

¹Nataša Kos

Klinični dokazi o uporabi zdravila z eteričnim oljem rožmarina za lajšanje mišične bolečine

Clinical Evidence Regarding the Use of Rosemary Essential Oil-Based Medicine to Ease Muscular Pain

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: eterično olje rožmarina, topikalno zdravilo, bolečina v mišicah, klinično preskušanje

IZHODIŠČA. Vzroki za pojav mišične bolečine so lahko poškodbe, težje fizično delo, delo v prisilnih položajih ali vsakodnevne aktivnosti. Namen multicentrične, randomizirane, dvojno-slepe, s placebom kontrolirane klinične raziskave je bil dokazati učinkovitost in varnost zdravila z 10 % eteričnega olja rožmarina. **METODE.** V raziskavo smo vključili 148 bolnikov z akutno mišično bolečino, ki so en teden uporabljali zdravilo z 10 % eteričnim oljem rožmarina v testni skupini ali placebo v kontrolni skupini. **REZULTATI.** O hitrosti nastopa učinka zmanjšanja bolečine v roku 15 min po nanosu je poročalo 54 % preizkušancev v testni skupini, v roku 30 min pa 63 %. Pri preizkušancih, starih 40 let ali več in z bolečino, ki je ob vključitvi trajala sedem dni ali več, smo pokazali statistično značilno razliko v zmanjšanju bolečine med testno in kontrolno skupino. Pri tistih preizkušancih v testni skupini, ki se jim je bolečina po sedmih dneh klinično pomembno znižala, se je bolečina iz začetne povprečne 5,7 točke ob vključitvi po štirih dneh znižala za 2,7 točke, po sedmih dneh pa za 3,5 točke ($p < 0,001$). **ZAKLJUČKI.** Zdravilo z 10 % eteričnega olja rožmarina v obliki kreme se je pokazalo kot učinkovito, s hitrim nastopom delovanja in varno. Zmanjšanje bolečine v mišicah je bilo statistično in klinično značilno, poleg tega pa so preizkušanci poročali tudi o drugih ugodnih učinkih. Preizkušanci so bili z zdravilom tudi zelo zadovoljni.

ABSTRACT

KEY WORDS: rosemary oil, topical medicinal product, muscle pain, clinical trial

BACKGROUNDS. Muscle pain is caused by injuries, hard physical labour, forced posture or everyday activities. The aim of our multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was to prove the efficacy and safety of a medicinal product with 10% rosemary essential oil. **METHODS.** We included 148 patients with acute muscle pain, who were treated with a medicinal product containing 10% rosemary essential oil in the test group, and placebo in the control group. **RESULTS.** 54% and 63% of patients reported the onset of action of pain reduction after 15 min and 30 min, respectively. Subjects aged 40 years or older, who had a pain lasting for 7 days or more at the time of inclusion, had statistically significant pain reduction compared to the control group. Subjects

¹ Doc. dr. Nataša Kos, dr. med., Inštitut za medicinsko rehabilitacijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana; Katedra za fizikalno in rehabilitacijsko medicino, Linhartova cesta 51, 1000 Ljubljana; natasa.kos@kclj.si

in the test group with a pain score of 5.7 at inclusion had a clinically significant reduction in pain – 2.7 and 3.5 points after 4 and 7 days, respectively ($p < 0.001$). CONCLUSION. A medicinal product with 10% rosemary essential oil in a cream formulation is effective, has a fast onset of action, and is safe. Muscle pain reduction was statistically and clinically significant. Subjects also reported other beneficial effects and high satisfaction.

IZHODIŠČA

Vzroki za pojav mišične bolečine so poleg poškodb pogosto tudi opravljanje vsakodnevnih aktivnosti, težjega fizičnega dela ali dela v prisilnih položajih ter preobremenitev kot posledica pretirane delavne ali športne dejavnosti. Bolečina pomembno vpliva na kakovost življenja, če je ne zdravimo, pa preide v kronično obliko (1, 2). Uporaba zdravil rastlinskega izvora za lajšanje bolečin je v porastu (3). Eterično olje navadnega rožmarina se je tradicionalno uporabljalo za zdravljenje mišične in sklepne bolečine ter motenj periferne prekrvavitve, kar potrjuje tudi poročilo Evropske agencije za zdravila (angl. *European Medicines Agency, EMA*) iz 2010 (4).

Učinkovitost eteričnega olja rožmarina za lajšanje bolečine je bila potrjena v različnih poskusnih modelih *in vivo* (5–7). Komponente eteričnega olja rožmarina (predvsem glavne sestavine 1,8-cineol, α -pinen in kafra) delujejo ne samo na inhibicijo encima ciklooksigenaza-2 (COX-2), ampak tudi na nociceptorje (angl. *transient receptor potential channels, TRP*) (7–14).

