

Nem szteroid gyulladáscsökkentők perorális és transzdermális alkalmazása regionális mozgásszervi fájdalmi szindrómákban

Hodinka László dr.¹, Bálint Géza dr.¹, Budai Erika dr.², Géher Pál dr.³, Papp Renáta dr.⁴, Somogyi Péter dr.⁵, Szántó Sándor dr.⁶, Vereckei Edit dr.¹

1 Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

2 Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, Budapest

3 Budai Irgalmasrendi Kórház, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, II. Tanszéki Csoport, Budapest

4 Magyar Általános Orvosok Tudományos Egyesülete, Budapest

5 Országos Sportegészségügyi Intézet, Budapest

6 Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

A szerkesztő köszöntője és kommentárja

A lapszámában közreadott, a címben jelzett tanulmányt szakértői csoport készítette. Megfogalmazásának indoka az volt, hogy a szélesebb körű mozgásszervi gyakorlatban leggyakoribb regionális lágyrészkórképek gyógyszeres kezelése sokszor erélyesebb és kockázatosabb formában történik, mint az szükséges lenne. Ezért a szakértői csoport ezekre a kórképekre fókuszálva állította össze a tanulmányban foglaltakat, és meta-analíziseken és nemzetközi irányelveken alapuló ajánlásokat is megfogalmazott. A tanulmány teljes szövege az Orvosi Hetilap online verziójában 2017. Szupplementum 3 nyílt hozzáférésűként olvasható. A jelen egyszerűsített változatban (az Orvosi Hetilap jogtulajdonosi hozzájárulásával, a kivonatok, rövidítésjegyzék, nyilatkozatok és irodalomjegyzék nélkül) nem szerepelnek a szóba jövő kórképek, mert lapunk olvasói ezeket nyilvánvalóan ismerik, napi gyakorlatukban vagy betegként azonosítani tudják. Azért is döntöttünk az egyszerűsített közreadás mellett, mert több szakmai társaság részéről felmerült az igény, hogy tagjaik kézbe vehessék a tanulmányt. Bízunk benne, hogy a lap reumatológiai szakdolgozó olvasói számára is hasznos lehet, és a betegek is – az orvosi nyelvezet ellenére – elfogadják a tájékoztatást, és kétségeik esetén megbeszélnek kezelőorvosaikkal. A tanulmány elkészítését, publikálását és terjesztését a Sager Pharma segítette elő.

Bevezetés

A tanulmány célja, hogy kijelölje a perorálisan (per os) és transzdermálisan alkalmazható nem szteroid gyulladáscsökkentők helyét a mozgásszervi betegségeket ellátó szakágak napi klinikai gyakorlata során a leggyakrabban megjelenő regionális mozgásszervi fájdalmak gyógyszeres terápiájában. Ennek érdekében bemutatja az alkalmazási területeket, a készítmények hatásainak és nem kívánt hatásainak mechanizmusát, az alkalmazásuktól elvárható eredményeket és a mérlegelendő kockázatokat. Ezeket a vonatkozó szakirodalom és korábban közreadott irányelvek fényében értékelve ajánlásokat fogalmaz meg. A szerzők évtizedes szakmai és vezetői tapasztalattal rendelkeznek az aneszteziológia és intenzív terápia, a belgyógyászat, a háziorvostan, a klinikai farmakológia, az ortopédia, a mozgásszervi rehabili-

táció és a reumatológia szakterületén. Az ajánlások bizonyítékait és erősségét saját értékelésük és a korábbi irányelvek és metaanalízisekben közreadott súlyozás alapján adják meg. Az ajánlások véglegesítéséhez a Delphi-módszert, a súlyozáshoz és a tanulmány szerkesztéséhez a GRADE és az AGREE nemzetközi rendszereket alkalmazták a szerkesztés és belső auditálás során. A tanulmány nem tárgyalja részletesen a neuropathiás és centrális fájdalmakat, a szteroidok, opiátok, opioidok, antipszichotikumok és hagyományos analgetikumok alkalmazását. Ezeket olyan mértékig ismertetjük, amely a nem szteroid gyulladáscsökkentőknek a terápiás fegyvertárban elfoglalt helyének bemutatásához szükségesek. Invazív beavatkozások – ide értve a szisztémás parenterális és lokális injekciós gyógyszeralkalmazásokat – szintén nem képezik a tanulmány tárgyát. Elismerve a betegtájékoztatás, felvilágosítás és a

nem gyógyszeres fájdalomcsillapítás alapvető jelentőségét és fontosságát, a tanulmány csupán a nem szteroidok per os és transzdermális alkalmazásának pozicionálása kapcsán említi a kiegészítő és alternatív fájdalomcsillapítási eljárásokat.

Az alkalmazás szakmai célcsoportjai

A tanulmány és a megfogalmazott ajánlások az általános orvosok, az aneszteziológia és intenzív terápia, a belgyógyászat, a foglalkozáségeszségügy, a háziorvostan, a klinikai farmakológia, az ortopédia és traumatológia, a mozgásszervi rehabilitáció, a reumatológia és a sportorvostan szakterületén működő szakorvosok, gyógytornász-fizioterapeuták és a mozgásszervi betegeket ellátó más nem orvos szakemberek és szakdolgozók számára kíván tájékoztatást nyújtani.

A nociceptív fájdalom és a nem szteroid gyulladáscsökkentők hatásmechanizmusa

A fájdalominger sérülés, betegség vagy feldolgozási zavar következményeként az érző neuronok közvetítésével a központi idegrendszerben összetett kellemetlen érzésként jelentkezik, amely elhárító mechanizmusokat vált ki. Az akut fájdalom fiziológias, funkciója figyelmeztetés. A krónikus fájdalom folyamatos inger révén tartósan fennmarad, értelmezhető funkciója a kóros folyamat monitorozása, mindig patológiás. Karaktere és mechanizmusa szerint lehet nociceptív (perifériás szövetsérülés, gyulladás váltja ki), neuropathiás (a neuron sérülése, anyagcsere-változása indukálja), kevert nociceptív és neuropathiás, valamint pszichogén (a központi idegrendszeri integráció és feldolgozás zavara). Ez utóbbi a centrális fájdalom, ami stresszre vagy kórosan felfokozott fájdalomingerre adott patológiás pszichés és viselkedési válasz, „fájdalomviselkedés”. A centrális fájdalomra predesztináló fenotípus: nőnem, fiatalkori trauma, genetikai háttér, krónikus fájdalom és viselkedészavar a családban és a betegben. Ilyenek a központi idegrendszer-közvetítette krónikus tünetek: diffúz neuropathiás fájdalom, fáradékonyság, alvászavar, pszichés zavar, emlékezetzavar, „katasztrófizálás” élmények. Alapja az alacsony mechanikai fájdalomküszöb és csökkent fájdalomgátlási képesség, amelyet aktuális stressz vagy akut nociceptív fájdalom tartóssá válása vált ki.

A nociceptív receptorok elsődleges ingerei az energiaközlés és az aciditás. A patogének és a szövetsérülésből származó molekulák a gyulladással hárítók kaszkádját indítják meg, amely megszorozza a primer ingert a nociceptoron. A szövetsérülés és gyulladás fájdalomingerrel keltő anyagai a veszély-jelző és patogén-jelző molekulák. Ezek általános aktiváló citokineket szabadítanak fel (IL-1,

TNF). A degranulálódó hízósejtekből aminok (hisztamin, szerotonin), kininek (bradykinin, neurokinin), neuropeptidok (substance-P, neurokinin), az aktiválódó makrofágokból a citokin-indukált COX-2 által szintetizált prosztanoidok (PG) és idegnövekedési faktor (NGF) szabadulnak fel. Ezek az elsőrendű neuronon lévő receptoraikhoz kötődnek. A tartós fájdalominger érzékenyíti a nociceptort (perifériás szenzitizáció) Az elsődleges neuron a hátsógyökörganglion, axonja a gerincvelő hátsó szarvában a másodrendű neuronra kapcsolódik. Ennek axonja az ellenkező oldalon halad a thalamusig, kapcsolatban áll a basalis ganglionokkal, amygdalával. A fájdalominger az agykéreg különböző mezőibe vezetődik.

A perifériás szenzitizáció csökkenti a nociceptor ingerküszöbét. A neuron gerincvelői terminálján fájdalomkeltő neurotranszmitterek szabadulnak fel, amelyek a gerincvelő hátsó szarvát neuront érzékenyítik. Ez a centrális szenzitizáció: lényege: az alacsony küszöbű nociceptor input, az ingerlékenység fokozódása a hátsó szarv neuronjaiban, és az ezek következtében megváltozott válaszkészség, valamint nagyobb fájdalomérzet (allodynia és hiperalgészia). A krónikus fájdalom okozta szenzitizáció a centrális fájdalom alapja.

A szenzitizáció központi mediátora a prosztanoglandin E2, amelyet a periférián és a központi idegrendszerben a részben konstitutív, részben indukálható COX-2 enzim szintetizál. A PGE2 számos G-proteinnel kapcsolt receptoron kötődik, a célsejtben az adenilát cikláz enzimet aktiválja, a keletkező ciklikus AMP a protein kináz enzim útján általános stimulációt indít meg. A PGE2 és EP4 receptora ezért ígéretes terápiás célpont.

A fájdalomérzés színezetét az inger ereje, az értelmezés, az érzelmek befolyásolják. A kellemetlen karaktert a prefrontális, frontális és inzuláris kéreg társítja. Ez határozza meg a fájdalmi kedélyállapotot. A leszálló módosító pályák neuronjai a közepagy, az agytörzs és a gerincvelő hátsó szarv neuronjain fejtik ki gátló hatásukat. A legfontosabb fájdalomkeltő neurotranszmitter a glutamát (általános izgató neurotranszmitter, fokozza az ingerátadást az egész idegrendszerben). A fájdalomérzést gátló vagy módosító neurotranszmitterek: a gamma-aminovajsav (GABA), amely általános gátló neurotranszmitter, gátolja a neuronok kisülését, a noradrenalin (a kedélyállapot és élnkség szabályozója, fokozza az éberséget és a veszélyérzékelést) és a szerotonin, amely az alvás, ébrenlét, éhség és agresszivitás szabályozója. Az endorfinok endogén fájdalomcsillapítók, amelyek az idegrendszer leszálló pályáinak átkapcsolási pontjain expresszáldó receptoraikon keresztül közvetett gátló impulzusokat indukálnak fájdalomcsillapító és euforizáló hatást fejtenek ki. A neurotranszmitterek receptorai az elsődleges terápiás célpontok.

A regionális mozgásszervi szindrómák jelentkezésének kített kockázati betegcsoportok

A foglalkozással összefüggő regionális mozgásszervi fájdalmi szindrómák

Tágabb értelemben a munkakörülményekkel összefüggésbe hozható betegség minden olyan, a munkavégzés, a foglalkozás gyakorlása közben, vagy azt követően megjelenő heveny vagy idült egészségkárosodás, amely az adott tevékenység során előforduló fizikai, kémiai, biológiai, pszichoszociális és ergonómiai kóroki tényezőkre vezethető vissza. Foglalkozási betegség lehet a munkavállalónak az optimálisnál nagyobb, esetleg kisebb igénybevételenek a következménye is. A foglalkozással, munkakörülményekkel összefüggésbe hozható betegségek leggyakoribb lokalizációja a mozgási szervrendszer. A mozgásszerveket érintő foglalkozási betegségek multifaktoriálisak. Kialakulásukban elsőrendűek az egyéni, belső rizikótényezők, például a testalkat, a fizikai állapot, a gyakorlottság, a pszichoszociális tényezők, a stressztűrő képesség, és az egyéb társuló betegségek. A külső kockázati tényezők között dominál a munka jellege (fizikai erőfelfejtés igénye, erőhatások és nyomaték, ismétlődő, monoton munkamozzanatok és terhelő egyéb munkakörülmények, látási viszonyok, a vibrációs ártalom és a zajszint).

