

SUSTAVNO FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE U OSTEOARTRITISU KOLJENA: SMJERNICE I PRAKSA

**Izv. prof. prim. dr. sc. Miroslav Mayer¹, dr. med.,
prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.²**

¹ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb

² Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Osteoarthritis je kompleksna bolest koja ima učinak na sve strukture zgloba, na ostale dijelove sustava za kretanje, ali i na druge tjelesne sustave. Liječenje OA uključuje različite farmakološke i nefarmakološke modalitete. Potonji se preferiraju u smjernicama za liječenje OA koljena kao prva linija liječenja, iako se u praksi daleko manje propisuju. (1)

Paracetamol je jednostavni analgetik, koji prvenstveno djeluje na središnji živčani sustav. Metaanalize su pokazale da je njegov analgetski učinak kao monoterapije ograničen, odnosno pruža malu, klinički neznačajnu i kratkotrajnu dobrobit u smislu smanjenja boli, te da nije bolji od placeba neovisno o dozi (4 mm razlike na 100 mm VAS-u). Maksimalna dnevna doza paracetamola je 3000 mg, ali se, s obzirom na hepatotoksičnost i druge nuspojave, one gastrointestinalne (GI), kardiovaskularne (KV) i renalne, mora koristiti s oprezom. (2) U značajnijim preporukama/smjernicama kao što su one Američkog reumatološkog društva / Zaklade za artritis (American College of Rheumatology / Arthritis Foundation, skr. ACR/AF) daje uvjetna preporuka za primjenu paracetamola, kratkotrajno i u slučaju kontraindikacija za drugu terapiju. (3) Europsko društvo za kliničke i ekonomske aspekte osteoartrisa i osteoporoze (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, skr. ESCEO) imaju sličnu uvjetnu preporuku, uz kombiniranje lijeka s dugotrajnom primjenom kondroitin sulfata ili glukozamina. (4) Američka akademija ortopedskih kirurga (American Academy of Orthopaedic Surgeons, skr. AAOS) navodi da je njegova primjena primjerena. (5) Po našem mišljenju, s obzirom na malo smanjenje boli kod MSK stanja, paracetamol bi se mogao koristiti kao alternativna strategija liječenja kronične boli u bolesnika s kontraindikacijama za oralne NSAID-e. Unatoč riziku od hepatotoksičnosti kod predoziranja ili prethodnih bolesti jetre, smatramo da je paracetamol prilično siguran u općoj populaciji, uključujući starije osobe.

Nesteroidni antireumatici (NSAR) su grupa lijekova s analgetskim, antiinflamatornim i antiprietskim učincima, putem inhibicije enzima ciklooksigenaze (COX), katalizatora metabolizma arahidonske kiseline i produkata prostanoida, uključenih u upalni proces i bol. Načelno, NSAR dijelimo na COX-neselektivne i COX-2 selektivne, pri čemu su potonji pošteđniji na gastrointestinalni (GI) sustav, ali u dugoročnoj primjeni imaju povišeni rizik za KV nuspojave. Indicirani su za nociceptivnu i upalnu bol, najčešće se koriste kao monoterapija i obično su prva linija farmakološkog liječenja u OA. Prema mrežnoj metaanalizi primjena diklofenaka 150 mg dnevno i etorikoksiba 60 mg dnevno učinkoviti su u smanjenju boli zbog OA (MD -0,56, odnosno -0,65). (6) Načelno, koriste se prema principu najmanje još učinkovite doze i što kraće vrijeme, iako su za protuupalni učinak potrebne maksimalne doze lijeka. Dugotrajna primjena zahtijeva pažljivo praćenje zbog potencijalnih rizika, prvenstveno onih GI i KV, ali i nekih drugih, kao što su oni renalni.

