

Diklofenak a další nesteroidní antiflogistika pro lokální použití – čím se řídit při jejich doporučení

**Odborná redakce Edukafarm,
Edukafarm, Praha**

V terapii pestré škály stavů, jež se vyznačují přítomností zánětlivé komponenty a jejichž hlavními příznaky jsou bolest a porucha funkce, mají své pevné místo nesteroidní antiflogistika (NSA). Zástupci této skupiny patří k vůbec nejužívanějším léčivům. Jde o heterogenní skupinu látek, jejichž společným jmenovatelem je protizánětlivý, analgetický a antipyretický účinek.

Podstatou protizánětlivého působení NSA je inhibice cyklooxygenázy (COX), enzymu zodpovědného za syntézu prostaglandinů. Objev izoform cyklooxygenázy (COX-1 a COX-2) vedl k hlubšímu poznání úlohy těchto enzymů a přechodně převládá názor, že COX-2 je jednoznačně prozánětlivý enzym, zatímco COX-1 má výhradně fyziologickou úlohu (například v ochraně žaludeční sliznice), jeho inhibice není žádoucí a budoucnost patří léčivům s vysokou selektivitou vůči COX-2. V současné době se však ukazuje, že izoenzym COX-2 má i svoji fyziologickou funkci, a vysoce selektivní inhibitory nejsou kromě nezbytných indikací nadměrně přeceňovány.¹

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. Při pohledu na současnou šíři sortimentu lokálních NSA je až skoro neuvěřitelné, že prvním NSA pro lokální použití byl ve Velké Británii až roku 1980 benzydamin. U nás se od poloviny 70. let začala používat masť s kebufonem, k největšímu rozšíření používání lokálních NSA však došlo až na přelomu 80. a 90. let. 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. Patří mezi ně např. postupné uvolňování účinné látky a semiokluzivní metoda aplikace, která zajišťuje uvolňování definované dávky diklofenaku až 12 hodin. Spektrum používaných látek je o něco širší než u systémově podávaných NSA. Selektivní inhibitory COX-2 (koxiby) se vzhledem ke značným finančním nákladům zatím v topických lékových formách nevyrábějí. Pro jejich uplatnění v lokální terapii bolesti a zánětu zatím není dost podkladů, jako velmi zajímavá se však jeví jejich topická aplikace při léčbě a prevenci kožních karcinomů.²



Obrázek 1.

Bioadhezivní samopřilnavá náplast obsahující diklofenak epolamin

V kůži nebyly prokázány žádné aktivní transportní systémy – vstřebávání aktivních substancí, včetně NSA, 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 nejvíce 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 lipofilní bariérou, ale mohou také rychleji prostupovat 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 upravujícího fyzikálně-chemické vlastnosti. Jedná se např. o epolaminovu sůl diklofenaku. Tato sůl díky své vysoké rozpustnosti (tabulka 1) ve vodě i nepolárním prostředí charakterizuje velmi dobrý vstup biomembránami, a tedy i kůží. Po průniku do nitrobuňkové tekutiny dochází k uvolnění diklofenaku z epolaminové soli. Ten pak prostupuje do krevního oběhu mnohem pomaleji. Díky těmto vlastnostem, na rozdíl od molekul s upravenou lipofilitou, je ve spektru dostupných lokálních NSA epolaminová sůl diklofenaku řešením, jak zajistit dostatečnou účinnost a minimalizovat systémové nežádoucí účinky – pouze 3 až 6 % látky ze synoviální tekutiny proniká do krevního řečiště.

Sůl diklofenaku	Rozpustnost (g %)		Poměr rozpustnosti oktanol/voda
	1-oktanol	voda	
Diklofenak epolamin	8,3	1,8	4,6
Diklofenak sodný	4,3	0,96	4,5
Diklofenak draselný	3,3	0,47	7
Diklofenak diethylamin	1,94	0,45	4,4

Tabulka 1.

