

# TOPIKALNI PREPARATI U LEČENJU MIŠIĆNO-SKELETNOG BOLA

## TOPICAL PREPARATIONS IN THE TREATMENT OF MUSCULOSKELETAL PAIN

Snežana Tomašević Todorović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Srbija

<sup>2</sup> Klinika za medicinsku rehabilitaciju, Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Snežana Tomašević Todorović

Klinika za medicinsku rehabilitaciju, Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Hajduk Veljkova 1, Novi Sad, Srbija

snezana.todorovic-tomasevic@mf.uns.ac.rs

Topikalna primena NSAIL predstavlja terapiju izbora u okviru farmakološkog pristupa kod starijih pacijenata sa akutnim i hroničnim mišićno-skeletnim bolom u skladu sa savremenim smernicama.

**Ključne reči:** akutni i hronični mišićno-skeletni bol, terapija, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, topikalni lekovi

### Sažetak:

Mišićno-skeletni bol predstavlja globalni zdravstveni i socioekonomski problem. Hronični mišićno-skeletni bol (MSK) predstavlja bol u trajanju od najmanje 3 meseca, i time postaje bolest za sebe. S obzirom na konstantni porast učestalosti pojave mišićno-skeletnog bola, potrebno je raditi na poboljšanju prevencije, rane dijagnostike i terapije, radi poboljšanja ishoda i smanjenja troškova lečenja. Uzroci MSK bola mogu biti degenerativne i/ili upalne promene zglobnih i vanzglobnih struktura, kao i dinamičkog vertebralnog segmenta. Primena simptomatske terapije za bol i otok mora biti zasnovana na adekvatnom odabiru pacijenata i selekciji bolnog stanja, sa balansiranjem između rizika primene i koristi. Stepeničasti pristup analgetičke lestvice SZO (Svetske zdravstvene organizacije) predstavlja eskalacionu strategiju od slabih ka jakim analgeticima u terapiji bola. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi se upotrebljavaju u lečenju blagog do umerenog akutnog i hroničnog mišićno-skeletnog bola sa inflamatornom komponentom. Izbor nesteroidnih antiinflamatornih lekova u terapiji bola je koristan kao monoterapija i kao komponenta multimodalne analgetske terapije. Prosečna propisana dnevna doza, kao i dužina primene lekova u terapiji mišićno-skeletnog bola mora biti u skladu sa vodećim smernicama.

### Uvod

Mišićno-skeletni bol obuhvata širok spektar kliničkih stanja koja utiču na kosti, zglobove i mišiće (reumatska oboljenja kičmenog stuba, osteoartritis, reumatoidni artritis, giht, lupus, miofascijalni bolni sindrom i sl.). Mišićno-skeletni bol ima izuzetno veliki sociomedicinski značaj zbog velike učestalosti, kao i posledične fizičke onesposobljenosti, poremećenog emocionalnog, kognitivnog, socijalnog funkcionisanja i invaliditeta. Mišićno-skeletni bol je rasprostranjeno kliničko stanje koje pogađa do 80% populacije<sup>1</sup>. Povrede mišića su najčešći uzrok telesne nesposobnosti u sportskoj praksi. Procenjeno je da je 30–50% svih povreda povezanih sa sportom nastalo zbog lezija mekih tkiva<sup>2</sup>. Prevalenca hroničnog bola u odrasloj populaciji širom sveta se kreće 8–30%<sup>3</sup>. Oko 22% evropske populacije ima hronični mišićno-skeletni bol, najčešće bol u leđima i osteoartritis, a radno aktivna populacija ima najčešće bol u vratu i ramenima<sup>4,5</sup>. Pacijenti sa hroničnim mišićno-skeletnim bolom mogu imati višestruke negativne psihosocijalne posledice: gubitak posla, depresivne poremećaje, osećaj bespomoćnosti, kognitivne poteškoće<sup>6</sup>.