Az anatómiai-funkcionális háttér tisztázáshoz azonban a munkakörülményekkel összefüggésbe hozható megbetegedések között pontosan el kell különíteni a foglalkozási betegséget. Utóbbi diagnosztizálásának döntő kritériuma a kizárólagos okozati összefüggés a foglalkozás, a munkahelyi megterhelés és a betegség létrejötte között. Sok jelenség esetében ez az egyik legnehezebb feladat, egyedi elbírálást igényel. A mozgásszervi klinikai diagnózis tehát önmagában nem képezheti a foglalkozási megbetegedés diagnosztizálásának alapját. A foglalkozási betegségek alapkérdése, hogy meg lehet-e határozni a foglalkozással összefüggő betegségekben a foglalkozási tényezők kóroki felelősségének arányát, illetve azt a szintet, hogy foglalkozási eredetűnek minősíthető az elváltozás. A foglalkozással összefüggő mozgásszervi betegségek diagnosztikája megfelel a foglalkozással kapcsolatba nem hozható betegségek kórismézésére vonatkozó szakmai szabályokkal, protokollokkal. A diagnosztika alappillére annak elemzése, hogy a foglalkozási tényezők a betegség kialakulásában, illetve annak progressziójában milyen mértékben vehetők figyelembe. A mozgásszervek terhelésével járó munkakörökre való alkalmasság megítéléséhez a pályázó mozgásszervi státusának, a veleszületett, illetve egyéb hajlamosító tényezők ismerete elengedhetetlen. Ha már kialakult mozgásszervi károsodás foglalkozással való összefüggését elemezzük, a munkakörülmények pontos ismerete a kóroki tényezők minősítéséhez elengedhetetlen.

Amatőr és versenysportolók mozgásszervi eredetű fájdalmi szindrómái

Hazánkban 550 ezer igazolt amatőr és versenysportolóról tudunk Emellett 1-3 milliót is kitehet azok száma, akik alkalomszerűen, vagy több-kevesebb rendszerességgel sportolnak. Túlnyomó részük viszonylag szerény edzettséggel, rendszertelenül végzi sporttevékenységét, az idősebb korosztály korlátozott mozgásszervi adottságokkal rendelkezik. A választott sporttevékenység során viszont óhatatlanul szükség van nagyobb erőfelfejtéssel járó, gyors reagálást igénylő mozgásformákra. Ez az ellentmondás sérülékenyebbé teszi a sportolót. Az edzett, megfelelő fizikai állapotban lévő versenysportolót viszont sokszor a teljesítmény kényszere készletlen energiát igénylő és/vagy tartós mozgásformákra. Mindkettő a sportsérülés kockázatát rejti magában.

A sportsérüléseket feloszthatjuk akut, túlterheléses sérülésekre, krónikus sérülésekre és újra bekövetkezett sérülésekre. Az akut sérülések hatásmechanizmusuk alapján hirtelen erőbehatásra jönnek létre adott erőbehatást követően. Az érintett szövet folytonossága megszakad, így csonttörés, izomszakadás, szalagszakadás, rándulás, ficam, zúzódás, sebek jöhetnek létre, amelyek az ízület mozgásának korlátozottságát, fájdalmát, duzzanatát, haematomát, deformitást eredményezhetnek. A túlterheléses sérülések többnyire monoton és tartós erőbehatásra jönnek létre. Jellegzetes formájuk a stressztörés, aminek a lényege a csont meggyengülése és következményes törése. A katonák marschfracturája szintén ismert és érthető jelenség. Okai között belső és külső tényezők egyaránt állhatnak. Ma a sportsérülések több mint felét is kitehetik, ami azért is jelentős, mert diagnosztikájuk és a törés ellátása csak tűzoltást jelent. A krónikus sérülésekre jellemző, hogy egy elszennvedett sérülés után a tartós és eredménytelen kezelés krónikus, elhúzódó állapotot teremthet, amely akár hosszú éveken át okozhat mozgáskiesést, de egy túlterheléses sérülés nem megfelelő ellátása, illetve prevenciója is okozhat krónikus tüneteket. Komoly jelentőségét adja az a tény, hogy aszimmetrikus, kóros mozgásformák jelennek meg, amelyek már középtávon, több szomszédos ízületen is komoly panaszokat eredményeznek. Újra sérülésről akkor beszélünk, amikor a sportoló sportba visszatérése után egy hónapon belül újra sérül. Ez komoly sportrehabilitációs probléma, mivel számos tényező vezethet ide, melyek oka lehet külső és belső tényező egyaránt. A sérülések mellett azonban megjelenhetnek olyan mozgásszervi problémák is a sportolók körében, amik sérüléstől függetlenül is kialakulhatnak, azonban a sporttevékenység vagy a járulékos sérülések azokat súlyosbíthatják. Ilyenek például: a discushernia, spondylolysis, spondylolisthesis, radiculitis, fejlődési rendellenességek okozta funkciózavarok. A kuta-

tási és nyomonkövetési adatok, közlemények többnyire a sporttevékenységgel kapcsolt olyan állapotokra adnak erősebb bizonyítékot, amelyeknek nagyobb a prevalenciája. Ezek közül kiemelt figyelmet kap a térdízületi elülső keresztszalag sérülés, akár csak a bokadistorsio és bokaszalagszakadások, epicondylitisek, Achilles-tendinitis, vállsérülések. A jellegzetes nagy energiájú és/vagy tartós igénybevétel speciális esete az ischiocruralis izomzat és eredésének sérülése, enthesitise (hamstring-szindróma), amely súlyemelőknél, hosszútávfutóknál, extrém fitness-aktivitás során lép fel. Fő kockázata a terápiarezisztencia és a krónikussá válás.

A sportolók esetében a fizikai terhelésen túlmutatóan gyógyszeres kezelésüket illetően több speciális kérdés és súlypont is megjelenik. Így kiemelten figyelni kell arra a tényre, hogy a nagyobb fizikai megterhelés komoly vízvesztést produkál, komoly terhelést kap a renalis és cardiopulmonalis rendszer is. A gyógyszerek lebontása csökkenő kiválasztás esetén elhúzódhat, a vese mellett a máj is terhelődhet a lebomlás során. Idős sportolók, illetve a napjainkban egyre több szervtranszplantált sportoló esetén komoly figyelmet és mérlegelést igényel tüneti gyógyszeres kezelés hatékony, de racionális és biztonságos vezetése. Nem elhanyagolhatóak a doppingtilalomból származó korlátozások. A doppingszer olyan tiltott eszköz, amelynek segítségével a sportoló fokozza teljesítményét. A teljesítményjavítás már az ókorban megjelent, a görög atléták gombákat és növényi kivonatokat használtak a győzelem érdekében. A versenysport üzleti vonzatai miatt valóságos hajsza indult meg minden olyan eszköz használata érdekében, ami az egyéni teljesítményt fokozhatja, de nem felismerhető. A doppingszernek minősített készítmények hiányos ismerete nem mentesíti az akár jóhiszemű felhasználót és a kezelés elrendelőjét a következmények alól. Hazánkban a tiltott gyógyszerek és hatóanyagok listája egyszerűen és könnyen elérhető az antidopping.hu weboldalon. Számos OTC-készítmény, vagy akár nyomelemeket tartalmazó szer is doppinglistás. A nemzetközi dopping szervezet, a WADA weboldalán szintén pontos információ nyerhető a tiltott szerekről. Adott esetben a nem szteroidok alkalmazását is be kell jelenteni a doppingellenőrző intézményeknek. A tiltott gyógyszerek ismerete minden orvos számára fontos, aki élsportolót kezel, mivel használatuk tiltott, illetve engedélyköteles.

A nem szteroid gyulladáscsökkentők helye a mozgásszervi fájdalmak csillapításában

A fájdalomcsillapítás terápiás irányelvei szerint az első feladat a fájdalom okának lehető legközelebbi azonosítása. Feltárása a beteg közvetlen részvételét és együttműködését igényli, ezért meg kell nyerni bizalmát. A feltárt okok által megszabott lehetősé-

gekről a beteget objektíven tájékoztatni kell. A kezelési lehetőségek alkalmazásában a fokozatosságot kell szem előtt tartani. Ezért széles körben kell alkalmazni a nem gyógyszeres módszereket és a lehető legkevésbé kockázatos és invazív eljárásokat kell választani. Az akut fájdalmat azért kell agresszíven kezelni, hogy megakadályozzuk a szenzitizációt és a krónikussá válást, a krónikus fájdalmat viszont folyamatosan kezelni kell. A lehető legobjektívebb módon monitorozni kell a fájdalmat, és a kezelés agresszivitását a fájdalom fokához kell adaptálni. A fájdalom kezelése során törekedni kell a működőképesség és az élet minőségének fenntartására.

Valamennyi kezelési stratégia célja a fájdalom hatékony csillapítása. Ennek megfelelően a fájdalom intenzitásának és a perifériás fájdalom típusának (nociceptív, neuropathiás, kevert) megfelelő gyógyszert kell kiválasztani. Enyhe fájdalomban (VAS 10–40) minor analgetikum, ezen belül gyulladáscsökkentő komponens esetén NSAID adandó. Közepes erősségű fájdalomban (VAS 40–60) gyenge opioid ajánlott, amely a hatás fokozására kombinálható minor analgetikummal, gyulladáscsökkentővel is. Gyulladáscsökkentő komponens hiányában a NSAID korlátozottan csillapítja a fájdalmat. A perifériás nocicepció és a gerincvelői integráció szintjén minor analgetikumként az acetaminophen/paracetamol, az NSAID-ok és a gyenge opioidok az első vonalban ajánlott készítmények. A leggyakrabban használt gyenge opioidok: a tramadol, a dihidrokodein, kodein. Alkalmazásuk során figyelemmel kell lenni az egyéni fogékonyságra, amit a citokróm P450 izoenzim CYP2D6 fenotípusa határoz meg. A gyenge opioidok addiktív hatása kisebb, mint a major opioidoké, de légzésdeprimáló és a tubuláris vesefunkciókat károsító hatásuk kockázatokat hordoz az idősek krónikus fájdalmainak kezelése során, ezért adagjukat a beteg egyéni élettani jellemzőinek figyelembevételével kell beállítani. A tramadol kettős hatásmódja révén szerotonin-felhalmozódás miatt szerotonin-szindrómát okozhat, különösen a szerotonin-visszavétel gátló (SSRI) kezelésben részesülőkben. A rendszerbetegségek okozta fájdalmakat az anticitokin-terápia mérsékli okszerűen. Az izomrelaxánsok adjuváns terápiaként jönnek szóba. NMDA-gátlók (ketamin) és kannabinoidok hazánkban nincsenek használatban. Vertebrogén neuropathiás és kevert fájdalmakban az epidurális analgészia jöhet szóba. A neuropathiás fájdalmakban, a központi idegrendszeri feldolgozás zavaraiiban a pszichésen megélt fájdalom szintjén az erősebb opioidok, antidepresszánsok, antikonvulzív szerek, dopamin agonisták és pszichés technikák (kognitív viselkedési terápia) állnak a kezelés középpontjában. Regionális és ismétlődő mechanikus eredetű fájdalmakban a lokális NSAID-terápiák korszerű transzdermális módját célszerű első vonalban alkalmazni.

