

# KORSZERŐ FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS ARTHROSISBAN

**DR. HITTNER GYÖRGY**

ORSZÁGOS REUMATOLÓGIAI ÉS  
FIZIOTERÁPIÁS INTÉZET, BUDAPEST



# ARTHROSIS - OSTEOARTHRITIS

- Világszerte az egyik leggyakoribb ízületi betegség, amely súlyos
  - fájdalmakat,
  - funkciókárosodást és
  - jelentős életminőség romlást okoz.
- Felnőtt populációban előfordulása 15%-ra tehető, ez azonban az életkor előrehaladásával nő.



# ELŐFORDULÁS

- A klinikai és jellegzetes radiológiai tünetekkel járó betegség prevalenciája

- 40 éves kor alatt 5%-os,
- 45-65 év között 10-20%-os,
- 85 év feletti nőkben több mint 50%-os.



- A klinikai tünetek nélkül, radiológiai vizsgálattal kimutatható arthrosisos elváltozások gyakorisága ennél magasabb,

- 65 év felett 50%,
- 85 év felett szinte minden esetben észlelhető



# AZ ARTHROSIS

- Az **egész ízület** betegsége, beleértve annak minden alkotórészét, és minden ízületi betegség végállapotának is felfogható
- Korábban a nem gyulladásos arthropathiák prototípusának tartották, mivel nem kísérik általános gyulladásos jelek, és a synoviális folyadékban nem jelennek meg a neutrofil granulocyták.
- A porc és a subchondralis csont komplex, aktív degradációs és reparációs folyamata, melyet synovitis kísér.

# AZ ARTHROSIS

- Kialakulásában számos tényező játszik szerepet.
  - Mechanikai stressz
  - Biokémiai faktorok
  - Genetikai tényezők

# RIZIKÓTÉNYEZŐK

## • BEFOLYÁSOLHATÓ

- Obesitas
  - Szisztémás faktor, nem teherviselő ízületekre vs az adipokinek közül a visfatin ((insulin-like growth factor type I) felszaporodás révén
  - Térd: BMI > 30: 4-5x nagyobb kockázat
- Veleszületett deformitások
  - Varus-valgus, dysplasia, hyperlaxitás,
- Korábbi végtagtörések
- Akut ízületi sérülések
  - Keresztszalag, meniscus laesio,
- Repetitív traumák
- Túlterhelés
- Excesszív sportterhelés

## • NEM BEFOLYÁSOLHATÓ

- Nem
  - Nőkben kéz, térd, polyarticularis forma gyakoribb
- Életkor
- Genetikai tényezők
  - Polygénés, heterogén, változatos fenotípus
  - Kéz: A2BP1, TBGF1 gének
  - Térd, csípő, kéz: IL-1 cluster gén (gyulladásos vonal)
  - TGF $\beta$ , SMAD3, GDF5, (korai csont- és porcfejlődés)
  - COL2A1 (II. típusú kollagén)
- Etnikai sajátosságok:
  - Ázsiában ritkább a csípő- és kéz, gyakoribb a térdarthrosis mint Európában

# FÁJDALOM

## GYULLADÁSOS

- Állandó
- Pihenésre nem szűnik
- Éjjel fokozódik
- Mozgás fokozza
- Hideg enyhíti
- Meleg fokozza



## MECHANIKUS

- Terhelésre, mozgásra jelentkezik
- Nyugalomban megszűnik
- Meleg enyhíti
- Indítási fájdalom – később bejáródik

- Arthrosisos betegeknek mechanikai és hőhatással kiváltott kísérletes fájdalominger esetén alacsonyabb a **fájdalomküszöbük**, nemcsak az érintett ízület közelében, hanem attól távolabbi területeken is

Lee Y.C., Nassikas N.J., Clauw D.J.: Arthritis Res Ther 2011.13.2.211.

- A **krónikus fájdalom** fenntartásában perifériás és centrális mechanizmusok játszanak szerepet, korai stádiumban inkább perifériás, később pedig centrális dominanciával

Imamura M., Imamura S.T., Kaziyama H.H., et al.: Arthritis Rheum 2008.59.1424-1431.

- A fájdalom **centrális feldolgozásának** defektusai (a leszálló analgetikus aktivitás kiesése), centrális szenzitizáció

Arendt-Nielsen L., Nie H., Laursen M.B., et al.: Pain 2010.149.573-581.

- Funkcionális MRI vizsgálatok a periaqueductalis szürkeállományban mutattak ki fokozott aktivitást az egészséges kontrollokéhoz képest, amely a **leszálló szerotoninerg** rostok excitátoros hatására utal

Gwilym S.E., Keltner J.R., Warnaby C.E., et al.: Arthritis Rheum 2009.61.1226-1234.



