

# LAJŠANJE BOLEČINE Z MAGISTRALNIMI PRIPRAVKI ZA DERMALNO UPORABO

AVTOR / AUTHOR:

Polona Gabrovšek, mag. farm.

*Gorenjske lekarnе, Lekarna Kranj*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

polona.gabrovsek@gorenjske-lekarnе.si

## 1 DIMETILSULFOKSID (DMSO) KREMA

### IZOBRAŽEVALNI POMEN

Dimetil sulfoksid (DMSO) pospeši penetracijo zdravilne učinkovine v kožo, deluje protivnetno, lokalno analgetično, šibko bakteriostatsko, diuretično in vazodilatacijsko. Je lovilec radikalov (1).

V dermatikih se uporablja v različnih koncentracijah, tuji viri navajajo od 20% do 95% vsebnost DMSO v kremah, gelih ali vodnih raztopinah. Vodne raztopine v obliki razpršila se uporablja, kadar je koža preveč boleča za nanos kreme. Krema se je izkazala za najprimernejšo obliko, saj jo koža dobro prenaša (manj dermalnih iritacij v primerjavi z gelom, hkrati pa preprečuje čezmerno dehidracijo kože). Po Kodeksu magistralnih pripravkov v Sloveniji izdelujemo 50% DMSO v neionski hidrofilni kremi. Uporablja se lokalno za

zdravljenje kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma- KRBS (angleška kratica CRPS- Complex Regional Pain Syndrome), zadnja leta tudi v breme zdravstvenega zavarovanja (2, 3, 4).

### OPIS PACIENTA OZ. PROBLEMA

38- letna pacientka ima že dlje časa prisotno bolečino v predelu vratu in na spodnjih okončinah. Bolečina v predelu vratu se ji stopnjuje zadnjih 6 mesecev. Levi gleženj ji močno zateka, bolečina je zmerna. V zadnjih 4 mesecih je jemala naproksen (2x dnevno 550 mg), nato ibuprofen (3x dnevno 400 mg) ter kombinacijo tramadola s paracetamolom (37,5 mg/325 mg) po potrebi ob bolečinah. Zdravila so ji delno omilila bolečino v času jemanja, otekline ni uplahnila. Bolečini nista nujno vzročno povezani. Gleženj je bil v preteklosti poškodovan, bolečina v gležnju je ostala po operaciji. Vzrok bolečin ni pojasnjen (sum na artritis in borelijo). Čaka na obravnavo v revmatološki ambulanti. Od specialista ortopeda je dobila predpisano kremo s 50% DMSO, ki naj jo nanaša na boleč predel vratu 2x dnevno.

### RAZPRAVA

Izraz KRBS je IASP (International Association for the Study of Pain) leta 1994 uvedla v klasifikacijo kronične bolečine. Za opis tega sindroma je bilo predhodno uporabljenih več različnih strokovnih izrazov, definicij in imen, najpogosteje pa kavzalgija, Sudeckova atrofija, in refleksna simpatična distrofija. Od leta 1994 uporabljamo izraz KRBS. Kompleksni zato, ker vključuje znake vnetja ter motorične, senzorične in vegetativne spremembe; regionalni zato, ker se spremembe navadno pojavljajo na distalnih delih udov; bolečinski zato, ker je bolečina, ki je pekoča, spontana, difuzna in hujša kot bi jo pričakovali, in se širi in zajema področja, ki ne ustrezajo anatomskim predelom inervacije, najpomembnejši simptom; in sindrom zato, ker gre za skupek simptomov in znakov, katerih pomen znotraj sindroma ni povsem jasen, kot tudi ne narava vseh patoloških sprememb. Najznačilnejši znaki in simptomi KRBS so hiperalgezija (povečana odzivnost na normalno boleče dražljaje), alodinija (bolečina na normalno neboleče dražljaje), spremembe v prekrvavitvi kože (sprememba v barvi in temperaturi kože), otekline, motorične disfunkcije (npr. distonija, tremor) ter trofične spremembe, kot so sprememba rasti dlak in nohtov ter tanka, »sijoča« koža (5, 6, 7).

