

ZNAČAJ ADHERENCE U LEČENJU OSTEOARTRITISA KOLENA

Komplijansa ili adherenca je termin preuzet iz engleskog jezika ("compliance/adherence") i označava poslušnost, saglasnost, vernost u poštovanju preporuka o lečenju koje je lekar dao pacijentu. Lekar podrazumeva da će pacijent posle potvrđene dijagnoze i propisane terapije, sarađivati u skladu sa svojim mogućnostima i poštovati preporučeni režim lečenja (1).

Postoji tri tipa adherence:

- potpuna komplijansa/adherenca – redovno i tačno uzimanje propisane terapije
- parcijalna komplijansa/adherenca – neredovno uzimanje propisane terapije i neadekvatno doziranje
- nekomplijansa/adherenca – potpuni izostanak uzimanja propisane terapije (2).

Studije Svetske zdravstvene organizacije (SZO) ukazuju na to da 43% pacijenata u razvijenim društvima uzima lekove prema propisu za lečenje astme, da 40–70% prati uputstva lekara tokom lečenja depresije i da samo 51% pacijenata uzima propisane doze antihipertenziva. Manje od 2% odraslih sa dijabetesom pridržavalo se propisane nege, što je podrazumevalo samopraćenje glukoze u krvi, ograničenja u ishrani i upotrebu lekova. Ne postoje zvanični podaci kakva je adherenca u lečenju osteoartritisa, ali iz svakodnevne prakse u specijalističkim ambulantama, stiče se utisak da je izuzetno mala.

Faktori koji utiču na adherencu:

Društveni i ekonomski faktori:

- ✓ ograničeno poznavanje nove terminologije, nedovoljno medicinsko obrazovanje, nedostatak porodične i društvene potpore, nestabilni životni uslovi, tegoban život, ograničen pristup resursima zdravstvene zaštite, nedostatak zdravstvenog osiguranja, otežan pristup farmaceutskoj zdravstvenoj zaštiti, troškovi lečenja/lekova, kulturološke zablude i verovanja o bolesti i lečenju i zloupotreba starih.

Faktori zdravstvenog sistema:

- ✓ odnos lekar – pacijent, komunikacijske veštine lekara (nedovoljno objašnjenje neupućenom pacijentu), nesklad između stavova o zdravlju između lekara i pacijenta, nedovoljni edukacioni programi i provera stečenih znanja, nedostatak znanja o adherenci i delotvornim intervencijama za njeno poboljšanje, upotreba suviše stručnog jezika za širu javnost, visoki troškovi lekova ili dela učešća koje snosi pacijent, otežano zakazivanje ili propuštanje pregleda, dug period čekanja, nedostatak kontinuirane zdravstvene zaštite.

Faktori vezani za terapiju:

- ✓ složeni terapijski protokoli (broj dnevnih doza, polifarmacija), složena primena lekova (injekcije, inhalatori), trajanje lečenja, česte izmene načina lečenja, izostanak poboljšanja neposredno po primeni terapije, neprijatna neželjena dejstva lekova, terapija znatno narušava željeni životni stil ili zahteva značajne promene u navikama.

Faktori vezani za zdravstveno stanje pacijenta :

- ✓ Somatski: oštećenje vida, oštećenje sluha, kognitivni poremećaji, ograničena pokretljivost i spretnost i otežano gutanje.
- ✓ Psihološko-bihevioralni: saznanja (znanja) o oboljenju percepcija rizika / hipohondrija, razumevanje neophodnosti lečenja, očekivanja i stavovi prema lečenju, očekivana dobrobit od lečenja, poverenje i sposobnost da se prati terapijski režim, motivacija, strah od mogućih neželjenih dejstava, strah od razvijanja zavisnosti, psihosocijalni stres, anksioznost, ljutnja, zloupotreba alkohola i drugih supstanci (1).

Loša komplijansa u lečenju osteoartritisa kolena je veliki zdravstveni i ekonomski problem. Najčešći je uzrok terapijskog neuspeha i često neophodnog operativnog lečenja.

