

Lokální samoléčba bolesti – aktuální přehled volně prodejných přípravků

Jana Martinásková

Lékárna Selma, Odry

Samoléčba bolestivých stavů pohybového ústrojí představuje častý stesk pacienta přicházejícího do lékárny. Pro léčbu tohoto druhu bolesti můžeme volit buď perorální nebo topické formy nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID). Vzhledem k tomu, že perorálně užívaná léčiva ze skupiny NSAID mají systémové nežádoucí účinky a možné lékové interakce, je vhodné ve většině případů pacientovi doporučit jako první volbu topickou lékovou formu. K výhodám topických lékových forem NSAID patří selektivní působení v postiženém místě a minimalizace rizik systémových nežádoucích účinků, jako jsou např. gastrointestinální komplikace. V lékárně je poskytnuto poradenství spojené s volbou vhodného volně prodejného přípravku v optimální lékové formě s ohledem na individuální potřeby pacienta. Hlavní role lékárníka spočívá v podání informací o správné aplikaci a doporučené délce používání daného léčivého přípravku.

Klíčová slova: topická NSAID, bolest.

Topical treatment of pain – The current OTC products overview

Self-medications of musculoskeletal tract painful conditions represent frequent visits of the pharmacy by the patients. This type of pain can be treated by either an oral or topical forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In view of the fact that oral NSAIDs have systemic side effects and possible drug interactions, in most cases it is suitable to recommend the topical form as a first choice. The advantage of topical formulations of NSAIDs include the selective acting in affected area and minimization of the risks of systemic side effects, for example gastrointestinal complications. In the pharmacy the advising is provided associated with the choice of a suitable over-the-counter product in the optimal pharmaceutical form with respect to the individual patient's needs. The main role of the pharmacist is to submit information about the proper application and recommended duration of use of the medicinal product.

Key words: topical NSAIDs, pain.

Lokální samoléčba bolesti

Topické polotuhé protizánětlivé přípravky jsou registrovány v lékových formách určených k aplikaci na kůži ve formě gelu, krému či masti. Dále také mezi topické lékové formy patří spreje, roztoky a náplasti s obsahem účinné protizánětlivé látky. Ve složení obsahují pomocné látky pro přípravu daného vehikula a často také látky usnadňující penetraci léčiva přes kožní bariéru, tzv. enhancery.

V terapeutických indikacích jsou tyto přípravky určeny pro zevní lokální léčbu akutních a chronických bolestivých a zánětlivých stavů pohybového ústrojí. Používají se u poranění pohybového ústrojí,

jako je kontuze, luxace a distorze a také při bolesti zad. Dále jsou určeny pro mírnění bolesti spojených s artrózou, u lokalizovaných forem artritid, mimokloubního revmatismu a vertebrogenních algických syndromů. V těchto indikacích je ovšem potřebná předchozí porada s lékařem.

Mechanismem působení účinných látek je inhibice COX-1 a COX-2 (1). Účinné látky ze skupiny NSAID registrované v České republice ve volně prodejných přípravcích pro lokální použití jsou: diethylamin salicylát, diklofenak, hydroxyethyl salicylát, ibuprofen, naproxen, nimesulid a piroxikam. Co se týče diklofenaku, vedle jeho tradiční sodné

solí se v některých přípravcích používá ve formě epolaminové nebo diethylamoniové soli. Díky těmto úpravám aktivní molekuly diklofenaku se dosahuje zvýšení lokální účinnosti. K dispozici na trhu je i registrovaný přípravek ze skupiny fytofarmak a jeden homeopatický přípravek. Největší boom v registraci topických forem ze skupiny NSAID nastala v České republice počátkem 90. let 20. století. Souhrn přípravků viz Tab. 1 (2).

