

A topikus nem szteroid gyulladásgátló helye a reumatológiai fájdalomcsillapításban*

Szamosi Szilvia dr.

Debreceni Egyetem, Debrecen

A nem szteroid gyulladásgátló szerek (NSAID) nemcsak hazánkban, de az egész világon a legtöbbet használt gyógyszercsoport. A reumatológiai gyakorlatban az akut és krónikus fájdalomcsillapításban egyaránt fontos szerepe van az NSAID-oknak, azonban tudni kell, hogy e gyógyszercsoport alkalmazását limitálja a kezelés mellett előforduló gastrointestinalis és cardiovascularis mellékhatások jelentkezése elsősorban a 65 év feletti, idősebb korosztályban. Az orális szerek mellett sokkal gyakrabban tapasztalt szisztémás mellékhatásokat nélkülözve a topikus NSAID-készítményekkel is a legtöbb esetben megfelelő hatékonyságot lehet elérni mind a lágyrészműzomatizmusokhoz vagy akut sportsérülésekhez, mind a krónikus degeneratív izületi és gerincbetegségekhez társuló fájdalom csillapításában.

KULCSSZAVAK: topikus nem szteroid gyulladásgátló szerek (NSAID), szisztémás mellékhatás, akut és krónikus musculoskeletális betegségek

Bevezetés

A nem szteroid gyulladásgátló szerek (NSAID) kitűnő fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő hatásuk révén világszerte a leggyakrabban alkalmazott tüneti szerek a „reumás” fájdalom és gyulladás kezelésében. Európa fejlett országaiban a teljes populáció 5-10%-a szed NSAID-ot, és a statisztikák szerint Magyarországon sem csökkent lényegesen a gyógyszerfelhasználás az elmúlt években. Az IMS Health adatbázis szerint 2015-ben hazánkban csaknem 10 millió doboz NSAID fogyott, így minden egyes lakos átlagosan 15 napig szedte a gyógyszert.

A NSAID-ok elsődleges hatása a ciklooxygenáz (COX) enzim reverzibilis gátlása. A sejtmembrán foszfolipid komponenseiből a foszfolipáz A2 enzim hatására arachidonsav szabadul fel, majd a COX enzim hatására prosztaglandin E2 (PGE-2) keletkezik, mely a gyulladásos folyamatok egyik fő mediátora. Csökkenti a fájdalom ingerküszöbét és serkenti a fájdalomérzet megjelenítésében szerepet játszó bradikinin és/vagy hisztamin hatását. Cerebrális, közvetlen piretikus hatása miatt szerepet játszik a fertőzések, illetve gyulladásos eredetű láz kialakulásában. Ugyanakkor a gyomorsav-elválasztás csökken-

THE ROLE OF TOPICAL NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THE ALLEVIATION OF PAIN IN RHEUMATOLOGY

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly prescribed drugs all over the world, as well as in Hungary. NSAIDs play an important role in the alleviation of both chronic and acute pain in rheumatology practice but their administration is limited by the potentially associated gastrointestinal and cardiovascular adverse effects in the elderly, 65+ population. The rationale for the use of topical NSAID preparations is to decrease the systemic side effects of the oral drugs without sacrificing the local effect that is often sufficient in acute sport injuries, soft tissue rheumatism or chronic musculoskeletal disorders.

KEY WORDS: Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Systemic side effect, Acute and chronic musculoskeletal disorders

tésével és a védő hatású nyáktermelés serkentésével a gyomor-nyálkahártya védelmében szintén a PGE-2 játszik meghatározó szerepet [1]. 1991-ben fedezték fel a ciklooxygenáz enzim két, jelenleg már egyértelműen elkülöníthető izomerét (COX-1 és COX-2-t). A COX-1 enzim valamennyi humán sejttípusban konstitutívan expresszálódik, és számos fiziológias folyamat, így például a gyomormucosa védelmének, vagy a vese vérellátásának a szabályozásában is szerepet játszik. A COX-2 enzim indukálható, mely elsősorban a gyulladás helyén, a monocytákban, macrophágokban, endothel-sejtekben, illetve az ízületek synoviális sejteiben termelődik. A nem szteroid gyulladáscsökkentők különböző mértékben, de mind a COX-1, mind a COX-2 izoenzimeket gátolják, ezáltal csökken a gyulladásos mediátorok koncentrációja. A COX-1 izoenzimek gátlása felelős a mellékhatások többségéért, a gyógyszercsoport legfőbb kockázata a gyomor-bélrendszeri fekély és vérzés kialakulása. Emellett nem elhanyagolható nephrotoxicitásuk és májkárosító hatásuk, ami szintén fokozott figyelmet igényel. Ugyanakkor mind a tradicionális NSAID-ok, mind a szelektívebb COX-2-gátló gyulladáscsökkentők alkalmazása esetén új, következményeiben jelentős, nemkívánatos hatásként jelent meg