Od izuzetnog značaja je uspostavljanje terapijskog saveza i pravljenje terapijskog plana. Pre uvođenja novog leka preporuka je da lekari upoznaju pacijente sa njegovim realnim prednostima, ali i sa potencijalnim neželjenim efektima. Pokazalo se da dobro informisani pacijenti imaju pozitivnija uverenja o leku koji se uvodi i postižu bolju komplijansu. Drugo, savetuje se da tokom kontrolnih pregleda lekari pitaju pacijente o efektima novouvedenog leka. Zbog toga se preporučuje da nakon uvođenja novog leka kontrolni pregledi pacijenta budu češći, ne samo radi procene efekta leka, nego i zbog praćenja neželjenih događaja. Procena adherence ne sme da se bazira na postavljanju jednostavnog pitanja da li pacijent uzima ili ne uzima lek, već na detaljnoj proceni obrasca uzimanja leka i faktorima koji otežavaju procese lečenja.

Osteoartritis (osteoartroza) je hronično degenerativno oboljenje perifernih zglobova. Karakterišu je destruktivne promene na zgloboj hrskavici i sekundarne promene kosti koja se nalazi ispod nje. Osteoartritis (OA) je stara bolest, što dokazuje pronalazak degenerativnih promena na kostima praistorijskih životinja.

Najveća prevalenca osteoartroza je u dobi između pedesete i pedesetpete godine, raste posle šezdesete, a sve je veća i kod mlađih osoba, oko četrdesete godine života.

Osteoartritis je vodeći uzrok morbiditeta i invaliditeta i povezan je sa visokim ekonomskim troškovima kako u razvijenim zemljama, tako i u zemljama u razvoju. Prevalenca osteoartroze raste sa prosečnom starošću populacije i sa povećanjem gojaznosti.

Zbog toga se povećava broj hirurških intervencija zamene kuka i kolena. Jedan od glavnih razloga za ove operacije je što se kasno postavi dijagnoza artroze pomenutih zglobova i što se, zbog toga, kasno počinje sa lečenjem medikamentnom i fizikalnom terapijom.

Na osnovu prisustva sinovijalne membrane, zglobove delimo na fibrozne, sinovijalne i kombinovane. Osteoartritis zahvata samo sinovijalne zglobove. Sinovijalni zglob sačinjavaju zglobna hrskavica, subhondralna kost, sinovijalna membrana, sinovijalna tečnost i zglobna kapsula. Kod zdravih sinovijalnih zglobova, zglobne površine kostiju su prekrivene glatkim hrskavičavim tkivom - zglobnom hrskavicom. Hrkavica pokriva površinu kosti unutar zgloba i štiti subhondralnu kost preraspodelom velikih opterećenja u zglobu, održavanjem niskog kontaktnog stresa i smanjenjem trenja zglobnih površina. Ona je sastavljena od hondrocita i ekstracelularnog matriksa koji je bogat kolagenom i proteoglikanima (agrikani) za koje se vezuje voda i hijaluronska kiselina. Zglobna hrskavica nije vaskularizovana. Procesom difuzije ona dobija hranjlive materije iz okolnog tkiva, a sinovija ima trofičku ulogu. Zglobna kapsula je obložena sinovijalnom membranom i ispunjena sinovijalnom tečnošću koja štiti i podmazuje zglob. Sinovijalna tečnost nastaje ultrafiltracijom plazme u ćelijama sinovijalne membrane - sinoviocitima. Sinoviociti produkuju hijaluronsku kiselinu. Sinovijalna tečnost hrani avaskularnu zglobnu hrskavicu.

Osteoartritis kolena je najčešće hronično degenerativno oboljenje koštanozglobnog sistema i prisutna je kod 70% populacije starije od 60 godina.

Glavne karakteristike ovog oboljenja su gubitak zglobne hrskavice, zgušnjavanje kosti neposredno ispod hrskavice (subhondralna skleroza kostiju) i hipertofija kosti (formiranje osteofita) na rubovima zgloba. Pored hrskavice i subhondralne kosti, proces zahvata i sinoviju, ligamente, meniskuse i kapsulu zgloba.

Primarno mesto zbivanja OA kolena je zglobna hrskavica. Mehanički i biološki procesi destabilizuju normalnu funkciju hondrocita. Povišene koncentracije tkivnih metaloproteinaza koje su indukovane interleukinom (IL 1 β) i faktorom tumorske nekroze (TNF- α) dovode do degradacije hrskavice. Hrkavica se troši i istanjuje, što subhondralnu kost izlaže pojačanom mehaničkom opterećenju koje dovodi do nastanka subhondralne skleroze, stvaranja rubnih koštanih izraštaja, osteofita, odnosno do osteoartritisa (3).