Az American College of Rheumatology (ACR) a kéz-, csípő- és térdarthrosis gyógyszeres és nem gyógyszeres terápiájának 2012-ben közreadott irányelve tartalmazza, hogy mely régió arthrosis esetén mely terápiák javallottak. Térdarthrosisban az acetaminophen és az orális NSAID után a helyi NSAID-ok következnek választásra ajánlott gyógyszercsoportként. A capsaicin tartalmú lokális szerek a chondroitin-szulfát és a glukózamin adásával azonos indikációs szinten szerepelnek. A kézizületek arthrosisában az elsőként ajánlott gyógyszeres terápiás lehetőségek között szerepelnek a helyi capsaicin, a helyi NSAID-ok, ide értve a szalicilát-tartalmú készítményeket is. Csak ezt követő választásként javasolják az orális NSAID-okat, köztük a szelektív COX-2-inhibitorokat, valamint a tramadol alkalmazását. Kiemeli az ajánlás, hogy 75 év feletti korcsoportban a helyi készítményeket ajánlott előnyben részesíteni az orális készítményekkel szemben.

Az Osteoarthritis Research Society International (OARSI) térdarthrosis nem sebészi kezelésére 2014-ben kiadott irányelve kiemeli a különböző terápiákat illető eredmény-kockázat elemzésekben, hogy az orális NSAID adás kockázata már a kevésbé súlyos társbetegségek fennállása esetén is jelentős a várható eredményhez képest, míg a lokális NSAID-ok esetén a várható eredmény minden betegcsoportban meghaladja a várható kockázatot.

Az ajánlásokhoz kiemelik továbbá, hogy a tapaszok és a per os készítmények kombinálhatóak is, így a per os adagok csökkenthetők. Ezáltal lehetőség nyílik a dóziszfüggő mellékhatások kivédésére.

A mozgásszervi fájdalmak túlnyomó része azonban nem a krónikus degeneratív és gyulladásos kórképek folyamataiból, hanem a lágyrészek epizóduszerű akut és szubakut fájdalmi szindrómáiból származik. Az akut túlhasználati, túlterheléses lágyrészsérülések – köztük a sporttevékenység és foglalkozáshoz kötött aktivitás kapcsán létrejövőkkel – ellátásának alapköve a RICE-protokoll (Rest, Ice, Compression, Elevation), ami nyugalomba helyezést, napi minimum 6–8 alkalommal 20–20 perces jegelést, rugalmas pólyával történő rögzítést és felpolcolást jelent. A szubakut és krónikus szakaszban főleg a tapaszok és gélek alkalmazása terjedt el a napi gyakorlatban. A metilszalicilát, menthol, kámfor és capsaicin hatásos hatóanyagok a különböző tapaszokban és kenőcsökben. Lokális NSAID – főleg ketoprofen és diclofenac – használata rándulás, húzódás és zúzódás esetén, valamint akut és krónikus sport eredetű lágyrész sérülések esetén hatékonyan bizonyult. A sérülés utáni első 3–7 napban történő alkalmazásukkal lerövidíthető a sérült inaktivitása, gyorsabb visszatérés várható.

A nagyizületi szalagsérülések és izomsérülések utáni első napokban adva a lokális és per os NSAID-ek kiemelkedően csökkentik a duzzanatot és a fájdalmat. Váll körüli bursitisek és de Quervain

tendinitis esetén COX-1- és COX-2-gátlók, naproxen és celecoxib egyaránt hatékonyan csökkentik a gyulladást és segítik a felépülést. Túlterheléses sérülések esetén azonban csak fájdalomcsillapító hatásuk van, így a gyógyulás folyamatát nem befolyásolják. A nem szteroid gyulladáscsökkentők használata előnyös az izom mélyre ható zúzódása esetén is. A szöveti ödémát csökkentve lehetővé teszik a regenerációt, így közreműködnek az izomműködés helyreállításában. Ezáltal és a fájdalom csillapítása révén pedig visszaállítják a károsodott mozgásfunkciót.

A nem szteroid gyulladáscsökkentő készítmények hatásosságának meghatározó tényezői

A széles körben, változatos kiserelésben alkalmazott eredeti és generikus készítmények hatásosságának jelentős tényezője a készítményben lévő hatóanyag homogén vagy heterogén szerkezeti szimmetriája (kiralitása). A szerves vegyületek a szénatomok kétféle térbeli elhelyezkedése következtében egymást tükörkép-szerűen fedő kétféle változatban létezhetnek (sztereoisomerek). Hagyományosan a kétféle változatot aszerint különböztetik meg, hogy a polarizált fény síkját jobbra vagy balra forgatják-e el. Az egy szénatom két változatát tartalmazó izomerek fizikai és kémiai tulajdonságai, így biológiai hatásaik is megegyezők. A legalább két aszimmetrikus szénatomot tartalmazó vegyületek tulajdonságai és biológiai hatásai eltérhetnek. A szervezet saját molekulái egyféle kiralitásúak (az aminosavak mind balra forgatók), a szintetikus vegyületek a térbeli változatok keverékét (racem) tartalmazzák. A gyógyszergyártás során a készítménybe célszerűen a hatóanyagoknak csak a biológiailag aktív változata kerül. A leválasztás költségeit a kisebb anyagigény ellensúlyozza. Ezenkívül a homogén készítmények biztonságosabbak is. Minthogy az ibuprofen tiszta jobbra forgató izomerjének tolerálhatósága különösen kedvező, a dexibuprofen-tolerancia a NSAID szerek közötti összehasonlítás alapja.

A mozgásszervi betegségek tüneteinek kezelésére leggyakrabban a hazánkban törzskönyvezett nem szteroid gyulladáscsökkentőket alkalmazzuk. Ezek fájdalomcsillapító (analgetikus), hőcsökkentő (antipiretikus) és magasabb dózisban gyulladáscsökkentő hatással rendelkeznek. Az acetilszalicilsavnak kardiovaszkuláris tekintetben fontos trombocytá-aggregáció-gátló aktivitása is van. Az NSAID-ok kémiaiilag igen változatos gyógyszercsoportot képeznek, de mindegyikük rendelkezik ciklooxygenáz-gátló (COX) képességgel és az ebből adódó prosztaglandin-bioszintézis-gátlás nagymértékben felelős terápiás hatásukért.

Az NSAID-ok számos mechanizmussal gátolják a COX-ot. A ciklooxygenáz enzimnek, jelen ismereteink alapján kétféle, az emberi szervezetben aktív izoformja létezik, a COX-1 és a COX-2. Az egyes

COX-bénítók hatásspektruma abból adódik össze, hogy az enzim melyik izoformáját, milyen szövetben expresszált, konstitutív vagy indukálható válfaját, peroxidáz és/vagy oxigenáz komponensét milyen preferenciával és irreverzibilitással bénítják. Így a metamizol hatástanilag nem szteroid gyulladáscsökkentőnek tekinthető, minthogy hatásos fájdalomcsillapító és lázcsillapító, a központi idegrendszeri COX-1b enzimet (az egyes állatokban aktív COX-3) gátló hatása révén, azonban az ugyanígy ható paracetamolhoz hasonlóan, gyulladáscsökkentő hatása nincs. A másik példa a fenilbutazon, mint a legrégibbi hatásos perifériás COX-1b-gátló, amelynek erős COX-1-szelektivitása miatt gyomor-bélrendszeri kockázatokat hordoz. Mint butazolidin, myelotoxikus és májkárosító. Ezért csak korlátozottan alkalmazható, helyi (kenőcs kiszerezésben), illetve rövid időtartamú per os kezelésként.

A COX-1 enzim valamennyi humán sejttípusban konstitutívan expresszáldódik, és számos fiziológiás folyamat, így például a gyomormucosa védelmének szabályozásában fontos szerepet játszik. Ezzel szemben a COX-2 enzim bizonyos stimulusok hatására számos gyulladáshoz vezető sejtkben expresszáldódik, és bár a COX-1 enzimmel megegyező produktumok termelődését szabályozza, de azt csak a gyulladás helyén végzi. Ebből adódóan ezen enzim gátlása felelős az NSAID-okészítmények gyulladásgátló hatásaiért. Az NSAID-okészítmények hatásainak és mellékhatásainak kialakulásáért egyaránt a COX enzimeken keresztül megvalósuló prosztaglandin-szintézis gátlása a felelős. A COX-2/COX-1 hányados minden NSAID-re külön-külön jellemző érték, amely meghatározza, hogy az adott szer ugyanazon mennyisége mekkora mértékben gátolja a COX-1, illetve COX-2 enzimet. Ezek alapján az 1 körüli COX-2/COX-1 hányadossal rendelkezők (pl. diclofenac) adott mennyisége nagyjából azonos mértékben gátolja mindkét izoenzimet. Warner és munkatársai a „teljes vér” módszerrel egyidőben tesztelték az ismert NSAID-oket, a COX-2/COX-1 arány alapján kontinuus skálát hoztak létre. Mindezek alapján arofecoxib, celecoxib, nimesulid, meloxicam ezen in vitro teszt alapján szelektív COX-2-gátlóknak, a flurbiprofen, aszpirin, ketoprofen, naproxen, indometacin stb. pedig szelektív COX-1-gátlóknak tekinthetők. Számos tanulmány igazolta a coxibok, a nimesulid és meloxicam kedvezőbb GI-profilját. Az NSAID-ok analgetikus hatásukat mind perifériásan, mind centrálisan kifejtik, de a perifériás hatás a meghatározó. Analgetikus hatásuk rendszerint összefügg gyulladáscsökkentő hatásukkal és ez a gyulladt szövetben a prosztaglandin-szintézis gátlásából ered. Maguk a prosztaglandinok csekély mértékű fájdalmat okoznak, de potenciózzák az egyéb gyulladásmédiátorok (pl. hisztamin, bradikinin) okozta fájdalmat.

A prosztaglandinok gyulladásban betöltött szerepe a vasodilatator hatás és a vascularis permea-

bilitás fokozása. Az NSAID-okkal történő prosztaglandin-bioszintézis-gátlás azonban inkább enyhíti, mint megszünteti a gyulladást, mivel a vegyületek nem gátolják a gyulladás többi mediátorát. Mindazonáltal, az NSAID-ok viszonylag mérsékelt gyulladáscsökkentő hatása a legtöbb gyulladáshoz vezető betegségben szenvedő beteg fájdalmát, ízületi és gerincének merevségét és a poszttraumás vagy gyulladáshoz vezető duzzanatot is enyhítik, de nem változtatják meg a betegség lefolyását. Az NSAID-ok nem csökkentik a normál testhőmérsékletet. A láz során endogén pirogén (interleukin-1) szabadulnak fel a leukocytákból és közvetlenül a hypothalamusban lévő termoreguláló központra hatva emelik a testhőmérsékletet. A hatás az agy pirogén hatású prosztaglandin-szintézisének emelkedésével hozható összefüggésbe. Az acetil-szalicilsav kivédi az interleukin-1 hőmérsékletemelő hatását és az agyi prosztaglandin-szint emelkedést. A ciklooxygenáz enzim gátlása révén valamennyi NSAID-okészítmény csökkenti a thrombocytáaggregációt, illetve gátolja a láz és a gyulladáshoz vezető fájdalom kialakulását.

Az orális, parenterális és transzdermális gyógyszerbevitel sajátosságai

Per os gyógyszerbevitel

A gyógyszerek nagyobbik része szájon át kerül adagolásra. Ahhoz, hogy a gyógyszerek kifejthessék a szervezetben belül a kívánt hatást, el kell jutniuk a célszervhez. Az alkalmazás helyéről a vérbe jutás folyamatát nevezzük felszívódásnak, a vérből a hatás helyére, azaz a szövetekbe jutást pedig eloszlásnak. A felszívódási útvonal per os gyógyszereknél a szájüreg, a nyelőcső, a gyomor, a vékonybél, a vena portae, a máj, és végül a szer bejut a szisztémás keringésbe a gyógyszer a vena cava inferioron keresztül. A felszívódás zömmel a nagy felületű vékonybélből történik, s annál jobb, minél lipidoldékonyabb a vegyület.