* A szakmai cikk megjelenését a Sager Pharma Kft. támogatta. A szakmai cikk tartalma a szerző önálló szakmai álláspontját tükrözi, és nem tekinthető a Sager Pharma Kft. részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A cikkben megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

a cardiovascularis és cerebrovascularis kockázat (thrombotikus események, köztük myocardialis infarktus, stroke) növekedése. Mindezek alapján a terápia megválasztásánál több szempontot kell mérlegelnie a gyakorló orvosnak annak érdekében, hogy a mellékhatás-prevenció már a NSAID-terápia megkezdésével egy időben, hatékonyan megvalósulhasson. A gyógyszeres kezelés indikációján túl a betegek életkora, neme, társbetegségei és a NSAID-ok lehetséges farmakokinetikai interakciói miatt az egyéb gyógyszerek szedését is figyelembe kell venni [2]. További lehetőség az esetleges mellékhatások kialakulásának csökkentése érdekében az alkalmazás módjának a megválasztása. Az első lépcsőben alkalmazott lokális NSAID-ok a cardiovascularis és gastrointestinalis rizikóval rendelkező betegek esetében is biztonságosan alkalmazhatóak.

A topikus NSAID alkalmazása krónikus musculoskeletális fájdalom esetén

A 2016 áprilisában brit szerzők tollából megjelent összefoglalóban több központi adatbázis (Cochrane, Medline, Embase) segítségével olyan randomizált, kettős-vak, kontrollált vizsgálatokat gyűjtöttek össze, melyek a topikus NSAID-ok hatékonyságát és biztonságát vizsgálták felnőtt populációban krónikus, közepes vagy súlyos intenzitású musculoskeletális fájdalom kezelésében [3]. A bevont betegek nagy része térd- vagy kéz-osteoarthritisben szenvedett, illetve lágyrész-reumatizmus, vagy legalább 3 hónapja fennálló nyaki és deréktáji fájdalom volt a kezelés indikációja. A legtöbb esetben a topikus NSAID hatékonyságát hasonlították össze placebóval, vagy kevesebb esetben orális NSAID-dal, vagy más hatóanyagú topikus NSAID-dal. A különböző hatóanyagokat (diclofenac, ketoprofen, piroxicam, eltenac, felbinac, flurbiprofen, piketoprofen, nimesulid, flufenamat, indomethacin, ibuprofen) oldat, gél vagy tapasz formájában alkalmazták átlagosan 2-3 hét időtartamig, de maximum 12 hétig. A vizsgálatok elsődleges végpontja a „klinikai siker” volt, mely definíció szerint abban az esetben valósult meg, ha a fájdalom a beteg megítélése alapján legalább 50%-kal csökkent, illetve ha a nyugalmi vagy mozgási fájdalom megszűnt vagy enyhe formában maradt fenn. Ezeket a nemzetközileg elfogadott fájdalom és fizikai funkcióra vonatkozó skálák, az Osteoarthritis Research Society International Index (OARSI), Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC: visual analogue scale or Likert), a Lequesne-index, és a betegnek a kezelésre vonatkozó globális megítélése (PGE: patient global evaluation) segítségével dokumentálták. Másodlagos végpontként a lokális és szisztémás mellékhatásokat, különös tekintettel a súlyos gastrointestinalis adverz eseményeket és a hatástalanságot vizsgálták. Összesen 34 vizsgálatban részt vevő 7688 beteg adatait dolgozták fel. Az eredmények alapján a topikus NSAID-ok összességében hatékonyabbnak bizonyultak a placebóhoz