## Az arthrosis kezelésének terápiás piramisa





# A KEZELÉS CÉLJA

- Specifikus terápiája nincs
- fájdalom és ízületi merevség csökkentése,
- ízületek mozgásának javítása,
- tevékenység és részvétel akadályozottságának csökkentése,
- életminőség javítása,
- destrukció progressziójának mérséklése
- betegek oktatása



# A FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS ESZKÖZEI A REUMATOLÓGIÁBAN

- Gyógyszerek
  - Fájdalomcsillapítók (metamizol, paracetamol, gyenge és erős opioidok)
  - Adjuváns szerek (carbamazepin, amitriptylin, tizanidin, stb.)
  - Nemszteroid gyulladáscsökkentők
  - Szteroidok
  - Egyéb gyulladáscsökkentők (DMARD-ok)
- Lokális injekciók
- Fiziotherápia
- Idegsebészeti, ortopédsebészeti beavatkozások
- Pszichoterápia
- Betegfelvilágosítás, oktatás

# WHO FÁJDALOM-LÉPCSŐ



## I. lépcső Nem-opioidok

- paracetamol
- metamizol
- NSAID-ok

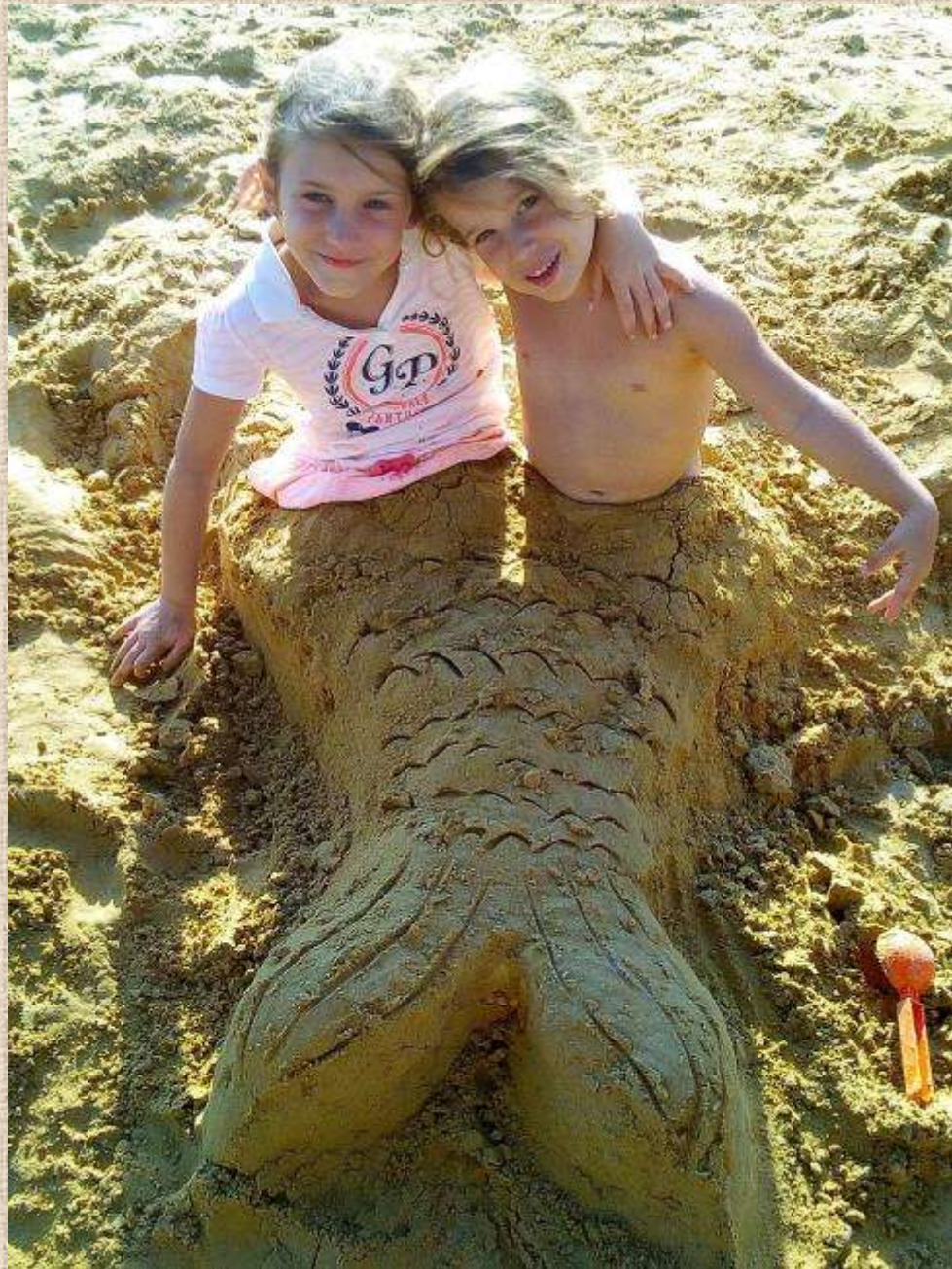
## II. lépcső gyenge opioidok + Nem-opioidok