Najpogosteje omenjeno delovanje DMSO je teorija lovilca radikalov. Ta temelji na predpostavki, da je KRBS pretiran



vnetni odgovor na poškodbo tkiva, izzvan s prekomerno tvorbo toksičnih kisikovih radikalov. Učinek DMSO je torej mogoče pripisati izboljšani presnovi oz. zmanjšanju ishemije in s tem boljši oksigenaciji v prizadetem predelu. Vloga radikalov pri KRBS je bila potrjena v več študijah (Goris in sodelavci, 1987; Van der Laan in sodelavci, 1997a, 1998). V slepi, s placebom kontrolirani študiji, je Zuurmond s sodelavci (1996) ugotovil, da so se pacienti, ki so bili zdravljeni s 50% DMSO kremo, značilno bolje odzvali na zdravljenje kot kontrolna skupina (8).

DMSO se hitro absorbira po vseh poteh aplikacije. Reducira do dimetil sulfida, ki se izloča skozi pljuča in kožo, zato se lahko pojavi česnu podoben vonj v izdihanem zraku in na koži. Najpogosteje opisan neželen učinek ob uporabi dermalnih oblik DMSO je žgoč občutek na mestu aplikacije. Visoke koncentracije DMSO (literaturni viri ne navajajo točnih koncentracij) pa lahko ob nanosu na kožo poleg žgočega občutka povzročajo tudi srbenje, eritem in urtikarijo, pojavijo se lahko mehurji. Nepretrgana uporaba lahko povzroči luščenje kože. Sistemski neželeni učinki se lahko pojavijo ne glede na način aplikacije in obsegajo gastrointestinalne motnje, zaspanost, glavobol in preobčutljivostne reakcije (1).

### ALI STE VEDELI?

- DMSO se hitro absorbira po vseh poteh aplikacije. Reducira do dimetil sulfida, ki se izloča skozi pljuča in kožo, zato se lahko pojavi česnu podoben vonj v izdihanem zraku in na koži.

## UKREPANJE S SVETOVANJEM

Pacientki smo svetovali, da naj kremo nanaša na boleč predel 2x dnevno (po navodilih zdravnika), nanos naj ne bo predebel. Opozorili smo jo, da lahko ob nanosu na kožo občuti nelagodno ščemenje, srbenje, ki nato običajno izgine. Opomnili smo jo, da lahko občuti neprijeten okus v ustih ali česnu podoben vonj v izdihanem zraku ali na koži, ki pa ni škodljiv. Po 1 mesecu se pacientka oglasi nazaj v lekarni. Pove, da se ji je po nekaj dneh redne uporabe bolečina v vratu občutno zmanjšala. Tako je na lastno odgovornost kremo preizkusila še na gležnju. Po 2 tednih ji gleženj ni več zatekal, bolečina pa je skoraj popolnoma izginila. Analgetike jemlje le še občasno. Vonj po česnu je zaznala, vendar je ni zmotil, ker smo jo nanj opozorili in je hitro izginil.

# 2 KREMA S KAPSAICINOM

## IZOBRAŽEVALNI POMEN

Kapsaicin je učinkovina, pridobljena iz posušenih zrelih plodov določenih vrst pekoče paprike oziroma kajenskega popra (*Capsicum spp.*). Uporablja se topikalno za lajšanje nevropatske bolečine (vključno s postherpetično in diabetično nevropatijo) ter pri mišično-skeletnih bolečinah (osteoartritis, revmatoidni artritis) (9).

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije je v Predlogu pravilnika o predpisovanju in izdajanju magistralnih zdravil na recept iz leta 2013 uvrstil kapsaicin za dermalno uporabo na Seznam magistralnih zdravil na recept, z indikacijo zdravljenja nevropatske bolečine. V lekarnah izdelujemo kremo, ki vsebuje 0,025% kapsaicina v neionski hidrofilni kremi (3, 10).