U bolesnika s povišenim rizikom za GI nuspojave obično se preporučuju COX-2 inhibitori, kao i konkomitantna primjena inhibitora protonske crpke (IPP). U bolesnika s povišenim KV rizikom treba izbjegavati dugotrajnu primjenu NSAR, pri čemu podaci ukazuju da je najpošteđniji u tom smislu naproksen. S obzirom na GI i KV rizike razvijeni su algoritmi primjene NSAR, prvenstveno s obzirom na COX selektivnost i primjenu konkomitantne terapije. (7) Međunarodne i nacionalne smjernice s velikim utjecajem, kao što su one ACR/AF, OARSI i AAOS-a, snažno podržavaju primjenu NSAR, kao prve systemske farmakološke terapije, uz napomene opreza nuspojava ili u nekima ako topička terapija nije učinkovita. (1,3,5) Druge daju uvjetne preporuke. (4) Odabir najprikladnijeg NSAR-a, formulacije i trajanja terapije uglavnom se oslanjaju na profil bolesnika i na farmakološka svojstva lijekova (tj. selektivnost i potentnost COX izoformi te poluvrijeme eliminacije u plazmi). Kod bolesnika s niskim rizikom nuspojava, terapija NSAR se mora primjenjivati najmanje 10 dana kako bi se postigla analgezija i najmanje 3 tjedna kako bi se postigao puni protuupalni učinak. U praćenju je važno biti svjestan potencijalnih GI problema (poput bolova u želucu, žgaravice ili krvave stolice), redovito pratiti krvni tlak i funkciju bubrega (npr. kreatinin, urin i eGFR), posebno kod dugotrajne primjene ili u bolesnika s već postojećim bolestima. Preporuča se unutar 2-4 tjedna od početka liječenja kontrolirati KKS, hepatogram (ako se sumnja na oštećenje jetre), kao i hemoglobin (kod sumnje na GI krvarenje). (8) Kod povišenog kardiovaskularnog rizika treba izbjegavati selektivne COX-2 inhibitore i diklofenak, dok naproksen i ibuprofen imaju nešto niži kardiovaskularni rizik. (9)

Opioidi su široka klasa lijekova koji vežu specifične receptore sustava endogenih opioda raspoređenih u mozgu, leđnoj moždini, ali i izvan središnjeg živčanog sustava. Načelno, dijelimo ih na slabe (npr. tramadol) i snažne (npr. morfin, oksikodon, fentanil). Srednja standardizirana razlika (SMD) u kliničkim

studijama trajanja 4-12 tjedana u smislu smanjenja boli za opioidne analgetike je $-0,20$ (95 % CI: $0,5-0,35$). Snažni dokazi o povoljnom učinku opioidnih analgetika u kroničnoj mišićnokoštanoj boli, uključivo i onu kod OA koljena, ograničeni su, napose u smislu poboljšanja funkcije. RCT s 240 bolesnika s kroničnom križoboljom ili OA kuka ili koljena nije pokazalo razliku u funkciji povezanoj s boli između opioidnih i neopiodnih analgetika nakon 12 mjeseci liječenja. U metaanalizi Osanija i sur. nađeno je da opioidni analgetici dovode do malog boljitka glede boli i funkcije u odnosu na placebo kroz 2-12 tjedana liječenja, a bez poboljšanja u kvaliteti života. Slično, metaanaliza Zhanga i sur. s uključenih 6 kliničkih studija s OA kuka ili koljena pokazala je umjereni učinak tramadola u odnosu na placebo, a samo su visoke doze (300 mg/dan) pokazale poboljšanje funkcijske podskale WOMAC upitnika u odnosu na placebo (SMD $-0,24$, 95 % CI $-0,47$ do $0,03$). Mora se voditi računa o nuspojavama, a najčešće su mučnina, konstipacija, ošamućenost, a u višim dozama i respiratorna depresija, što je manje izraženo u slabih nego jakih opioida. Ne smije se zaboraviti ni potencijalna opasnost od razvoja ovisnosti. Nedostaju strategije temeljene na dokazima, uključivo i one o postupnom izostavljanju tih lijekova. (10)