### Patofiziologija mišićno-skeletnog bola

Bol u osteoartritisu je rezultat kompleksne interakcije senzornih, afektivnih i kognitivnih procesa, koji uključuju brojne promene na zahvaćenim zglobnim i vanzglobnim strukturama, kao i različitim nivoima nervnog sistema uključenim u patofiziološke mehanizme nastanka hroničnog bola. Povreda tkiva i inflamacija dovode do aktivacije nociceptivnih puteva i senzitivacije sa kliničkim ispoljavanjem spontanog i stimulacijom izazvanog povećanog bola

(hiperalgezija i alodinja)<sup>7</sup>. Nociceptori, specijalizovani nervni završeci koji se nalaze u zglobnim kapsulama i ligamentima, mišićima, koštanom tkivu (ne u hrskavici) se svrstavaju u grupu mehanoreceptora sa visokim pragom (*high threshold*), polimodalnih nociceptora i „tihih“ nociceptora. Većina senzornih nervnih vlakana u kostima i zglobnim strukturama su tihi (*silent*) nociceptori ili spavajući (*sleep*) nociceptori koji se aktiviraju u upalnim stanjima ili povredom tkiva, a imaju značajnu ulogu u indukciji centralne senzitivacije (hiperalgezije i alodinije). Polimodalna C-vlakna su zastupljena u svim strukturama zgloba, uključujući sinovijalnu ovojnici, dok je hrskavica aneuralna i avaskularna. Kost i mišići inervišu A $\delta$ - i TrkA+ (tropomiozin receptor kinaza A), osetljiva C-vlakna, ali i adrenergička i holinergička simpatička nervna vlakna. Inervacija kostiju i zglobova varira u pogledu morfolgije, gustine i rasporeda nervnih vlakana<sup>8</sup>.

Istraživanja pokazuju da mišićno-skeletni bol može biti uzrokovan stimulacijom A $\delta$  i C-vlakna kroz mehaničku distorziju, lokalnu acidozu oko nociceptora i povećani pritisak u koštanoj srži, što podstiče oslobađanje upalnih medijatora, interakcije imunološkog i nervnog sistema i gljalnu stimulaciju na spinalnim i supraspinalnim nivoima<sup>8</sup>.

## Bol i biopsihosocijalni aspekti

Polno uslovljeni mehanizmi bola, kao i psihosocijalni faktori zahtevaju bolje pojašnjenje u kontekstu mišićno-skeletnog bola, kako bi se omogućio individualniji i prilagođeniji terapijski pristup pacijentima.

Polno uslovljene razlike u doživljaju mišićno-skeletnog bola se objašnjavaju:

- inervacijom mišića – kod žena veća gustina mehanički osetljivih A $\delta$  i C aferentnih vlakana koja se intenzivnije aktiviraju mehaničkim faktorima ili metabolitima (ATP, laktati i protoni)<sup>9</sup>;
- na nivou dorzalne ganglije kičmene moždine (DGKM) kod žena je prisutna specifična ekspresija TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1*) kanala za prolazne receptorske potencijale, vaniloidni tip, član 1, a kod muškaraca pojačana ekspresija zavisnih acidosenzitivnih kanala ACIS 3 (*Acid-Sensing Ion Channel 3*)<sup>9</sup>;
- žene više proizvode citokine, te samim tim imaju jači upalni odgovor<sup>10</sup>.

Sklonost somatizaciji, depresivno raspoloženje i pesimistična uverenja o zdravlju, negativna očekivanja, nezadovoljstvo poslom, loš socioekonomski status i sl. su važni činioci za hronifikaciju mišićno-skeletnog bola, kao i za veću funkcionalnu onesposobljenost<sup>6, 11, 12</sup>.

## Lečenje MSK bola

Lečenje MSK bola zahteva primenu nefarmakoloških postupaka i farmakoloških tretmana koji mogu uključivati topikalne i/ili sistemske lekove. U skladu sa mehanicističkom klasifikacijom analgetika, primena NSAIL lekova je indikovana kod nociceptivnog-inflamatornog bola. Za akutne MSK bolove uzrokovane istegnućima i uganućima obično su efikasni topikalni ili oralni nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)<sup>13, 14</sup>. U lečenju akutnog i hroničnog MSK bola su značajne mere koje se primenjuju u okviru fizikalne medicine i rehabilitacije (rasterećenje zglobova – smanjenje telesne težine, primena pomagala, primena fizikalnih agenasa, program vežbi individualno prilagođenih pacijentu, lekovi – topikalni preparati i/ili NSAIL, simptomatski sporodelujuć lekovi)<sup>15, 16</sup>.