- tramadol
- kodein
- nalorfin
- pethidin
- pentazocin

## III. lépcső erős opioidok + Nem- opioidok

- morfium
- buprenorfin
- oxycodon
- hydromorfin
- fentanyl

A d j u v á n s k e z e l é s



## II. és III. LÉPCSŐ

- Tramadol
  - jó kiegészítő, más mellékhatásprofil, tolerancia cseppekkel jól tesztelhető.
- **EÜ90 25.** Támogatott indikációk: Degeneratív nagyízületi, illetve gerincbetegségek súlyos, más szerekkel nem befolyásolható fájdalmának kezelésére – reumatológus
  - Oxycodon retard tbl. 5,10,20 mg
  - Fentanyl tapasz 25 µg/óra

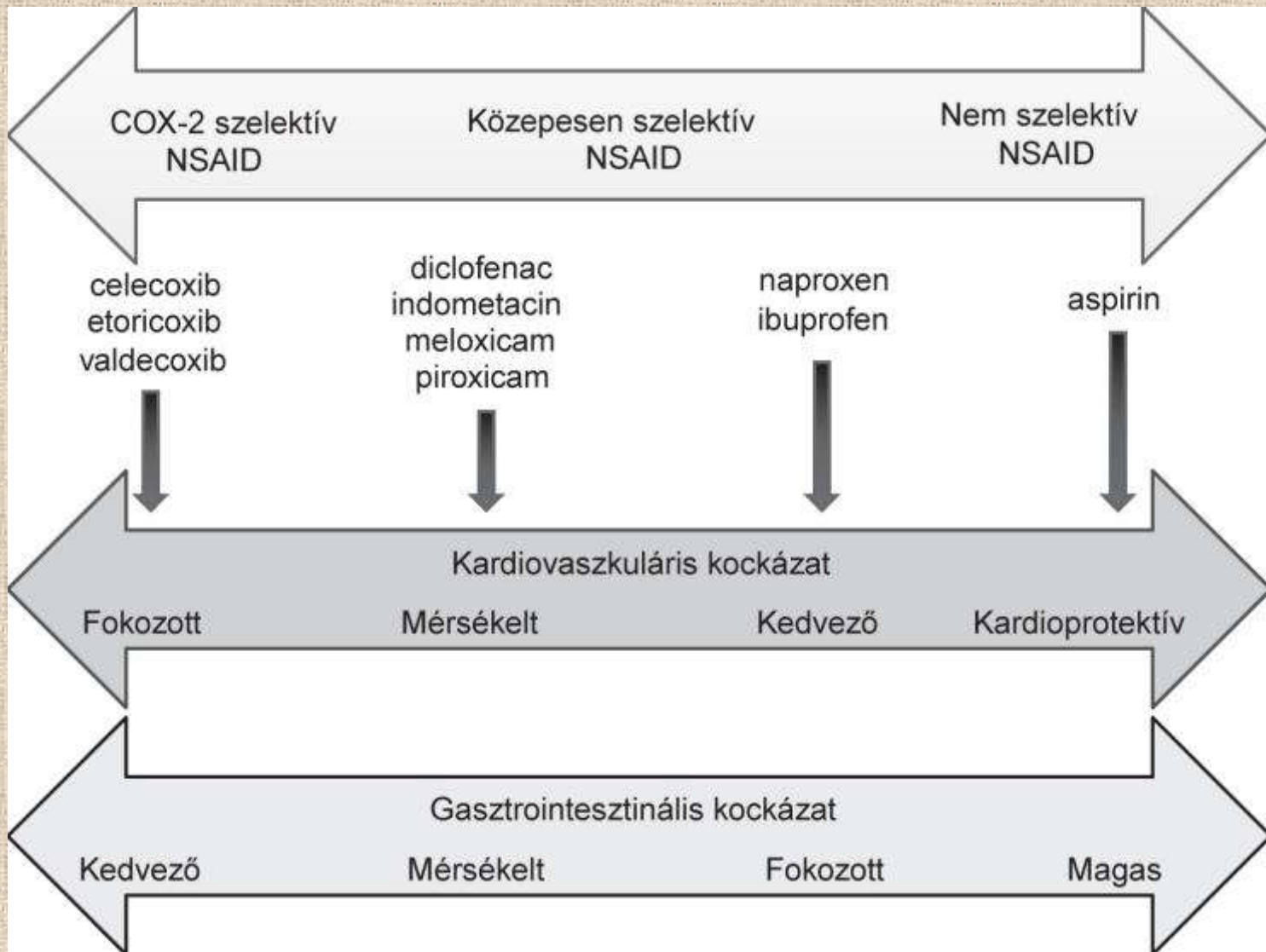
# AZ IDEÁLIS NSAID

- gyors és erős fájdalom- és gyulladáscsökkentő hatás
- összetett hatásmechanizmus, több támadáspont
- alacsony GI és CV mellékhatás – kockázat
- nincs egyéb, szervspecifikus mellékhatás (csv, máj, vese, bőr, stb.)



...létezik?

# AZ NSAID-OK KARDIOVASZKULÁRIS ÉS GASZTROINTESTINÁLIS KOCKÁZAT SZERINTI OSZTÁLYOZÁSA





# NSAID ALKALMAZÁS ESETÉN

- A CV események kockázatának fokozódása latencia periódus nélkül jelentkezhet
- Lényegesen ritkább, mint a GI kockázat
- Időskorban gyakoribb alkalmazás – náluk a CV kockázat már eleve nagy
- ASA szedéssel együtt a GI rizikó is nő, és az ASA hatása csökken → atherothrombotikus események kockázata nő

# DEXIBUPROFEN

Racem ibuprofen

S (+) ibuprofen

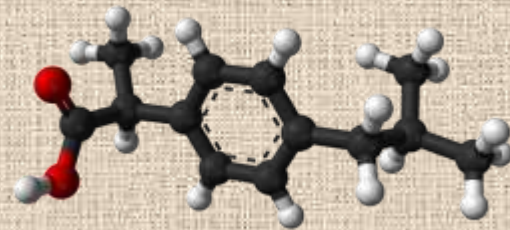
Klinikailag hatásos  
gyulladás- és  
fájdalomcsillapító



S(+)-2- (p-isobutylphenyl) propionsav, vagy  
S(+)-ibuprofen vagy **dexibuprofen**.

R (-) ibuprofen

Klinikai hatása nincs,  
mellékhatásért teszik felelőssé



# DEXIBUPROFEN

Az ibuprofen farmakológiailag aktív enantiomerje  