Osobni čimbenici o kojima se malo vodi računa kod primjene opioida je npr. da osobe nenavikle na fizičke napore njezinim prakticiranjem mogu osjetiti pojačanje boli kroz modulaciju centralnim mehanizmima (povećanje ekspresije serotonina u rostralnoj ventromedijalnoj meduli). Kliničke praktične smjernice/preporuke najčešće ne preporučuju ili su čak protiv primjene opioida. Međutim, neke od njih navode da se opiodi, među kojima se izrije kom navodi tramadol, mogu razmotriti u posebnim okolnostima, kada je bol jaka ili ako bolesnici ne reaguju, ne podnose ili su kontraindicirani za NSAR ili kada su alternative iscrpljene i to najkraće moguće i u najmanjoj učinkovitoj dozi. (3,8) U kliničkoj se praksi opiodi često propisuju za trajna stanja mišićno-koštanog sustava, uključujući OA, te se sve više ukazuje na važnost praćenja njihovih neželjenih učinaka. Primjenu opioida predlažemo u liječenju kronične umjerene do jake boli uzrokovane OA koljena, ako su se druge farmakološke terapije pokazale neučinkovitima ili su kontraindicirane, ako je operacija kontraindicirana ili je bolesnici odbijaju (npr. u slučaju zamjene zgloba zbog OA), pri čemu bi se prednost trebala dati slabim opiodima. Ključno je temeljito procijeniti čimbenike rizika za nuspojave, kao što su obiteljska ili osobna anamneza zlouporabe droga, anamneza velike depresije ili anksioznosti, kronične opstruktivne plućne bolesti, gastrointestinalni poremećaji (tj. zatvor, crijevna opstrukcija) i/ili istodobno propisivanje nekih lijekova (npr. antikoagulansi, benzodiazepini, antidepresivi). (11)

Na tržištu danas postoje različite fiksne kombinacije dvaju lijekova koje uključuju paracetamol, NSAR i opioidne analgetike. Takve formulacije se uklapaju u koncept multimodalnog liječenja, gdje se primjenjuju lijekovi različitog

mehanizma djelovanja, s pretpostavljenim sinergističkim djelovanjem, dok bi primjenom nižih doza nego kod monoterapije trebale imati manje nuspojava. Također, jednostavnija primjena i smanjenje broja tableta doprinosi adherenciji. Kombinacija neopioidnih i opioidnih lijekova može biti korisna u liječenju nekih akutnih i kroničnih bolnih stanja kao što su križobolja ili bol kod karcinoma, dok u slučaju OA još nema dovoljno čvrstih dokaza, iako je racionalna presumpcija da mogu biti korisni. (12) Sukladno tome međunarodne smjernice/preporuke podržavaju multimodalno liječenje boli, a kombinacije, napose s NSAR, najčešće su integralni dio takvog pristupa u OA koljena, kao i u postoperativnoj boli (npr. nakon operacija ugradnje endoproteza). (3) Iako ova terapijska strategija nije široko podržana dostupnim dokazima i međunarodnim smjernicama za bolna stanja MSK-a, uključivo i OA koljena kombinacija NSAR, paracetamol i/ili slabih opioida mogu biti korisna strategija, sinergističkog učinka uz manje nuspojava u sklopu multimodalnog farmakološkog liječenja boli.

Koanalgetici su lijekovi koji nisu primarno bili razvijeni kao analgetici, ali se kasnije pokazalo da mogu imati povoljan učinak kod kronične, napose neuropatske boli. Analozii gama-aminobutiričke kiseline su lijekovi koji se koriste prvenstveno kao antikonvulzivi. Dovode do smanjenja otpuštanja glutamata, noradrenalina i supstancije P. Gabapentin i pregabalin su indicirani u liječenju neuropatske boli, a potonji i u indikaciji fibromijalgije. Gabapentin može imati povoljan učinak u OA koljena, ali dokazi su ograničeni. Antikonvulzivi imaju prihvatljiv sigurnosni profil, iako, njihova se doza mora sniziti u slučaju bubrežnog zatajenja, neki noviji podaci govore da je uporaba pregabalina povezana s višom stopom zatajenja srca, a mogu dovesti do respiratorne depresije ako se koriste zajedno s opioidima. Antikonvulzivi se u međunarodnim smjernicama preporučuju kao lijekovi prvog izbora za liječenje neuropatske boli, posebno gabapentin i pregabalin. (13) Prema našem mišljenju antikonvulzivi mogu biti korisni u neuropatske sastavnice mješovite boli, kakva se nađe u OA koljena.

