

Lokální nesteroidní antirevmatika v revmatologii

MUDr. Marta Olejárová, CSc.

Nesteroidní antirevmatika (NSA) jsou široce užívána v léčbě akutních i chronických bolestivých a zánětlivých stavů. Avšak dlouhodobé podávání NSA zvláště u chronických onemocnění může být spojeno se závažnými nežádoucími účinky. Galenické formy určené k lokální aplikaci (masti, gely, spreje apod.) se již po dlouhou dobu užívají empiricky v léčbě bolestivých a zánětlivých stavů s cílem snížit výskyt těchto závažných systémových nežádoucích účinků, aniž by byla z počátku objektivně studována jejich účinnost. Experimentální práce z posledních let ukazují, že mnoho NSA se kůže vstřebává tak, aby bylo v cílové tkáni dosaženo účinných koncentrací (diclofenak, ketoprofen, ibuprofen, naproxen, kyselina niflumová aj.). U akutních muskuloskeletálních poškození (úrazy, výrony, tendinopatie) mají NSA ve většině placebem kontrolovaných klinických studiích významně lepší efekt ve srovnání s placebem; podle metaanalýzy výsledků srovnávacích studií je klinická účinnost jednotlivých NSA víceméně vyrovnaná. U chronických bolestivých stavů s výjimkou revmatoidní artritidy (osteoartróza, tendinitidy, bolesti zad, humeroskapulární periartitidy aj.) jsou lokální NSA rovněž účinnější než placebo; účinnost jednotlivých lokálních NSA je ve většině případů srovnatelná. Klinické studie lokálních NSA u pacientů s revmatoidní artritidou jsou velmi omezené a jejich výsledky nejsou jednoznačné. Nežádoucí účinky nejsou časté; většinou se jedná o lokální alergické reakce, které jsou často vyvolány sluněním. Systémové nežádoucí účinky (s výjimkou alergie) jsou velmi vzácné. Klíčová slova: lokální nesteroidní antiflogistika, akutní a chronické bolestivé a zánětlivé stavy, osteoartróza, revmatoidní artritida.

Úvod

NSA jsou široce užívána u řady onemocnění zánětlivého i degenerativního původu a akutních posttraumatických stavů. Systémová léčba NSA v závislosti na dávce zajišťuje celkový analgetický, antiflogistický efekt a antipyretický efekt, proto je vhodná u stavů s polyartikulárním postižením. Při systémové terapii NSA se však mohou vyskytnout četné nežádoucí účinky včetně závažných (zejména NSA indukovaná gastropatie včetně jejích závažných komplikací, kardiovaskulární a renální nežádoucí účinky aj.). Lokální aplikace k těmto nežádoucím účinkům nevede, a je proto ve srovnání se systémovou léčbou významně bezpečnější, proto ji upřednostňujeme v léčbě lokálních bolestivých stavů s postižením struktur uložených v podkoží.

Vstřebávání NSA kůží

Kůže, resp. kožní kryt, představuje systém, který spojuje organizmus vyšších živočichů

s okolním prostředím. Je známo, že kůže i kožní adnexa jsou schopna samostatné existence a mohou přežívat bez závislosti na zbytku těla (např. transplantace kožních štěpů u popáleninových traumat, či růst vousů u zemřelých). Díky svému uložení na povrchu těla je kůže velmi důležitým orgánem imunitního systému, který je schopen biologické resorpce. Tento efekt je využíván již po celá staletí v balneologii i v praktické medicíně, ale zde je v popředí fyzikální efekt lokálních reologických změn, stejně jako u některých starších a neprověřených lokálních „antirevmatických léčiv“ jakými byl např. opodeldok (zmiňovaný již v Osudech dobrého vojáka Švejka) nebo francovka Alpa.