Hatékonyabb COX-2 gátló mint az ibuprofen.

Klinikai vizsgálatokban összehasonlították az ibuprofen és  
a dexibuprofen hatékonyságát

arthrosis,

fogászati fájdalom,

láz,

dysmeorrhoea kezelésében.

Ha az ibuprofen adagjának **50%-át alkalmazták**  
dexibuprofenből, az elegendő volt a klinikai hatékonyság  
tekintetében.

# DEXIBUPROFEN

- Bizonyítottan kevesebb GI mellékhatás, mint a **naproxen** esetében

Dionne RA et al: Clin Pharmacol Ther 1998;63: 694-701.

- Bizonyítottan **kevesebb mellékhatás és nagyobb hatékonyság**, mint az **ibuprofennél**

Zamani O et al.:Wien Klin Wochenschr. 2014;126:368-75

- Bizonyítottan **kevesebb CV mellékhatás**, mint a **diclofenac** esetében

Frissített útmutatás a nagy dózisú ibuprofen alkalmazásáról 2015. május 22. EMA/ 325007/2015

- Bizonyítottan **kevesebb súlyos mellékhatás**, mint az **aceclofenac** esetében

Bello A.E.: Clinical Implications Drug Saf (2014) 37:897–902

# Ajánlott NSAID-kezelési stratégia vegyes kardiovaszkuláris (CV) és gasztrointesztionális (GI) kockázat esetén<sup>5</sup>

	Kis CV kockázat <sup>1</sup>	Nagy CV kockázat <sup>1</sup>
Kis GI kockázat <sup>2</sup>	Klasszikus NSAID <sup>3</sup>	Naproxen+PPI
Közepes GI kockázat <sup>2</sup>	Klasszikus NSAID <sup>3</sup> +PPI vagy coxib <sup>4</sup>	Naproxen+PPI
Nagy GI kockázat <sup>2</sup>	Klasszikus NSAID <sup>3</sup> +PPI vagy coxib <sup>4</sup> +PPI	NSAID lehetőleg mellőzendő, ha szükséges: naproxen/diclofenac+ PPI vagy coxib+PPI

<sup>1</sup>A GI rizikófaktorok (65 év feletti kor, pozitív GI anamnézis, folyamatos NSAID-szedés, egyidejű aspirin/antikoaguláns/kortikoszteroid száma szerint

