

TOPIKALNI NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LEKOWI – KOLIKO SU ZNAČAJNI U LEČENJU MIŠIĆNOSKELETNOG BOLA

TOPICAL NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS – THEIR IMPORTANCE IN THE TREATMENT OF MUSCOLESKETAL PAIN

Emilija Dubljanin Raspopović^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Centar za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Emilija Dubljanin Raspopović

Centar za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Pasterova 2, Beograd, Srbija

edubljaninraspopovic@gmail.com

Sažetak

Topikalni nesteroidni antiinflamatorni lekovi predstavljaju efikasnu i bezbednu terapijsku opciju za lečenje akutnih i hroničnih mišićnoskeletnih bolnih stanja. Na osnovu dokaza iz literature, topikalni NSAIL imaju jasno definisano mesto u lečenju akutnog mišićnoskeletnog bola i lečenju osteoartritisa šaka i kolena. Zbog retkih sistemskih neželjenih dejstava treba ih uvek preporučivati kao prvu terapijsku liniju za lečenje mišićnoskeletnog bola kod osteoartritisa šaka i kolena kod pacijenata ≥ 75 godina. Veoma je značajno da ne postoje preporuke za korišćenje drugih topikalnih preparata, kao što su rubefacijensi i kapsaicin za lečenje bolnih mišićnoskeletnih stanja. Klinička procena pacijenta, stanja koja se tretiraju i izbor optimalne formulacije NSAIL doprinose uspehu lečenja. Gel formulacije topikalnih NSAIL predstavljaju optimalnu podlogu za transdermalnu penetraciju i najbolje su prihvaćene od strane pacijenata. Takođe, predstavljaju optimalni medijum za sonoforezu, zbog čega se mogu široko koristiti u oblasti fizikalne medicine i rehabilitacije.

Ključne reči: topikalni NSAIL, rubefacijensi, mišićnoskeletni bol, akutni bol, hronični bol, osteoartritis

Uvod

Termin mišićnoskeletni bol obuhvata širok spektar kliničkih stanja koja zahvataju kosti, zglobove i mišiće. Najčešća bolna mišićnoskeletna stanja su lumbalni bol i osteoartritis. Mišićnoskeletna bolna stanja predstavljaju značajan zdravstveni problem. Procenjeno je da 20–33% ljudi širom sveta pati od bolnih mišićnoskeletnih stanja. Ona zbog svoje visoke prevalencije predstavljaju vodeći uzrok onesposobljenosti. Mišićnoskeletni bol u vezi je sa širokim spektrom socijalnih posledica i visokim ekonomskim troškovima, koji prevazilaze one koji nastaju kao posledica oboljenja srca, karcinoma i dijabetesa¹.

Lečenje mišićnoskeletnog bola podrazumeva integrisani pristup, koji se sastoji iz nefarmakoloških i farmakoloških mera, koje mogu obuhvatiti topikalne i/ili sistemske lekove. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) su najčešće prepisivani lekovi za lečenje blagog do umerenog bola. Oni reverzibilno inhibiraju ciklooksigenazu, enzim koji je medijator sinteze prostaglandina i tromboksana A₂². Prostaglandini su medijatori velikog broja fizioloških funkcija, kao što su održavanje želudačne mukozne barijere, regulacija vaskularizacije bubrega, regulacija tonusa endotela. Oni takođe igraju važnu ulogu u zapaljenskim i nociseptivnim procesima. NSAIL koji se prepisuju sistemski se transportuju u sve delove tela putem krvi. Potrebne su relativno visoke koncentracije u krvi da bi se postigle efikasne tkivne koncentracije na mestu bola i zapaljenja. Ove visoke koncentracije u telu mogu biti uzrok velikog broja neželjenih događaja, koji mogu biti neprijatni (npr. dispepsija) ili potencijalno ozbiljni (npr. gastrointestinalno krvarenje). Upravo zbog toga važno mesto u lečenju pacijenata sa akutnim i hroničnim bolnim stanjima imaju topikalni analgetici.

Topikalni lek je onaj koji se primenjuje na površini kože ili sluzokože. Postoji veliki broj različitih oblika topikalnih formulacija, kao što su kreme, pene, gelovi, losioni i dr. Formulacija topikalnih preparata često je određena brzinom željene apsorpcije. Kod topikalnih NSAIL najčešće je potrebna brza apsorpcija. Zbog toga su topikalne formulacije NSAIL obogaćene supstancama koje poboljšavaju ili pomažu penetraciju kože kako bi se postigla efikasnija penetracija kože i omogućilo postizanje visoke koncentracije na željenom

mestu. Gel formulacije su korisne za ove svrhe, zbog čega se često koriste za topikalne NSAIL.