képest (átlagos válaszarány 40% vs. 20%), a legtöbb adat a diclofenac gél alkalmazásával állt rendelkezésre. A hatékonyság eltérő volt a különböző formulák alkalmazása esetén, a diclofenac hatékonyságát a dimetil-sulfoxid (DMSO) vivőanyag jelentősen növelte, ugyanakkor ez tehető felelőssé több szisztémás mellékhatás kialakulásáért. A topikus és orális NSAID-ok direkt összehasonlítása során nem volt szignifikáns különbség a fájdalomcsökkentő hatás tekintetében. Ugyan a lokális adverz események – melyek többnyire enyhe bőrreakciók voltak – gyakrabban fordultak elő a helyileg alkalmazott NSAID-ok esetében, mint a placebo vagy orális NSAID-ok esetében, súlyos mellékhatást nem jelentettek, és a gastrointestinalis események előfordulása szignifikánsan alacsonyabb volt a topikus szerek mellett [3].

A különböző nemzetközi szervezetek, az Európai Reumatológiai Társaság (EULAR), az Osteoarthritis Nemzetközi Kutatócsoport (OARSI) vagy a brit National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ajánlásaiban egyaránt jól meghatározott helye van a helyileg alkalmazható NSAID készítményeknek az osteoarthritises fájdalom csillapításában, melyek az USA-ban 2007-től váltak elfogadottá. Bár tradicionálisan az osteoarthritis (OA) inkább az idősebb korosztály betegségének tartottuk, ma már tudjuk, hogy a betegségnek igen széles skálája ismert a súlyosságot és az életkori eloszlást tekintve [4]. Az OARSI-ajánlásban a térd-OA-ban az orális analgetikumok és gyulladáscsökkentők kiegészítőjeként, vagy alternatív lehetőségként szerepelnek a lokális NSAID-ok. Az EULAR mind a térd-, mind a kéz-OA-ban preferált készítményként tünteti fel az orális szerekkel szemben, amennyiben a betegnek enyhe tünetei vannak, és kevés ízületet érint a betegség. Az orális NSAID-okkal való kombinációs terápiát illetően plusz hatékonyságot nem sikerült igazolni a monoterápiában alkalmazott orális vagy topikus NSAID-okkal szemben, ugyanakkor az adverz események száma emelkedett a kombinált kezelés mellett [5]. A NICE-ajánlás a kevés számú ízületet érintő OA esetén egyértelműen a topikus NSAID-használatra helyezi a hangsúlyt. A gastrointestinalis vagy cardiovascularis rizikótól függetlenül az orális NSAID-ok vagy opioid szerek előtt első vonalban ajánlja a topikus NSAID-ok vagy az acetaminophen alkalmazását [6]. Az amerikai ajánlások az Ortopédiai, Reumatológiai és Geriátriai Társaságok ajánlásaira támaszkodnak. Mindegyikük biztonságosnak és effektívnek ítéli a topikus NSAID-ok használatát az OA kezelésében, de első vonalban csak az Ortopédiai Társaság ajánlása említi a fokozott gastrointestinalis rizikójú betegek (corticosteroidot vagy antikoagulánst szedő, 60 év feletti, vagy az anamnézisében szereplő peptikus fekély, gastrointestinalis vérzés) esetében. Az Amerikai Reumatológiai Társaság (ACR) a kéz- és térdízületi OA esetében kezdeti terápiára alkalmaznak itéli a topikus NSAID-ok használatát, különösen a 75 év feletti populáció esetében [7].