<sup>2</sup>10 éves fatális kimenetelű CV esemény (alacsony:<10%;magas:≥10%)

<sup>3</sup>Naproxen,ibuprofen vagy diclofenac

<sup>4</sup>Etoricoxib, celecoxib

<sup>5</sup> Burmester G.,Lanas A,Biasucci L,Hermann M,Lohmander S,Olivieri I,et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease:opinions of a multidisciplinary European expert panel. Ann Rheum Dis 2011;70 (5):818-22

# FDA AJÁNLÁS

- A diclofenac CV mellékhatásprofilja megegyezik az egyéb NSAID-okéval
- A naproxen alkalmazása esetén nem kisebb a thrombotikus események kockázata
- A mellékhatások jelentkezése azonnal várható, latenciaperiódus nélkül

Bello A.E., Holt R.J.: Drug Saf 2014.37.11.897-902.

# EMA AJÁNLÁS

A nagy dózisú ibuprofen alkalmazásáról (2015)

- 1200mg/die adagban nem nő a CV kockázat
- 2400mg/die maximális dózis esetén a CV kockázat hasonló más NSAID-okéhoz (diclofenac, COX-2 gátlók)
- Csökkenti az ASA vérhígító hatását, de nem bizonyított, hogy hosszú távon csökkenti az ASA szerepét a stroke/szívroham prevenciójában

Updated advice on use of high-dose ibuprofen EMA/325007/2015.

# KONTRAINDIKÁCIÓK ÖSSZEHASONLÍTÁSA CV SZEMPONTBÓL

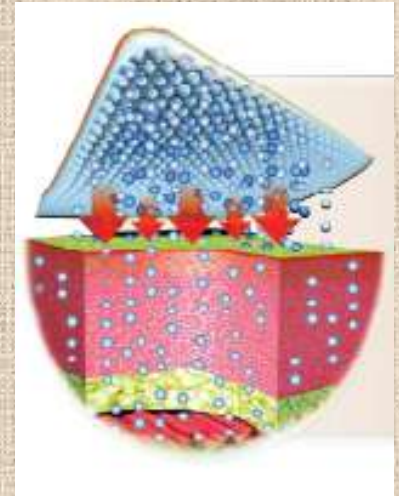
Kardiovaszkuláris szempontból kockázatos betegcsoport kezelése nem-szteroid  
fájdalom és gyulladáscsökkentő készítményekkel

Kritériumok	DEXIBUPROFÉN	ACEKLOFENÁK	DIKLOFENÁK
Iszkémiás szívbetegség	adható	ellenjavallt	ellenjavallt
Perifériás artéria - betegség	adható	ellenjavallt	ellenjavallt
Cerebrovaszkuláris betegség	adható	ellenjavallt	ellenjavallt
Diagnosztizált pangásos szívelégtelenség NYHA I.	adható	adható	adható
Diagnosztizált pangásos szívelégtelenség NYHA II.	adható	ellenjavallt	ellenjavallt
Diagnosztizált pangásos szívelégtelenség NYHA III.	adható	ellenjavallt	ellenjavallt
Diagnosztizált pangásos szívelégtelenség NYHA IV.	ellenjavallt	ellenjavallt	ellenjavallt

Az **Aflamin 100 mg filmtabletta** (aceklofenák), a **Flector rapid 50 mg granulátum** (diklofenák) és a **Seractil 400 mg filmtabletta** (dexibuprofén) 2017.03.01-én érvényben levő Alkalmazási előírásaiból. Az azonos hatóanyagot tartalmazó, de más márkanéven forgalomban levő készítményekre ugyanezek a megkötések vannak érvényben.



# TDDS® TECHNOLÓGIA (TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM)



- A TDDS vízmentes tapasz technológia
- Rekeszeiben helyezkednek el a hatóanyag molekulák, amelyek felszabadulása fokozatos.
- A TDDS tapasz a felszívódás és hatás időtartam tekintetében előnyösebb, mint a gél alapú tapasz
- Pontos adagolást tesz lehetővé
- Rugalmas a hajlékony felületeken is jól alkalmazható
- Pontos és kényelmes illeszkedést biztosít