Kako deluju topikalni analgetici?

Topikalni lekovi dizajnirani su tako da se primenjuju na površinu kože ili sluzokože. Da bi delovali, moraju penetrirati kroz *stratum corneum* kože. Transdermalne i topikalne terapije imaju različite ciljeve. Transdermalne formulacije (npr. fentanil) osmišljene su tako da postignu sistemsku apsorpciju. Za razliku od njih, topikalne formulacije (npr. topikalni NSAIL) imaju za cilj lokalnu apsorpciju.

Topikalne terapije koje se savetuju u kliničkoj praksi za lečenje mišićnoskeletnog bola obuhvataju topikalne rubefacijense, topikalni kapsaicin i topikalne NSAIL.

Topikalni rubefacijensi

Topikalni rubefacijensi tipično predstavljaju mešavinu različitih supstanci, kao što su mentol, kamfor, salicilati i benzil nikotin. Rubefacijensi deluju kao kontrairitanti tako što izazivaju dilataciju lokalnih krvnih sudova i izazivaju eritem oko mesta aplikacije. Osećaj topline maskira percepciju bola i ostvaruje analgetski efekat³. Takođe se veruje da topikalni rubefacijensi stimulišu A_β vlakna koja su odgovorna za modulaciju bola⁴.

Efikasnost rubefacijensa koji sadrže salicilate u smanjenju akutnog i hroničnog mišićnoskeletnog bola obrađena je u Kohranovoj analizi sistematskih pregleda literature³. Autori su zaključili da dokazi za efikasnost rubefacijensa koji sadrže salicilate ne podržavaju njihovu upotrebu za akutne povrede ili hronična stanja.

Topikalni kapsaicin

Topikalni kapsaicin je sastojak koji se prirodno nalazi u ljutoj papričici. Topikalni kapsaicin se takođe kategorizuje kao rubefacijens u pojedinim radovima. Kapsaicin se vezuje za vaniloid receptor podtip 1 (TRPV1). Vezivanjem za TRPV1 receptor molekula kapsaicina proizvodi intenzivan osećaj topline⁵. Ponašljivo davanje kapsaicina dovodi do farmakološke defunkcionalizacije TRPV1 kanala, inaktivacije voltažnih Na kanala i smanjuje ekscitabilnost na različite tipove bolnih stimulusa^{5,6}. Sistematski pregled literature u kome je ispitivana efikasnost topikalnog kapsaicina za lečenje neuropatskog i mišićnoskeletnog bola pokazao je umerenu do slabu efikasnost⁷.

Topikalni NSAIL

NSAIL deluju tako što inhibiraju ciklooksigenazu, enzim koji katalizuje proizvodnju prostaglandina i tromboksana. Prostaglandini su medijatori različitih fizioloških funkcija, kao što je održavanje gastrične mukozne barijere, regulacija renalnog krvotoka i tonusa endotela i regulacija zapaljenskog i nociceptivnog procesa³. Inhibicija ciklooksigenaze dovodi do smanjenja bola, temperature i agregacije trombocita u zapaljenskom odgovoru⁸. Topikalni NSAIL imaju isti mehanizam

dejstva kao oralni NSAIL samo se efekat postiže lokalnom apsorpcijom i lokalnim efektom. Topikalni NSAIL ostvaruju analgetske koncentracije na mestu bola i zapaljenja, dok se istovremeno izbegava sistemski distribucija leka u fiziološki aktivnim koncentracijama⁹. Topikalnom primenom NSAIL postižu se lokalno tkivne koncentracije koje su dovoljno visoke da bi na licu mesta inhibirale ciklooksigenazu^{10,11}.

Koncentracije plazme koje se nalaze u krvi nakon topikalne primene su samo frakcija (obično manje od 5%) vrednosti koje se nalaze u plazmi nakon oralne administracije. Na primer, ketoprofen gel postiže vrednosti lokalne koncentracije 100 puta više u odnosu na koncentracije u plazmi, što minimizuje rizik od neželjenih dejstava pri sistemskoj ekspoziciji¹².