Nejvíce klinických studií vypovídajících o účinnosti topických NSAID se týká osteoartrózy (OA), chronického degenerativního onemocnění. Klinické studie u OA prokázaly, že to-

Tab. 1. Přehledová tabulka volně prodejných registrovaných přípravků ze skupiny NSAID pro topickou aplikaci (SÚKL 12. 5. 2019)

Účinná látka	Obchodní název/ léková forma	Velikost balení	Držitel rozhodnutí o registraci	Koncentrace účinné látky
ibuprofenum	Dolgit krém	100 g	Dolorgiet GmbH & Co. KG	50 mg/g 5%
ibuprofenum	Dolgit gel	50 g 150 g	Dolorgiet GmbH & Co. KG	50 mg/g 5%
ibuprofenum	Ibalgin krém	50 g 150 g	Sanofi-aventis	50 mg/g 5%
ibuprofenum	Ibalgin gel	50 g 150 g	Sanofi-aventis	50 mg/g 5%
ibuprofenum, heparoidum S krém	Ibalgin Duo Effect krém	50 g 150 g	Sanofi-aventis	50 mg/g 5% 2 mg/g 2%
diclofenacum diethylaminum	Almiral gel	50 g 100 g 250 g	Medochemie	10 mg/g 1%
diclofenacum natricum	Diclofenac Galmed 1% gel	60 g 120 g	Galmed a.s.	10 mg/g 1%
diclofenacum natricum	Diky 4%	25 g	Pharbil Waltrop GmbH	40 mg/g 4%
diclofenacum epolaminum	Flalgo emp med	7 (7x1)	IBI spol. s.r.o.	140 mg/náplast
diclofenacum epolaminum (hydroxyethylpyrrolidin)	Flector EP gel	60 g 100 g	IBI spol. s.r.o.	10 mg/g 1%
diclofenacum epolaminum	Flector EP Tissugel tdr emp	2 ks, 5 ks, 10 ks	IBI spol. s.r.o.	180 mg/náplast
diclofenacum natricum	Olfen gel	50 g 100 g	Teva Pharmaceuticals	10 mg/g 1%
diclofenacum natricum	Olfen emp med	2 ks 5 ks 10 ks	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.	140 mg/náplast
diclofenacum natricum	Veral gel	50 g 100 g	Herbacos Recordati s.r.o.	10 mg/g 1%
diclofenacum natricum	Voltaren 140 mg léčivá náplast	5 ks	GSK Consumer Healthcare, CZ, s.r.o.	140 mg/náplast
diclofenacum diethylaminum	Voltaren Emulgel 10 mg/g gel	50 g 100 g 120 g 150 g	GSK Consumer Healthcare, CZ, s.r.o.	10 mg/g 1%
diclofenacum diethylaminum	Voltaren Emulgel s aplikátorem	120 g	GSK Consumer Healthcare, CZ, s.r.o.	10 mg/g 1%
diclofenacum diethylaminum	Voltaren Forte 20 mg/g gel	100 g 150 g 180 g	GSK Consumer Healthcare, CZ, s.r.o.	20 mg/g 2%
nimesulidum	Aulin gel	50 g 100 g	Angelini Pharma Česká republika s.r.o.	30 mg/g
diethylaminisalicylas, myrtecin	Algesal krém	50 g 100 g	Pharmaselect CZ s.r.o.	100 mg/g +10 mg/g
arnicae tinktura, hydroxyethylis salicylas	Arnidol spray	100 ml	IBI spol.s.r.o.	30 mg/ml +100 mg/ml
indometacinum	Elmetacin drm spr sol	100 ml	STADA PHARMA CZ s.r.o.	8 mg/ml
naproxenum	Emoxen gel	50 g 100 g	PharmaSwiss Česká republika s.r.o.	100 mg/g
naproxenum	Etrixenal gel	100 g	Walmart, a.s.	100 mg/g
piroxicamum	Hotemin krém	50 g	Egis Praha, Spol. s.r.o.	10 mg/g
diethylamini salicylas, escinum	Reparil – gel N	40 g	Mylan	10 mg/g +50 mg/g