Rozpustnost jednotlivých solí diklofenaku v 1-oktanolu a ve vodě (Fini et al, 1993)

3. Vhodná volba vehikula. Použití tzv. enhancerů absorpce výrazně ovlivňuje rychlost přechodu látek přes kůži/biologické membrány. Například biologická dostupnost ketoprofenu se může v závislosti na použitém vehikulu pohybovat od 5 do 20 %. Mezi používané látky patří fosfatidylcholin, izopropylmyristát, deriváty glycerolu a jiné látky. 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. Při zkoumání vstřebávání NSA ve formě nasycených roztoků kůži *in vitro* ze souboru indometacin, ketoprofen, diklofenak, piroxikam, tenoxicam, ketorolac a aceclofenak se například největší hloubky kožní penetrace dosahovalo u diklofenaku; ketoprofen pak vykazoval nejvyšší kumulativní množství ve tkáni.³

Nejdůležitějším parametrem pro klinickou praxi je však biologická aktivita, neboť dosažená koncentrace sama o sobě nevypovídá nic o farmakodynamickém účinku, protože účinné koncentrace různých NSA jsou vzhledem k jejich heterogenitě velmi rozdílné.

Klinické zkušenosti

Vzhledem k oblibě lokálních NSA bylo publikováno obrovské množství studií, ovšem různého rozsahu, metodologické úrovně i zahrnutých indikací. Nejlepší výpovědní hodnotu mají proto provedené metaanalýzy těchto studií.

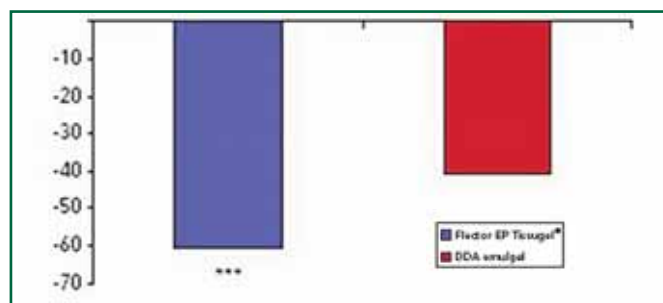
Jednu z prvních metaanalýz publikovali v roce 1998 Moore a spol.⁴ Tito autoři porovnávali účinnost lokálních NSA na základě analýzy 86 klinických studií, zahrnujících 10 060 pacientů.

U akutních traumatických stavů (úrazy, namožení, výrony) vykazaly placebem kontrolované studie relativní přínos 1,7, počet pacientů na jednoho úspěšně léčeného (NNT – number needed to treat) byl 3,9. Významnou účinnost měly tyto látky: ketoprofen (NNT 2,6), felbinak (NNT 3,0), ibuprofen (NNT 3,5) a piroxikam (NNT 4,2). Výsledky dosažované s benzydaminem a indometacinem se nelišily od podávání placeba. V této analýze však nebyly zahrnuty žádné studie poměrně rozšířeným diklofenakem. U chronických onemocnění různého původu (osteoartróza, tendinitidy) prokázaly placebem kontrolované studie relativní přínos 2,0, počet pacientů na jednoho úspěšně léčeného byl 3,1.

Aktualizace této metaanalýzy v roce 2004 přinesla potvrzení a zpřesnění těchto závěrů. Po vyloučení předchozích studií nižší kvality bylo u akutních traumatických stavů⁵ v 19 z 26 dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií pozorováno významné příznivé působení lokálně podávaných NSA. Celkový relativní přínos byl 1,6, s průměrným

