

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 prekliničkih 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 sugerira 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.