Efikasnost topikalnih NSAIL u lečenju akutnog mišićnoskeletnog bola

Kohranova analiza sistematskih pregleda literature pokazala je da su topikalni NSAIL efikasni za lečenje akutnog mišićnoskeletnog bola. Imaju značajno veću kliničku efikasnost u poređenju sa topikalnim placebo tokom kratkotrajne upotrebe i efikasnost uporedivu sa oralnim NSAIL³. Efikasnost se definiše kao smanjenje bola za najmanje 50% koje prijavljuje pacijent sedam dana nakon započinjanja terapije. Izražava se kroz pojam „brojevi potrebni za lečenje“ (*numbers needed to treat* – NNT). Najbolja efikasnost (NNT < 4) dokazana je za diklofenak gel (NNT 1,8), ketoprofen gel (NNT 2,5), flastere diklofenaka (NNT 3,2) i ibuprofen gel (NNT 3,9). Topikalni NSAIL se dobro tolerišu tokom kratkotrajne upotrebe. Lokalne kožne reakcije su generalno blage i prolazne i ne razlikuju se u odnosu na placebo. Sistemski neželjena dejstva su retka³.

Efikasnost topikalnih NSAIL u lečenju hroničnog mišićnoskeletnog bola

Efikasnost topikalnih NSAIL u poređenju sa placebo u lečenju bola uzrokovanog osteoartritisom dokazana je u sistematskim pregledima literature i metaanalizama^{3,7,13}. Studije uključene u istraživanje poredile su NSAIL u različitim topikalnim formulacijama sa placebo ili aktivnim komparatorom i obuhvatile su primarno pacijente sa osteoartritisom šaka ili kolena. Vreme lečenja iznosilo je 2–12 nedelja. Metaanaliza sprovedena od strane Mason et al. obuhvatila je 14 studija i uzorak od 1.502 odrasla pacijenta sa mišićnoskeletnim bolom, od kojih je 38% bolovalo od osteoartritisa kolena. Istraživanje je pokazalo da za topikalne NSAIL NNT iznosi 4,6 za smanjenje bola ≥ 50% tokom prve 2 nedelje lečenja. Prednost topikalnih NSAIL u odnosu na placebo nije ustanovljena nakon 3 i 4 nedelje lečenja⁷. Istraživanje sprovedeno od strane Lin et al. obuhvatilo je 13 randomizovanih kontrolisanih studija u kojima je upoređivan topikalni NSAIL sa placebo ili oralnim NSAIL u lečenju 1.983 pacijenta sa osteoartritisom, primarno kolena ili šaka u trajanju do 4 nedelje¹³. Ova metaanaliza pokazala je da su topikalni NSAIL

superiorni za smanjenje bola i funkcionalno poboljšanje u poređenju sa placebom tokom prve 2 nedelje lečenja. Prednost nije zapažena pri primeni topikalnih NSAIL u poređenju sa placebom nakon 3 ili 4 nedelje lečenja¹³.

Kohranova analiza sistematskih pregleda sprovedena 2016. godine na populaciji odraslih sa hroničnim mišično-skeletnim bolom obuhvatila je randomizovane kliničke studije u kojima su primenjivani topikalni NSAIL u trajanju od minimum 2 do maksimalno 12 nedelja³. U ovom pregledu literature dokazana je efikasnost samo za topikalni diklofenak i topikalni ketoprofen. NNT potreban za smanjenje bola $\geq 50\%$ kod primene topikalnog diklofenaka iznosi 9,8, dok za ketoprofen iznosi 6,9³.

Preporuke za upotrebu topikalnih NSAIL u lečenju hroničnog mišičnoskeletnog bola

Širom sveta prepoznat je značaj važne uloge topikalnih NSAIL u lečenju bola uzrokovanog osteoartritisom zahvaljujući angažovanju svetskih udruženja i pojavi kliničkih vodiča koji ih savetuju kao ranu terapijsku opciju¹⁴⁻²¹.