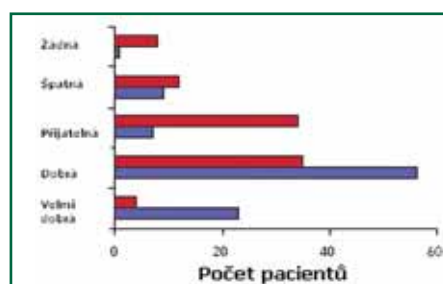
NNT ~ 3,8. Nepřímé porovnání jednotlivých NSA opět potvrdilo mírně lepší působení u ketoprofenu (NNT 2,6), následovaného ibuprofenem (NNT 4,1), felbinakem (NNT 4,0) a piroxikamem (NNT 4,7), a prakticky zanedbatelné působení u indometacinu (NNT 10), nelišící se od účinku placeba. Ve třech studiích, v nichž byla porovnáována účinnost lokální a systémové aplikace NSA, nebyl nepozorován statisticky významný rozdíl v účinnosti. Výskyt lokálních a systémových nežádoucích účinků byl všeobecně nízký a nelišil se významně od placeba. Zajímavým jevem u těchto akutních bolestí však byla poměrně vysoká účinnost placeba: průměrná odezva na placebo byla 39 %, průměrná odezva na aplikované NSA 65 %.

Na základě hodnocení úlevy od bolesti byl porovnáván diklofenak epolamin s ostatními NSA podávanými lokálně či systémově. V indikaci chronické muskuloskeletální bolesti byl 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. u osteoartrózy kolenního kloubu, tendinopatií, distorze hlezna a jiných sportovních zraněních. Pro diklofenak epolamin byla účinnost a subjektivní hodnocení pacientů signifikantně vyšší v porovnání s placebem. Také doba nástupu a délka účinku vyznivaly pozitivně pro diklofenak epolamin. 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). V obou skupinách byla pozorována rychlá úleva od bolesti. Pacienti léčení epolaminovou solí diklofenaku měli větší snížení bolesti 14. den léčby a celkové hodnocení účinnosti pacientem bylo signifikantně vyšší ($p < 0,001$) v porovnání s DDA (grafy 1 a 2).



GRAF 1.

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



GRAF 2.

Celkové hodnocení účinnosti pacientem

Nežádoucí účinky

Pravděpodobnost a míra rizika systémových nežádoucích účinků se liší u jednotlivých látek i konkrétních přípravků. Vzhledem k farmakodynamickému profilu je největší riziko prostaglandin-dependentních systematických účinků zaznamenáno u piroxikamu a indometacinu, jež mají z dostupných NSA nejvyšší afinitu vůči COX-1. Poměr inhibice COX-1 k inhibici COX-2 je u piroxikamu 250:1, u indometacinu 80:1, zatímco u ibuprofenu 15:1 a u diklofenaku pouze 1,5:1 až 4:1. Lokální NSA obsahující piroxikam a indometacin proto patří k přípravkům s nejvyšším rizikem systémových nežádoucích účinků.

Z dermato-alergologického hlediska jsou nejčastěji pozorovány nežádoucí účinky NSA po lokálním použití u pyrazolonů, k nimž náleží kebumon. Kebuzon byl jedním z prvních lokálních NSA, byl poměrně hojně předepisován, proto i výskyt nežádoucích účinků ve smyslu kontaktní přecitlivělosti byl poměrně vysoký. V současné době se však již od používání kebumonu ustoupilo a v praxi se s ním tolik nesetkáváme.

Poměrně častá kontaktní senzibilizace je dále pozorována u bufexamaku ze skupiny hydroxamových kyselin a antranilátů.⁶

Ze současného praktického hlediska je třeba nejvíce upozornit na možnost senzibilizace deriváty kyseliny propionové – ibuprofenem a ketoprofenem. Při použití topických přípravků obsahujících ketoprofen mohou vzniknout nežádoucí reakce – iritační, fototoxické, kontaktně alergické a fotoalergické. Fototoxicita ketoprofenu souvisí s jeho chemickou strukturou, součástí jeho molekuly je molekula benzofenonu. Při vzniku kontaktní přecitlivělosti na ketoprofen byla až ve 23 % zaznamenána zkřížená skupinová přecitlivělost s dalšími deriváty kyseliny arylpropionové (ibuprofenem, naproxenem) a se sloučeninami obsahujícími molekulu benzofenonu (např. fenofibrát, některé UV filtry v kosmetických přípravcích).⁷ Opatrnost je proto potřebná zejména v letním období a u pacientů užívajících větší počet léků.