Faktori koji doprinose visokom riziku za nastajanje osteoartritisa su:

- ✓ Godine starosti - starije osobe (najveća prevalenca između 50-55. godine života, raste posle 60. godine)
- ✓ Pol - žene, rana menopauza
- ✓ Gojaznost - gojazne osobe
- ✓ Razvojne ili stečene anomalije kostiju ili zglobova
- ✓ Genetski faktor - osobe koje u porodici imaju rođake sa osteoartritisom, hiperomobilnost zglobova
- ✓ Zanimanje, uslovi na radnom mestu, sport (bivši aktivni sportisti, plesači zbog traumatskih lezija, ruptura prednjeg ukrštenog ligamenta i meniskusa)

Glavni simptomi osteoartritisa kolena su bol pri pokretu, naročito pri penjanju uz i silaženju niz stepenice, kratkotrajna jutarnja ukočenost, otok i krepitacije, smanjen obim pokreta i tvrda koštana hipertofija zgloba.

U fizičkom nalazu zglob može delovati otečeno, ali se palpacijom zaključuje da se radi o koštanoj hipertrofiji zgloba. Postavivši dlan na prednju stranu kolena, oseća se trenje ili krckanje pri pokretu fleksije – krepitacije.

Na osnovu navedenih simptoma, možemo postaviti dijagnozu i bez dodatne radiografije kolena i odmah započeti lečenje. Osteoartritis kolena je klinička dijagnoza, te se može postaviti bez laboratorijskih analiza ili različitih tehnika snimanja zglobova i to samo u prisustvu tipičnih simptoma i znakova u rizičnoj starosnoj grupi (osobe preko 40 godina).

Po preporukama EULAR (European League Against Rheumatism), OARSI (Osteoarthritis Research Society) i ACR (American College of Rheumatology), *kod pacijenata koji su stariji od 40 godina, koji imaju bol pri pokretu kolena, kratkotrajnu jutarnju ukočenost, funkcionalno ograničenje i jedan od znakova (krepitacije, ograničenje pokreta, zadebljanje kosti) dijagnoza može biti postavljena bez radiografskog pregleda, čak i da je radiografski nalaz uredan (4).*

Ako se ipak odlučimo za neku od dijagnostičkih procedura, na prvom mestu, kao jednu od najdostupnijih metoda, treba birati radiografiju kolena (RTG), mada se pregledom pomoću magnetne rezonance (MR), mogu uočiti promene i nekoliko godina pre kliničkog ispoljavanja bolesti, tačnije u ranoj fazi. Promene viđene na RTG snimcima ukazuju da je bolest već poodmakla i da su promene u periartikularnim kostima prethodile 5 do 10 godina razvoju radiografske slike bolesti. Radiografski dokaz osteoartritisa kolena uočavaju se kod više od 90% populacije.

Na osnovu radiografskog nalaza kolena osteoartritis može biti stepenovan prema

Kallgren-Lawrence-ovoj skali od 1-4:

- Step 0: nema znaka artroze
- Step 1: postojanje kratkih osteofita
- Step 2: postojanje dužih osteofita, nepromenjen zglobni prostor
- Step 3: postojanje dužih osteofita, sužen i izmenjen zglobni prostor
- Step 4: postojanje dužih osteofita, nesimetričan, znatno sužen zglobni prostor sa sklerozom subhondralne kosti (5)

Pored radiografije i magnetne rezonance, kao dijagnostičke metode mogu se koristiti ultrazvučni pregled i artroskopija kolena.

Ipak, treba opet naglasiti da je oštećenje hrskavice prisutno mnogo pre pojave prvih simptoma i radiografskih znakova. U ovoj ranoj fazi osteoartritisa kolena oštećenje i gubitak delova hrskavice je reverzibilan proces. To je period kada se ranim započinjanjem lečenja i primenom terapije, eventualno, može usporiti tok bolesti. Koncept rane dijagnoze i lečenja preosteoartrotičnih stanja može da poboljša rezultat i smanji invalidnost i troškove lečenja osteoartritisa.

Zbog toga je veoma važno na vreme identifikovati osobe sa faktorima rizika, prepoznati simptome, rano postaviti dijagnozu te na vreme započeti adekvatno lečenje. Na taj način sprečavamo ili usporavamo razvoj osteoartritisa, ali i izbegavamo i odlažemo potrebu za analgetskom terapijom.

Lečenje osteoartritisa kolena

Cilj lečenja osteoartritisa 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 i usmerena je na usporavanje toka bolesti (hondroprotektori) i terapiju akutnih i bolnih stanja (NSAIL i analgetici).