# Strukturális tulajdonságok

SIS base materials

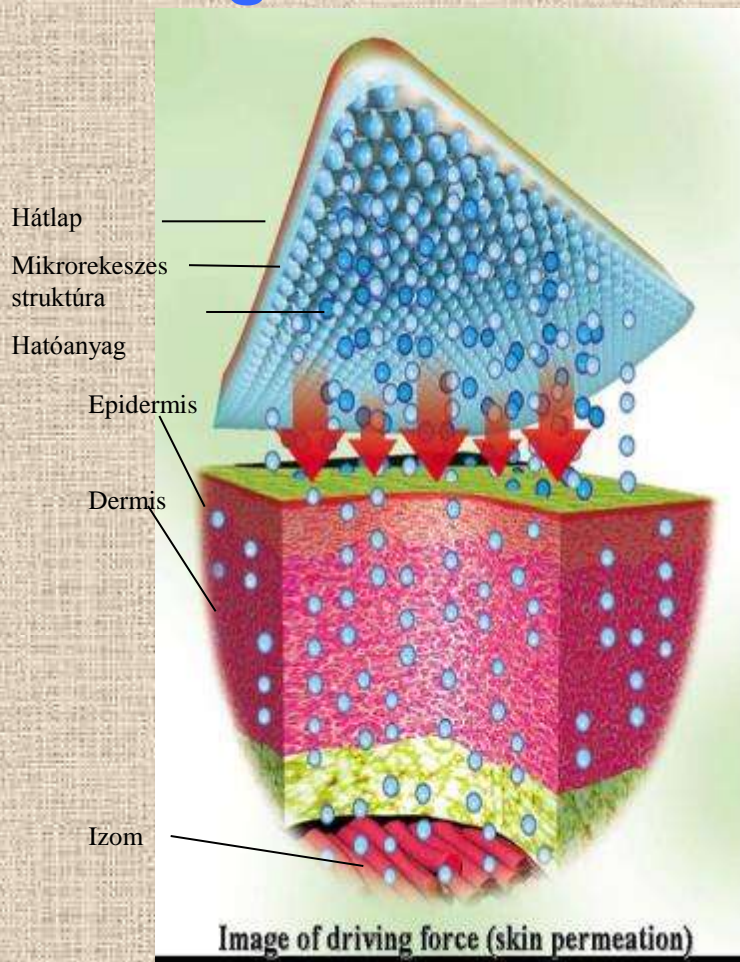
## SIS Block Copolymer

Styrene Isoprene Styrene Block Copolymer  
Base material

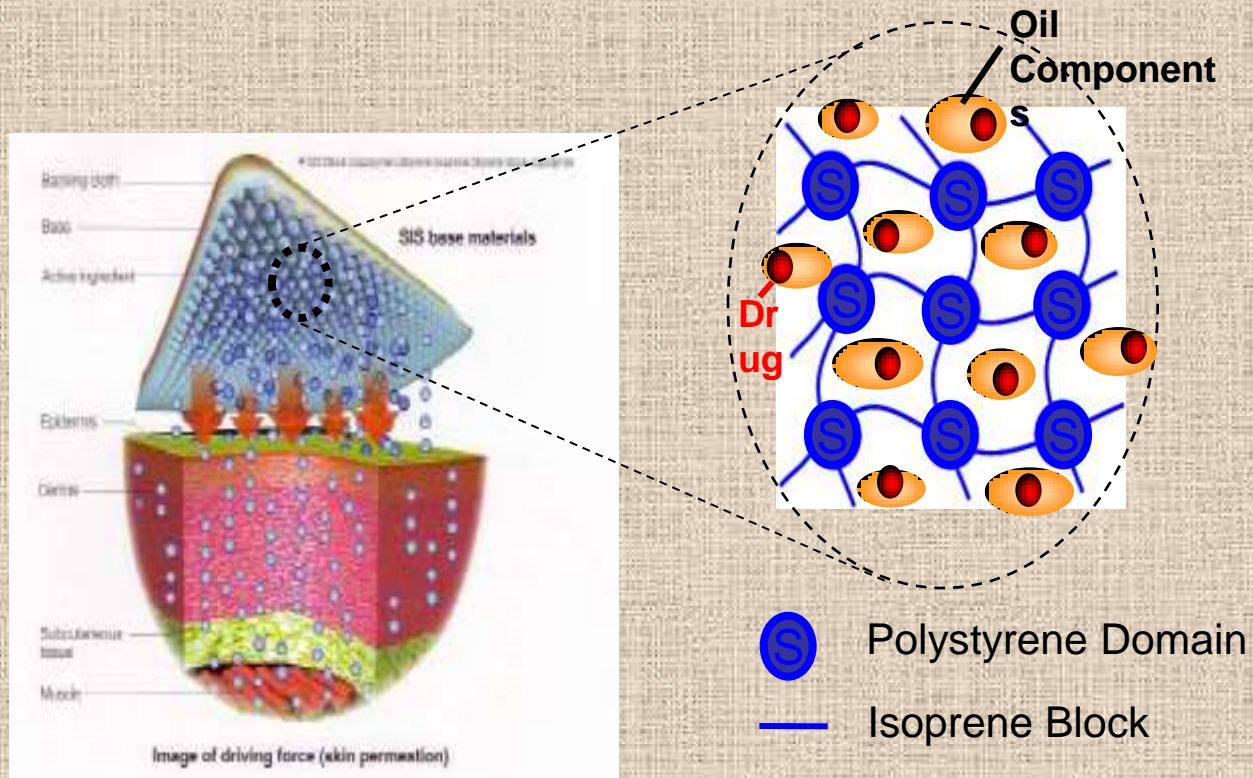
### Mikrorekeszes struktúra

A SIS alap használata a ketoprofen tapaszban, biztosítja a **hatóanyag homogén eloszlását**, és **5x gyorsabb felszabadulást** eredményez a természetes gumianyaghoz képest.

