in treating osteoarthritis pain or improving physical function, press release, 23.03.2016. [cited 2016 avg 20]. Available from http://www.ispm.unibe.ch/about_us/news/the_lancet_paracetamol_not_clinically_effective/index_eng.html
14. NICE keeps paracetamol in UK guidelines on osteoarthritis the BMJ (Published 14 February 2014) *BMJ* 2014; [cited 2016 avg 20]. Available from: <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g1545>
15. Sažetak karakteristika leka Paracetamol® 500mg, tablete, [internet] Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije, dec. 2013.[cited 2016 avg 20], Available from:<http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-06148-13-001.pdf>
16. Steven S. Osteoarthritis Guidelines: A Progressive Role for Topical NSAID, *The Journal of the American Osteopatic Association*, February 2013; 113: 123-127
17. Capsaicin User Reviews For Osteoarthritis at Drugs.com, Topical Products for Muscle, Joint Pain May Cause Burns: [internet] FDA 14. sep.2012, [cited 2016 aug 20]. Available from: <https://www.drugs.com/.../capsaicin-topical/for-os>.
18. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute – Cochrane [cited 2016 sept 20]. Available http://www.cochrane.org/CD007402/SYMPT_topical-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-acute-musculoskeletal-pai
19. Sažetak karakteristika leka Ketonal gel 2,5% 50g; [internet], Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije, jun 2015. [cited 2016 sept 20]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-04894-14-001.pdf>

20. Sažetak karakteristika leka Diklofenak gel 1% 40g; [internet], Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije, novembar 2012. [cited 2016 sept 20]. Available from <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-4184-12-001.pdf>
21. Non-steroidal anti-inflammatory drugs Key therapeutic topic-Nice, Published: 15 January 2015 [cited 2016 sept 10]. Available from <https://www.nice.org.uk/guidance/ktt13/resources/nonsteroidal-antiinflammatory-drugs-58757951055301>
22. Drugs, Herbs and Supplements: MedlinePlus, [internet], U.S. National Institute of Health [cited 2016. sert 5]. Available from <http://medlineplus.gov/druginformation.htm>
23. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, [cited 2016. sept 20]. Available from [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888349/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888349/)
24. Theodore R. Fields, Guidelines to Help Reduce the Side-Effects of NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents), How to Reduce Drug Side Effects, , Hospital for Special Surgery, Professor of Clinical Medicine, Weill Cornell Medical College, [cited 2016. sept 20]. Available from [/www.hss.edu/conditions_guidelines-reduce-side-effects-nsaids.asp](http://www.hss.edu/conditions_guidelines-reduce-side-effects-nsaids.asp)
25. Awa K, Satoh H, Hori S, Sawada Y. Prediction of time-dependent interaction of aspirin with ibuprofen using a pharmacokinetic /pharmacodynamic model. J Clin Pharm Ther. 2012;37:469-474. Abstract [cited 2016. sept 5]. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22122406>
26. NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) American Coleg of rheumatology, [cited 2016. sept 5]. Available from [//www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Treatments/NSAIDs](http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Treatments/NSAIDs)
27. Medication guide for Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), [cited 2016. sept 5], Available from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm089162.pdf>
28. Sažetak karakteristika leka Brufen® 400mg, film tablete, [internet], Beograd Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije, april 2013. [cited 2016 sept 20]. Available from <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-6951-10-001.pdf>
29. Sažetak karakteristika leka Naproksen® 375mg film tablete, [internet], Beograd, Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije, avg. 2011. [cited 2016 sept 20]. Available from <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-6951-10-001.pdf>
30. Sažetak karakteristika leka Celebrex® 200mg, tvrda kapsula, [internet], Beograd, Agencija za lekove i medicinska sredstva Repiblike Srbije, febr. 2013. [cited 2016 sept 20]. Available from <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-5825-12-001.pdf>
31. Nicholas Moore, Charles Pollack, Paul Butkerait, Adverse drug reactions and drug-drug interactions whith over-the- counter NSAIDs, [internet], Published online 2015. jul 15, [cited 2016. sert 5]. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4508078/>
32. Tramadol side Effects in Detail-Drugs.com, [cited 2016, aug]. Available from: www.drugs.com/sfx/tramadol-side-effects.html

33. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al, Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis., Abstract, N Engl J Med. 2006; 354 (8): 795 – 808 .[cited 2016 avg 20]. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495392>
34. Diet and Osteoarthritis - British Dietetic Association - UK.COM, [cited 2016 sept 2]. Available from <https://www.bda.uk.com/foodfacts/OsteoArthritis.pdf>
35. Osteoarthritis May Raise Heart Disease Risk - Arthritis Foundation,[cited 2016 aug]. <http://www.arthritis.org/living-with-arthritis/comorbidities/heart-disease/osteoarthritis-ups-cvd-risk.php>
36. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis [cited 2016. Aug 5]. Available from <http://rmdopen.bmj.com>

Osteoarthritis as a part of everyday pharmacy practice

Jeremić Slavica

Pharmacy „Belgrade”, Bojanska 16/IV, 11000 Belgrade, Serbia

e-mail: cecana68@gmail.com

Summary

Osteoarthritis (OA) is the most common form of arthritis and a leading cause of pain and disability of older people in the world. OA therapy involves hiring a team of healthcare professionals in order to facilitate complaints and improve the quality of life of patients.

In the primary healthcare level in a pharmacy open, a pharmacist in daily practice has an important role in the treatment of people with OA. Has a special place in educating patients about the disease, advising on the implementation of non-pharmacological measures, such as proper nutrition and physical activity required.

It also contributes to advising on the choice of dietary supplements and recommendations for the use of drug that can be bought without a prescription and facilitate the everyday difficulties of living with OA. With regard to pharmacotherapy, patients at the pharmacy receive instructions on proper use of prescribed drugs or in self-medication, precautions, possible side effects and possible interactions of drugs applied.

Thus, a pharmacist in a pharmacy is part of a team of healthcare professionals, each of which with its various areas of expertise involved in the treatment of OA, which should result in reducing the intensity of pain, mobility correction, further minimizing the functional impairment, and improvement in the quality of life of the patient.

Key words: osteoarthritis, the role of pharmacists, patient advising, pharmacy practice