## OPIS PACIENTA OZ. PROBLEMA

*59-letna pacientka je pred letom dni obolela za virusom Herpes zoster. V začetku je imela hude bolečine, ki jih je lajšala s protibolečinskimi zdravili, nesteroidnimi antirevmatikami, tramadolom in gabapentinom. Po nekaj mesecih se je bolečina zmanjšala, zdravila v manjših odmerkih še jemlje. Na mestu pojava mehurčkov občasno občuti zbadajočo bolečino. Zdravnica ji je predpisala kremo s kapsaicinom, ki naj jo nanaša na boleči predel.*

## RAZPRAVA

Kapsaicin je visoko selektivni agonist vaniloidnega receptorja 1. Vaniloidni receptorji so ionski kanali, ki se aktivirajo pri visoki temperaturi ali s kemičnim ali fizikalnim dražljajem. Začetni učinek kapsaicina je aktiviranje kožnih nociceptorjev, kar se izraža s pekočim občutkom in eritemi zaradi sproščanja vazoaktivnih neuropeptidov. Po izpostavljenosti kapsaicinu postanejo kožni nociceptorji manj občutljivi za številne dražljaje. Ti učinki kapsaicina v poznejši fazi se pogosto imenujejo desenzitizacija in naj bi vplivali na lajšanje bolečine. Spremembe kožnih nociceptorjev zaradi kapsaicina so reverzibilne. Poročali so, da se je normalno delovanje (zaznavanje škodljivih dražljajev) pri zdravih prostovoljcih povrnilo v nekaj tednih (11).

Pri ponavljajoči se uporabi na koži kapsaicin zmanjša količino snovi P v perifernih, za bolečino občutljivih vlaknih C. Substanca P je neuropeptid in je povezana z zaznavo in

prevajanjem bolečinskega dražljaja. Analgetični učinek kapsaicina tako pripisujejo obema procesoma, zmanjšanju substance P ter desenzitizaciji vaniloidnih receptorjev. Kapsaicin se topikalno uporablja za lajšanje nevropatske bolečine pri pacientih, ki se nezadostno odzovejo na sistemsko terapijo. Tudi v Sloveniji je dosegljiv dermalni obliž z 8% kapsaicina za zdravljenje periferne nevropatske bolečine (z režimom izdaje H/Rp), ki se ga aplicira na najbolj boleče predele kože za 30 do 60 minut, odvisno od obolelega predela. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili prehodni lokalni pekoč občutek, bolečina, eritemi in srbenje na mestu aplikacije. Ti neželeni učinki so opisani pri vseh dermalnih oblikah, vendar so bolj izraziti pri pacientih, ki so uporabljali dermalne obliže z visoko koncentracijo kapsaicina. (9, 11).

Topikalno se 0,025% do 0,075% kapsaicin uporablja tudi za lajšanje bolečin v sklepih pri osteoartritisu. Medtem ko Britansko združenje za raziskavo artritisa (Arthritis Research UK) priporoča uporabo kapsaicina za lajšanje bolečin na vseh sklepih, pa Ameriško združenje revmatologov (American College of Rheumatology) topikalno kremo s kapsaicinom priporoča v določenih primerih za lajšanje bolečin pri osteoartritisu rok. Ker je substanca P vpletena v številne vnetne procese, so topikalno uporabo kapsaicina preizkušali tudi pri nekaterih boleznih kože, vključno s psoriazom ter lajšanjem težav pri srbenju (pruritusu). Zaenkrat še ni dovolj dokazov, da bi bila uporaba kapsaicina učinkovita pri teh težavah (12, 13, 14).