Experimentální farmakokinetické studie lokálních NSA

Vstřebávání antirevmatik probíhá prostou difúzí na základě koncentračního gradientu. Toto pasivní vstřebávání je dále ovlivněno che-

mickými vlastnostmi sledovaných látek (hydrofilii či hydrofobii) a použitým vehikulem. Kvalitu vstřebávání lze hodnotit několika farmakokinetickými parametry – hloubka vstřebávání, rychlost vstřebávání, dosažené kumulativní množství (koncentrace) aj. Nejdůležitějším parametrem pro klinickou praxi je však biologická aktivita, neboť dosažená koncentrace sama o sobě nevypovídá nic o farmakodynamickém efektu, protože účinné koncentrace různých NSA jsou vzhledem k jejich heterogenitě velmi rozdílné. Farmakodynamický efekt nejlépe popisuje index lokální protizánětlivé účinnosti (index of topical anti-inflammatory activity, ITAA), udávaný jako poměr dosažené koncentrace ke koncentraci, schopné inhibovat cyklooxygenázu 2 z 50 % (viz dále).

Při vstřebávání NSA ve formě nasycených roztoků kůží *in vitro* ze souboru indometacin, ketoprofen, diclofenak, piroxicam, tenoxicam, ketorolac a aceclofenak dosahoval nejvyšší hodnoty hloubky kožní penetrace diclofenak; ketoprofen pak vykazoval nejvyšší kumulativní množství ve tkáni (3).

Studie Wenkerse a Lippolda sledovala aktivitu 12 nesteroidních antirevmatik z lipofilního vehikula, lehkého minerálního oleje *in vivo* jako prediktoru účinnosti těchto přípravků. Z výsledků vyplývá, že velmi vysoké aktivity vykazují ibuprofen a nabumeton, vysoké aktivity byly zaznamenány také u ketoprofenu, naproxenu, piroxicamu a diclofenaku. Indometacin a acemetacin vykazovaly nízké aktivity (17).

Vincent et al. (10) hodnotili v kůži kumulativní množství ketoprofenu, epolamin diclofenaku, piroxicamu a niflumové kyseliny, aplikovaných lokálně ve formě gelů a ve formě emulze (diclofenak sodný). V této studii nejlépe přestupoval do kůže ketoprofen a piroxicam, následovány niflumovou kyselinou, diclofenakem sodným a epolamin diclofenakem.

Vliv indometacinu, ketoprofenu, diclofenaku, piroxicamu, tenoxicamu a ketorolaku na inhibici cyklooxygenázy 2 (COX – 2) *in vitro* po předchozí stimulaci phorbol-12-myristát-13-acetátem (PMA) byl sledován na kultuře lidských fibroblastů. Nejvyšší inhibici v závislosti na dávce měl diclofenak, následovaný indometacinem a ketoprofenem spolu s ketorolakem. Autoři na základě této inhibice stanovili index lokální protizánětlivé aktivity (Index of the topical anti-inflammatory activity – ITAA), který určuje relativní účinnost na základě inhibice sledovaného zánětlivého markeru (v %). Hodnoty ITAA byly nejvyšší u diclofenaku a ketorolaku, následovány s odstupem ketoprofenem a indometacinem.

Tabulka 1. Doporučení EULAR pro léčbu symptomatické gonartrózy (19)

1. komplexní terapie (nefarmakologická i farmakologická opatření)
2. individuální přístup (stupeň a tíže postižení, rizikové faktory, komorbidita, souběžná farmakoterapie)
3. nefarmakologická opatření (edukace, pravidelné cvičení, ortopedické pomůcky, redukce váhy)
4. paracetamol – analgetikum 1. volby i pro dlouhodobou léčbu
5. lokální terapie NSA
6. systémová NSA (indikována jen u nedostatečné reakce na paracetamol). U zvýšeného gastrointestinálního rizika je třeba podávat neselektivní NSA s gastroprotektivními léky nebo podávat COX-2 specifické inhibitory
7. opioidní analgetika (alternativa NSA při kontraindikaci, neúčinnosti, intoleranci)
8. pomalu působící léky osteoartrózy (SYSADOA – glukosamin sulfát, chondroitin sulfát, diacerein, kyselina hyaluronová, ASU)
9. intraartikulární depotní kortikosteroidy (při vzplanutí bolesti nebo při přítomnosti výpotku)
10. chirurgická léčba – totální kloubní náhrady by měly být indikovány u pacientů s rtg známkami OA, kteří mají refrakterní bolest a špatnou funkci

Piroxicam a tenoxicam nedosahovaly hodnot, které by předpokládaly lokální účinnost (4).