Ze skupiny oxikamů stojí za zmínku piroxikam. Jak vyplývá z literárních údajů, může vyvolávat reakce fototoxické a fotoalergické i fotoalergické hematogenní kontaktní ekzémy. Pacienti bývají často současně senzibilizováni na tiomersal, jedná se proto nejspíše o skupinovou přecitlivělost mezi piroxicamem a tiosalicylovou kyselinou.¹²

Méně často vedou k senzibilizaci deriváty kyseliny octové diklofenak, indometacin a etofenamát.⁸ Vyskytuje se především místní iritace, fotosenzibilizace je vzácná. Působení slunečního záření proto většinou nezpůsobuje problémy. Jsou k dispozici údaje za 17 klinických studií, které zahrnovaly 1 344 dobrovolníků/pacientů a hodnotily bezpečnost diklofenak epolaminu ve formě náplasti. Léčba trvala 1–21 dní. Celkový počet aplikovaných náplastí byl 22 949 s průměrným počtem 15,3 náplastí na jednoho pacienta. Incidence vedlejších účinků byla v porovnání s počtem léčených velmi nízká. Nežádoucí účinky byly hlášeny pouze u 3,1 % léčených (43 z 1 344).

Nežádoucí reakce nemusejí být samozřejmě vyvolány samotnou účinnou látkou (NSA). Uplatnit se mohou též další obsahové součásti,

jako jsou konzervanty (nejčastěji parabeny) nebo použité parfémové derivace. Zvláště významné jsou *oleum lavandulae* a *oleum neroli*, používané v některých přípravcích. Oba mají fototoxické účinky, a s jejich nežádoucími účinky se proto setkáváme nejvíce u pacientů pobývajících na slunci nebo v soláriu.⁹

Závěr

NSA pro lokální aplikaci představují velmi oblíbené a často používané přípravky, jejichž účinnost byla řádně prověřena skutečně velkým množstvím studií. Nedostatečnou se zdá být jen účinnost topických přípravků obsahujících indometacin. 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 niflumové kyseliny (Niflugel), ketoprofenu (Fastum gel) – u těch však existuje vyšší riziko vyplavování do krevního oběhu, a mohou tak způsobovat celkové nežádoucí účinky. V této souvislosti bychom měli vždy při doporučení lokálního NSA zvážit terapeutickou hodnotu (účinnost a rizikovost) a volit z těch přípravků, které mají optimalizovanou absorpci při zachování co možná nejnížší míry rizika výskytu nežádoucích účinků. Z tohoto hlediska se jeví volba například epolaminové soli diklofenaku (Flector EP Gel a Tissugel) jako jedna z možností, jak zvýšit účinnost lokální léčby bez výrazného nárůstu především systémových nežádoucích účinků.**

V současnosti je hodně diskutována i cena přípravků, které jsou při lokální aplikaci hrazeny pacientem. I když se tak použití přípravků pro lokální léčbu může jevit jako dražší alternativa systémové léčby, díky výhodnému bezpečnostnímu profilu se snižují dodatečné náklady na následné komplikace vyplývající z nežádoucích účinků systémově podávaných NSA.

Literatura

1. Funk CD, FitzGerald GA. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 470–479.
2. Zhan H, Zheng H. The role of topical cyclo-oxygenase-2 inhibitors in skin cancer: treatment and prevention. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 195–200.
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: 503–508.
4. 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.
5. Mason L, Moore RA, Edwards JE, Derry S, McQuay HJ. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2004; 5: 10–16.
6. Kránke B, Szolar-Platzer C, Komericki P, Derhaschnig J, Aberer W. Epidemiological significance of bufexamac as a frequent and relevant contact sensitizer. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 212–215.
7. Dastyková E. Nežádoucí účinky extern obsahujících ketoprofen. *Čes-slov Derm* 2000; 75: 51–55.
8. Dastyková E. Dermatologické komplikace lokální terapie nesteroidními antiflogistiky. *Alergie* 2000; 2: 26–28.
9. Dastyková E. Kontaktní přecitlivělost vyvolaná léky pro zevní aplikaci. *Čes-slov dermatol* 2007; 6: 208–208.