

Diklofenak a faktory perkutánní dostupnosti

Primárním mechanismem účinku se lokálně aplikovaná NSA neliší od systémových NSA. Použitá aplikační cesta však umožňuje mnohem cílenější podání léčiva a jeho vyšší koncentraci v místě patologického procesu.

Nesteroidní antiflogistika (NSA) pro lokální aplikaci jsou v současné době dodávána v řadě lékových forem: **polotuhých**, jako jsou masti, krémy a gely, **kapalných**, k nimž patří roztoky a spreje, a ve formě **náplastí**. Náplast přináší oproti běžným formám výhody, které mohou zvýšit compliance a účinnost. Jejich přednostmi jsou např. postupné uvolňování účinné látky a semiokluzivní metoda aplikace.

V kůži nebyly prokázány žádné aktivní transportní systémy – vstřebávání tedy probíhá prostou difúzí na základě koncentračního gradientu. Toto pasivní vstřebávání je do značné míry ovlivněno fyzikálně-chemickými vlastnostmi

daných látek (hydrofilii či hydrofobii) a použitým lékovým základem. Ideální NSA by se mělo co nejvíc hromadit v synoviální tekutině a neprostupovat do krevního oběhu. K zajištění dobré

prostupnosti léčiva do místa zánětlivého procesu přes kožní bariéru slouží v podstatě tři způsoby.

1. Volba molekuly s vhodnými fyzikálně-chemickými vlastnostmi.

Přes kožní bariéru lépe prostupují léčiva lipofilní, s relativně malými molekulami. Lipofilnější léčiva ovšem nejen rychleji prostupují kožní bariérou, ale mohou se také rychleji dostávat pasivní difúzí do krevního oběhu. Tím se částečně zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. (např. gastrointestinálních komplikací).

2. Úprava aktivní molekuly – prodrug forma. Při tomto způsobu se na povrch kůže aplikuje lipofilnější molekula, složená z vlastní aktivní molekuly a vhodného nosiče upravujících fyzikálně-chemické vlastnosti. Tyto charakteristiky má např. **epolaminová sůl diklofenaku**. Tato sůl díky své vysoké rozpustnosti ve vodě i nepolárním prostředí velmi dobře prostupuje biomembránami, a tedy i kůží. Po průniku do nitrobněčné tekutiny se z epolaminové soli uvolní diklofenak. Ten pak prostupuje do krevního oběhu mnohem pomaleji. Díky tomu tak pouze 3 % až 6 % látky ze synoviální tekutiny proniká do krevního řečiště.

3. Vhodná volba vehikulu. Použití tzv. **enhancerů** absorpce výrazně ovlivňuje rychlost prostupu látek přes kůži či biologické membrány. Například biologická dostupnost ketoprofenu se může v závislosti na použitém vehikulu pohybovat od 5% do 20%. Další možností je použití moderních galenických forem, jako jsou liposomy, mikro- a nanoemulze.

Kvalitu vstřebávání lze hodnotit podle několika farmakokinetických parametrů, kterými jsou hloubka vstřebávání, rychlost vstřebávání, dosažené kumulativní množství aj. Nejdůležitějším parametrem pro klinickou praxi je však biologická aktivita, neboť dosažená koncentrace sama o sobě nevypovídá nic o farmakodynamickém účinku.

Klinické zkušenosti

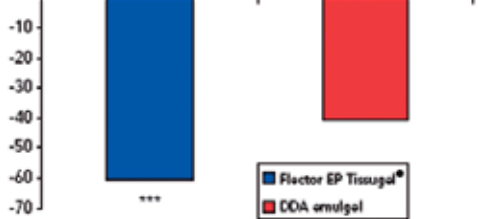
Na základě hodnocení úlevy od bolesti byl diklofenak epolamin porovnáván s ostatními NSA podávanými lokálně či systémově. V indikaci chronické muskuloskeletální bolesti byl počet nutný k léčbě (NNT) u diklofenak epolaminu signifikantně nižší v porovnání s jinými topickými NSA (3,0 vs 4,6) a srovnatelný se systémovým podáním NSA (diklofenak, celecoxib). Účinnost diklofenak epolaminu byla sledována v mnoha studiích, např. při osteoartróze kolenního kloubu, tendinopatiích, distorzi hlezna a jiných sportovních zraněních.

Topická aplikace epolaminové soli diklofenaku, který velmi dobře

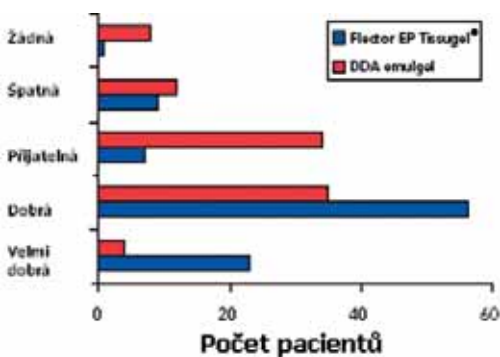
proniká vrstvami kůže až do svalové vrstvy při velmi nízké systémové dostupnosti, je tak vhodnou volbou u pacientů s onemocněním pohybového aparátu. V klinické studii, která porovnávala účinnost a snášenlivost diklofenak epolaminu v porovnání s jinou solí diklofenaku (DDA – diethylamoniová sůl diklofenaku) u 190 pacientů s různou formou lokalizované bolesti (např. periartropatie, epikondylitidy/styloiditidy a tendinitidy/burzitidy), byla pozorována rychlá úleva od bolesti. U pacientů léčených epolaminovou solí diklofenaku bylo zaznamenáno výraznější snížení bolesti 14. den léčby a celkové hodnocení účinnosti pacientem bylo signifikantně vyšší ($p < 0,001$) v porovnání s DDA. (graf 1 a 2)

Závěr

NSA pro lokální aplikaci představují velmi oblíbené a často používané přípravky, jejichž účinnost byla řádně prověřena skutečně velkým množstvím studií. Významnou úlohu hraje i samotný galenický základ konkrétního léčivého přípravku, který může do značné míry ovlivňovat biologickou dostupnost a distribuci léčiva. Ovšem dostupnost lokálních NSA, a tedy i jejich účinnost, se řídí jejich rozpustností ve vodě a nepolárních strukturách. Vyšší účinnost lze očekávat u lipofilnějších léčiv, například kyseliny niiflumové a ketoprofenu – ta však jsou zatížena vyšším rizikem vyplavování do krevního oběhu, a mohou tak způsobovat celkové nežádoucí účinky. V této souvislosti bychom měli při doporučení lokálního NSA vždy zvážit terapeutickou hodnotu (účinnost a rizikovost) a volit z těch přípravků, které mají optimalizovanou absorpci při zachování co možná nejnižší míry rizika výskytu nežádoucích účinků. Z tohoto hlediska se jeví volba například epolaminové soli diklofenaku jako jedna z možností, jak zvýšit účinnost lokální léčby bez výrazného nárůstu především systémových nežádoucích účinků.



Graf 1. Snížení (%) spontánní bolesti hodnocené na stupnici VAS po 14 dnech léčby pomocí diklofenak epolaminu v porovnání s diethylamoniovou solí diklofenaku (DDA emulgel) ($p < 0,001$)



Graf 2. Celkové hodnocení účinnosti pacientem

Literatura:

Rainsford KD, Kean WF, Ehrlich GE. Review of the pharmaceutical properties and clinical effects of the topical NSAID formulation, diclofenac epolamine. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24: 2967-92