U prvoj fazi osteoartritisa kolena, kada je bol slabog intenziteta, pokretljivost očuvana i kada još ne postoje spoljašnji vidljivi znaci osteoartritisa, indikovano je započeti terapiju hondroprotektorima. Kao što i samo ime govori ovi preparati imaju preventivnu ulogu i štite hrskavicu od daljeg propadanja.

Glukozamin pripada grupi hondroprotektora ili simptomatskih sporodelujućih antiartrotičnih lekova (engl. Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis - SYSADOA) i predstavlja gradivnu jedinicu za stvaranje proteoglikana i glukozaminoglikana. Za sintezu hondroitina potreban je glukozamin. Egzogenom administracijom glukozamina, aktivira se sinteza hijaluronske kiseline, hondroitin sulfata i stvaranje glukozaminoglikana i proteoglikana, osnovne jedinice gradje ekstracelularnog matriksa.

Glukozamin je fiziološki prisutan u organizmu u formi hidrohlorida, vrlo je nestabilan i brzo se razgrađuje. Da bi se povećala stabilnost, razvijen je glukozamin sulfat, stabilnija forma molekula, ali i dalje lako razgrađiva (lako se hidrolizuje). Dodatkom natrijum-hlorida nastaje stabilna forma: *kristalni glukozamin sulfat*.

Kristalni glukozamin sulfat ima dokazanu visoku bioraspoloživost i stvara visoke koncentracije glukozamina u krvi. Zbog svoje stabilnosti, stvara terapijski efikasne koncentracije u krvi i sinovijalnoj tečnosti.

Primena glukozamina sa hondroitin sulfatom dovodi do dodatnog smanjivanja bioraspoloživosti glukozamina. Istraživanja pokazuju da suplementiranim unosom hondroitina, zbog njegove velike molekulske mase, znatno je niži nivo apsorpcije, 0 - 13% i u odnosu na apsorpciju glukozamin sulfata, 90 - 98%.

Glukozamin sulfat ispoljava svoje dejstvo direktno, čineći supstrat za sintezu hondroitina ali i tako što inhibira dejstvo medijatora zapaljenja (IL-1 β), koji nastaju kao posledica inflamatorne reakcije sinovijalne membrane.

Istraživanja su pokazala da kristalni glukozamin sulfat odlaže pojavu prvih simptoma OA kolena, da usporava razvoj simptoma i progresiju bolesti, kao i da signifikantno smanjuje incidencu novodijagnostikovanih osteoartroza kolena za 58% (6). Studije su, takođe, pokazale da jedino glukozamin sulfat u odnosu na ispitivane hondroprotektore dovodi do značajne redukcije rizika za upotrebu NSAIL i to za 36%, a 57% smanjuje rizik od hirurške zamene kolena (7).

Uznapredovala gonartroza podrazumeva suženje zglobnog prostora, subhondralnu sklerozu i razvoj osteofita. Glukozamin blokira IL 1, te indirektno utiče na ekspresiju transformišućeg faktora rasta - β (TGF β) koji je anabolički faktor hrskavice odgovoran za formiranje osteofita na rubovima kostiju. To znači da na taj način usporava radiografsku progresiju bolesti.

Istraživanje iz 2019. godine koje je objavljeno u časopisu JAMA je pokazalo da je kristalni glukozamin sulfat jedini hondroprotektor konzistentno povezan sa dugoročnim smanjenjem bola, poboljšanjem funkcionalne sposobnosti kolena, poboljšanjem radiografskog suženja zglobnog prostora (8).

Iz navedenog možemo da zaključimo da hondroprotektore treba savetovati pacijentu, kako u fazi preosteoartroze, tako i u ranoj i u uznapredovaloj fazi osteoartritisa kolena.

Studije su pokazale da se najveća efikasnost postiže primenom glukozamin-sulfata u neprekidnom šestomesečnom režimu sa rezidualnim dejstvom od 2 meseca nakon obustavljanja terapije. Efikasnost terapije je primetna nakon 2-3 nedelje.

Primena NSAIL u terapiji akutnog i hroničnog bola kod OA kolena

Svetsko udruženje za proučavanje bola (International Association for the Study of Pain, IASP) definiše bol kao neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo uzrokovano stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Percepcija bola je jedan od esencijalnih sistema homeostaze organizma. Bol je peti vitalni znak. Bol predstavlja zdravstveni problem koji se najčešće javlja u kliničkoj praksi, ali i u opštoj populaciji, i predstavlja najčešći razlog javljanju lekaru.