Na trhu v ČR nemusí být dostupny všechny velikost balení daných lékových přípravků

pické protizánětlivé přípravky vykazují příznivý bezpečnostní profil a účinnost srovnatelnou

s perorálními NSAID, s omezením nežádoucích systémových účinků. Tyto poznatky jsou po-

stupně zapracovány do odborných doporučení jednotlivých lékařských společností. Klinické doporučené postupy NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, UK) jsou zatím první, které doporučují topické NSAID v první linii léčby OA kolene i ruky, ještě před zahájením léčby perorálními NSAID. Doporučené postupy EULAR (European League Against Rheumatism) považují topická NSAID a kapsaicin u OA ruky a kolene za bezpečnou a účinnou léčbu. Pouze u OA ruky doporučují zahájení lokální léčby před systémovou léčbou, zejména u mírné až středně silné bolesti (3). Dále menší klinické studie u diklofenaku ukazují na jeho účinnost při léčbě akutní bolesti lehkých poranění při sportovních aktivitách, jako například vymknutí, pohmoždění apod.

Penetrace

Pro terapeutický efekt topických NSAID je důležitý průnik kožní bariérou, který je ovlivněn jednak parametry účinné látky a dále může být zvýšen pomocí enhancerů penetrace. Mezi hlavní fyzikálně-chemické vlastnosti účinné látky, které ovlivňují průnik kožní bariérou, patří velikost molekuly – ideálně cca pod 500 Daltonů, rozpustnost ve vodném prostředí – ideálně více než 1 mg/ml, lipofilita – optimálně logP=1–3. Účinné látky používané v topických NSAID přípravcích mají parametry splňující tyto požadavky na fyzikálně-chemické vlastnosti. Enhancery penetrace reverzibilně mění strukturu pokožky a zvyšují průnik účinné látky přes stratum corneum do hlubších struktur. Mezi používané enhancery penetrace patří například ethanol, ethylenglykol, izopropylalkohol a oleylalkohol (4).

Volba lékové formy

Gely, krémy, emulze

Volba vhodného přípravku pro pacienta by měla být individuální, dle pacientových preferencí a odvíjet se z obecných vlastností jednotlivých lékových forem. Gely jsou systémy s vysokým podílem tekuté části stabilizované v polymeru. Pro topickou aplikaci se používají hydrogely, které vzhledem k vodně-alkoholovému základu mají chladivý účinek, snadno se aplikují a na pokožce zanechávají tenký nemastný film s rychlým nástupem účinků. Pokožku mohou mírně vysušovat. Krémy jsou vícefázové systémy složené z vodné a li-

pofilní fáze a stabilizovány vhodným emulgátorem. Vzhledem ke složení základu jsou krémy vhodné pro použití na suchou pokožku, jejich účinnost a vstřebávání účinné látky lze zvýšit použitím okluze (4). Okluze má příznivý vliv na vstřebávání účinné látky, někdy i na zlepšení průniku o 200 % – 300 %, což se děje pravděpodobně díky změnám v hydrataci pokožky a její teplotě (5).

Emulgely jsou moderní systémy, spojují výhodné vlastnosti emulze a gelu. Pro dermatologické přípravky poskytuje struktura emulgelů řadu výhod, mezi něž patří například snadné nanášení, výborná roztíratelnost, rovněž nebarví, nezanechávají skvrny a změkčují pokožku (6).

Podle fyzikálních vlastností se jedná o průhledné tekuté disperze s velikostí částic 20–200 nm. Základním složením je vodná fáze, lipofilní fáze, surfaktanty a ko-surfaktanty. Díky obsahu lipidové fáze dochází k uzavření účinné látky do kapek, což technologicky umožňuje zapracování účinné látky ve vyšší koncentraci (4). Takto jsou zpracovány přípravky s obsahem diethylaminové soli diklofenaku Voltaren Emulgel a Voltaren Forte.

Pokud je pro své léčebné účinky indikována masáž, je preferován topický polotuhý přípravek ve formě gelu či emulgelu, které jsou vhodnější k nanášení formou masáže. Obecně platí, že tření či masáže postiženého místa zvyšují penetraci samotné účinné látky (7).