A biológiai hasznosíthatóság (bioavailability) az a fogalom, amelyet a beadott gyógyszer szisztémás keringésbe jutó részének jellemzésére használunk. Intravenás injekciót követően a biológiai hasznosíthatóság 100% (F=1), de a gyógyszereket általában orálisan adják, így a szisztémás keringést elérő mennyiség gyógyszerenként és betegenként is változik.

A gyomor-bél traktusból felszívódott gyógyszerek a portális keringésbe jutnak és egyesek, a májon áthaladva jelentősen metabolizálódnak (first-pass metabolizmus). Azok a gyógyszerek, amelyek kellően lipidoldékonyak, gyorsan megoszlanak a szervezet vizeitereiben. Számos gyógyszer gyenge kölcsönhatással a plazma-albuminokhoz kötődik és így a plazmában a kötött és a szabad gyógyszer-molekulák között egyensúly alakul ki. A plazmaproteinekhez

kötött gyógyszer a keringésben marad, és ezért nem képes farmakológiai hatását kifejteni. Az intravénás injekcióban adott gyógyszer azonnal a vérbe kerül, és gyorsan megoszlik a szövetekben. Ismételt vérmintavétellel a gyógyszer plazmakoncentráció-csökkenését, azaz a gyógyszer eliminációs sebességét mérhetjük az idő függvényében.

Sok esetben a koncentráció először gyorsan csökken, majd ennek sebessége fokozatosan mérséklődik. Az ilyen görbét exponenciális függvénynek nevezzük, amely azt jelenti, hogy bármely időpillanatban a jelenlévő gyógyszer konstans hányada eliminálódik időegység alatt. Számos gyógyszer plazmakoncentrációja exponenciális csökkenést mutat, mivel az eliminációs folyamatok sebessége rendszerint maga is arányos a gyógyszer plazmakoncentrációjával. Ilyen folyamatok a glomerulus filtráción keresztüli elimináció a vizeletben, a metabolizmus, rendszerint a májban, felvétel a májba, és ezt követő elimináció az epével. Elsőrendűnek nevezzük azt a folyamatot, amely bármely időpillanatban a gyógyszer koncentrációjától függ, és a legtöbb gyógyszer elsőrendű eliminációs kinetikát mutat. Ha a gyógyszer metabolizmusáért felelős bármelyik enzimszisztéma telítődik, akkor az eliminációs kinetika nulladrendűvé válik, azaz az elimináció állandó sebesség mellett megy végbe, és a gyógyszer növekvő koncentrációja azt nem befolyásolja. A gyógyszermetabolizmust több tényező befolyásolhatja. Ilyen az enzimindukció és enzimgátlás (citokróm P-450), a genetikai polymorfizmus (a gyenge hidroxilálók, gyors és lassú acetilálók), a glomeruláris filtráció, amely a renális keringés, közvetve az életkor függvénye.

Az orálishan alkalmazott gyógyszerek a szisztémás keringésbe kerülésük előtt metabolizálódnak felszívódás során az epithel sejtekben, illetve a májban. Ez utóbbit nevezzük first pass hatásnak, melynek következménye a vér gyógyszerkoncentrációjának csökkenése. Nagyobb gyógyszer dózisok esetében a first pass metabolizmus telődik, gyógyszer biológiai felhasználhatósága megnövekedhet. A first pass hatás kikerülhető amikor parenteralisan, rectalisan, buccalisan, transdermalisan vagy inhalációs módon adjuk a gyógyszert.

A parenteralis gyógyszerbevitel sajátosságai

A parenteralis adagolás gyakori formája az intravénás beadási mód, amikor nem beszélhetünk felszívódásról, hiszen felszívódás alatt a gyógyszernek az alkalmazás helyéről a vérbe jutását értjük. Ekkor pedig a gyógyszert egyenesen a vérbe juttatjuk. Az intravénás beadás azonnali hatást eredményez. Olyankor alkalmazzuk, ha gyors hatást kívánunk elérni, vagy a gyógyszer bizonytalanul szívódik fel, esetleg erősen szövetizgató, vagy akár gyorsan metabolizálódik per os adagolás után. Az intravénás adagolás fő veszélye a túlادagolás, hiszen ilyenkor

nincsen mód a gyógyszer egyszerű eltávolítására a szervezetből.

A másik parenteralis adagolási mód az intramuscularis. A felszívódást jelentősen befolyásolja a vérellátás, a kötőszövet denzitása. Érszűkítő vagy értágító gyógyszerek együttes adása jelentősen befolyásolja a folyamat sebességét. Főleg a helyi érzéstelenítőket adják együtt érszűkítőkkel, felszívódásuk lassítására. Az adagolt gyógyszer fizikokémiai tulajdonságai jelentősen befolyásolják a felszívódást. Fontos a lipid-víz megoszlási hányados, a viszkozitás, a pH, a koncentráció, a volumen, az oldószer stb. Ismeretesek olyan subcutan és intramuscularis készítmények, amelyek depót képeznek a beadás helyén, és napokig vagy hetekig terápiás vérszintet biztosítanak. Ilyenek lehetnek a vizes gyógyszer-szuszpenziók (például szteroidok), de olajos oldatok (például etofenamát) is. Ennek az adagolási formának a gyors és biztonságos felszívódás az előnye, de hátrányai is vannak. Az injekció fájdalmas lehet, lokális szöveti izgalmat válthat ki (főleg a koncentrált oldatok). Az erősen bázikus injekciók akár szövetelhalást is okozhatnak. Nem ritka olajgranuloma kifejlődése. A harmadik parenteralis gyógyszerbeviteli mód a subcutan adás. NSAID készítmények esetében ezt nem alkalmazzuk.

A parenteralis alkalmazás nagy előnye, hogy a gyógyszer egyenesen a keringésbe jut. Intramuscularis és subcutan bevitel esetében a gyógyszer fizikokémiai tulajdonságai befolyásolják a gyógyszer felszívódását, általában a felszívódás gyors és jelentős mértékű. A parenteralis alkalmazás további előnye, hogy a gastrointestinalis mellékhatásai elkerülhetőek.

A transzdermális gyógyszerbevitel

A transzdermális gyógyszerbevitel korszerű, a per os beviteli módhoz képest több előnnyel rendelkező terápiás lehetőség. A külsőlegesen alkalmazott krémek és kenőcsök általában nem szívódnak fel, hanem helyi hatást idéznek elő. Ezen gyógyszerforma esetén a felszívódás a bőrön keresztül a kezelni kívánt területhez, illetve régióhoz való eljutást jelenti. A transzdermális tapaszok a bőrfelületen gyógyszerdepóként szolgálnak. A bőr felületéről való felszívódást elősegíti a nagy felszín, a jó vér- és nyirokellátás, ugyanakkor gátolja az elszarusodó lap-hám. A külsőlegesen alkalmazott krémek és kenőcsök helyi hatást idéznek elő az alkalmazás lokalizációjának megfelelő szövetekben, a plasmába való eljutásuk mértéke szerény. A helyi vérbőség, mely már említésre került, felszívódást potenciózó tényező – a metil-szalicilát tartalmú tapasz esetében ez is hozzájárul a jó abszorpcióhoz és terápiás hatáshoz. A capsaicin, mint bizonyítottan helyi hatással bíró fájdalomcsillapító több tényező mellett szintén a lokális keringésfokozás révén fejti ki hatását.

A nagy lipoid-víz megoszlási hányadosú molekulák felszívódása jelentős lehet a bőrön keresztül. A felszívódást még fokozni lehet dörzsöléssel (helyi vérbőség), párolgásgátló anyagok alkalmazása révén, mint például zárótapasz felhasználásával. Zárótapasz hatására akár 50%-al megnőhet a hámsejtek víztartalma, a duzzadás a sejtek fellazulását eredményezi. A bőrfelszívódás a tapaszok megjelenésével vált igazán terápiás értékű eljárássá, mely előnyös alternatívája is lehet a per os NSAID-okkal, illetve analgetikumokkal való kezelésnek. A tapaszok további előnyei közé tartozik, hogy kényelmesen alkalmazható, a felszívódás jól szabályozható, túlada-golásnál a tapaszt el lehet távolítani. Léteznek prog-ramozott kioldódású gyógyszerek – ez úgy érhető el, ha a hatóanyagot gyantához, abszorbenshez kötik. A tapaszok alkalmazásával elkerülhető a változó vérkoncentráció. A bőrön keresztül liposzómákhoz kötött gyógyszereket is be lehet juttatni. Ebben az esetben a szer gyorsan felszívódik, és a bőrben képez raktárakat. Hátránya, hogy túlada-golás esetén nem lehet megszüntetni a további beáramlást.

Több transzdermális nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerbevitelt lehetővé tevő tapasz is forgalomban van. Diclofenac alapú a gyógyszeres tapaszban diclofenac-epolamin 140 mg hatóanyagot tartalmazó fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatású készítmény. A másik gyakran használt készítmény, mely igen kedvező tulajdonságokkal rendelkezik, a ketoprofén hatóanyagot tartalmazó speciális tapasz. A tapasz hatásához hozzájárul, hogy ez és a metilszalicilát tartalmú tapasz is gél-alapú és vízmentes készítmények, a perkután abszorpció, a szöveti penetráció elősegítésére és az adagolás tökéletesítésére szolgáló úgynevezett TDDS (Transdermal Drug Delivery System) technológiával készültek. A ketoprofén és a metilszalicilát is olajos komponensben oldottan helyezkedik el a mikrorekeszes struktúrában. A technológia lehetővé teszi, hogy a hatóanyag fokozatosan szabaduljon fel a polimer mikrorekeszes struktúrájából, és biztosítsa a megfelelő tapadást. A tapaszok mellékhatásai tekintetében a leggyakoribb nem kívánatos esemény a viszketés. Kevésbé gyakori az égető érzés a bőrön, a bőr kipirosodása, illetve a helyi kiütés. Ez a kezelés azonnali megszakítását indokolja. A ritka mellékhatások közé tartoznak az allergiás bőrreakció, a helyi oedéma és a fényérzékenység. Nagyobb a rizikó, amennyiben a beteg asztmában vagy krónikus csalánkiütésben szenved, vagy gyulladáscsökkentő gyógyszerekre is érzékeny.

A transzdermális alkalmazás egyértelmű előnyei a következőkben foglalhatók össze:

A lokális NSAID-ok mellett jóval alacsonyabb plazmaszint alakul ki a per os alkalmazott NSAID-okhoz képest (<10%).

Célzottan alkalmazható a felületesen fekvő ízületek és egyéb képletek fájdalmai esetén. A helyi szövetekben magas koncentráció érhető el.

A lokálisan alkalmazott NSAID-terápiában az alacsony plazmaszint mellett kevesebb a szisztémás mellékhatás (gastrointestinalis, kardiovaszkuláris, nephrotoxicitás) a per os NSAID-okhoz képest.

Mindezek alapján a különböző gyógyszerformák előnyeit és hátrányait összehasonlítva, az alább következtetések vonhatók le:

Gél esetében a dozírozás nem pontos. Nem tudjuk mennyi a bőrre felvitt gyógyszer mennyiség, mennyi törlődött le és mennyi szívódott fel. Gélhez, illetve krémhez képest a tapasz pontos dozírozást biztosít. Megfelelő mennyiségű hatóanyagot juttat be. Folyamatos felszívódást biztosít a tapasz a fedés által is segíti a hatóanyag felszívódását. Fontos compliance tényező, hogy a beteg nem keni össze a kezét és a ruháját, ha tapaszt használ. Nem kell újra alkalmazni napközben, nem kell többet magával vinnie.