Prema dužini trajanja bol može biti akutan i hroničan (perzistira duže od tri meseca). Akutni bol aktivira se određenom bolešću ili povredom, dok se hronični bol prepoznaje kao bolest sama po sebi. Prema mehanizmu nastanka bol može biti nociceptivan (somatski i visceralan), neuropatski i mešoviti bol. Nedavna istraživanja sprovedena na opštoj populaciji u većem broju evropskih zemljama pokazala su da se hronični bol javlja kod 25–35% odraslih. Bolna stanja uzrokovana osteoartritisom (OA) su drugi najčešći uzrok trajne nesposobnosti odraslih. Svaka četvrta osoba koja posećuje lekara primarne zdravstvene zaštite dolazi zbog OA. Javlja se i 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. (9)

Učestalost neuropatskog bola povezana je sa prisustvom hroničnog bola, što dramatično utiče na smanjenje kvaliteta života i povećava direktne medicinske troškove. Zato je otklanjanje i/ili ublažavanje bola, a posebno hroničnog, jedan od najznačajnijih ciljeva savremene farmakoterapije (9).

Za pravilno lečenje bola, neophodna je adekvatna **procena bola**, odnosno određivanje njegove vrste, jačine i drugih karakteristika. Preporuka Svetske zdravstvene organizacije (SZO) je trostepena analgetska lestvica.

- Neopioidni analgetici (paracetamol, metamizol i NSAIL)
- Opioidni analgetici (morfin, kodeinski preparati i drugi);
- Adjuvantni analgetici (antidepresivi, antiepileptici i drugi) (9)

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) spadaju među najšire korišćene lekove, zahvaljujući svom analgetskom, antiinflamatornom i antipiretičkom delovanju. Oni su jedni od najpropisivanijih lekova na svetu.

30 miliona ljudi širom sveta, svakog dana koristi neki od NSAIL. 500 miliona ljudi godišnje koriste NSAIL, od kojih je polovina u starijem životom dobu.

Dejstvo NSAIL je posledica inhibicije sinteze prostaglandina, koja nastaje usled inhibicije enzima ciklooksigenaze (COX). COX-1 je dominantno konstitutivni enzim koji katalizuje sintezu prostaglandina koji imaju regulatornu ulogu (npr. zaštita želudačne sluznice, regulacija agregacije trombocita, održavanje prokrvljenosti bubrega). COX-2 je dominantno inducibilni enzim koji katalizuje sintezu prostaglandina koji učestvuju u nastanku inflamacije, bola i povišene telesne temperature.

Ibuprofen je otkrio i patentirao Englez, Stewart Adams, 1961. godine. Danas, nakon 60 godina je registrovan /nalazi se na tržištu u preko 100 zemalja sveta (10).

Ibuprofen je derivat propionske kiseline. Neselektivni je inhibitor COX-1/COX-2. Deluje na perifernom i spinalnom nivou. Ovim mehanizmom ibuprofen deluje: analgetički, antipiretički, antiinflamatorno, te je indikovano u terapiji akutnog i hroničnog bola i inflamacije kod osteoartritisa kolena (10).

Kod bolesnika sa osteoartritisom kolena, ibuprofen ublažava bol, jutarnju ukočenost, znake sekundarne inflamacije i povećava pokretljivost zglobova. Kod starijih osoba je povećan rizik od pojave neželjenih događaja. Ukoliko se smatra da je upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) neophodna, treba pažljivo primenjivati najnižu efikasnu dozu u najkraćem mogućem periodu.

Farmakokinetika ibuprofena:

Resorpcija iz gastrointestinalnog trakta je brza. Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže nakon 1-2 sata. Poluvreme eliminacije je oko 2 sata. U velikom procentu (90-99%) se vezuje za proteine plazme. Brzo se izlučuje urinom u formi metabolita ili njihovih konjugata. Prolazi kroz placentu u distribuiru se u majčinom mleku. Koncentracija u sinovijalnoj tečnosti postiže se sporije i niža je nego u plazmi pacijenata, ali je sporija i eliminacija pa je koncentracija nakon 2.5 h od popijene doze viša u sinovijalnoj tečnosti nego u plazmi (11).

Doziranje:

Preporučena doza ibuprofena je 1200-1800mg dnevno, u podeljenim dozama. Doza održavanja može da bude 600-1200mg na dan. U teškim ili akutnim stanjima, može da bude korisno povećavati dozu, dok se ne postigne analgezija, pri čemu ukupna dnevna doza ne sme da pređe 2400 mg. Pun analgetski efekat se postiže nakon jedne do dve nedelje terapije.