Způsob a délka aplikace

Přípravky ve formě mastí, gelů a krémů se lehce vtírají do postiženého místa obvykle 3–4 × denně a po aplikaci je nutné umýt si ruce, pokud nejsou místem k léčbě. Konkurenční výhodou přípravků z této skupiny může být možnost prodloužené doby účinku díky vyšší koncentraci účinné látky a četnost aplikace pouze 2× denně. Pro dospívající platí obecně, že délka používání přípravků nepřesahuje 7 dní bez doporučení lékaře. U dospělých pro akutní terapii je doporučené používání 14 dní, v případě, že po 7 dnech dochází k subjektivním pocitům zlepšení stavu. Věková hranice pro dospívající se u jednotlivých přípravků liší, dle SPC většiny uvedených přípravků je schválené použití od 12–14 let (2). Prozatím chybí data pro dlouhodobé používání topických NSAID nad 12 týdnů u chronických bolestivých stavů jiných než osteoartrida kolene a ruky (8).

Transdermální náplasti s obsahem NSAID

Z léčivé náplasti dochází ke kontinuální absorpci, účinná látka se může akumulovat v kůži, která se stane zásobníkem, ze kterého se postupně uvolňuje léčivá látka do centrálního kompartmentu. Po topické aplikaci je systémová absorpce velmi nízká, odpovídá přibližně 2–10 % z absorpce získané se stejnou dávkou podanou perorálně. Riziko výskytu klinických lékových interakcí je proto zanedbatelné. Průměrná maximální plazmatická koncentrace je přibližně 1 ng/ml (9). V České republice máme k dispozici pouze volně prodejné náplasti s obsahem účinné látky diklofenaku ve formě sodné nebo epolaminové soli (2).

Způsob a délka aplikace

Léčivé náplasti se aplikují 1–2× denně na postižené místo, pokožka v místě podání musí být suchá a neporušená. Maximální délka podání bez kontroly lékařem je 7–14 dní. Tyto informace je třeba pacientovi upřesnit při výdeji konkrétních léčivých přípravků dle údajů daného SPC. Obecně u všech náplastí registrovaných na českém trhu platí věkové omezení – použití transdermálních náplastí je pro dospělé a dospívající od 16 let (9). Na rozdíl od konvenčních lékových forem (např. gelů) náplasti díky okluzi umožňují konstantní kontrolované a pomalé uvolňování léčivé látky do postižené oblasti (5). Pokud je v SPC přípravek doporučeno náplast nestříhat, je třeba na tuto skutečnost upozornit pacienta. Mohlo by dojít k narušení struktury náplasti a nekontrolovanému uvolnění účinné látky z matrix náplasti s ovlivněním účinnosti.

Spreje, roztoky

V ČR je registrován přípravek ve spreji se 4 % diklofenaku. Jedná se o zlatožlutý, průhledný roztok, který se po aplikaci změní v konzistenci podobnou gelu. Přípravek se aplikuje 3× denně v pravidelných intervalech. Po nanesení se jemně vmasíruje do kůže, poté je nutné umýt si ruce, pokud nejsou léčenou oblastí. Po aplikaci je třeba počkat několik minut na zaschnutí, a teprve poté se oblékat či obvazovat postižené místo (10).

Nežádoucí účinky lokálních forem NSAID

Topická léková forma podání NSAID byla navržena především pro minimalizaci vedlej-

ších účinků perorálních NSAID za srovnatelné analgetické účinnosti. Co se týče léčby OA, je účinnost topicky podaných NSAID srovnatelná s perorálními, ovšem s lepším bezpečnostním profilem díky nízké systémové absorpci. Gastrointestinální toxicita je u lokálních NSAID nižší, přesto byl tento nežádoucí účinek v literatuře popsán. Nejčastějším nežádoucím účinkem jsou dermatologické komplikace projevující se podrážděním pokožky, erytémem, případně kontaktní dermatitidou. Tyto lokální reakce nemusí mít vazbu na účinnou látku, ale mohou souviset s použitými pomocnými látkami, surfaktanty, silicemi apod. (11).