Primeru radi, Američki koledž reumatologa (AKR) savetuje topikalne NSAIL za inicijalno lečenje OA-a šaka i kolena. Dodatno, AKR savetuje da se kod osoba ≥ 75 godina prednost daje topikalnim NSAIL u odnosu na oralne, zbog čestih komorbiditeta i/ili povišenog rizika od kardiovaskularnih, gastrointestinalnih ili renalnih neželjenih događaja. Ovo udruženje ne savetuje korišćenje topikalnih NSAIL kod pacijenata sa OA-a kuka zbog nedostatka dokaza iz randomizovanih kontrolisanih studija¹⁵. Najnovije preporuke publikovane od strane Međunarodnog udruženja za istraživanje osteoartritisa (OARSI – *Osteoarthritis Research Society International*) savetuju topikalne NSAIL u lečenju osteoartritisa kolena, dok se upotreba oralnih NSAIL savetuje u zavisnosti od prisustva gastrointestinalnih i kardiovaskularnih komorbiditeta²². Poslednje preporuke EULAR iz 2018. godine (*The European League Against Rheumatism*) daju prednost topikalnoj terapiji NSAIL za lečenje OA-a šake u poređenju sa sistemskom, ističući bezbednosne razloge. ESCO takođe savetuje topikalne NSAIL kao prvu terapijsku liniju u lečenju osteoartritisa kolena¹⁹. Takođe, konsenzus eksperata azijsko-pacifičkog regiona iz 2018. godine savetuje upotrebu topikalnih NSAIL kod mišičnoskeletnog bola kao prvu terapijsku liniju za lečenje mišičnoskeletnog bola blagog do umerenog intenziteta i navodi uporedivu efikasnost sa oralnim NSAIL²¹.

Efikasnost topikalnih naspram oralnih NSAIL u lečenju osteoartritičnog bola

Sistematski pregledi literature i metaanalize koje upoređuju topikalne NSAIL sa oralnim NSAIL kod pacijenata sa osteoartritisom, konzistentno govore u prilog slične efikasnosti topikalnih i oralnih NSAIL u kliničkoj praksi^{23-25, 3}.

Kohranov sistematski pregled literature koji je ispitivao efikasnost topikalnih NSAIL za lečenje hroničnog mišično-skeletnog bola obuhvatio je pet studija (trajanje lečenja 3–12 nedelja). U ovom radu upoređivana je efikasnost topikalnih NSAIL sa oralnim NSAIL u lečenju odraslih osoba sa primarnim osteoartritisom kolena. Procenat pacijenata kod kojih je lečenje bilo efikasno ($\geq 50\%$ smanjenja intenziteta bola) iznosio je 55% kod pacijenata lečenih topikalnim NSAIL i 54% kod pacijenata lečenih oralnim NSAIL³.

Značaj primene topikalnih NSAIL putem sonoforeze

Fizikalna terapija i rehabilitacija sa svojim modalitetima predstavlja važnu komponentu lečenja mišičnoskeletnih oboljenja. Terapijski ultrazvuk (UZ) je fizikalni modalitet koji se često koristi u fizikalnoj medicini. On obezbeđuje duboko zagrevanje tkiva (mišići, tetive, zglobovi, ligamenti). Za prenos ultrazvučnih talasa neophodan je medijum. Dokazano je da je gel najbolji medijum za prenos UZ talasa²⁵. Cagnie i saradnici su u svom istraživanju pokazali da i pulsna i kontinuirana primena ultrazvuka pospešuje lokalnu penetraciju i apsorpciju topikalnih NSAIL, povećavajući na taj način potencijalno efikasnost ove grupe lekova²⁶.

Razlike u apsorpciji između različitih topikalnih NSAIL

Da bi topikalne formulacije bile efikasne najpre moraju penetrirati kožu. Tek kada lek dospe u dublje delove kože, može penetrirati dalje, u dublje slojeve tkiva gde je zapaljenje. Balans između lipo i hidro solubilnosti topikalne formulacije neophodan je da bi se optimizovala penetracija. Lipofilne karakteristike omogućavaju difuziju kroz „vodootporni“ epiderm, dok hidrofilne karakteristike pomažu difuziju kroz „vodopropustljivi“ dermis. Log p-vrednost (particioni koeficijent) se koristi za merenje distribucije leka i predstavlja meru hidrofilnosti ili hidrofobnosti leka. Lekovi sa log p-vrednostima manjim od 2 smatraju se idealnim za transdermalnu penetraciju. Ketoprofen gel ima najnižu log p-vrednost (0,97) u poređenju sa drugim često korišćenim topikalnim NSAIL, što ga čini idealnim za efikasnu transdermalnu penetraciju²⁷.