Antidepresivi su heterogena klasa lijekova, koji uključuju tricikličke antidepresive (npr. amitriptilin, nortriptilin), inhibitore ponovne pohrane serotonina i norepinefrina - SNRI (npr. duloksetin) i selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina - SSRI (npr. fluoksetin). Čini se da je sposobnost njihovog djelovanja na bol neovisna o njihovom antidepresivnom djelovanju. Antidepresivi su indicirani u patološkim stanjima karakteriziranim neuropatskom, nocioplastičnom ili miješanom boli. Za duloksetin postoje dokazi u RCTs u smislu većeg smanjenja boli u odnosu na placebo kod OA koljena (SMD -0,39; 95%CI 0,25-0,52). Ipak, ne smatraju se lijekovima prve linije za mišićnokoštanu bol. U tom smislu, recentna mrežna metaanaliza odnosno sistematski pregled ne ukazuju na klinički značajnu učinkovitost većine ovih lijekova u liječenju mišićnokoštane boli. (14) Neke od smjernica za liječenje

OA koljena uvrštavaju antidepresive i uvjetno ih preporučuju, npr. ACR /AF (3), dok su druge, npr. OARSI, uvjetno protiv njihove primjene. (1,3) Primjenu antidepresiva kao analgetika u kliničkoj praksi treba pažljivo razmotriti, jer se oni obično propisuju kao lijekovi izvan odobrenih indikacija za mišićnokostanu bol i opterećeni su nuspojavama, a kako ih treba postupno uvoditi na terapijsku dozu, tako se preporuča i postupno smanjenje doze prije prekida njihove primjene. Prema dostupnim dokazima sugerirali bismo duloksetin u niskoj dozi u cilju analgezije u kroničnoj boli kod OA, također i zbog pozitivnog učinka na psihološke aspekte.