A topikus NSAID alkalmazása akut musculoskeletális fájdalom esetén

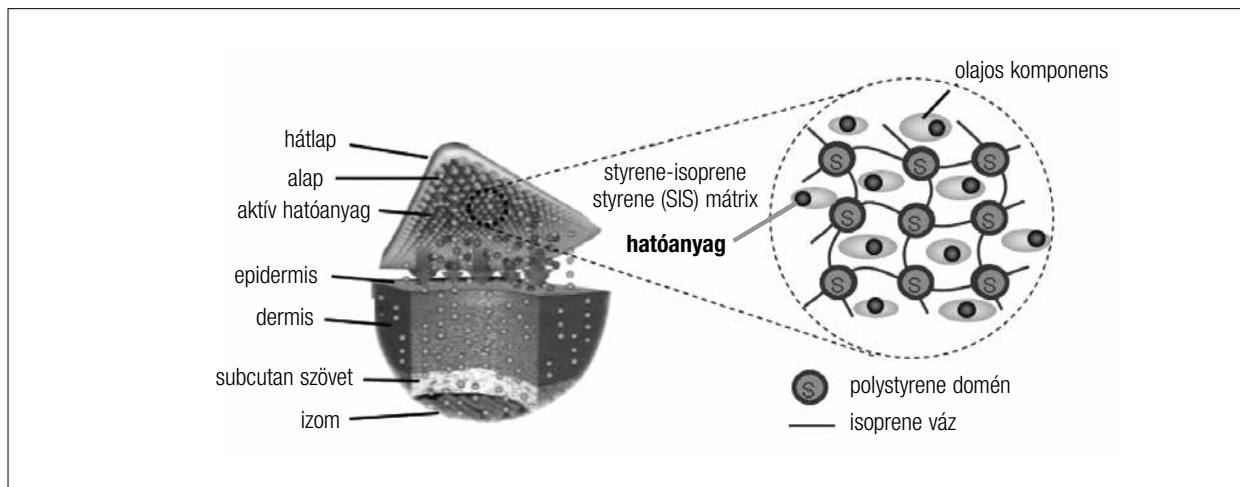
A fenti brit szerzőcsoport, Derry és mtsai 2015-ben az akut musculoskeletális fájdalom kezelésében alkalmazott topikus NSAID-ok hatékonyságára vonatkozó vizsgálatokat is összegyűjtötték egy korábbi, 2010-es összefoglaló közlemény kiterjesztéseként. Olyan randomizált, kettős-vak, kontrollált vizsgálatokat elemeztek, melyek a topikus NSAID-ok hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták felnőtt populációban sportsérülések (ficam, rándulás) vagy megerőltetés kapcsán kialakuló akut musculoskeletális fájdalom kezelésében. Összesen 61 vizsgálat felelt meg a beválasztási kritériumoknak, melyekben 5311 betegnél alkalmazott topikus NSAID-ok különböző formáit (gél, spray, krém vagy tapasz), topikus placebóval (3470 kezelt egyén) és/vagy orális NSAID-dal (220 kezelt) hasonlították össze. A szerzők hasonló eredményekre jutottak a topikus NSAID-ok akut fájdalomcsillapító hatásának tekintetében, mint a krónikus musculoskeletális fájdalom kezelése esetén. A legkiemelkedőbb hatékonyságot a ketoprofen, a diclofenac és az ibuprofen hatóanyagú lokális formulákkal érték el. Minden esetben szignifikánsan hatékonyabbak voltak a lokális placebóhoz képest (átlagos válaszarány 60-70% vs. 20-30%), míg az orális NSAID-okkal összemérhető volt a hatékonyságuk, de a kis betegszám miatt ez több vizsgálatban nehezen volt megítélhető. Helyi bőrreakció előfordulása nem volt gyakoribb, mint a topikus placebo karban, és a szisztémás adverz események is nagyon alacsony számban fordultak elő mindkét kezelt kar esetén [8].

A ketoprofen tapasz alkalmazása a mindennapi gyakorlatban

A topikus NSAID készítményeket lokális fájdalomcsillapításra fejlesztették ki, melyek gél, krém, spray vagy tapasz formájában elérhetőek. A topikus NSAID-ok is elsődlegesen a COX enzim gátlásán keresztül fejtik ki hatásukat, így a proinflammatorikus prosztaglandin szintézis gátlásával csökkentik a gyulladást. Emellett magasabb szöveti koncentrációban a nátriumcsatornák gátlásával a nociceptív afferens rostokon lokális anesztetikus hatással bírnak, és állatkísérletes adatok alapján tudjuk, hogy a perifériás N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptorok gátlása is hozzájárul az analgetikus hatásukhoz. A fájdalom percepcióban részt vevő L-típusú kalciumcsatornák gátlására szintén vannak kísérletes bizonyítékok a lokálisan alkalmazott NSAID-ok alkalmazása mellett [9]. A helyileg alkalmazott NSAID kiválasztásánál tekintetbe kell vennünk az alkalmazott gyógyszer molekulahatóságát, a lipofil tulajdonságait és az aktív hatóanyag abszorpciójának a mértékét. A gyógyszeres tapaszok olyan hatóanyag-hordozó és -leadó rendszerek, amelyekből a hatóanyag a bőrön keresztüli felszívódás útján fejt ki lokális jellegű hatását. A bőr dermis rétege nagy molekulahatóságú proteoglikán komponenseket tartalmaz, melyek hidofil tulajdonságuk révén a sűrű