Fototoxicita ketoprofenu

Co se týče nežádoucích účinků, nutno zmínit přípravky s účinnou látkou ketoprofen, ač již nepatří mezi volně prodejné. Ketoprofen patří mezi fotosenzibilizující léčiva a je odpovědný za fotoalergické nebo sluncem indukované kontaktní dermatitidy s progresivními, těžkými a přetrvávajícími reakcemi. Rekurentní fotosenzitivita je možná i po letech. K senzibilizaci může dojít cestou lokální i systémové aplikace léku (12). Kvůli těmto nežádoucím účinkům byl změněn způsob výdeje u léčivých přípravků s obsahem účinné látky ketoprofen a od 1. 5. 2011 je možný pouze výdej na lékařský předpis. Při výdeji v lékárně platí nutnost dispenzačního minima ohledně správného používání přípravků s obsahem ketoprofenu za účelem minimalizace rizika vzniku fototoxické reakce (13).

Topická NSAID v těhotenství a kojení

Obecně lze formulovat, že během třetího trimestru je kontraindikováno použití topických léčiv s NSAID. V prvním a druhém trimestru mohou být tyto přípravky použity, pouze pokud je to nezbytně nutné a po co nejkratší dobu. Konkrétní údaje o datech týkajících se účinných látek a kojení je možné získat z volně přístupné databáze Lactmed (14).

Závěr

Bezpečnostní profil topických lékových forem s NSAID je příznivý. Klinické studie u osteoartrózy prokazují efektivitu časného začátku léčby topickými přípravky a preferují jejich doporučení před perorálními NSAID v časných stádiích tohoto onemocnění. Prospěch z upřednostnění topické léčby NSAID nad perorálními přípravky mají starší

polymorbidní pacienti nad 75 let, u kterých je vyšší riziko renálních, kardiovaskulárních a gastrointestinálních komplikací (12). Rovněž byla prokázána dobrá účinnost konkrétně u přípravků s účinnou látkou diklofenaku a ketoprofenu u akutních

muskuloskeletárních bolestivých stavů. U chronických onemocnění délka studií bezpečného používání NSAID trvala 12 týdnů a prokázala bezpečnost použití NSAID, ale s omezenou účinností (15). Volba lékové formy topického NSAID by měla

reflektovat potřeby pacienta a umožňovat komfortní aplikaci. Portfolio přípravků k lokální léčbě muskuloskeletární bolesti je široké a dává možnost zvolit vyhovující produkt s vlastnostmi umožňujícími komfortní aplikaci dle preferencí pacienta.

LITERATURA

1. www.drugs.com/drug-class/topical-non-steroidal-anti-inflammatories.html
2. www.sukl.cz
3. Balmaceda M, BMC Musculoskeletal Disorders 2014, 15:27, Evolving guidelines in the use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis.
4. Okyar A, et al. Novel Formulation Approaches for Dermal and Transdermal delivery of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, 2012, Rheumatoid Arthritis – Treatment, ISBN 978-953-307-850-2
5. Lionberger DR, Brennan JM. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain due to soft tissue injury: diclofenac epolamine topical patch, Journal Pain Res., 2010; 3: 223–233. Published online 2010 Nov 10. doi: 10.2147/JPR.S13238
6. Redkar MR, et al. Emulgel: A Modern tool for Topical Drug Delivery, World Journal of Pharmaceutical Research, Volume 8, Issue 4, 586-597. Review Article ISSN 2277-7105
7. Hasler-Nguyen and Fotopoulos, BMC Research Notes 2012, 5:321, Effect of rubbing on the in vitro skin permeation of diclofenac-diethylamine 1.16% gel
8. Haroutjunian S. Topical NSAID Therapy for Musculoskeletal Pain, Pain Medicine, Volume 11, Issue 4, April 2010, Pages 535–549.
9. www.sukl.cz/modules/medication/search.php
10. SPC Diky 4%, 40MG/G DRM SPR SOL 25
11. Germain Honvo et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis, Drugs & Aging (2019) 36 (Suppl 1): S45–S64
12. <http://www.sukl.cz/sukl/avizo-ze-dne-19-4-2011?highlightWords=ketoprofen>
13. <http://www.sukl.cz/ema-potvrdila-prinos-lecby-ketoprofen>, Sdělení pro zdravotnické pracovníky o opatřeních k minimalizaci rizika u topických přípravků s obsahem ketoprofenu
14. <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>
15. Derry S et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane Reviews, 2017 May 12, 12;5: CD008609. doi: 10.1002/14651858