

## Skuteczność ketoprofenu stosowanego miejscowo w postaci żelu

### Effectiveness of topically applied ketoprofen gel

Adres do korespondencji: Prof. nadzw. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska, Klinika Wczesnego Zapalenia Stawów, Instytut Reumatologii w Warszawie, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, e-mail: kwiatkowskabrygida@gmail.com  
*Praca finansowana ze środków własnych*

#### Streszczenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są bardzo często stosowane w leczeniu bólu ostrego i przewlekłego. Wśród chorób, w których znajdują zastosowanie, wymienia się między innymi choroby reumatyczne, a szczególnie chorobę zwyrodnieniową, która jest trzecią co do częstości chorobą przewlekłą występującą w populacji ogólnej. Przy wyborze niesteroidowych leków przeciwzapalnych należy brać pod uwagę wiele czynników, takich jak wiek pacjenta, rodzaj choroby, rodzaj bólu (ostry, przewlekły), występowanie schorzeń współistniejących oraz leki przyjmowane przez chorego. Częstość choroby zwyrodnieniowej wzrasta z wiekiem – występuje ona u około 50–60% osób >75. roku życia. W tej grupie wiekowej często występują również inne schorzenia i przyjmowane są leki, które w istotny sposób mogą ograniczać lub uniemożliwiać stosowanie ogólne niesteroidowych leków przeciwzapalnych. U takich chorych zalecane są przede wszystkim – w pierwszej linii – niesteroidowe leki przeciwzapalne podawane miejscowo. Ketoprofen w żelu cechuje największa siła działania przeciwbólowego i przeciwzapalnego oraz duży profil bezpieczeństwa. Ponieważ stężenie tego leku w postaci żelu w skórze, chrząstce stawowej i łąkotce jest duże, a w surowicy krwi małe, ketoprofen jest również zalecany w bólach urazowych.

**Słowa kluczowe:** niesteroidowe leki przeciwzapalne, choroba zwyrodnieniowa, prostaglandyny E2, ból ostry, ból przewlekły

#### Summary

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are commonly used in the management of acute and chronic pain. Conditions treated in this way include rheumatic diseases, and particularly degenerative disease, which is the third most common chronic disease in the general population. Selection of a NSAID requires consideration of several factors, e.g. patient's age, type of pain (acute or chronic), coexisting diseases and concomitant medication. The incidence of degenerative disease increases with age, reaching 50–60% in persons over 75. In this age group, a frequent occurrence are comorbidities and comedication, which may considerably limit or even preclude systemic administration of NSAIDs. These patients may require – as first-line agents – topically administered NSAIDs. Ketoprofen gel provides the strongest analgetic and anti-inflammatory effect and a favourable safety profile. As concentration of the active substance in the skin, cartilage and meniscus is high and low in blood serum, ketoprofen is also recommended in the treatment of trauma pain.

**Key words:** non-steroid anti-inflammatory drugs, degenerative disease, E2 prostaglandins, acute pain, chronic pain

**WSTĘP**

**N**iesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w postaci doustnej są powszechnie stosowane w leczeniu chorób układu mięśniowo-szkieletowego, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, spondyloartropatie (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, reaktywne zapalenie stawów), choroba zwyrodnieniowa, a także objawów towarzyszących urazom oraz bólu ostrego i przewlekłego różnego pochodzenia, dzięki wpływowi na prostaglandyny, zwłaszcza prostaglandyny E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), które są ważnym mediatorem zapalenia, bólu i gorączki. Przeciwwskazaniem dla ogólnego stosowania NLPZ, zwłaszcza w długotrwałej, przewlekłej terapii, są częste objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego, nerek, układu krążenia, a także interakcje z innymi lekami przyjmowanymi przez pacjentów. Niemniej jednak leki te mają również postać preparatów do miejscowego podawania, w celu osiągnięcia miejscowej poprawy, np. w chorobie zwyrodnieniowej lub w urazach. NLPZ w tej postaci powodują znacznie mniej objawów niepożądanych ze strony żołądka, jelit oraz wątroby.