kapillaris és lymphaticus hálózattal együtt lehetővé teszik a vízben oldódó gyógyszerek felszívódását és a subcután szövetekbe való penetrációját. A lokális készítmények a bőrön át felszívódva nemcsak a bőr alatti kötőszövetben, hanem a térdízületben – a meniscusban és a porcban is – terápiásan hatékony koncentrációt érnek el, ugyanakkor a szérumszint koncentráció az orális adagolásnál elért szint legfeljebb 5%-a. Kísérleti körülmények között a ketoprofen és a diclofenac tartalmú készítmények felszívódása volt a leghatékonyabb. Tekintettel arra, hogy a ketoprofen molekulahatóság (260 Da) kisebb, mint a diclofenac (325 Da) hatóanyag, és a NSAID-vegyületek közül az egyik leggyorsabb – mintegy 4-6 órás időtartamú – percutan abszorpcióval rendelkezik, így a ketoprofen kiválóan alkalmas a transzdermális használatra [10]. Esparza és mtsai a ketoprofen-tapasz és a diclofenac-gél hatékonyságát hasonlították össze sportolók akut minor posttraumás lágyrész-sérüléseinek fájdalomcsillapításában. 114 egyént kezelték napi egyszer alkalmazott ketoprofen-tapaszzal, 109 páciens esetében pedig napi 3 alkalommal 2-4 gramm diclofenac-tartalmú gélt használtak. A vizsgált egyének 0-100 mm-es vizuális analóg skálán (VAS) jelölték a fájdalom jelenlétét a rutin napi tevékenységeik alatt és a pihenő időszakban. Mindkét kezelési stratégia hatékonyan csökkentette a napi tevékenységek során jelentkező fájdalmat, de a ketoprofen-tapasz esetén szignifikánsan nagyobb volt a terápiás effektus mind a fájdalomcsillapítás terén (-1,17 mm a ketoprofen javára), mind pedig az első hét során bekövetkező gyógyulási ráta tekintetében (64% vs. 46%, $p=0,004$) [11].

De milyen kritériumoknak kell megfelelnie a transzdermális tapaszoknak a maximális hatékonyság és biztonságosság elérése érdekében? Alapvető szempontok, hogy akár hosszú távú használat során a bőrirritáció lehetőségét minimalizáljuk, az alkalmazott testtájakra megfelelő adhéziót biztosítsunk, illetve tovább gyorsítsuk a hatóanyag felszívódását. A ketoprofen-tartalmú tapasz ún. „DermaLight” technológiai újtájon ment keresztül, melynek eredményeképpen a fenti elvárások megvalósulnak a tapasz alkalmazása során. A mikrorekeszes struktúra alapja a styrene-isoprene styrene (SIS) mátrix, ami igen elasztikus, flexibilis tulajdonságokkal rendelkező anyag. Az aktív ketoprofen hatóanyag ebben a polimer rácsstruktúrában oszlik el, és egyúttal magas koncentrációban biztosítja a gyógyszer egyenletes felszívódását (1. ábra). A tapasz rugalmasságánál fogva minden ízületre megfelelően illeszkedik, és a DermaLight technológia a tapasz hosszú távú használata, cseréje során esetlegesen bekövetkező bőr-exfoliációt minimális szintre szorítja. A tapasz 20 mg ketoprofen hatóanyagot tartalmaz, ami 24 órán keresztül szabadul fel a SIS mátrixból, így napi egy alkalommal kell a tapaszt alkalmazni. A transzdermálisan alkalmazott ketoprofen szisztémás biohasznosulása szignifikánsan kisebb, mint