Egyéb tapaszokhoz képest a TDDS technológia jobb permeabilitást biztosít, mind a metilszalicilátot, mind a ketoprofént kiváló perkután abszorpció jellemzi. Compliance-javító tényező, hogy a tapasz rugalmas, hajlékony, pontos illeszkedést biztosít, jól tapad, mozgás során sem jön le, nem szükséges rögzíteni. Oralis NSAID-okhoz képest a tapaszok akár hatékonyabbak is lehetnek, magasabb koncentráció alakul ki a gyulladt szövetben. A felhelyezés után szinte azonnal direkt fájdalomcsillapító hatást fejtenek ki. Egyes, főleg a szalicilkomponensű tapaszok lokálisan bizsergető érzést okoznak, mely hozzájárul a fájdalomcsillapító effektushoz. A tapaszok biztonságosságát az adja, hogy kisebb plazmakoncentrációt okoznak, és azáltal kevesebb a mellékhatás. Kedvezően befolyásolja a compliance-t, hogy a ketoprofén tartalmú tapasz 24 órás hatású, naponta csak egyszer kell felhelyezni. A diclofenac és metilszalicilát tartalmúakat 8-12 órás hatás miatt naponta kétszer javasolt alkalmazni. A metilszalicilát tartalmú tapasz terápiás hatásához a levomentol az endogén opioid receptorok aktiválásán keresztül közvetített helyi fájdalomcsillapító hatásával is hozzájárulhat.

A nem szteroid gyulladáscsökkentők potenciális nem kívánt hatásainak kitett kockázati betegcsoportok

A nem szteroid gyulladáscsökkentők nemkívánatos hatásai alapvetően hatásmechanizmusukkal függnek össze, a prosztglandinoknak a sokrétű, a szervezet homeosztázisát biztosító hatásának csökkentése, kikapcsolása miatt. A keringés, véráldás, bronchus-tónus, gyomornyálkahártya-védelem egyensúlyának felborulása elsősorban azokat fenyegeti, akiknél ezek élettani okok vagy más gyógyszer-

relés miatt határértéken vannak. Ezenkívül, mint a legtöbb gyógyszer esetében, lebontásuk és kiválasztásuk során igénybe veszik a máj és a vesék kapacitását. Tehát az időskorúak és az indikáción túl más betegségekben szenvedők számára a nem szteroid kezelés kockázatosabb. Számításba kell venni, hogy az indikációk többnyire krónikus betegségek tünetei és tartós gyógyszeradást indokolnak. A gyermekkor elsősorban gyógyszerválasztási és adagolási figyelmet igényel.

Az időskorúak (definíciószerűen a hatvanöt évesnél idősebbek) kockázatait differenciáltan kell megítélni. Megőrzött élettani funkciók mellett a standard gyógyszerelés csak kevésbé jelent többletkockázatot. A vese- és májműködés beszűkülése, a testtömeg csökkenése, a fájdalomérzékelés megváltozása az élettani eredetű kockázatokot képviselik. A mentális funkciók csökkenése az együttműködés, a gyógyszerek ismerete és adagolása, a mellékhatások felismerése terén jelent veszélyeket. A kritikátlan vagy hibás tájékoztatáson alapuló öngyógyozás, a környezet és a gyógyító team esetleges téves tájékoztatása is szerepel a felismerendő kockázatok között. Az idős beteg ellátóinak viszont tisztában kell lennie ezekkel a kockázatokkal, megkülönböztetett figyelemmel kell kísélniük az idős beteget, aktívan tájékozódniuk kell a beteg korlátai felől és el kell látniuk a biztonságos gyógyszeresedéshez szükséges információkkal.

A multimorbid, többféle gyógyszert szedő, szteroidkezelésben, antikoaguláns terápiaiban részesülő, krónikus máj-, vese-, gyomor- és érbetegek életkoruktól függetlenül kockázati betegnek tekintendők.

A gyermekkorban az időleges tüneti nem szteroid kezelés dominál, eseti fájdalmak, sérülések, láz, kisebb műtétek kapcsán. Leggyakrabban hagyományos COX-1-gátlókkal történik. Az életkorhoz, illetve testsúlyhoz adaptált adagolásban, megfelelő indikációkban alkalmazva a nem szteroidok hatásosak, jól tolerálhatóak és biztonságosak. Gyermekkor alkalmazásra a nem szteroidok korlátozottan vannak törzskönyvezve (a leggyakoribb a naproxen, az ibuprofen, az indometacin, a meloxicam és a celecoxib), és kevés készítmény áll rendelkezésre folyékony, illetve ízesített formában. Adagolásukra vonatkozóan az alkalmazási előírásokban foglaltakat és a nemzetközi gyermekreumatológiai szervezet (Pediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO) ajánlásait kell figyelembe venni. A gyermekkor műtétek (leggyakrabban fogászati beavatkozás és tonsillectomia) kapcsán a nem szteroidokkal történő posztoperatív fájdalomcsillapítás nem jár a véralvadás megváltozásával és utóvérzéssel.

A nem szteroid gyulladáscsökkentők biztonságossága

NSAID-kezelés kapcsán a megfelelő gyógyszerválasztás és a potenciális szövődmények megelőzése céljából alkalmazott kiegészítő terápiák növelik a betegbiztonságot.

A klasszikus NSAID-okról több évtizede ismert, hogy tartósan, teljes adagban alkalmazva vese- és májkárosító hatásuk van, és potenciálisan súlyos, akár életet veszélyeztető mellékhatásként gyomor- vagy nyombélfekélyt, következményes perforációt és vérzést okozhatnak. A ciklooxygenáz-2- (COX-2) gátlók kifejlesztésével igazoltan csökkenthető volt a gyomor-bélrendszeri szövődmények aránya, de a klinikai vizsgálatok igazolták, hogy ezt a gyógyszercsoportot nagy dózisban alkalmazva nő a szív- és érrendszeri komplikációk gyakorisága, emellett a klasszikus NSAID-okhoz hasonló nephro- és hepatotoxikus hatással is bírnak. Tovább nehezíti a megfelelő gyógyszerválasztást, hogy a klasszikus NSAID-ok egy részénél is számolni kell cardiovascularis (CV) szövődeményekkel, amint ez az elmúlt néhány évben nyilvánvalóvá vált.

Az egyes körképek terápiás ajánlásai az NSAID-kezelés kapcsán hangsúlyozzák a megfelelő gyógyszerválasztás és szükség szerinti kiegészítő kezelések alkalmazásának fontosságát, ugyanakkor nagyszámú beteget magába foglaló felmérések igazolták, hogy a felírásoknak csak 30–50%-a felelt meg az ajánlásban foglaltaknak.

Az NSAID-ok interstitialis nephritist és hyperkalaemiát is okozhatnak. Hosszabb ideig történő alkalmazásuk papilláris necrosissal és krónikus veseelégtelenséggel járhat.

A PGE2 és PGI2 prosztaglandinok hatékony vasodilatorok, amelyek a vesemedullában, illetve glomerulosában szintetizálódnak, és a vese vérátáramlásának, valamint só- és vízkiválasztásának szabályozásában vesznek részt. A renalis prosztaglandin-szintézis-gátlás nátrium-visszatartást, csökkent vese-vérátáramlást és veseelégtelenséget eredményezhet, különösen az olyan betegekben, ahol ez vasoconstrictor hatású catecholaminok és angiotenzin-II. felszabadulással társul (pl. pangásos szívelégtelenségben, cirrhosisban).

Az NSAID-ok növelik a jelentős cardiovascularis események rizikóját, függetlenül attól, hogy a betegnél fennáll-e koszorúsér betegség.

Nagyszámú, 280 tanulmány metaanalízise igazolta, hogy a COX-2-gátlók és a diclofenac mintegy harmadával növelik a jelentős vascularis események (relatív rizikó (RR) 1,37 és 1,41) és háromnegyedével a jelentős coronária történések számát (RR 1,76 és 1,70). Ibuprofen mellett szintén szignifikánsan emelkedett a coronária eredetű jelentős esemé-

nyek aránya (RR: 2,22), ugyanakkor nem volt szignifikáns a vascularis betegségek rizikójának növekedése. Egy közel 60 000, korábban myocardialis infarctuson átesett beteget magába foglaló regiszter adatai azt igazolták, hogy mind a mortalitás, mind az ismétlődő myocardialis infarctus gyakorisága nagyobb NSAID-t alkalmazók körében. A halálozás rizikóját 1,5–2,8-szorosra, míg az újabb szívinfarktust 1,25–2,63-szorosra növelték az NSAID-ok. A fenti szövődmények előfordulása nem volt az NSAID-ok rövid távú alkalmazásával csökkenthető, mivel már 1-2 hetes vagy egyes szereknél egy hónapos szedés után is emelkedett rizikó volt észlelhető. Az NSAID-ok közül a diclofenac szedéséhez társult leggyakrabban jelentős cardiovascularis esemény, míg ez az arány a naproxen esetén volt a legkisebb. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) humán gyógyszerkoordinációs munkacsoportja (CMDh) kezdeményezésére állásfoglalás született az ibuprofen és dexibuprofen dóziszfüggő cardiovascularis kockázatáról. Több tanulmány adata alapján megállapították, hogy ezek nagyobb (napi 2400, illetve 1200 mg) adagjainak csak kisebb mértékű cardiovascularis a kockázata van. Ez más nem szteroid gyulladáscsökkentőkével (ide értve a COX-2-gátlókat és a diclofenacot) összemérhető, de kisebb adagban a naproxenhez hasonló. Ezért a napi legfeljebb 1200 mg (dexibuprofennél értelemszerűen 600 mg) adag mellett a kisebb kockázat sem áll fenn, így a magasabb kockázati fokú betegeknek naproxen, illetve az ibuprofen/dexibuprofen alacsonyabb napi adajai ajánlottak. Megemlítendő, hogy az egyes NSAID-ok kapcsán jelentkező cardiovascularis rizikó pontos meghatározása a PRECISION study adatainak közeljövőben várható publikálásától várható. Ez az első cardiovascularis rizikó felmérésére tervezett tanulmány, mely a celecoxib, ibuprofen és naproxen ilyen célzatú összehasonlítására szolgál.

A NSAID körültekintés nélküli adása növeli a stroke gyakoriságát.

Nagy betegszámú követéses vizsgálatok során az ischaemias stroke gyakoriságának hagyományos NSAID-ok szedése esetén 1,7-szeres, COX-2 blokkolók esetén pedig 4,5-szeres növekedését észlelték alacsony cardiovascularis rizikójú egyének körében is. Ebben a kohorszban a naproxen és a rofecoxib szedéséhez társult magasabb rizikó, míg az ibuprofen és a diclofenac esetén az emelkedés nem volt szignifikáns mértékű. Egy másik regiszter adatai szerint a relatív rizikó 1,6-szeres volt igazolt atherosclerosisban vagy többszörös rizikófaktorokkal bíró egyéneknél. A vascularis eredetű halálozás szignifikánsan gyakoribbá tették a coxibok és a diclofenac, nem szignifikánsan emelkedett ibuprofen alkalmazása mellett, míg a naproxennek nem volt igazolható ilyen mellékhatása.

Az NSAID-ok szedése közvetve és közvetetten is hozzájárul a szívelégtelenségben szenvedők állapotának a romlásához.