Ibuprofen se može koristiti kod hroničnog bola kada je prisutna inflamacija, naročito u formulaciji sa modifikovanim oslobađanjem. Za postizanje punog antiinflamatornog dejstva potrebno je terapiju sprovoditi tri nedelje (12).

Neželjena dejstva NSAIL:

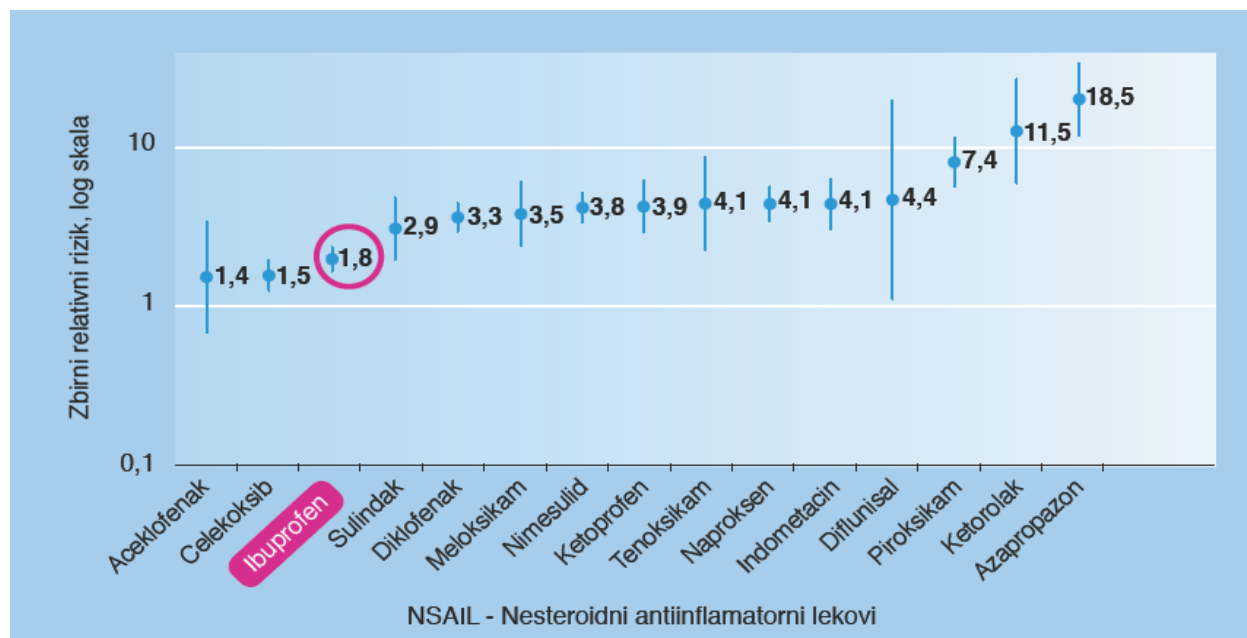
Pri dužoj sistemskoj primeni većih doza NSAIL mogu da ispolje niz neželjenih dejstava, od kojih su najvažnija na nivou:

- 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 transaminaza, hepatitis

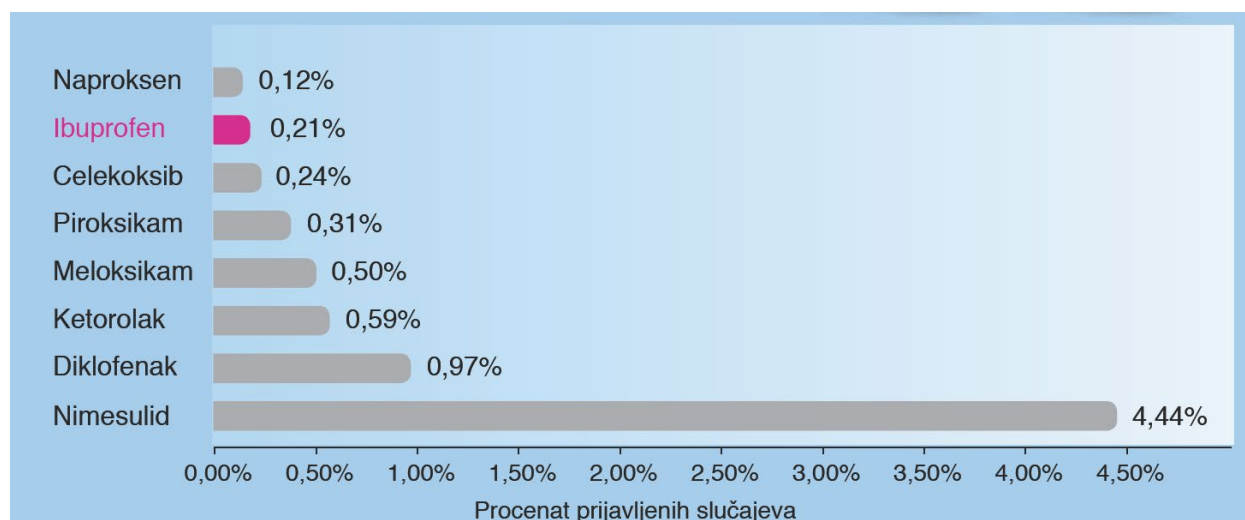
➤ ostala neželjena dejstva (13)