## Topikalni preparati

Topikalni put (preko intaktne kože) je jednostavan način primene lekova, posebno značajan za primenu kod starijih osoba ili kod osoba sa bolnim stanjima kod kojih postoji kontraindikacija ili netolerabilnost za peroralno davanje lekova. Topikalni preparati NSAIL imaju ulogu u lečenju blagog do umerenog akutnog i hroničnog MSK bola, zbog visoke koncentracije leka na mestu primene, a smanjenja rizika od neželjenih efekata i učestalosti sistemskih neželjenih efekata.

Najnoviji sistematski pregledi i metaanalize su pokazale da je topikalna primena NSAIL efikasnija od placeba u lečenju akutnog i hroničnog mišićno-skeletnog bola, a bezbednija od oralnih NSAIL<sup>13, 17, 18</sup>. NSAIL se mogu primenjivati putem metoda fizikalne medicine – jontoforeze i sonoforeze, koje predstavljaju primenu lekova pomoću električnog polja i ultrazvučnih talasa. Jontoforeza omogućava difuziju izabranog leka preko kože, a količina isporučenih terapijskih molekula je oko 10–2000 puta veća od konvencionalnih načina za lokalnu primenu leka. Preporučena količina leka koju primenjujemo ovim metodama je manja u odnosu na doze koje se primenjuju parenteralno (za oko 70%). Glavna prednost jontoforeze i sonoforeze jeste smanjenje disperzije i veća koncentracija leka u ciljnom tkivu, te sinergistički terapijski efekat galvanske struje i ultrazvučnih talasa, kao i medikamentata koji se primenjuju na ovaj način<sup>19, 20, 21</sup>.

Većina savremenih vodiča u smernicama za lečenje pacijenata sa degenerativnim oboljenjima preporučuju primenu topikalnih preparata NSAIL kod pacijenata sa osteoartritisom šaka (*The European League Against Rheumatism – EULAR*), OA šaka i kolena (Američki koledž za reumatologiju – ACR), konsenzus stručnjaka za Aziju i Pacifik<sup>22, 23, 24</sup>. Snažne preporuke za primenu topikalnih NSAIL kod pacijenata sa osteoartritisom kolena su date od strane mnogih udruženja: Evropskog društva za kliničke i ekonomske aspekte osteoporoze, osteoartritisa i mišićno-skeletnih oboljenja (*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases – ESCEO*),

Međunarodnog udruženja za istraživanje osteoartritisa (*Osteoarthritis Research Society International – OARSI*)<sup>25, 26</sup>.

## Topikalni preparati u lečenju akutnog MSK bola

Sistematski pregledi literature ukazuju na čvrste dokaze o efikasnosti topikalnih NSAIL (diklofenaka, ibuprofena i ketoprofena) u smanjenju intenziteta akutnog blagog i umerenog MSK bola (nakon uganuća, iščašenja, upale pripoja tetiva i sl.)<sup>27</sup>. Efikasnost je definisana kao smanjenje intenziteta bola od najmanje 50%, nakon 7 dana od početka lečenja. Utvrđene su razlike u broju pacijenata koje je potrebno tretirati (*The Number Needed to Treat – NNT*) da bi se postiglo smanjenje bola za najmanje polovinu (50%) u odnosu na placebo koji koristi sličnu bazu ili nosač, za različite NSAIL. Literaturni podaci ukazuju na različitu efikasnost pojedinih topikalnih NSAIL u lečenju akutnog MSK bola – diklofenak emulgel NNT – 1,8; diklofenak (bilo koje formulacije) NNT – 4,2; diklofenak flaster NNT – 4,7; ibuprofen gel NNT – 2,7; ketoprofen gel NNT – 2,2<sup>13, 14</sup>. Rezultati sistematskih analiza pokazuju da je efikasnost topikalnog diklofenaka veća kod akutnog mišićno-skeletnog bola nakon uganuća i istegnuća nego kod hroničnog bola uzrokovanog degenerativnim oboljenjima zglobova<sup>14</sup>.