1. ábra. A ketoprofen-tapasz mikrorekeszes struktúrája

per os alkalmazás esetén [10]. Mexikói szőrtelen tengerimalacokon végzett állatkísérletes eredmények alapján a ketoprofen szöveti koncentrációja 10^3 – 10^5 -szer magasabb a detektált plazmakoncentrációnál. A ketoprofen-tapasz mellett a szisztémás mellékhatások frekvenciája és intenzitása egyaránt csökken az orális bevitel esetén tapasztaltakhoz képest, míg az aktív hatóanyag farmakológiai hatása változatlanul érvényesül akár több napon keresztül is [12]. Tekintettel arra, hogy a gyógyszer plazmakoncentrációja igen alacsony, mindössze 2-3%-os, a kiskó szisztémás biohasznosulás egyúttal azt is jelenti, hogy a topikusan alkalmazott ketoprofennek az egyéb készítményekkel való kölcsönhatása valószínűtlen. Alkalmazása tehát bizonyos esetekben megengedett olyan orális NSAID-okkal, amiknek mind a cardiovascularis, mind pedig a gastrointestinalis biztonságossági profilja ezt lehetővé teszi.

A topikus ketoprofen-tapasz alkalmazása tehát innovatív gyógyszer technológiai szerkezetének és működésének köszönhetően számos farmakokinetikai előnnyel jár, használata az idősebb, polimorbid betegeknél és polifarmácia esetén alternatívát jelent a gyógyszerek számának csökkentésére. Elsőként választandó monoarticularis fájdalom, elsősorban kéz- és térdízületi osteoarthritis, krónikus derékfájdás tüneti kezelésére. Emellett az akut traumás fájdalom, benignus sportsérülések, lágyrész-reumatizmusok esetén is bizonyított hatékonysággal rendelkeznek.

Irodalom

- [1] Horváth, V. J., Tabák, Gy. Á., Szabó, G., és mtsai: A nem szteroid gyulladásgátló készítmények cardiovascularis mellékhatásai a legújabb ajánlások fényében. *Orv Hetil* 2015, 156, 13, 516–520.
- [2] Újszászy, L., Nemesánszky, E., Rácz, I.: A ciklooxigenáz-2 (COX-2) enzimgátlás evolúciója, és az alkalmazás gastroenterológiai vonatkozásai. *Gyógyszereink* 2000, 50, 181–189.
- [3] Derry, S., Conaghan, P., Da Silva, J.A., Wiffen, P. J., Moore, R. A.: Topical NSAIDs for chronic

musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 4.

- [4] Stanos, S.: Osteoarthritis Guidelines: A Progressive Role for Topical NSAIDs. *JAOA* 2013, 113, 2, 123–127.
- [5] Zhang, W., Moskowitz, R. W., Nuki, G., et al.: OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008, 16, 2, 137–162.
- [6] Richmond, J., Hunter, D., Irrgang, J., Jones, M., H., et al.: Treatment of osteoarthritis of the knee (NonArthroplasty): Full Guideline: *J Am Acad Orthop Surg* 2009, 9, 591–600.
- [7] Hochberg, M. C., Altman, R. D., April, K. T., et al.: 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* 2012, 64, 4, 465–474.
- [8] Derry, S., Moore, R. A., Gaskell, H., McIntyre, M., Wiffen, P. J.: Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, 11, 6.
- [9] Nair, B., Taylor-Gjevre, R.: A Review of Topical Diclofenac Use in Musculoskeletal Disease. *Pharmaceuticals* 2010, 3, 1892–1908.
- [10] Adachi, H., Ioppolo, F., Paoloni, M., Santilli, V.: Physical characteristics, pharmacological properties and clinical efficacy of the ketoprofen patch: a new patch formulation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011, 15, 823–830.
- [11] Esparza, F., Cobián, C., Jiménez, J. F., García-Cota, J. J., et al.: Topical ketoprofen TDS patch versus diclofenac gel: efficacy and tolerability in benign sport related soft-tissue injuries. *Br J Sports Med* 2007, 41, 3, 134–139.
- [12] Horie, M., Sekiya, I., Nakamura, T., Tanaka, H., et al.: In vivo pharmacokinetics of ketoprofen after patch application in the Mexican hairless pig. *Biopharm Drug Dispos* 2009, 30, 204–208.

Levelezés: Szamosi Szilvia dr.,
e-mail: szamosi.szilvi@gmail.com