Namen multicentrične, randomizirane, dvojno-slepe, s placebom kontrolirane klinične raziskave je bil dokazati učinkovitost in varnost zdravila brez recepta z 10 % eteričnega olja rožmarina v obliki kreme pri lajšanju bolečine v mišicah. Raziskavo sta odobrili Komisija RS za medicinsko etiko in Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke.

METODE

V raziskavo smo v ambulantah zdravnikov družinske medicine vključili 148 bolnikov

z akutno mišično bolečino, ki so en teden uporabljali zdravilo z 10% eteričnim oljem rožmarina v testni skupini ali placebo v kontrolni skupini. Spremljali smo spremembo v jakosti bolečine z numerično lestvico (angl. *numeric rating scale, NRS*), in sicer ob vključitvi, četrty in sedmi dan. Klinično pomembno zmanjšanje bolečine smo opredelili kot zmanjšanje bolečine za vsaj 2 NRS točki. Prav tako smo spremljali oceno preizkušancev o tem, koliko časa po nanosu je bolečina popustila, po koliko dneh uporabe je bolečina popustila, zadovoljstvo z zdravilom in varnost zdravila. V analizo podatkov smo vključili vse vključene preizkušance.

REZULTATI

O hitrosti nastopa učinka zmanjšanja bolečine v roku 15 min po nanosu je poročalo 54 % preizkušancev v testni skupini, v roku 30 min pa 63 %.

Pri preizkušanih, starih 40 let ali več in z bolečino, ki je ob vključitvi trajala teden dni ali več, smo pokazali statistično značilno razliko v zmanjšanju bolečine med testno in kontrolno skupino. V tabeli 1 so prikazani deleži preizkušancev, ki so poročali, kateri dan uporabe je bolečina popustila.

Pri preizkušanih, ki jih je bolečina ovirala pri dnevnih in športnih aktivnostih ter so bili stari 40 let ali več, smo po sedmih dneh izmerili zmanjšanje bolečine za 3,5 točke v testni in za 2,3 točke v numerični lestvici NRS v kontrolni skupini, pri čemer je bila razlika statistično značilna ($p = 0,048$).

V testni skupini se je mišična bolečina klinično pomembno zmanjšala pri 70 % preizkušanih po štirih dneh in pri 76 % po

Tabela 1. Deleži preizkušancev, ki so se opredelili, da jim je bolečina popustila po opredeljenih dneh uporabe.

Trajanje uporabe zdravila do učinka [dnevi]	Preizkušanci, stari ≥ 40 let, z bolečino ob vključitvi vsaj sedem dni		
	testna skupina	kontrolna skupina	p
2	14 %	14 %	1,000
3	52 %	14 %	0,034
4	62 %	21 %	0,036
≥ 5	76 %	43 %	0,075

sedmih dneh. Pri tem se je povprečna bolečina statistično značilno zmanjšala za 2 točki po štirih dneh in za 2,8 točk po sedmih dneh ($p < 0,001$). Pri tistih preizkušancih v testni skupini, ki se jim je bolečina po sedmih dneh klinično pomembno znižala, se je bolečina iz začetne povprečne 5,7 točke ob vključitvi po štirih dneh znižala za 2,7 točke, po sedmih dneh pa za 3,5 točke ($p < 0,001$). Opazili smo, da je bila učinkovitost večja pri preizkušancih, pri katerih je bolečina ob vključitvi trajala manj kot sedem dni.

O izboljšani gibljivosti, zmanjšani oteklini ali izboljšanjem perifernem krvnem obtoku je poročalo 58 % preizkušancev v testni skupini. 89 % preizkušancev je poročalo, da se zdravilo v obliki kreme dobro nanaša, hitro vpije ali ne pušča oljnih madežev na koži. Vonj zdravilne učinkovine rožmarinovega olja v zdravilu je bil prijeten 70 % preizkušancev.

Med pojavnostjo tako posameznih kot tudi skupnih neželenih dogodkov v testni in kontrolni skupini ni bilo statistično značilnih razlik.

RAZPRAVA

Mišična bolečina pomembno vpliva na kakovost življenja, zato je treba bolečino prepoznati in zdraviti. Pri zdravljenju bolniki pogosto posegajo po naravnih zdravilih, ki jih dojemajo kot neškodljiva. V tradicionalni medicini se je rožmarinovo eterično olje uporabljalo kot blag analgetik za lajšanje bolečine, dobrih primerljivih raziskav, ki bi dokazale njegovo učinkovitost, pa nismo zasledili (2).

Nastop učinka v testni skupini je hiter, saj je več kot polovica preizkušancev občutila olajšanje bolečine že 15 min po uporabi, skoraj dve tretjini pa po 30 min.