U humánních subjektů byly studovány i plazmatické, synoviální a tkáňové koncentrace po lokální aplikaci. Po aplikaci diclofenaku na kolenní kloub byly nejvyšší koncentrace dosaženy v synoviální tkáni, koncentrace v synoviální tekutině byly nižší, přičemž plazmatické koncentrace diclofenaku byly zanedbatelné (14). Synoviální hladiny v kolenních kloubech u nemocných s bilaterálním postižením byly signifikantně vyšší u kloubu, který byl lokálně léčen diclofenakem, v porovnání s hladinou v kontralaterálním kloubu; plazmatické hladiny byly přibližně šestinásobně nižší, než hladiny dosahované po perorálním podání (13). Transkutánní penetrace do synoviální tkáně a synoviální tekutiny u humánních subjektů byla také prokázána u ketoprofenu; i v tomto případě byly nejvyšší hladiny v synoviální tkáni, hladiny v synoviální tekutině byly nižší a plazmatické koncentrace byly zanedbatelné (2).

Klinické studie s lokálními NSA

Dostatečná resorpce a dosažené koncentrace jsou předpokladem terapeutického efektu, který však musí být ověřen klinickou studií. Klinických studií s lokálními NSA bylo provedeno vzhledem k jejich oblíbě a rozšíření obrovské množství; jedná se však o různé typy studií různé metodologické úrovně u různých onemocnění.

Lokální léčba NSA má dlouhou tradici i v České republice, nejčastěji byly publikovány výsledky otevřených studií u mimokloubního revmatizmu. Pavelka sen. et al. studovali v otevřené studii účinnost kompozitní masti s kyselinou flufenamovou u revmatizmu měkkých tkání, přičemž účinnost terapie byla velmi dobrá u více než poloviny pacientů a uspokojivá u více než 80 % nemocných (9); pozitivní efekt této lokální léčby byl ověřen

ve dvojité slepé, placebem kontrolované studii u zánětlivých revmatických onemocnění (monoartritidy, oligoartritidy) (10). U skupiny 53 nemocných s různými chronickými muskuloskeletálními chorobami (zánětlivá kloubní onemocnění, degenerativní kloubní onemocnění, mimokloubní revmatizmus) byl studován v otevřené studii také efekt diclofenaku (Voltaren Emulgel). Efekt lokální léčby byl nejvýraznější u mimokloubního revmatizmu (výborný u 53,3 %, dobrý u 40,0 %) pacientů, ale i u degenerativních a zánětlivých onemocnění byl efekt terapie u 75–100 % nemocných dobrý nebo výborný (11). Ve dvojité slepé, placebem kontrolované studii byla hodnocena účinnost perkutánní formy indometacinu (Elmetacin) u mimokloubního revmatizmu; ve srovnání s placebem byl shledán významnější ústup pohybové bolesti a významně lepší hodnocení efektu terapie (12).

V r. 1998 publikovali Moore et al. jednu z prvních metaanalýz, věnovanou účinnosti lokálních NSA (8). Provedli analýzu 86 klinických studií, zahrnujících 10 060 pacientů. Kritériem úspěšnosti léčby bylo 50 % zmírnění bolesti, byl stanoven relativní přínos terapie a počet pacientů na jednoho úspěšně léčeného u akutních a chronických stavů (number needed to treat – NNT).

U akutních traumatických stavů (úrazy, namožení, výrony) vykázaly placebem kontrolované studie relativní přínos 1,7 (1,5–1,9), počet pacientů na jednoho úspěšně léčeného byl 3,9 (3,4–4,4). Významnou účinnost měly tyto látky: ketoprofen (NNT 2,6), felbinac (NNT 3,0), ibuprofen (NNT 3,5) a piroxicam (NNT 4,2). Výsledky benzydaminu a indometacinu se nelišily od placeba. V této analýze nebyly zahrnuty žádné studie s diclofenakem. U chronických onemocnění různého původu (osteoartróza, tendinitidy) prokázaly placebem kontrolované studie relativní přínos 2,0 (1,5–2,7), počet pacientů na jednoho úspěšně léčeného byl 3,1 (2,7–3,8).