Ezáltal a perkután permeabilitás jelentős javulását eredményezi.



# MIKROREKESZES STRUKTÚRA



A ketoprofen olajos komponensben oldottan helyezkedik el a mikrorekésztes struktúrában.

# A TDDS TAPASZOK ELŐNYEI

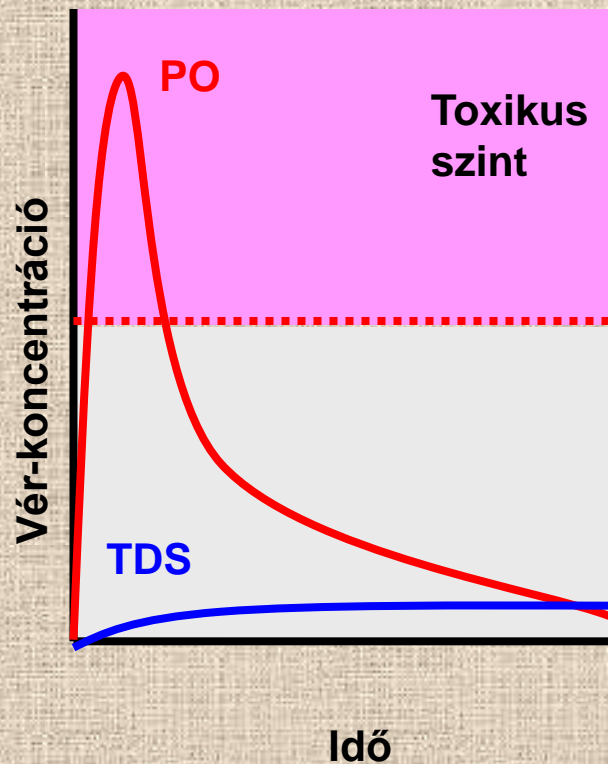
- Elkerüli a máj first-pass metabolizmusát
  - Nincs hatóanyag veszteség a májban, a gyomor-bél traktusban
- Kiszámítható gyógyszerhatékonyság
  - elkerülhető a változó vérkoncentráció

# A TDDS TAPASZOK ELŐNYEI

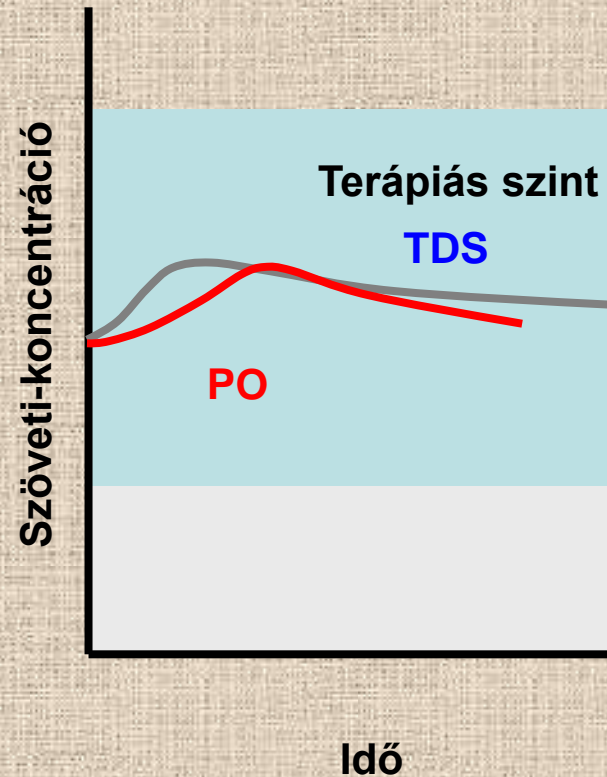
- Ritkább alkalmazás
  - folyamatos hatóanyag leadás
- Szabályozható gyógyszeralkalmazás
  - a tapasz eltávolításával megszakítható a gyógyszerbevitel
- Növekszik a beteg-compliance
  - betegbarát kialakítás: szagtalan, vékony, bőrszínű