Najčešća neželjena dejstva NSAIL su gastrointestinalna. Javljaju se u oko 40% pacijenata i uključuju: dispepsiju, abdominalni bol, gorušicu, mučninu i dijareju. Kod hronične primene mogu nastati gastrične erozije, koje su često asimptomatske i teže spontanom zaceljenju. Ozbiljnije komplikacije (krvarenje, perforacija i opstrukcija), javljaju se u 1-2% pacijenata koji redovno koriste NSAIL. Postoje razlike između pojedinih NSAIL u pogledu rizika od ispoljavanja gastrointestinalnih neželjenih efekata. Ibuprofen pripada grupi NSAIL sa niskim rizikom od pojave gastrointestinalnih neželjenih događaja. Manji je rizik od primene diklofenaka, meloksikama i naproksena koji pripadaju grupi sa srednjim rizikom, dok piroksikam i ketoprofen u grupi NSAIL imaju najveći rizik od komplikacija u gornjem delu GIT-a (13).

Rizik od pojave gastrointestinalnih neželjenih događaja se povećava ukoliko se NSAIL istovremeno daju sa acetil-salicilnom kiselinom, glukokortikoidima i inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina.



Slika 1. Zbirni relativni rizik i 95% CI u gornjim delovima gastrointestinalnog trakta povezanih sa primenom pojedinih NSAIL. (preuzeto iz Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Drug Saf. 2012 Dec 1;35(12):1127-46.)



Slika 2. Procenat prijavljenih slučajeva akutnog otkazivanja jetre nakon primene NSAIL. (preuzeto iz: Sanchez-Matienzo D, Arana A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports. Clin Ther. 2006 Aug;28(8):1123-32.)

Prihvatljivo rešenje prevencije neželjenih efekata NSAIL na gornji GIT su obavezna kombinacija sa inhibitorima protonске pumpe, sve vreme dok traje terapija nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol).

Primena topikalnih NSAIL ima svojih velikih prednosti, kada postoje komorbiditeti koji povećavaju rizik od pojave neželjenih događaja.

U kliničkim studijama, lokalni i oralni NSAIL pokazuju sličnu efikasnost u smanjivanju bola u kolenu tokom jednogodišeg lečenja. Topikalni lekovi su pokazali manje neželjenih događaja usled manje sistemske resorpcije u poređenju sa oralnim NSAIL. Kao rezultat toga, topikalni NSAIL-i mogu biti terapijska opcija izbora, posebno kod pacijenata sa OA starijih od 75 godina kao i pacijenta sa komorbiditetima ili sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, gastrointestinalnih ili bubrežnih neželjenih događaja. Upotreba lokalnih NSAIL -a u zapaljskim reumatskim oboljenjima dovodi do smanjenja potrebe za istovremenim davanjem oralnih NSAIL za 40%. Prilikom izbora topikalnog NSAIL -a, resorpcija i bioraspoloživost su važni su zbog razlika među molekulima. Molekuli poput etofenamata imaju bioraspoloživost veću od 20% i dokaze da se akumuliraju u sinovijalnoj tečnosti tkiva, uz dokazanu efikasnost u poboljšanju bola i funkcije u studijama koji su uključivale pacijente sa OA.

Etofenamat je NSAIL koji inhibira oba puta u metabolizmu arahidonske kiseline, enzime lipoksigenazu (LOX) i ciklooksigenazu (COX). Ova dvojna aktivnost u kombinaciji sa dodatnim uticajem na inflamatorni proces, obezbeđuje izražen antiinflamatorni efekat.