Pri preizkušancih, starih 40 let ali več, pri katerih je bolečina pred vključitvijo trajala vsaj sedem dni, je pri statistično značilnem deležu preizkušancev bolečina po treh dneh popustila pri 3,7-krat več preizkušancih v testni kot v kontrolni skupini. Dokazali smo tudi, da se je bolečina pri skupini preizkušancev v testni skupini, starih 40 let ali več, ki jih je bolečina ovirala pri dnevnih in športnih aktivnostih, statistično značilno znižala za 53 % več kot v kontrolni skupini. Rezultati kažejo zelo dobro učinkovitost zdravila z 10 % eteričnim oljem rožmarina. Pri pregledu literature podobnih raziskav nismo našli. Naša raziskava je tako prva tovrstna, ki ugotavlja pozitivne učinke pri tej starostni skupini.

V naši raziskavi se je v testni skupini začetna mišična bolečina 5,7 točke po sedmih dneh statistično značilno znižala za 2,8 točke ($p < 0,001$). Klinično pomembno znižanje smo izmerili pri kar treh od štirih preizkušancev, pri katerih se je bolečina znižala celo za 3,5 točke. Večjo učinkovitost pri preizkušancih, pri katerih je bolečina trajala manj kot sedem dni pripisujemo večji možnosti spontane ozdravitve.

Učinkovito lajšanje mišične bolečine dopolnjujejo tudi drugi opisani učinki preizkušancev, med njimi izboljšanje gibljivosti, zmanjšanje otekline in izboljšanje periferni krvni obtok. Preizkušanci so tudi komentirali,

da se zdravilo v obliki kreme dobro vpije in ne masti ter ima prijeten vonj, ki dodatno pomirja, kar je pri lajšanju bolečine pomembno (15).

ZAKLJUČKI

Zdravilo z 10 % eteričnega olja rožmarina v obliki kreme se je pokazalo kot učinko-

vito, s hitrim nastopom delovanja in varno. Zmanjšanje bolečine v mišicah je bilo statistično in klinično značilno, poleg tega pa so preizkušanci poročali tudi o drugih ugodnih učinkih. Preizkušanci so bili z zdravilom tudi zelo zadovoljni.

LITERATURA

1. Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, et al. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *J Pain Res.* 2016; 9: 457–67.
2. Arendt-Nielsen L, Fernández-de-Las-Peñas C, Graven-Nielsen T. Basic aspects of musculoskeletal pain: from acute to chronic pain. *J Man Manip Ther.* 2011; 19 (4):186–93.
3. Wirth JH, Hudgins JC, Paice JA. Use of herbal therapies to relieve pain: A review of efficacy and adverse effects. *Pain Manag Nurs.* 2005; 6: 145–167.
4. EMA: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Rosmarinus officinalis L., aetheroleum* and *Rosmarinus officinalis L., folium* [internet]. 2010 [citirano 2020 Feb 2]. Dosegljivo na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-rosmarinus-officinalis-l-aetheroleum-rosmarinus-officinalis-l-folium_en.pdf
5. Raskovic A, Milanovic I, Pavlovic N, et al. Analgesic effects of rosemary essential oil and its interactions with codeine and paracetamol in mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19 (1): 165–72.
6. Takaki I, Bersani-Amado LE, Vendruscolo A, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Rosmarinus officinalis L.* essential oil in experimental animal models. *J Med Food.* 2008; 11 (4): 741–6.
7. Martínez AL, González-Trujano ME, Pellicer F, et al. Antinociceptive effect and GC/MS analysis of *Rosmarinus officinalis L.* essential oil from its aerial parts. *Planta Medica.* 2009; 75 (5): 508–11.
8. Takaishi M, Fujita F, Uchida K, et al. 1,8-cineole, a TRPM8 agonist, is a novel natural antagonist of human TRPA1. *Mol Pain.* 2012; 8: 86.
9. Tóth BI, Oláh A, Szöllösi AG, et al. TRP channels in the skin. *Br J Pharmacol.* 2014; 171 (10): 2568–81.
10. Premkumar LS. Transient receptor potential channels as targets for phytochemicals. *ACS Chem. Neurosci.* 2014, 5, 1117–30.
11. Kim DS, Lee HJ, Jeon YD, et al. α -pinene exhibits anti-inflammatory activity through the suppression of MAPKs and the NF- κ B pathway in mouse peritoneal macrophages. *Am J Chin Med.* 2015; 43(4): 731–42.
12. Li XJ, Yang Y, Li YS, et al. α -Pinene, linalool, and 1-octanol contribute to the topical anti-inflammatory and analgesic activities of frankincense by inhibiting COX-2. *J Ethnopharmacol.* 2016; 179: 22–6.
13. Xu H, Blair NT, Clapham DE. Camphor activates and strongly desensitizes the transient receptor potential vanilloid subtype 1 channel in a vanilloid-independent mechanism. *J Neurosci.* 2005; 25 (39): 8924–37.
14. Chen W, Vermaak I, Viljoen A. Camphor—a fumigant during the Black Death and a coveted fragrant wood in ancient Egypt and Babylon—a review. *Molecules.* 2013; 18 (5): 5434–54.
15. Ahmad AH, Zakaria R. Pain in times of stress. *Malays J Med Sci.* 2015; 22: 52–61.