A veseglomerulusok afferens arterioláinak vasoconstrictioja révén, melyet az NSAID-ok a vese prostaglandin-szintézisének gátlásával hoznak létre, a szervezetben nátrium- és folyadékfelhalmozódás alakul ki, ami a perifériás rezisztencia fokozódásával együtt tovább rontja a szív pumpafunkcióját. Emellett a szívelégtelenség etiológiájában fontos szerepet játszó coronária atherosclerosis és hipertonia romlása révén az NSAID-ok másodlagosan is hozzájárulnak a szívelégtelenség romlásához. Az NSAID-ok a szívelégtelenség kezelésében fontos szerepet játszó diuretikumok hatását mérséklék, illetve az angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorokkal (ACE-gátlók) vagy angiotension receptor-blokkolókkal együtt alkalmazva jelentősen képesek csökkenteni a glomeruláris filtrációs nyomást és a filtrációt, mivel az utóbbiak által okozott efferens arteriola vasodilatatio mellett az NSAID-ok szűkítik az afferens arteriolákat. Elsősorban idősebb korban a hagyományos és COX-2 szelektív NSAID-ok egyaránt növelik a szívelégtelenség miatti kórházi felvételt és halálozást. Egy 107 ezer beteget magába foglaló regiszterben a legnagyobb rizikót a diclofenac és a COX-2-blokkolók alkalmazása jelentette, az alacsony dózisu ibuprofen és naproxen nem növelte a rizikót, míg utóbbi szereket nagy dózisban alkalmazva hatásuk – más NSAID-okéhoz hasonlóan – kedvezőtlen volt. Az egyes NSAID-ok kórházi felvételt szükségessé tevő szívelégtelenséget okozó hatását elemző metaanalízis eredménye szerint a coxibok, a diclofenac, az ibuprofen és a naproxen egyaránt mintegy duplájára emeli a rizikót.

Az NSAID-ok szedése vérnyomásemelkedést okozhat. Metaanalízisek tanúsága szerint átlagosan 5 Hgmm körüli szisztolés vérnyomásemelkedést okoz, s ez a jelenség elsősorban idősebb korosztályban vagy korábban is hipertóniában szenvedők esetén a legnyilvánvalóbb. Vérnyomásemelkedést már egy dózisyi NSAID éppúgy képes kiváltani, mint a néhány hetes szedés. A jelenség magyarázatául a szívelégtelenség romlásában is szerepet játszó folyadék- és nátriumretenció mellett érszűkítő és értágító prostaglandinok termelődésében kialakuló megbomló egyensúly szolgál. Az NSAID-ok az ACE-gátló és ARB, valamint a béta-blokkolók hatását csökkentik, míg a kalcium-csatornablokkolók vagy diuretikumot szedők vérnyomását kevésbé befolyásolja az egyidejű NSAID-szedés.

Az NSAID-ok növelhetik a pitvarfibrilláció előfordulását Már néhány hetes szedés után is növelik elsősorban az idősebb és szívelégtelenségben szenvedő egyének körében. Bár egy 325 ezres betegszámú regiszter adataiból igazolódott, hogy az egyes NSAID-ok

egyformán növelik a pitvarfibrilláció előfordulását, mások COX-2-blokkolók esetén nagyobb rizikót figyeltek meg, különösen idült obstruktív légzőszervi betegek vagy veseelégtelenségben szenvedők körében. A ritmuszavar kiváltásában legnagyobb valószínűsége a NSAID okozta folyadékretenciónak van, mely beszűkült vesefunkció vagy szívelégtelenség esetén még inkább hajlamosít pitvarfibrilláció létrejöttére.

Az NSAID-ok befolyásolják az acetilszalicilsav thrombocyta-aggregáció-gátló hatását.

Annak ellenére, hogy az ASA irreverzibilisen kapcsolódik a COX-1 enzimhez, az NSAID-ok egyidejű alkalmazás esetén kompetitíven csökkentik az ASA kötődését, és csökkentik thrombocyta-aggregáció-gátló hatását, melyhez a COX-1 enzim legalább 95%-os gátlása szükséges. Az ibuprofen bevétele 2 órával az ASA alkalmazása előtt csökkenti az utóbbi thromboxán-B2 szintézis csökkentő, ezáltal thrombocyta-aggregáció-gátló hatását, míg fordított sorrendben 2 órás időközökkel használva a gyógyszereket ilyen hatás nem volt észlelhető. Tartós ASA szedők körében a diclofenac évi legalább 60 napon át történő alkalmazása növelte a myocardialis infarctus rizikóját, szemben a csak ASA-t szedőkkel. In vitro vizsgálatok igazolták, hogy a coxibok nem befolyásolják jelentősen az ASA thrombocyta-aggregáció hatását, mely jelenséget ischaemias szívbetegségben szenvedőkben is megerősítettek, ugyanakkor a coxibok szedése kapcsán emelkedett cardiovascularis rizikó képes kioltani ezt a kedvező hatást.

Az NSAID-ok önmagukban is növelik a gyomor-bélrendszeri vérzések számát, mely egyidejűleg fennálló rizikófaktorok esetén még inkább fokozódik.

Az NSAID-ok szedése mintegy 2–4-szeresére növeli a súlyos gyomor-bélrendszeri szövődmények, ezen belül is az ulcusképződés, a vérzés és a perforáció veszélyét. Azok az egyének tekinthetők leginkább veszélyeztetettnek gastrointestinalis szempontból, akik anamnézisében fekélybetegség szerepel (akár járt szövődménnyel, akár nem), 65 év feletti életkorúak, párhuzamosan kisdózisú aszpirin vagy anticoagulans kezelésben részesülnek vagy *Helicobacter pylori* fertőzöttek. Egy közel 800 ezer beteget magába foglaló meta-analízisben legalább 4 napos NSAID-szedés a súlyos felső gastrointestinalis szövődmények (perforáció, ulcus, vérzés) valószínűségi hányadosát randomizált kontrollált vizsgálatokban 5,36-szorosára, kohorsz vizsgálatokban 2,7-szeresére, míg eset-kontrollos tanulmányokban 3-szorosára növelte. NSAID-szedés mellett jelentkező – alsó és felső szakaszt is magába foglaló – gastrointestinalis mellékhatások miatti kórházi felvételek száma 121,9/100 ezer betegév volt, s a NSAID-szedés kapcsán kialakult vérző fekély morta-

litása 3,8–11%-osnak adódott. Szemben a cardiális és vascularis rizikók többségével, a felső gyomor-bélrendszeri vérzés rizikója egyértelműen függ a NSAID dózistól és alkalmazási idejétől. A vérzés és perforáció veszélye az alacsony dózisú ibuprofen szedése esetén volt a legalacsonyabb, de így is kétszeres rizikót jelentett a NSAID-ot nem szedőkkel összevetve, míg a diclofenac és naproxen esetén 3-4-szeres relatív rizikó volt észlelhető. Hasonló eredményt adott az obszervációs vizsgálatok metaanalízise is, mely szerint 2 alatti relatív rizikóval járt az aceclofenacc, a celecoxib és az ibuprofen szedése, míg 2 és 4 közötti értékkel bírt a diclofenac, a meloxicam és a nimesulid, 4 feletti relatív rizikót okozott a naproxen, az indometacin és a piroxicam.

A szelektív-specifikus COX-2-gátló szerek a klaszikus NSAID-okhoz képest kb. 50%-kal csökkentik a súlyos tápcsatornai szövődmények (vérzés, perforáció, stenosis) kockázatát. Mivel azonban nem fejtenek ki thrombocyta-aggregációt gátló hatást, a cardiovascularis rizikóval rendelkező betegek esetében a coxibok alkalmazása növelheti a cardiovascularis események (myocardialis infarctus) lehetőségét.

A rendelkezésre álló adatok alapján úgy tűnik, hogy a betegek kb. 20%-ában a cardiovascularis kockázat miatt a coxibok mellett kis dózisú aszpirin szedésére is szükség van, ilyenkor viszont a gastroprotectív hatás gyakorlatilag megszűnik. Ebben a betegcsoportban vélhetően a coxib-aszpirin kombináció mellé további gastroprotectióra (elsősorban PPI) kezelésre is szükség lehet.

A K-vitamin-antagonisták és a célzott antikoagulánsok tovább növelik a NSAID okozta vérzés rizikóját.

Xa-faktor vagy direkt thrombin inhibitor adása esetén az egyidejűleg szedett NSAID mintegy négyszeresére növeli a vérzéssel kapcsolatos komplikációk rizikóját, a célzott antikoagulánsokat elemző klinikai vizsgálatok post-hoc analízise ezeknél a szereknél a warfarinnal összevethető rizikónövekedést tapasztalt.

Az NSAID-ok az alsó gastrointestinalis traktusban kialakuló nemkívánatos eseményekért is felelősek.

Az 1990-es évek eleje óta ismert, hogy a NSAID-szedés kapcsán nyálkahártya-károsodás alakulhat ki az alsó gastrointestinalis tractusban is, mely vérzéshez, perforációhoz és diverticulum betegséghez vezethet. Video-endoscopos vizsgálatok igazolták, hogy a NSAID-szedők 75%-ában alakul ki nyálkahártya-sérülés a distalis gastrointestinalis tractusban, mely a vékonybél proximális szakaszán nyálkahártya-károsodással, az ettől distalisabb szakaszon többnyire fekélyképződéssel jellemezhető. Ezek – szemben a felső szakaszon kialakult szövődményekkel – nem előzhető meg protonpumpa-gátlók adásával, mivel a savas pH kialakulásukban nem játszik szerepet, sőt akár kedvezőtlen hatásúak is

lehetnek dysbiosis kialakításával. A hagyományos és COX-2 szelektív NSAID-ok alsó gastrointestinalis tractusra kifejtett kedvezőtlen hatásait összehasonlítva megállapítható volt, hogy a coxibok ritkábban okoznak vastagbél-károsodást, mely hatás akkor is fennmarad, ha protonpumpa-gátlókkal együtt alkalmazzák azokat.

Gyulladásos mozgásszervi kórképekhez akcelerált atherosclerosis társul, s az NSAID-ok tovább növelhetik a thrombotikus események gyakoriságát.

Közismert az, hogy a gyulladásos autoimmun kórképek (rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica és arthritis psoriatica) felgyorsult érlemezéssel társulnak. Klinikai vizsgálatok metaanalízise igazolta, hogy rheumatoid arthritisben az NSAID-ok alkalmazása növelte a cardiovascularis események rizikóját (RR: 1,18), de ez nagyrészt az azóta a piacról kivont rofecoxib hatásának volt tulajdonítható. Arthritis psoriaticában az NSAID-ok esetleges mellékhatásairól releváns közlemények nem állnak rendelkezésre. Spondylitis ankylopoeticában az NSAID-okat tartósan szedik a betegek. A cardiovascularis események gyakorisága egy távol-keleti regiszter adatai szerint coxibokkal már rövid távon is csökkenthető, de hosszú távon alkalmazva a hagyományos NSAID-ok is csökkentik a cardiovascularis események gyakoriságát, melynek magyarázatául a tartós gyulladáscsökkentő hatás szolgál.

Az NSAID-ok bronchospasmust és asthmás rohamot vagy egyéb túlérzékenységi reakciót is kiválthatnak.

Rizikófaktornak számít a kórtörténetben szereplő asthma bronchiale, szénanátha, orrpolip, valamint a krónikus obstruktív légúti megbetegedés, valamint egyéb gyógyszerek által kiváltott allergiás reakciók, pl. bőrkiütések, viszketés, urticaria).

Ennek hátterében ez áll, hogy az NSAID-ok mellékhatásként az arachidonsav-kaszád leukotriének irányába történő áttolásával hörgőszűkületet okozhatnak.

Az arthrosisos betegek – elsősorban társuló betegségek kapcsán – fokozottan veszélyeztetettek NSAID szedésekor.