Topikalni NSAIL dostupni su u različitim formulacijama. U poređenju sa kremama i mastima, gelovi imaju bolju penetraciju kroz kožu zbog visokog procenta vode koja omogućava leku da se rastvori i lako se kreće. Mnoge topikalne gel formulacije sadrže pomagalice penetracije (npr. alkohol) koji pomažu brže oslobađanje leka¹⁰. Gelovi kao formulacije su takođe prihvatljiviji sa kozmetičke strane zato što se lakše razmazuju i upijaju, i komforniji su za upotrebu jer ne ostavljaju mastan trag, s obzirom na to da su lišeni masne komponente²⁸.

Bezbednost topikalnih NSAID formulacija

Topikalna aplikacija NSAID postizanjem visokih lokalnih koncentracija, a niskim vrednostima u sistemske cirkulaciji, ograničava sistemska neželjena dejstva. Kohranov sistematski pregled literature iz 2016. obezbeđuje najnovije podatke o bezbednosti topikalnih NSAID za lečenje hroničnog mišićno-skeletnog bola kod odraslih³. Ova ispitivanja sprovedena su na uzorku od 10.631 pacijenta koji su lečeni topikalnim NSAID, topikalnim placebo ili oralnim NSAID u trajanju od minimum 2 nedelje do maksimum 12 nedelja. Sistemska neželjena dejstva pri primeni lokalnih NSAID su veoma retka i blaga i najčešće se odnose na glavobolje, dispepsiju, dijareju i umor. Lokalna neželjena dejstva ukazuju na relativno bezbedan profil neželjenih dejstava topikalnih NSAID za ovu grupu pacijenata. Ona se odnose primarno na suhu kožu, crvenilo i svrab.

Razlike u relativnoj bezbednosti i efikasnosti različitih topikalnih NSAID

Postoje veoma ograničeni dokazi porekla randomizovanih kontrolisanih studija koji upoređuju različite topikalne NSAID²¹. Zbog toga se ne mogu dati prednosti pojedinačnim topikalnim NSAID. Ipak, dobro je poznato da tip formulacije utiče na apsorpciju i distribuciju topikalno primenjenih NSAID. Balans lipo i hidrofilnih karakteristika gel formulacija omogućava bržu difuziju kroz kožu, bržu apsorpciju lokalno u tkivima i bolju transmisiju ultrazvučnih talasa. Gel formulacije su takođe prihvatljivije sa kozmetičkog aspekta u poređenju sa drugim formulacijama.

Zaključak

Topikalni NSAID su veoma efikasni farmakološki modalitet za lečenje akutnog mišićnoskeletnog bola. Takođe, topikalni NSAID omogućavaju efikasno kratkoročno oslobađanje od bola uzrokovanog osteoartritisom, pri čemu se istovremeno izbegava sistemska izloženost leku, što je naročito značajno kod starijih ljudi sa čestim komorbiditetima. Stoga, različita svetska strukovna udruženja pozicioniraju topikalne NSAID na prvo mesto kada je u pitanju lečenje osteoartritisa kolena i šaka zbog njihovog povoljnog bezbednosnog profila. Prilikom izbora topikalnog NSAID adekvatna klinička procena je veoma važna, zato što perkutana apsorpcija može značajno da varira u odnosu na vrstu agensa, mesto aplikacije i stanja koje se leči. Gel formulacije topikalnih NSAID najbolje su prihvaćene od strane pacijenata i predstavljaju optimalnu podlogu za transdermalnu penetraciju i optimalni medijum za sonoforezu.

Abstract

Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an effective and safe therapeutic option for the treatment of acute and chronic musculoskeletal disorders. Based on evidence from the literature, topical NSAID's have a clearly defined place in the treatment of acute musculoskeletal pain and in the treatment of osteoarthritis of the hands and knees. Due to the rare systemic side effects, they should always be advised as the first therapeutic line for the treatment of musculoskeletal pain in osteoarthritis of the hands and knees of patients ≥ 75 years of age. It is very important that there are no recommendations for the use of other topical preparations, such as rubefaciens and capsaicin for the treatment of painful musculoskeletal conditions. Clinical assessment of the patient, the condition of medical issue and the choice of the optimal NSAID's formulation, contribute to the success of the treatment. Gel formulations represent the optimal substrate for topical NSAID's both for best penetration and for best acceptance by patients. Gel formulations of topical NSAID's represent the optimal substrate for transdermal penetration and are best accepted by patients. They are also the optimal medium for sonophoresis, which is why they can be widely used in the field of physical medicine and rehabilitation.