Tabulka 2. Doporučení EULAR pro léčbu symptomatické osteoartrózy rukou (20)

1. komplexní terapie (nefarmakologická a farmakologická opatření)
2. celkový individuální přístup (stupeň a tíže postižení, rizikové faktory, komorbidita, souběžná farmakoterapie)
3. edukace a cvičení
4. lokální aplikace tepla
5. ortézy a dlahy
6. lokální terapie (NSA, kapsaicin)
7. paracetamol
8. systémová NSA, resp. NSA + gastroprotektiva, COX2 – specifické inhibitory
9. pomalu působící léky osteoartrózy (SYSADOA)
10. i. a. kortikosteroidy
11. chirurgická léčba

Problematice léčby bolesti, analgetik, NSA, včetně lokální terapie jsou věnovány webové Oxfordské stránky pro bolest (18), kde je uveden pravděpodobně nejkompletnější, didakticky členěný přehled klinických studií s lokálními NSA, doplněný o literární odkazy. Studie jsou členěny podle indikace a uspořádány:

akutní stavy – placebem kontrolované studie, akutní stavy – komparativní studie, chronické stavy – placebem kontrolované studie, chronické stavy – komparativní studie.

Ve všech 37 placebem kontrolovaných studiích s různými NSA v různých základech (gel, krém, sprej, pěna) z této databáze u akutních posttraumatických stavů (úrazy měkkých tkání, sportovní mikrotraumata, bolesti zad, tendinitidy, distorze hlezén) bylo proti placebu u všech stavů zaznamenáno větší či menší zlepšení sledovaných parametrů (18).

Ve 24 srovnávacích studiích oxfordské databáze u akutních analogických stavů byla porovnávána jednotlivá lokální NSA mezi sebou (např. piroxicam krém vs. diclofenak gel, naproxen gel vs. ketoprofen gel, diclofenak gel vs. felbinac gel aj.). Ve všech sledovaných studiích byly při sledování jednotlivých parametrů zaznamenány více méně srovnatelné výsledky (18).

Lze konstatovat, že běžná NSA, jako je diclofenak, ketoprofen, piroxicam, či ibuprofen, v lokální aplikaci vykazují při léčbě akutních stavů superioritu vůči placebu a non-superioritu při vzájemném srovnání či ve srovnání s dalšími NSA.

Ve 13 placebem kontrolovaných studiích s NSA v různých základech (gel, krém, sprej, pěna) u chronických zánětlivých a degenerativních stavů (osteoartróza, tendinitidy, bolesti zad, humeroskapulární periartróza a další) bylo s výjimkou flurbiprofenu opět zaznamenáno

proti placebo u všech stavů zlepšení u jednotlivých sledovaných parametrů. Ve 12 srovnávacích studiích byla studována účinnost lokálních NSA u chronických muskuloskeletálních onemocnění (s výjimkou revmatoidní artritidy). Ve všech sledovaných studiích byly při sledování jednotlivých parametrů zaznamenány více méně srovnatelné výsledky (18).

Účinnost lokálních NSA zatím nebyla dobře dokumentována u revmatoidní artritidy; dvojité slepých studií je málo a jejich výsledky nejsou povzbudivé. V malé, dvojité slepé, placebem kontrolované studii nesnižoval ibuprofen krém u revmatoidní artritidy významně bolestivost drobných ručních kloubů (1). Pozitivně vyzněla placebem kontrolovaná studie s diclofenakovou náplastí (diclofenak hydroxyethylpyrrolidin) u peri- a extra-artikulární zánětu, ve které byli hodnoceni pacienti s revmatoidní artritidou se stabilizovanou systémovou terapií (6).

Lze tedy shrnout, že běžná NSA (diclofenak, ketoprofen, piroxicam či ibuprofen) v lokální aplikaci vykazují při léčbě akutních stavů superioritu vůči placebo a non-superioritu při vzájemném srovnání, či ve srovnání s dalšími NSA. Z klinických údajů tedy vyplývá, že běžná lokální protizánětlivá léčiva dosahují srovnatelných výsledků při léčbě akutních i chronických zánětlivých stavů (osteoartróza, tendinitida, bolesti zad, humeroskapulární periartritidy) s výjimkou zánětlivých revmatických onemocnění (revmatoidní artritida), kde účinnost nebyla dosud spolehlivě prokázána.