Inhibicija COX: smanjuje nivo prostaglandina, medijatora zapaljenja, koji dovode do stvaranja bola i otoka.

Inhibicija LOX: smanjuje se oslobađanje leukotriena, koji prenose leukocite na mesto inflamacije. Leukociti dovode do oslobađanja hidrolitičkih enzima i drugih medijatora zapaljenja, što pojačava inflamatornu reakciju.

Pokazao je najveću efikasnost među topikalnim NSAIL: ima brzu i odličnu penetraciju kroz kožu nakon aplikacije, zahvaljujući svojim lipofilnim i hidrofilnim svojstvima. Bioraspoloživost etofenamata je najveća u grupi topikalnih NSAIL (21%) i stvara terapijski efikasne koncentracije u zapaljenjskom tkivu. Ima dobar bezbednosni profil i podnošljivost.

Nema interakcija sa drugim lekovima. U obliku je gela, koji ima efekat hlađenja, što predstavlja dodatnu analgetsku komponentu. Moguća je aplikacija elektroforezom, kao i ultrasonoforezom(14).

Interakcije NSAIL sa drugim lekovima:

Povećan rizik od toksičnosti kada se primenjuju zajedno sa sledećim lekovima: nefrotoksičnim, kardiotoksičnim, antineoplastičnim lekovima, lekovima koji ispoljavaju neželjena dejstva na gastrointestinalni trakt. Antagonizuju efekte antihipertenziva, vazodilatatora i diuretika. Potenciraju dejstvo antiagregacionih lekova i antikoagulanasa.

Istovremena primena NSAIL i OAK (oralna antikoagulantna terapija) pojačava dejstvo OAK. Preporuka Američkog koledža za kardiologiju je da se ibuprofen uzima 2 sata nakon uzimanja salicilata.

Formulacije lekova sa modifikovanim oslobađanjem:

Već je ranije navedeno da je jedan od razloga slabije komplijanse korišćenje režima u kojima se lekovi uzimaju više puta dnevno. U tom cilju su razvijene formulacije sa modifikovanim oslobađanjem. Takve formulacije su pogodne za korišćenje u terapiji hroničnog bola. Neke od takvih formulacija su preparati ibuprofena ili diklofenaka sa modifikovanim, odnosno odloženim oslobađanjem.

Na primeru preparata Ibuprofena sa modifikovanim oslobađanjem možemo videti kako promena formulacije može dovesti do promene u režimu uzimanja lekova, uz zadržanu efikasnost. Zahvaljujući posebnoj formulaciji sa produženim oslobađanjem (slika 4), omogućava se terapijski efekat punih 24 sata koji se manifestuje u ispoljavanju bimodalnog farmakološkog profila tj. javljaju se dva pika koncentracije leka (nakon 4 h, a drugi 12 h nakon uzimanja leka)



Slika 3. Farmakokinetika formulacije sa sporim oslobađanjem ibuprofena. Adaptirano iz Wilson CG, Washington N and Greaves JL. Int J Pharmaceutics, 1989; 50: 155-161.

U kliničkoj praksi se mogu koristiti različiti NSAIL u formi sa produženim ili usporenim oslobađanjem. U cilju procene efikasnosti i bezbednosti diklofenaka i ibuprofena u formulaciji sa produženim oslobađanjem sprovedeno je kliničko ispitivanje

(Ibuprofen and diclofenac sodium in the treatment of osteoarthritis: a comparative trial of two once daily sustained release NSAID formulations, H. Baumgartner et al.). Ispitivanje je pokazalo statistički značajnu razliku u efikasnosti preparata ibuprofena sa modifikovanim oslobađanjem u dozi od 1600 mg u odnosu na preparat diklofenaka u dozi od 100 mg. Nakon 7 dana terapije 13% pacijenata koji su primali ibuprofen je prijavilo značajno poboljšanje simptoma, dok je za isti period svega 3% pacijenta koji su primali diklofenak prijavilo isto. Nakon 21 dana značajno poboljšanje je prijavilo 31% pacijenata koji su imali terapiju ibuprofenom i svega 10% koji su uzimali diklofenak. Statistički značajna razlika je uočena i u sledećim parametrima: smanjivanje bola nakon 21 dana terapije, ukupan intenzitet noćnog bola nakon 7 dana terapije i poboljšanje kvaliteta sna nakon 7 i 21 dana terapije.

Dr Katarina Vagić

Prim. dr Aleksandra Karadžov Nikolić