## Efikasnost topikalnih NSAIL kod hroničnog mišićno-skeletnog bola

Postoje čvrsti dokazi za efikasnost topikalnih NSAIL (diklofenak i ketoprofen) kod pacijenata sa hroničnim bolom uzrokovanim degenerativnim oboljenjima kolena i šaka<sup>14, 17</sup>. Efikasnost je definisana kao smanjenje intenziteta bola za najmanje polovinu (50%) nakon 6–12 sedmica od početka lečenja. Efikasnost prikazana kao NNT pokazuje da je efikasnost topikalnih NSAIL (diklofenak i ketoprofen) u lečenju hroničnog mišićno-skeletnog bola, manja u odnosu na primenu kod akutnog MSK bola. Rezultati primene topikalnih NSAIL u poređenju sa placebo koji koristi sličnu bazu ili

nosače pokazuju sledeće NNT: diklofenak (bilo koja formulacija) 9,5; ketoprofen gel 6,9. Bez obzira na visok NNT, primenom topikalnih NSAIL koji kod pacijenata pokazuju efikasnost se može smanjiti potreba za korišćenjem različitih oralnih analgetika ili adjuvantnih analgetika sa nepovoljnijim profilom neželjenih efekata<sup>17</sup>.

## Neželjeni efekti u toku primene topikalnih preparata NSAIL

Topikalni preparati NSAIL imaju mnogo manji rizik od sistemskih neželjenih efekata u odnosu na peroralne ili parenteralne formulacije NSAIL. Lokalna duža primena NSAIL može nekada izazvati lokalne reakcije koje zavise od formulacije preparata (kreme, gelovi, flasteri, sprejevi ili pene), a ponekad i od nosača aktivne supstance. Potencijalne blage lokalne neželjene reakcije prolaznog karaktera javljaju se na mestu primene (iritacija, crvenilo, eritem, svrab, pruritus, suvoća), a učestalije su kod duže primene preparata u lečenju hroničnog MSK bola<sup>13, 14, 17</sup>.

Rezultati Cochrane metaanalize (akutni MSK bol – 3619 ispitanika - topikalni NSAIL; 3121 – placebo) pokazuju manju učestalost lokalnih neželjenih efekata kod pacijenata kod kojih su primenjivani topikalni preparati NSAIL u odnosu na ispitanike sa placebo (4,3% vs 4,6%; RR: 0,98) bez razlika u odnosu na pojedinačne preparate NSAIL<sup>13</sup>. Sistemski neželjeni efekti su bili veoma retki, bez značajnih razlika između lokalnih NSAIL i placebo (NSAIL vs placebo: 3,1% vs 3,5; RR: 0,96)<sup>13</sup>.

Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju malu učestalost lokalnih neželjenih reakcija kod pacijenata sa hroničnim mišićno-skeletnim bolom pri primeni različitih NSAIL u odnosu na placebo, iskazanu kroz broj bolesnika koje bi trebalo lečiti da bi jedan bolesnik bio isključen iz ispitivanja zbog neželjenih efekata (*Number Needed to Harm – NNH*). Rezultati kliničkih ispitivanja su pokazali sledeće: diklofenak vs placebo: 14% vs 7,8%; RR: 1,8, NNH –16); ketoprofen vs placebo: 15% vs 13%; RR: 1,0)<sup>17</sup>.

## Zaključak

Topikalna primena NSAIL predstavlja terapiju izbora u okviru farmakološkog pristupa kod starijih pacijenata, kod pacijenata sa akutnim i hroničnim mišićno-skeletnim bolom, u skladu sa savremenim smernicama. Topikalni NSAIL ne pokazuju veću incidenciju lokalnih neželjenih efekata od placebo, a pokazuju manju incidenciju sistemskih neželjenih događaja u poređenju s oralnim NSAIL.

## Abstract

Musculoskeletal pain is a global health and socioeconomic problem. Chronic musculoskeletal pain (MSC) is a pain that lasts for at least 3 months, becomes a disease itself. Given the constant increase in the frequency of musculoskeletal pain, it is necessary to work on improving prevention, early diagnosis and therapy, in order to improve outcomes and reduce treatment costs. Causes of MSC pain can be degenerative and / or inflammatory changes of joint and extra-articular structures, as well as dynamic vertebral segment. The use of symptomatic therapy for pain and swelling must be based on adequate patient selection, selection of the painful condition, with a balance between the risks of use and benefits. The stepwise approach of the WHO (World Health Organization) analgesic ladder represents an escalation strategy from weak to strong analgesics in pain therapy. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are used in the treatment of mild to moderate acute and chronic musculoskeletal pain with an inflammatory component. The choice of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of pain is useful as monotherapy and as a component of multimodal analgesic therapy. The average prescribed daily dose, as well as the length of drug use in the treatment of musculoskeletal pain must be in accordance with the guidelines. Topical application of NSAID-s is the therapy of choice within the pharmacological approach in elderly patients, with acute and chronic musculoskeletal pain in accordance with modern guidelines.