## UKREPANJE S SVETOVANJEM

Pacientki smo svetovali, naj kremo dobro vtire na boleče področje (vendar ne več kot 3-4x dnevno ter ne pogosteje kot na vsake 4 ure), nanos naj ne bo predebel. Opozorili smo jo, da bo po nanosu občutila grelni, pekoč občutek, ki je lahko okrepljen, če se tik pred ali po nanosu izpostavimo toploti (tuširanje, vroča kopel). Vzpodbudili smo jo, naj z mazanjem vztraja vsaj 2 tedna, saj se terapevtski učinek lahko izrazi šele v 2 do 4 tednih. Gre za dražečo snov, zato se je potrebno izogibati kontaktu s sluznicami (okolica oči!), poškodovano ali razdraženo kožo. Predlagali smo uporabo zaščitnih rokavic za enkratno uporabo, v primeru neuporabe rokavic pa temeljito umivanje rok po nanosu kreme. Po 1 mesecu in pol se pacientka z novim receptom oglasi nazaj v lekarni. Pove, da ji je krema zelo pomagala, vendar se sedaj maže le še občasno. Občutek olajšanja bolečine je sicer kratkotrajen, vendar ji je s pomočjo kreme s kapsaicinom, ki jo namaže ob zbadajoči bolečini, uspelo zmanjšati porabo analgetikov.

## ALI STE VEDELI?

- Kapsaicin je dražeča snov in lahko draži oči, dihala in kožo. Pri izdelavi kapsaicin kreme je potrebno uporabljati zaščitna očala, rokavice za enkratno uporabo in masko.

## 3 ZAKLJUČEK

Izkušnje kažejo, da sta DMSO in kapsaicin, vgrajena v ustrezne mazilne podlage, lahko učinkoviti dopolnili zdravljenja, prvi pri zdravljenju KRBS, drugi pa pri zdravljenju nevropatske bolečine. Primerna uporaba, h kateri lahko prispevamo tudi farmacevti v lekarnah z ustreznim svetovanjem ob izdaji zdravila, lahko pripomore k zmanjšanju odmerjanja (ali morebitni ukinitvi) peroralnega analgetika. Terapevtsko vrednost je prepoznal tudi Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, ki je kremi z DMSO in kapsaicinom uvrstil na seznam magistralnih zdravil, ki se jih lahko predpiše na zdravniški recept.

## 4 VIRI

1. Martindale: *The Complete Drug Reference. Dimethyl Sulfoxide.* [http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/martindale\\_f/1354303](http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/martindale_f/1354303). Dostop preko podatkovne baze Lexicomp (zadnja posodobitev 21.4.2016). Dostop 3-6-2016.
2. Jermol A. *Prepoznavanje in zdravljenje sprememb na koži. Strokovno izpopolnjevanje magistrov farmacije. Zbornik prispevkov Lekarniške zbornice Slovenije 2012:* 19.
3. Grm S. *Kodeks magistralnih pripravkov. Lekarniška zbornica Slovenije. Ljubljana, 2013.*
4. *Uradni list RS, št. 25/2014. Spremembe in dopolnitve pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja. Priloga Seznam magistralnih zdravil na recept.*
5. Norman Harden R, Oaklander AL et al. *Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 4th Ed. The American Academy of Pain Medicine 2013:* 1-22.
6. Raja SN, Grabow TS. *Complex Regional Pain Syndrome I (Reflex Sympathetic Dystrophy). Anesthesiology 2002;* 96: 1254-60.
7. Höffler Felc A. *Morbus Sudeck ali kompleksni regionalni bolečinski sindrom. Medicinski razgledi 2000;* 39: 71-78.
8. Perez RSGM, Zuurmond WVA et al. *The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. International Association for the Study of Pain 2003:* 297-307.

9. *Martindale: The complete drug reference. Capsaicin.* [http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/martindale\\_f/1350950](http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/martindale_f/1350950). Dostop preko podatkovne baze Lexicomp (zadnja posodobitev 21.4.2016). Dostop 3-6-2016.
10. Predlog pravilnika o predpisovanju in izdajanju magistralnih zdravil na recept z dne 5. 7. 2013, elektronsko gradivo ZZS.
11. European Medicines Agency. SmPC zdravila Qutenza 179 mg dermalni obliž (zadnja revizija 8.10.2015). [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000909/WC500040453.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000909/WC500040453.pdf). Dostop 5-6-2016.
12. Derry S, Lloyd R et al. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821411>. Dostop 15.6.2016.
13. Arthritis Research Campaign UK. Complementary and alternative medicines for the treatment of rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Capsaicin 2012*: 4-19.
14. Hochberg MC, Altman RD et al. Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *American College of Rheumatology 2012*; 64 (4); 465-470.