Egy 17 ezer arthrosisos beteget magába foglaló regiszter adatai alapján a betegek 60%-a gastrointestinalis szempontból magas rizikójúnak bizonyult, míg 32%-uknak korábbi cardiovascularis eseménye zajlott, és mintegy ötödük nem megfelelően kontrollált hipertóniában szenvedett. Így az arthrosis önmagában nem jelent fokozott rizikót az NSAID-ok szedése szempontjából, de az ebben szenvedők a társuló betegségek miatt fokozottan veszélyeztetett betegcsoportnak számítanak.

A transzdermálisan alkalmazott NSAID-ok mellékhatásai

A fotoszenzitivizáció-fototoxicitás, illetve kontakt-fotokontakt dermatitis a lokálisan alkalmazott tapaszok mellékhatásai közül az egyik relative gyakori nem kívánatos jelenség. A ketoprofén degradációs termékek nagyobb mértékben allergizálnak, mint az eredeti hatóanyag. Emiatt UV-védelem szükséges az alkalmazás után! Az alkalmazási előiratban is szerepel, hogy ha a ketoprofennel kezelt bőrfelületet napsugárzás (borult idő esetén is) vagy UV-A sugárzás éri, az potenciálisan súlyos bőrreakciókat (fényérzékenység) okozhat. Ezért szükséges, hogy a fényérzékenység elkerülése érdekében ruházattal védje a beteg a kezelt bőrfelületet a kezelés ideje alatt és az azt követő két hétben. A kezelés ajánlott időtartamát nem szabad túllépni, mivel a kontakt dermatitis és fényérzékenység kockázata a kezelés ideje alatt növekszik. A ketoprofén a vérképző-rendszeri rendellenességekben, szisztémás lupus erythematosusban, illetve kevert kötőszöveti betegségben szenvedő betegeknél elővigyázatossággal alkalmazandó. Hasonló mellékhatásprofilja van a diclofenac-tartalmú tapaszoknak is.

A diclofenac-tartalmú tapasz metil- és propilparahidroxibenzoátot tartalmaz, mely (esetleg késleltetett) allergiás reakciót okozhat. A propilén-glikol a bőrt irritálhatja. Diclofenac esetében is a kezelt felületen közvetlen napfény vagy a szolárium fénye fokozhatja a fotoszenzibilizáció veszélyét.

Bár szisztémás hatása az összes tapasznak rendkívül csekély, nagy körültekintéssel alkalmazzuk vese-, szív-, májbetegségben szenvedők, illetve olyan betegek esetén, akiknek anamnézisében peptikus fekély, a belek gyulladásos megbetegedése vagy vérzékenység szerepel.

A nem szteroid gyulladáscsökkentőket különösen óvatosan kell alkalmazni idősebb emberek esetében, akiknél a nem kívánt mellékhatások gyakorisága magasabb.

Asztmában és krónikus rhinitisben szenvedő betegek esetében nagyobb az acetilszalicilsavra és/vagy NSAID-okra való allergia kockázata, mint a népesség többi részének.

A multidiszciplináris szemléletű fájdalom ambulanciák lehetőségei a krónikus, regionális mozgásszervi fájdalom ellátásában

A krónikus fájdalom csillapításával foglalkozó önálló tudományág nagyon fiatal, alig 50–60 éves múltra tekint vissza. Az első multidiszciplináris szemléletű fájdalom központot John Bonica, a Washingtoni Egyetem aneszteziológus professzora hozta létre az Amerikai Egyesült Államokban az 1950-es évek elején. A modell a 60-as évek végére terjedt el az USA-ban, majd a 70-es, 80-as évekre széleskörűen Európában, Ausztráliában, Japánban és Kanadában

is. A multidiszciplináris fájdalom központok kezelési modelljének középpontjában a fájdalmat megélt beteg áll. A fájdalmat kiváltó okok feltárása után a fájdalom és a társult problémák újraértékelése, az eddigi kudarcok elemzése mellett személyre szabott, multimodális kezelésre van szükség, melyben a beteg aktív részvételének, felelősségének hangsúlyozása mellett erősíteni kell annak pozitív gondolkodását is. Alapvető cél tájékoztatni a beteget és hozzátartozóit a fájdalom lehetséges okairól, annak szervi hátteréről és a pszichés folyamatokról. Támogatni kell a reális célok megvalósításában, segíteni az aktív életvitel és a munkavégzés visszaállításában, a szabadidő hasznos eltöltésében. Fontos a rendszeres kontroll, és ha szükséges, a kezelést újra kell értékelni, és új stratégiát kell kialakítani.

A fájdalom ambulanciák közép-erős, erős krónikus fájdalomokkal, illetve azok akut fellángolásaival foglalkoznak, s ritkán kezelnek enyhe akut vagy krónikus fájdalmakat. A mozgásszervi fájdalmak differenciáldiagnosztikai újraértékelésében (malignus tumorok kizárása) és a gerinc eredetű, krónikus fájdalmakban tudnak hatékonyak lenni, mert a terápiai lehetőségek széles tárházából választhatnak. Az ízületi fájdalmak elsősorban a már operált ízületek fájdalmának oki meghatározásában (hegfájdalom, komplex regionális fájdalom szindróma stb.) kell gondolkodni, és azok speciális kezelési lehetőségeiben tudnak segíteni az optimális beavatkozás kiválasztásával. A gyógyszeres kezelés mellett a masszázs, manuál terápia, gyógytorna, TENS, különböző mágneses kezelések, egyéni és csoportos pszichoterápiás módszerek vethetők be. Az invazív módszerek közé tartoznak a különböző injekciók, infúziós kezelések és idegblokádok. Az idegblokádok esetében különbséget kell tenni a diagnosztikus és a terápiai blokád között. Diagnosztikus blokáddal a fájdalmat kiváltó okot (facet-, sacro-iliacalis ízület [SIJ], szomatikus zsigeri fájdalom elkülönítése stb.) határolják be, terápiai blokáddal pedig kezelik azt. A terápiai idegblokád kémiai anyagokkal (helyi érzéstelenítő stb.), hővel (krioabláció, termokoaguláció) és pulzáló rádiófrekvenciás kezeléssel (neuromoduláció) végezhető. Gerinc eredetű fájdalmak kezelésében a módosított paravertebrális blokádsorozatot, a facet-ízületek és a SIJ-k blokádját, a szalagerősítő ún. proloterápiát, valamint az epiduralis térbe adott gyógyszeres (szteroid stb.) és manipulációs kanülös (neurolysis) kezeléseket alkalmazzák a leggyakrabban.

A fájdalomterápia megválasztásában az IASP (International Association for the Study of Pain) és más nemzetközi fájdalom társaságok ajánlásainak a hazai feltételekhez való adaptációja az irányadó. A fájdalom ambulancia mozgásszervi eredetű, regionális fájdalmakban alkalmazott komplex gyógyszerterápiás eljárását a belső és a hátsó borítóoldalon mutatjuk be.

Ajánlások regionális nociceptív eredetű mozgásszervi fájdalmak nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel történő fájdalomcsillapító gyógyszeres kezeléséhez

A szerzők az ajánlásokat a fájdalommenedzselés általános alapelveit, a mozgásszervi rendszerbetegségek jelenségeiből és a regionális mozgásszervi szindrómákból származó fájdalmak kezelésének irányelveit és metaanalíziseit tárgyaló közlemények alapján állították össze. Az ajánlások a centrális, a neuropathiás és a neuropathiás nociceptív fájdalomra vonatkozó eljárásokat csupán a nociceptív fájdalom kontextusában, mint adjuváns beavatkozásokat tárgyalják. Az egyes ajánlások minősítése a GRADE-meghatározásokon alapuló fokozatok szerint történt.

Általános ajánlások

A/1 A betegek aktuális fájdalmával és alapbetegségével kapcsolatos ajánlások

1. A fájdalom körtörténetét a lehető legpontosabb részletességgel kell rögzíteni (mióta, hol, milyen jelleggel, milyen erősséggel, mi befolyásolja, hová sugárzik ki stb.), és meg kell határozni a fájdalom típusát (nociceptív, neuropathiás, kevert).

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

2. A fájdalom intenzitását valamely általánosan használt fájdalommérő skálával (VAS, fájdalom numerikus skála stb.) kell meghatározni.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

3. A beteget teljes körűen fel kell világosítani a fájdalmának lehetséges okairól, azoknak betegségeivel való összefüggéséről, a non-invazív (gyógyszeres, nem gyógyszeres), és az invazív (blokád, műtét stb.) terápia lehetőségeiről, várható hatásairól és kockázatairól.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

4. A terápiai döntéseket a megfelelően tájékoztatott beteggel közösen kell meghozni, a terápiai javaslatok kapcsán figyelembe kell venni a várható anyagi terheket és a beteg egyéni preferenciáit.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

5. A betegeket az egyes nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel való kezelés előtt a megfelelő kockázatok tekintetében minősíteni kell:

- átlagos kockázat (nincs jelentős társult betegség, életkori vagy életviteli kockázat),
- magas gyomor-bélrendszeri kockázat (gyulladásos rendszerbetegség, anamnesztikus vagy aktuális vérzés vagy ulceratio, vérékenység, szteroid-kezelés),

- c) magas szív-érrendszeri kockázat (anamnesztikus infarktusz vagy stroke, kezeletlen magas vérnyomás, diabetes, perifériás érbetegség, dohányzás),
- d) magas gyomor-bélrendszeri és szív-érrendszeri kockázat együttesen,
- e) egyéb, életkori vagy életviteli kockázat (várható compliance).

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

6. A lokális az elsőként választandó szerek helyi jellegű, illetve adott régiót érintő, nem szisztémás gyulladáshoz mozgásszervi körkép esetében, elsősorban a lágyrész eredetű enyhe és mérsékelt fájdalmak kezelésére. A krémek, kenőcsök és tapaszok, főleg a TDDS technológiával készültek, a biztonságosabb dozírozás, a jobb helyi felszívódás és a szisztémás mellékhatások kockázatának minimalizálása érdekében választandók.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

A/2 Akut fájdalmak

1. Mérsékelt és közepes akut fájdalom esetén – amennyiben lokális kezelés nem jön szóba, vagy nem kellően hatásos – acetaminophen (=paracetamol) az első választandó per os fájdalomcsillapító. Hepatotoxikus hatása miatt kerülni kell a kumulálódást, már rövid időtávon is. Ezt elkerülendő, az egyes adagok közt hosszabb időtartamok szükségesek (legfeljebb 4 óránként adandó).

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 7/8

2. A COX-1- és a COX-2-gátlók hatásos és biztonságos fájdalomcsillapító gyógyszerek. A COX-2-bénítő monoterápia és a COX-1-gátlók gasztroprotektív gyógyszerekkel (PPI) kombinálva azonos valószínűséggel okoznak GI-mellékhatásokat kockázati betegekben, ezért gyógyszerválasztás előtt tájékozódni kell a beteg társbetegségeiről és egyéb gyógyszereléséről.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

3. Erős opioid agonista választandó, ha gyenge opioid, akár acetaminophennel vagy NSAID-dal nem eléggé hatásos közepes vagy erős fájdalom esetén.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

A/3 Krónikus fájdalmak

1. A természetes gyógymódok, a fizikális terápia, köztük vízi tornagyakorlatok és a termominerális vízbemerítés mérsékelhetik a fájdalmakat, ezért adjuváns alkalmazásuk ajánlott.