# A LOKÁLIS TERÁPIA ELŐNYEI A SZISZTÉMÁS KEZELÉSHEZ KÉPEST

Vér- koncentráció



Szöveti- koncentráció



PO: per os

TDDS: Transzdermális rendszer

# METIL-SZALICILÁT / LEVOMENTOL 31,5 /105 mg TDDS TAPASZ

KOMPLEX FÁJDALOMCSILLAPÍTÓ HATÁSMECHANIZMUS KÉT  
HATÓANYAG KOMBINÁCIÓJÁBAN:

- metil-szalicilát: **fájdalom- és gyulladáscsökkentés**
  - a prosztaglandin szintézis gátlásán keresztül
  - irritáció-csökkentés
  - vérbőség fokozás
- levomentol: endogén opioid receptorok aktiválásán keresztül közvetített
  - **helyi fájdalomcsillapítás**
  - irritáció-csökkentés

# MI SZÜKSÉGES A HATÁSOS PERKUTÁN FÁJDALOM- ÉS GYULLADÁSCSÖKKENTŐ TERÁPIÁHOZ?



A ketoprofen hatóanyag és az alkalmazott technológia tulajdonságai együttesen járulnak hozzá a hatásos fájdalom-és gyulladáscsökkentéshez



# A KETOPROFEN SZÖVETI KONCENTRÁCIÓJA TAPASZ ÉS PER OS ALKALMAZÁS ESETÉN



A ketoprofen tapasz formában magasabb koncentrációt eredményez a meniscusban és a porcszövetben, mint per os alkalmazás esetén.

# A KETOPROFEN TAPASZ ELŐNYEI

- A ketoprofen az egyik leghatékonyabb az NSAID-ok között
- Csak a ketoprofen tapasz napi egyszeri adagolású a piacon
- Jobb penetrációt biztosít a bőrbe, mint más tapaszok (TDDS)
- Magasabb koncentrációt ér el az izomban, inakban, mint per os bevitel esetén
- Alacsony szisztémás felszívódás, ezért ritka a mellékhatások előfordulása
- Rugalmasabb és jobban illeszkedik mint a többi tapasz hajlító és feszítő mozgás esetén is (TDDS)
- A ketoprofen tapasz penetrációja a legkedvezőbb a tapaszok között (5x-öse a diclofenac tartalmú tapaszhoz)
- Biztonságos GI és CV szempontból is
- Eltávolítása könnyű és teljesen fájdalommentes
- Vényköteles, emiatt komolyabb szernek tartják a betegek

# A TDDS TAPASZ ELŐNYEI A GÉLEKKEL SZEMBEN

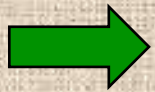
- Hatékonyság
  - Megfelelő mennyiségű hatóanyag felszívódását biztosítja. Gélnél a dozírozás nem pontos!
  - Folyamatos felszívódást biztosít- folyamatosan fent van
  - A tapasz általi fedés az abszorpciót erősíti
- Beteg együttműködés - gyakorlati szempontok
  - Nem kell újra alkalmazni napközben- 8-12 órán keresztül hatás!
  - Időt spórol vele a beteg, nem kell magával vinnie
  - Nem keni össze a kezét és a ruhát.

# A TDDS TAPASZ ELŐNYEI A GÉLEKKEL SZEMBEN

- A tapaszról jobb és egyenletesebb gyógyszerfelszívódás érhető el.
- A tapasz a kezelt bőrfelület tapintás- érzékelőit tartósan ingerli, így akadályozza a fájdalom-ingerületek továbbjutását a gerincvelő hátsó szakaszában lévő „kapu”-ból, a Melzack-Wall jelenség alapján.

# KOMBINÁCIÓ?

- Szükség esetén alkalmazhatjuk a **dexibuprofen + ketoprofen TDDS tapaszt kombinációt, mert:**



a **dexibuprofen a legkedvezőbb mellékhatás profilú NSAID**  
a **ketoprofen pedig alacsony szisztémás felszívódása** miatt  
nyugodtan együtt alkalmazható.

- Több ízület gyulladása esetén a **legfájdalmasabb ízületen alkalmazhatja a beteg a tapaszt.**



# ÜZENET



- Egyénre szabott gyógyszerválasztás
  - Kor, társbetegségek, gyógyszerinterakciók, compliance
- CV és GI, ill. egyéb rizikó mérlegelése
- Farmakokinetika átgondolása
  - Gyors ill. elhúzódó hatás, adagolás, gyógyszerforma
- NSAID kombinációk kerülése
- A lehető legkisebb dózisban, a lehető legrövidebb ideig adjuk
- Dexibuprofen és a TDDS tapaszok: jó választás