Sporodjelujući lijekovi za OA (engl. *slow-acting drugs for osteoarthritis*, skr. SYSADOA), uključuju glulozamin sulfat (CS) i kondroitin sulfat (CS), glikozaminoglikane, inače prisutne u ljudskim hrskavicama i kostima, koji bi mogli imati mogućnost obnavljanja ekstracelularnog matriksa, a time i strukturno modificirajući i analgetski učinak u bolesnika s OA. Neka su istraživanja pokazala da GS smanjuje proizvodnju PGE2 i inhibira put nuklearnog faktora kappa B (NFκB), kao i IL-1β, proupalnog citokina, odnosno smanjuje aktivnost COX-2, sintezu dušikovog oksida (iNOS) i matriks-metaloproteinaza, čime kontrolira upalnu kaskadu. CS je lijek koji ima sposobnost stimulacije sinteze proteoglikana i hijaluronske kiseline, kao i inhibirati sintezu proteolitičkih enzima i uF-κB koji doprinose oštećenju hrskavice, a u hondrocitima su smanjeni proupalni citokini poput IL-1 i TNF-α, te proupalni enzimi, poput fosfolipaze A2 (PLA2), COX-2 i iNOS-2. Oba su široko primjenjivani i sigurni lijekovi. Unatoč brojnim objavljenim radovima nedostaju visokokvalitetni dokazi o kliničkoj učinkovitosti GS i CS. Razlog tih proturječnosti dijelom proizlazi iz različitog regulatornog statusa, odnosno kategorizacije tih medicinskih tvari u različitim državama i regijama, a kao takvi oni su korišteni i u kliničkim studijama. Osim toga, u različitim studijama primijenjene su različite dnevne doze lijeka, različita je bila dužina praćenja te ocjena ishoda, dok su u nekima korištene molekularne formulacije za koje je poznato da nemaju učinkovitost. Može se zamijetiti određeni trend da sponzorirane studije pokazuju bolje rezultate od onih neovisnih. (15) Većina smjernica nije uvrstila SYSADOA lijekove u liječenje OA koljena. U NICE smjernicama se navodi da ti lijekovi nemaju snažne dokazi o dobrobiti. (8) Smjernice ACR ne preporučuju upotrebu kondroitin sulfata, glukozamina i kombiniranih proizvoda za liječenje OA koljena, ali se preporučuju za OA šaka. (3) Jedino ESCEO preporuča dugotrajnu primjenu ovih lijekova (više od 3 godine), kao prvu terapiju, uz paracetamol i topičke NSAR. (4) Na temelju prethodno navedenog naše je mišljenje da se preparati GS i CS mogu pokušati primijeniti u bolesnika koji imaju OA koljena s blagim do umjerenim bolovima, pri čemu je važno koristiti preparate visoke čistoće i u dovoljnoj dozi. Takva bi primjena trebala biti kontinuirana, kroz najmanje 6 mjeseci, a nakon toga je potrebno donijeti zajedničku odluku s bolesnikom hoće li se liječenje nastaviti ili ne.

Literatura

1. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA i sur. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578-89.
2. Shtroblia V, Petakh P, Kamyshna I, Halabitska I, Kamyshnyi O. Recent advances in the management of knee osteoarthritis: a narrative review *Front Med (Lausanne)*. 2025 Jan 21;12:1523027.
3. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J i sur. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(2):220-33.(correction published in *Arthritis Rheumatol* 2021;73:799.
4. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM I sur. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49:337-50.
5. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Management of osteoarthritis of the knee (non-arthroplasty) evidence-based clinical practice guideline. 2021. <https://www.aaos.org/oak3cpg> Pristup: 01.09.2025.
6. Da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, Rudnicki M, Iskander SM, Bodmer NS i sur. et Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ* 2021; 375: n2321.
7. Magni A, Agostoni P, Bonezzi C, Massazza G, Menè P, Savarino V, et al. Management of osteoarthritis: expert opinion on NSAIDs. *Pain Ther*. 2021;10:783-808.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis: assessment and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng226/documents/draft-guideline> Pristup: 01.09.2025.
9. Arias LM, Gonzales AM, Fadrique RS, Vasquez ES. Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and classical and selective cyclooxygenase-2 inhibitors: A meta-analysis of observational studies. *J Clin Pharmacol*. 2018;59:55-73.
10. Zhang X, Li X, Xiong Y, Wang Y, Wei J, Zeng C i sur. Efficacy and safety of tramadol for knee or hip osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res*. 2023;75:158-65.
11. Castro-Dominguez F, Tibesku C, McAlindon T, Freitas R, Ivanavicius S, Kandaswamy P, Sears A i sur. Literature review to understand the burden and current non-surgical management of moderate-severe pain associated with knee osteoarthritis. *Rheumatol Ther*. 2024;11:1457-99.
12. Pergolizzi J, Varrassi G, LeQuang JAK, Breve F, Magnusson P. Fixed dose versus loose dose: analgesic combinations. *Cureus* 2023;15:e33320.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. London, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31961628/> Pristup: 01.09.2025.)
14. Ferreira GE, Abdel-Shaheed C, Underwood M, Finnerup NB, Day RO, McLachlan A i sur. Efficacy, safety, and tolerability of antidepressants for pain in adults: overview of systematic reviews. *BMJ*. 2023;380:e072415.
15. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, Geerinck A, Mkinsi O, Charles A i sur. Safety of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: Outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl 1):65-99.