A bizonyítékok ereje és minősége: 2B Az egyetértés szintje: 8/8

2. Lágyrész-fájdalmak és nagyízületek (váll, könyök, csukló, térd, boka) helyi gyulladáshoz reakciója esetén transzdermális NSAID ajánlott.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

3. Acetaminophen választandó első per os gyógyszerként az enyhe fájdalmak esetén, az egyéni ellenjavallatok figyelembevételével. Májelégtelenség esetén ellenjavallt, krónikus májműködési zavar (hepatopathia, aethyl-abusus stb.) mellett a tartós kezelés nem ajánlott.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

4. Acetaminophen és helyi NSAID-kezelések nem kielégítő hatása esetén ajánlottak a per os nem szelektív, illetve COX-2-gátló készítmények a lehető legkisebb adagban és legrövidebb ideig, PPI adása mellett, az egyéni kockázati tényezők figyelembevételével.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

5. A közepes és erős fájdalmakban a NSAID-gyógyszerek hatásosabbak az acetaminophen monoterápiánál.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1B Az egyetértés szintje: 8/8

6. Rubefaciens készítmények alkalmazása elsősorban lokalizált, regionális lágyrész-fájdalmak kezelésére javasolt, gyulladt nagyízületekre nem ajánlott, lokalizált, nem gyulladáshoz nagyízületi fájdalom esetén lokális capsaicin-kezelés megpróbálható.

A bizonyítékok ereje és minősége: 2B Az egyetértés szintje: 8/8

7. Acetilszalicilsavat szedő betegek esetében a per os NSAID helyett más fájdalomcsillapító ajánlott

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

A/4 Közepes és erős, kevert típusú, terápia-rezisztens fájdalmak kezelésére vonatkozó ajánlások

1. Kombinációs kezelés során sem szabad az acetaminophen és az NSAID-ok maximális napi adagját túllépni, azonban lokalizált mozgásszervi fájdalom esetén, ezen határokon belül átmenetileg helyi transzdermális NSAID-, szalicilát-, mentol-kezelés megkísérélhető.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje:

2. Azoknak a közepes és erős fájdalomtól szenvedő betegeknek, akiknek mozgása és életminősége a fájdalom miatt nagymértékben korlátozott, s nincs egyéb, oki terápiás lehetőségre (pl. műtét) mód, vagy a műtétig várnia kell, opioidokkal történő fájdalomcsillapító kezelése – a haszon-kockázat alapos mérlegelése után – javasolt.

- a) Az opioid-terápia megkezdése előtt a beteget és hozzátartozóit részletesen tájékoztatni kell a gyógyszer tárolásával, felírásával, kiváltásával kapcsolatos ismeretekről, a gyógyszer alapvető tulajdonságairól, hatásairól, a várható mellékhatásokról, azok megelőzésének lehetőségeiről.
- b) A tartós fájdalomtól szenvedők kezelésére olyan napi dózist kell biztosítani, ami a beteg önálló mozgásának és életminőségének javulását eredményezi a lehető legkevesebb mellékhatás mellett.
- c) A kezelőorvosnak számolnia kell minden lehetséges mellékhatással, azokra fel kell hívnia a beteg figyelmét, a rendszeres kontroll vizsgálatok során rá kell kérdeznie, és azokat fel kell ismernie. Alapvető és kötelező a székszorulást megelőzése!
- d) Az opioiddal kezelt betegek esetében folyamatosan ellenőrizni kell a terápiás cél teljesülését, a biztonságos és felelős gyógyszeralkalmazást.
- e) A látszólag hatástalan kezelést csak próbaelvonás után szabad beszüntetni.
- f) Tartós hatású készítmények alkalmazása során számolni kell az áttörő fájdalommal, és azt rövid hatású készítményeket kell megelőzni vagy kezelni.
- g) Tartós opioid-terápiában részesülő betegnél számolni kell a toleranciával.
- h) Természetes opiát- és metadon-kezelést csak az alkalmazásában jártas orvos indíthat.
- A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8*
3. Az adjuváns gyógyszerelést a legkisebb adaggal kell kezdeni, és azt fokozatosan ajánlott emelni, tartós szteroid-kezelést csak az indikációjának megfelelő esetekben szabad adni a lehető leg-szükségesebb ideig.
- A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 7/8*
4. A neuropathiás fájdalom esetén a megfelelő kiegészítő kezelést biztosítani kell. Lokalizált neuropathiás fájdalom esetén (pl. ízületeken végzett műtétek hegfájdalma) transzdermális capsaicin- és helyi lidocain-kezelés megkísér-
hető.
- A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8*
5. Akészítményeknek elsődlegesen monoterápiában való adása ajánlott, elfogadható azonban kombinált gyógyszeres és a nem gyógyszeres kezelés beépítése a terápiás stratégiába.
- A bizonyítékok ereje és minősége: 2B Az egyetértés szintje: 8/8*

B) Ajánlások életkoruk, társbetegségeik vagy a mozgásszervek fokozott igénybevétele miatt kockázati betegek gyógyszeres fájdalomcsillapítására

B/1 Idős/magas kockázati csoportba tartozó betegek gyógyszeres fájdalomcsillapító kezelésére vonatkozó ajánlások

1. Az időskorúakat (hatvanöt évesnél idősebbek) kockázatait az általánosnál alaposabban kell felmérni és őket fiziológiás és mentális kapacitásaikat figyelembe véve differenciáltan kell besorolni.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

2. Az élettani mutatókon kívül a test- és ezen belül az izomtömeget, az mozgások összerendezettségét, az egyensúlyozó képességet, összességében a napi és társadalmi tevékenységek végzésének képességét egyénileg kell értékelni.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

3. Fel kell mérni az idős beteg mentális képességeit és környezetének együttműködési készségét a gyógyszerelési tévedések kockázatának csökkentése céljából.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

4. Meg kell győződni arról, hogy az idős beteg ellátóinak tisztában vannak-e ezekkel a kockázatokkal, megkülönböztetett figyelemmel kísérik-e az idős beteget, és ellátják-e a biztonságos gyógyszereszedéshez szükséges információkkal.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

5. Nem-szelektív COX- és COX-2 gátlók alkalmazása csak egyes biztonságos esetekben – más, terápia kudarca esetén – szoros megfigyelés mellett ajánlott.

- a) Hipertónia, aktív gyomorfekély, vese-, ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség esetén alkalmazásuk ellenjavallt.
- b) Aktív vagy anamnesztikus gyomorfekély, Helicobacter pylori infekció, szteroid- vagy szelektív szerotonin reuptake-gátló kezelés esetén alkalmazásuk nem ajánlott.
- c) Nem-szelektív COX-gátló-kezelés csak protonpumpa gátló (PPI) vagy más hatásos gyomorvédelem mellett ajánlott.
- d) Minden NSAID-szedő idős beteget rendszeresen ellenőrizni kell a gastrointestinalis, renalis toxicitás, hipertónia és szívelégtelenség kockázata miatt.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

6. A megfelelő felnőtt adagokat egyénileg kell a felmért kockázati besorolásnak megfelelően meghatározni, és azoktól a csökkentés irányába kell

eltérni. A maximális szokásos felnőtt napi adag nem léphető túl, figyelemmel kell kísérni a kombinált tabletták összetételét is.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

7. A multimorbid, többféle gyógyszert szedő, szteroid-kezelésben, antikoaguláns terápiában részesülő, krónikus máj-, vese-, gyomor- és érbetegség magasabb életkoruktól függetlenül kockázati betegnek tekintendő.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

B/2 Gyermekkorúak fájdalomcsillapító kezelésére vonatkozó ajánlások

1. Gyermekkorúak fájdalomcsillapító kezelése – különösen az NSAID-kezelés – csak az életkorra vonatkozó törzskönyvezés és alkalmazási előírások szerint történhet.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

2. A nem receptköteles, fájdalomcsillapítóként hirdetett NSAID tartalmú gyógyszerek gyermekkorú alkalmazása során különösen be kell tartani a hatóanyag adagolására vonatkozó szabályokat. A nem vényköteles készítmények alkalmazási előírásai és betegájékoztatói tartalmazzák gyermekkorúakra vonatkozó korlátozásokat. A gyermeket kezelő orvos feladata, hogy felhívja a gyermek gondozóinak figyelmét, hogy nem vényköteles készítményt csak ezek betartásával, lehetőség szerint csak az orvos konzultálásával alkalmazzanak.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1B Az egyetértés szintje: 8/8

3. A gyermek- és a felnőttkor határán lévő fiatalokúak gyógyszereszedési fegyelme együttműködése fejlődési okokból sokszor nem kielégítő. A szülőknek, illetve a fiatalokú gondozóknak – főleg a krónikus kezelést igénylők esetében – különös figyelmet kell fordítani gyógyszereszedési előírás-

sok betartására, a kezelőorvosnak ezt ellenőriznie kell.

A bizonyítékok ereje és minősége: 2B Az egyetértés szintje: 8/8

B/3 Foglalkozási és sporttevékenység miatti fokozott igénybevétel okozta fájdalom csillapítására vonatkozó ajánlások

1. A foglalkozási eredetűnek tekintett mozgásszervi fájdalom azonosításához fel kell tárni az összefüggést a beteg anatómiai-alkati sajátosságai és a pontosan leírt munkamozzanatok között. Az eredményes fájdalomcsillapításhoz a bizonyított ok-okozati összefüggés kiküszöbölésére is törekedni kell.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

2. A sportolók túlzott fizikai igénybevételéből származó fájdalmak csillapításához fel kell tárni a sportoló adottságait, edzettségét, a tartós és az aktuális terhelés (folyadékvesztés, korlátozott lebontó funkciók) szerepét a sérülés és a következményes fájdalom létrejöttében.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

3. A versenysportolók fájdalomcsillapító gyógyszereinek megválasztásánál tájékozódni kell a tiltott gyógyszerek és vegyületek listájáról.

A bizonyítékok ereje és minősége: 1A Az egyetértés szintje: 8/8

A tanulmány értékelése

A tanulmányt a megszövegezésben részt nem vevő, a szerzőktől független auditorok (BG és GP) az AGREE II. irányelv-minősítő rendszer szempontjai alapján (23 doménben a tanulmány célja, tárgya, célközönsége, módszertana, gyakorlati alkalmazhatósága, az irodalomkutatás, a bizonyítékok ereje és súlya, várható hatása és összesítő értékelése 0–7 pontos skálán) átlagosan 6,5 ponttal (95%) értékelték.

REUMATOLÓGIA MINDENKINEK

Betegújság reumatológiai betegeknek • XIII. évfolyam, 3. szám, 2017. december • ISSN 2064-2326

Laptulajdonos: A Magyar Reumatológia Haladásáért Alapítvány, Magyar Reumabetegek Egyesülete

Megbízott főszerkesztő: Dr. Hodinka László • A szám orvos-szerkesztője: Dr. Hodinka László • Szerkesztőségi titkár: Pethő Gáborné

Szerkesztőségi munkatárs: Dózsa Klára • A szerkesztőség címe, hirdetésfelvétel:

1023 Budapest, Ürömi u. 56., Tel.: 326-3396, Fax: 335-0876, E-mail: mra@reumatologia.hu

Szerkesztőségi fogadóórák: szerdánként 10–14 óráig.

Kiadja a Magyar Reumatológia Haladásáért Alapítvány (1023 Budapest, Ürömi u. 56.)

A kiadásért felel: Dr. Hodinka László

Terjeszti a Magyar Reumatológia Haladásáért Alapítvány és a Gyógysarok (1023 Bp., Frankel Leó u. 38–40. földszint – ORFI).

Megjelenik évente háromszor. Egyedi példányok 400 Ft-os áron a Gyógysarokban kaphatók. Előfizetés 1 évre 2000 Ft.

Olvasható a www.reumatologia.hu honlapon. Csoportos megrendelés a betegklubokon keresztül.

Nyomdai kivitelezés: IPRINT Kft. www.iprint.hu