**MIEJSCE NLPZ W LECZENIU  
DOLEGLIWOŚCI BÓLOWYCH  
UKŁADU MIĘŚNIOWO-SZKIELETOWEGO**

Zgodnie z zaleceniami europejskich ekspertów z 2011 roku w chorobie reumatycznej niesteroidowy lek przeciwzapalny oraz jego droga podania powinny być dobrane indywidualnie dla każdego pacjenta pod kątem siły i czasu działania leku, rodzaju choroby oraz schorzeń współistniejących i ewentualnych przeciwwskazań, a także innych leków przyjmowanych przez chorego, które mogą wejść w interakcję z tym lekiem<sup>(1)</sup>. Podobne zalecenia dotyczą leczenia bólu w chorobach zapalnych stawów – w rekomendacjach z 2012 roku zaznacza się, że w przypadku występowania współistniejących schorzeń układu pokarmowego (żołądka, jelit, wątroby), nadciśnienia tętniczego, chorób serca i nerek leki te powinny być stosowane z rozwagą i wyjątkową ostrożnością<sup>(2)</sup>. Jednymi z najczęstszych powikłań ogólnego stosowania NLPZ są owrzodzenia żołądka i/lub jelit, występujące u 15–30% chorych przyjmujących te leki<sup>(3)</sup>. Do najczęstszych chorób reumatycznych należy choroba zwyrodnieniowa stawów – trzecia co do częstości choroba przewlekła w populacji ogólnej. Częstości jej występowania wykazywanego w badaniach radiologicznych i dającego objawy postrzegane przez pacjenta znacząco się różnią. W badaniach radiologicznych chorobę zwyrodnieniową stawów rąk stwierdza się u około 29–76% chorych, podczas gdy jej objawy zgłasza jedynie około 10% pacjentów<sup>(4)</sup>. W badaniach radiologicznych choroba zwyrodnieniowa stawów

kolanowych jest rozpoznawana u około 19–28% osób  $\geq 45$ . roku życia i 31–42% osób  $\geq 60$ . roku życia, jej objawy występują odpowiednio u około 7–17% i 38% osób<sup>(5)</sup>. W badaniach radiologicznych choroba zwyrodnieniowa stawów biodrowych wykrywana jest u około 27% osób  $\geq 45$ . roku życia, a objawy występują u około 9% pacjentów. U chorych  $> 75$ . roku życia chorobę stwierdza się aż u 43% badanych<sup>(6)</sup>.

Ze względu na tak powszechne występowanie różnych postaci choroby zwyrodnieniowej u chorych  $> 60$ . roku życia, u których również częściej występują schorzenia współistniejące ograniczające możliwość stosowania ogólnego NLPZ, opracowano specjalne procedury dotyczące ordynowania NLPZ w tej chorobie.

**ZALECENIA DOTYCZĄCE STOSOWANIA  
MIEJSCOWEGO NLPZ**

W 2008 roku American Academy of Orthopaedic Surgeons<sup>(7)</sup>, a w Europie National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)<sup>(8)</sup> opracowały zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia choroby zwyrodnieniowej. Zalecenia te zostały potwierdzone w rekomendacjach Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (American College of Rheumatology, ACR) w 2012 roku<sup>(9)</sup>. We wszystkich tych wytycznych lekami pierwszego rzutu (pierwszej linii) w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów rąk i kolanowych są acetaminofen w postaci doustnej i niesteroidowe leki przeciwzapalne stosowane miejscowo, a nie ogólnie. U chorych powyżej 75. roku życia ACR zaleca przede wszystkim NLPZ podawane miejscowo, a tylko w wyjątkowych przypadkach doustnie. Rekomendacje te wynikają z dużej skuteczności miejscowo stosowanych NLPZ, wykazanej w licznych badaniach klinicznych, i znacznie rzadszego występowania poważnych działań niepożądanych.

**SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO  
NLPZ STOSOWANYCH MIEJSCOWO  
W LECZENIU BÓLU UKŁADU  
MIĘŚNIOWO-SZKIELETOWEGO**

Objawy niepożądane po zastosowaniu miejscowym NLPZ, zwykle bardzo łagodne, występują u około 10–15% chorych, głównie pod postacią objawów skórnych (wysypka i świąd w miejscu zastosowania) – objawy ze strony przewodu pokarmowego pojawiają się bardzo rzadko, co świadczy o dużym profilu bezpieczeństwa takiego leczenia<sup>(10)</sup>.

Metaanaliza 14 badań klinicznych z użyciem NLPZ w przewlekłych chorobach układu mięśniowo-szkieletowego z udziałem 1500 pacjentów dowiodła wysokiej skuteczności miejscowo stosowanych NLPZ – redukcję odczuwanego bólu odnotowano u około 50% po dwóch tygodniach leczenia, ze znamienne statystyczną

poprawą w porównaniu z placebo. U 764 chorych stosujących miejscowo lub doustnie NLPZ nie zaobserwowano różnic znamiennej statystycznych w skuteczności w obu grupach badanych<sup>(11)</sup>. W badaniach klinicznych oceniano również bezpieczeństwo i skuteczność stosowania miejscowego NLPZ w ostrym bólu. Metaanaliza wyników obejmująca 26 badań z 2853 chorymi wykazała również 50% zmniejszenie odczuwanego bólu po siedmiu dniach stosowania tych leków i była to różnica znamienna statystycznie w porównaniu z placebo. W trzech badaniach z udziałem 433 chorych przyjmujących doustnie NLPZ w porównaniu ze stosującymi je miejscowo nie wykazano różnic w skuteczności. Z kolei miejscowe zdarzenia niepożądane, ogólne objawy niepożądane, jak również wyłączenia z badania z powodu przyjmowanych leków w grupie chorych stosujących NLPZ miejscowo były podobne jak w grupie placebo<sup>(12)</sup>.

### SKUTECZNOŚĆ KETOPROFENU W ŻELU W LECZENIU BÓLU UKŁADU MIĘŚNIOWO-SZKIELETOWEGO

Najczęściej miejscowo w postaci żelu stosuje się ketoprofen, diklofenak, piroksydam, kwas niflumowy i ibuprofen. Analiza skuteczności poszczególnych NLPZ w postaci żelu wykazała, że ketoprofen najsilniej blokuje prostaglandyny E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), bo w 70,6–77,4%, w porównaniu z diklofenakiem (45,0–61,8%), flurbiprofenem (58,2–65,3%), piroksydamem (15,9–28,9%), kwasem niflumowym (27,8–40,8%) i ibuprofenem (2,6–45,0%). Spośród NLPZ stosowanych miejscowo w żelu największe maksymalne stężenie w skórze osiąga ketoprofen ( $11,80 \pm 0,266 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), w porównaniu z diklofenakiem ( $10,9 \pm 0,266 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), piroksydamem ( $0,454 \pm 0,266 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), kwasem niflumowym ( $4,41 \pm 1,75 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) i ibuprofenem ( $5,56 \pm 0,157 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ )<sup>(13)</sup>. Oceniając stężenie ketoprofenu stosowanego miejscowo w żelu w poszczególnych kompartmentach organizmu, wykazano, że jest ono niskie w surowicy – 18,7 ng/ml (w porównaniu z postacią doustną – 2595,3 ng/ml) oraz płynie stawowym – 56,7 ng/ml (w porównaniu z postacią doustną – 350,7 ng/ml), natomiast dużo wyższe w chrząstce stawowej – 568,9 ng/g (w porównaniu z postacią doustną – 83,5 ng/g) i łątkotce – 349,3 ng/g (w porównaniu z postacią doustną – 85,7 ng/g). Zastosowanie jonoforezy z ketoprofenem w żelu zwiększa stężenie ketoprofenu w surowicy prawie 10-krotnie<sup>(14)</sup>. W badaniach farmakokinetycznych stwierdzono, że ketoprofen stosowany miejscowo w postaci żelu wykazuje tylko o 1% mniejsze stężenie w surowicy krwi w porównaniu z podawanym doustnie. Ich skuteczność przeciwbólowa jest podobna, przy czym lek w postaci żelu niemal nie powoduje objawów niepożądanych, które są obserwowane przy podaniu doustnym. Stosowanie ketoprofenu w żelu dwa razy