Nežádoucí účinky léčby

Obecným nežádoucím účinkem lokální aplikací léčivých látek je iritace kůže až alergická reakce v místě podání, opět je závislá na typu účinné látky a zejména vehikula. Nejčastější podobné reakce jsou hlášeny v souvislosti s ketoprofenem a výsledky Národního francouzského farmakovigilančního registru o spontánně hlášených kožních vedlejších účincích ketoprofenu byly publikovány Veyrac et al. (15). V období září 1996

až srpen 2000 bylo zaznamenáno 770 těchto vedlejších účinků s četností výskytu 0,013/1000 až 0,028/1000 podle typu komerčního přípravku. Reakce se objevovaly přibližně po 13 dnech nebo po ukončení léčby zvláště v souvislosti s vystavením kůže slunečnímu svitu. Tři čtvrtiny příhod byly zaznamenány v létě, polovina z nich byla hlášena jako fotosenzitivita. Reakce jsou závažné asi ve 30 % případů. Zkřížená reakce byla zaznamenána ve 23 % případů, zejména mezi tiaprofenovou kyselinou, fenofibrátem, oxybenzonem a benzoylketonem.

Kontaktní fotoalergické reakce na ketoprofen gel jsou obecně hlášeny a známy, stejně jako zkřížená reakce s dalšími látkami. Durbize et al. (5) testovali náplasti s testy zkříženou senzitivitu a fotosenzitivitu na ketoprofen u 18 pacientů s anamnestickými údaji o fotokontaktní dermatitidě po ketoprofen gelu. Všichni pacienti vykazovali pozitivní reakci na ketoprofen gel i ketoprofen 2,5 % v masti (petrolatum). Velké procento pacientů (11–67 %) však mělo pozitivní reakci i na další látky. V klinické praxi je třeba při lokální léčbě ketoprofenem (i ostatními NSA) dbát zvýšené opatrnosti při aplikaci v letním období, zvláště u pacientů se známou polyvalentní alergií a užívajících tiaprofenovou kyselinu, fenofibrát, benzofenony nebo podobné látky, u nichž byly rovněž hlášeny případy zkřížené alergické reakce s ketoprofenem.

Nežádoucí účinky diclofenaku v lokální aplikaci byly hlášeny vzácně, šlo zejména o místní iritaci, fotosenzibilizace je vzácná. Při dlouhodobém podání na velkých plochách (např. záda) byly vzácně popsány i systémové účinky diclofenaku jako nauzea, zvracení, bolesti v epigastriu, byly popsány čtyři případy krvácení do zažívacího traktu v časové souvislosti s lokální léčbou diclofenakem (19). Ve dvou případech se jednalo o lokální léčbu bolestí zad, které byly podle autorů pravděpodobně vyvolány již existující vředovou chorobou. Samozřejmě nejde v případě diclofenaku by měla být aplikace na malé plochy.

Ojedinelé nežádoucí účinky jako lokální iritace a alergizace byly hlášeny v souvislosti s užíváním i dalších lokálních NSA (např. ibuprofen), stejně je doporučována opatrnost při dlouhodobé aplikaci na větší plochy.

Současné postavení lokálních NSA v léčbě osteoartrózy

Problematicke terapie symptomatické osteoartrózy v klinické praxi z hlediska medicíny založené na důkazech se věnovala také Evropská liga proti revmatismu (EULAR), na základě jejíž iniciativy proběhly tři rozsáhlé analýzy všech dosud publikovaných klinických studií s různými terapeutickými postupy u gonartrózy, koxartrózy a osteoartrózy rukou. Pracovní skupinou evropských předních odborníků byla posouzena kvalita studií, velikost efektu a síla doporučení. Posléze bylo vybráno 10 (u rukou 11) terapeutických postupů s nejlépe prověřeným efektem. Lokální NSA byla zařazena mezi doporučené postupy terapie osteoartrózy kolenního kloubu a rukou (7, 20).

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že běžná NSA jako diclofenak, ketoprofen, piroxicam, či ibuprofen se v lokální aplikaci dostatečně vstřebávají tak, že vykazují biologickou inhibiční aktivitu vůči COX 2 a klinickou účinnost při léčbě akutních traumatických stavů muskuloskeletálního systému a chronických revmatických onemocnění. Nežádoucí účinky lokálních NSA představují nejčastěji projevy místní přecitlivělosti, přičemž velmi často je vyvolávajícím faktorem sluneční záření, na což je třeba pacienty, léčené NSA, upozornit. Systémové nežádoucí účinky jsou vzácné.