Keywords: topical NSAID's, rubefaciens, musculoskeletal pain, acute pain, chronic pain, osteoarthritis

Literatura

1. McMahon SB, Dargan P, Lanas A, Wiffen P. The burden of musculoskeletal pain and the role of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in its treatment. Ten underpinning statements from a global pain faculty. *Curr Med Res Opin.* 2021 Feb;37(2):287-92.
2. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med.* 2001 Aug 9;345(6):433-42.
3. Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 11;2015(6):CD007402.
4. Wong J. Topical salicylates. In: Sinatra RS, Jahr JS, Watkins-Pitchford JM, Eds. *The Essence of Analgesia and Analgesics.* NY, USA: Cambridge University Press, 2010. 410-2.
5. Jancsó J, Dux M, Oszlács O, Sántha P. Activation of the transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) channel opens the gate for pain relief. *Br J Pharmacol.* 2008 Dec;155(8):1139-41.
6. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth.* 2011 Oct;107(4):490-502.
7. Mason L, Moore RA, Edwards JE, Derry S, McQuay HJ. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2004 Aug 19;5:28.
8. Jorge LL, Feres C, Teles VEP. Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence. *J Pain Res.* 2010 Dec 20;4:11-24.
9. McPherson ML, Cimino NM. Topical NSAID formulations. *Pain Med.* 2013 Dec;14 Suppl 1:S35-9.
10. Haroutunian S, Drennan DA, Lipman AG. Topical NSAID therapy for musculoskeletal pain. *Pain Med.* 2010 Apr;11(4):535-49.
11. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Topical agents in the treatment of rheumatic pain. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008 May;34(2):415-32.
12. Ballerini R, Casini A, Chinol M, Mannucci C, Giaccari L, Salvi M. Study on the absorption of ketoprofen topically administered in man: comparison between tissue and plasma levels. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1986;6(1):69-72.
13. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2004 Aug 7;329(7461):324.
14. Brown GA. AAOS Clinical Practice Guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline (2nd Edition). *J Am Acad Orthop Surg.* 2013 Sep;21(9):577-9.
15. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Apr;64(4):465-74.
16. Chen WH, Liu XX, Tong PJ, Zhan HS. Orthopedic Professional Committee, Chinese Association of Research and Advancement of Chinese Traditional Medicine, China; Joint Professional Committee, Branch of Orthopaedic of Chinese Association of Integrative Medicine, China. Diagnosis and management of knee osteoarthritis: Chinese medicine expert consensus (2015). *Chin J Integr Med.* 2016 Feb;22(2):150-3.
17. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2007 Mar;66(3):377-88.
18. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis. Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2003 Dec;62(12):1145-55.
19. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Brandi ML, Guillemin F, 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). *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Dec;44(3):253-63.
20. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Mar;22(3):363-88.
21. Rafanan BS Jr, Valdecañas BF, Lim BP, Malairungsakul A, Tassanawipas W, Shiyi C, et al. Consensus recommendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific. *Pain Manag.* 2018 Mar;8(2):115-28.
22. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008 Feb;16(2):137-62.
23. Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J. Analgesics for osteoarthritis: an update of the 2006 comparative effectiveness review. *Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review [Internet].* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Oct. Report No.: 11(12)-EHC076-EF.
24. Underwood M, Ashby D, Cross P, Hennessy E, Letley L, Martin J, et al. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study. *BMJ.* 2008 Jan 19;336(7636):138-42.
25. Bhatia D, Bejarano T, Novo M. Current interventions in the management of knee osteoarthritis. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013 Jan;5(1):30-8.
26. Klinge SA, Sawyer GA. Klinge SA, Sawyer GA. Effectiveness and safety of topical versus oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a comprehensive review. *Phys Sportsmed.* 2013 May;41(2):64-74.
27. Cagnie E, Vinck E, Rimbaut S, Vanderstraeten G. Phonophoresis versus topical application of ketoprofen: comparison between tissue and plasma levels. *Phys Ther.* 2003 Aug;83(8):707-12.
28. Beetge E, du Plessis J, Muller DG, Goosen C, van Rensburg FJ. The influence of the physicochemical characteristics and pharmacokinetic properties of selected NSAID's on their transdermal absorption. *Int J Pharm.* 2000 Jan 5;193(2):261-4.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 22. 02. 2022.

Prihvaćeno: 12. 05. 2022.

Onlajn: 30. 06. 2022.