dziennie daje większe korzyści pacjentom z dolegliwościami bólowymi układu mięśniowo-szkieletowego niż podawanego doustnie<sup>(15)</sup>.

### WNIOSKI

1. Spośród dostępnych NLPZ ketoprofen w postaci żelu najsilniej działa miejscowo przeciwzapalnie i przeciwbólowo.
2. Stosowanie ketoprofenu w żelu cechuje duży profil bezpieczeństwa.
3. Leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów rąk i kolanowych należy rozpoczynać od acetaminofenu i miejscowo stosowanych NLPZ. Wysoka skuteczność ketoprofenu w żelu uzasadnia te zalecenia. Duży profil bezpieczeństwa i największa skuteczność ketoprofenu w żelu przemawiają za stosowaniem tej formy w leczeniu bólu ostrego i przewlekłego u chorych > 75. roku życia oraz u pacjentów, u których ogólne stosowanie NLPZ jest przeciwwskazane.

### PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Burmester G., Lanas A., Biasucci L. i wsp.: The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 818–822.
2. Whittle S.L., Colebatch A.N., Buchbinder R. i wsp.: Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1416–1425.
3. Goldberg S.H., Von Feldt J.M., Lonner J.H.: Pharmacologic therapy for osteoarthritis. *Am. J. Orthop. (Belle Mead NJ)* 2002; 31: 673–680.
4. Dahaghin S., Bierma-Zeinstra S.M., Ginai A.Z. i wsp.: Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64: 682–687.
5. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G. i wsp.: Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 26–35.
6. Nelson A.E., Golightly Y.M., Renner J.B. i wsp.: Brief report: differences in multijoint symptomatic osteoarthritis phenotypes by race and sex: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 373–377.
7. American Academy of Orthopedic Surgeons. *Treatments of Osteoarthritis of the Knee (Non-Arthroplasty)*. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, IL 2008.
8. National Collaborating Centre for Chronic Conditions: *Osteoarthritis: National Clinical Guideline for Care and Management in Adults*. Royal College of Physicians, London 2008.
9. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. i wsp.: *American College of Rheumatology: American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee*. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2012; 64: 465–474.

10. Heyneman C.A., Lawless-Liday C., Wall G.C.: Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. *Drugs* 2000; 60: 555–574.
11. Mason L., Moore R.A., Edwards J.E. i wsp.: Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2004; 5: 28.
12. Mason L., Moore R.A., Edwards J.E. i wsp.: Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. *BMC Fam. Pract.* 2004; 5: 10.
13. Komatsu T., Sakurada T.: Comparison of the efficacy and skin permeability of topical NSAID preparations used in Europe. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2012; 47: 890–895.
14. Haroutiunian S., Drennan D.A., Lipman A.G.: Topical NSAID therapy for musculoskeletal pain. *Pain Med.* 2010; 11: 535–549.
15. Coaccioli S.: Ketoprofen 2.5% gel: a clinical overview. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011; 15: 943–949.

## Szanowni Autorzy!

Upzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów publikacja artykułu w czasopiśmie „**PEDIATRIA I MEDYCINA RODZINNA**” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.