MUDr. Marta Olejárová, CSc.

Revmatologický ústav, 1. LF UK
Revmatologická klinika, Subkatedra revmatologie IPVZ
Na Slupi 4, 128 50, Praha 2
e-mail m.olejarova@revma.cz

Literatura

1. Arendt-Nielsen L, Drewes AM, Svendsen L, Brennum J. Quantitative assessment of joint pain following treatment of rheumatoid arthritis with ibuprofen cream. *Scand J Rheumatol* 1994; 23(6): 334–337.
2. 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.
3. Cordero JA, Alarcon L, Escibano E, Obach R, Domenech J. A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Pharm Sci* 1997; 86(4): 503–508.
4. Cordero JA, Camacho M, Obach R, Domenech J, Vila L. In vitro based index of topical anti-inflammatory activity to compare a series of NSAIDs. *Eur J Pharm Biopharm* 2001; 51(2): 135–142.
5. Durbize E, Vigan M, Puzeat E, Girardin P, Adessi B, Desprez PH, Humbert PH, Laurent R, Aubin F. Spectrum of cross-photosensitization in 18 consecutive patients with contact photoallergy to ketoprofen: associated photoallergies to non-benzophenone-containing molecules. *Contact Dermatitis* 2003; 48(3): 144–149.
6. Galeazzi M, Marcolongo R. A placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of a nonsteroidal anti-inflammatory drugs, DHEP plaster, in inflammatory peri- and extra-articular rheumatological diseases. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19(3): 107–115.
7. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of the knee osteoarthritis: Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–1155.



8. Moore RA, Tramer MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998; 316: 333–338.
9. Pavelka K Sr, Maleček J, Pavelka K Jr, Trnavský K. Místní léčba mimokloubního revmatismu kompozitní masťou s kyselinou flufenamovou. *Fysiatrický věstník* 1986; 64: 98–104.
10. Pavelka K Jr, Pavelka K Sr, Švarcová J, Vácha J, Trnavský K. Kann man die analgetische Wirkung der Mobilis-Salbe durch die Iontophorese verstärken? Placebokontrollierte Dreifach-cross-over-Doppelblindstudie. *Z Rheumatol* 1988; 47: 233–237.
11. Pavelka K Sr, Pavelka K Jr, Trnavský K. Voltaren emulgel – nová možnost místní léčby bolesti u revmatických chorob. *Fysiatrický věstník* 1989; 67: 32–37.
12. Pavelka K Sr, Trnavský K, Pavelka K Jr. Nová forma perkutánní aplikace indometacinu. Dvojité slepé srovnání Elmetacinu s placebem v léčbě mimokloubního revmatismu. *Rheumatologia* 1991; 5: 30–35.
13. Rademacher J, Jentsch D, Scholl MA, Lustinetz T, Frölich JC. Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease. *Br J Pharmac* 1991; 31: 537–541.
14. Riess W, Schmidt K, Botta L, Kobayashi K, Moppert J, Schneider W, Sioufi A, Strusberg A, Tomasi M. The percutaneous absorption of diclofenac. *Arzneimittelforschung* 1986; 36(7): 1092–1096.
15. Veyrac G, Paulin M, Milpied B, Bourin M, Jolliet P. Results of a French nationwide survey of cutaneous side effects of ketoprofen gel reported between September 1996 and August 2000. *Therapie* 2002; 57(1): 55–64.
16. Vincent CM, Laugel C, Marty JP. In vitro topical delivery of non-steroidal anti-inflammatory drugs through human skin. *Arzneimittelforschung* 1999; 49(6): 509–513.
17. Wenkers BP, Lippold BC. Skin penetration of nonsteroidal antiinflammatory drugs out of a lipophilic vehicle: influence of the viable epidermis. *J Pharm Sci* 1999; 88(12): 1326–1331.
18. www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/painres/topic/topic.html.
19. Zimmerman J, Siguencia J, Tsvang E. Upper gastrointestinal hemorrhage associated with cutaneous application of diclofenac gel. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(11): 2032–2034.
20. 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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66(3): 377–388.