**Keywords:** acute and chronic musculoskeletal pain, therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, topical

## Literatura

1. Fleckenstein J, Zaps D, Ruger LJ, et al. Discrepancy between prevalence and perceived effectiveness of treatment methods in myofascial pain syndrome: results of a cross-sectional, nationwide survey. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010; 11(32): 1-9.
2. Maffull N, Del Buono A, Oliva F, Giai Via A et al. Muscle injuries: A brief guide to classification and management. *Translational Medicine UniSa.* 2015; 12(4): 14-8.
3. Camilloni A, Nati G, Maggolini P, Romanelli A, Carbone G, Giannarelli D, Terrenato I, De Marinis MG, Rossi A, D'Angelo D, Ferrara R. Chronic non-cancer pain in primary care: an Italian cross-sectional study. *Signa Vitae.* 2021; 17(2): 54-62.
4. Mikkel B, Emil S, Markus DJ et al. Association between neck/shoulder pain and trapezius muscle tenderness in office workers. *Pain Res Treat.* 2014; 2014: 77-80.
5. Sundstrup E, Jakobsen MD, Brandt M et al. Regular use of pain medication due to musculoskeletal disorders in the general working population: cross-sectional study among 10,000 workers. *Am J Ind Med.* 2016; 59: 934-41.
6. Vargas-Prada S and Coggon D. Psychological and psychosocial determinants of musculoskeletal pain and associated disability. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015; 29: 374-90.
7. Shraim MA, Massé-Alarie H, Hall LM, Hodges PW. Systematic review and synthesis of mechanism-based classification systems for pain experienced in the musculoskeletal system. *The Clinical Journal of Pain.* 2020; 36(10): 793-812.
8. Puntillo F, Giglio M, Paladini A, Perchiazzi G, Viswanath O, Urits I, Sabbà C, Varrassi G, Brienza N. Pathophysiology of musculoskeletal pain: a narrative review. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease.* 2021 Feb; 13: 1759720X21995067.
9. Queme LF and Jankowski MP. Sex differences and mechanisms of muscle pain. *Curr Opin Physiol* 2019; 11: 1-6.
10. Hansson P. Translational aspects of central sensitization induced by primary afferent activity: what it is and what it is not. *Pain.* 2014; 155: 1932-34.
11. Bushnell MC, Ceko M and Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14: 502-11.
12. Bingel U. Placebo 2.0: the impact of expectations on analgesic treatment outcome. *Pain.* 2020 Sep 1; 161: S48-56.
13. Derry S, Moore RA, Gaskell H. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; 2015(6): CD007402.
14. Wiffen PJ, Xia J. Systematic review of topical diclofenac for the treatment of acute and chronic musculoskeletal pain. *Curr Med Res Opin.* 2020; 36(4): 637-50.
15. Alrushed AS, Rushton AB, Kanavaki AM, et al. Effect of physical activity and dietary restriction interventions on weight loss and the musculoskeletal function of overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: a systematic review and mixed method data synthesis. *BMJ Open.* 2017; 7(6): e014537.
16. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ.* 20; 1350: h1225.
17. Derry S, Conaghan PD, Silva JA, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4: CD007400.
18. Babatunde OO, Jordan JL, Van der Windt DA, et al. Effective treatment options for musculoskeletal pain in primary care: a systematic overview of current evidence. *PLOS One.* 2017; 12(6): e0178621.
19. Crevenna R, Burian A, Oesterreicher Z, Lackner E, Jäger W, Rezcicek G, Keilani M, Zeitlinger M. Iontophoresis driven concentrations of topically administered diclofenac in skeletal muscle and blood of healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Nov; 71(11): 1359-64.
20. Masterson J, Kluge B, Burdette A, Sr GL. Sustained acoustic medicine; sonophoresis for nonsteroidal anti-inflammatory drug delivery in arthritis. *Ther Deliv.* 2020 Jun; 11(6): 363-72.
21. Le Corre F, Rageot E. *Medicine orthopedique pratique*, Masson, Paris. 2006. p. 166-79.
22. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(1): 16-24.
23. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008; 16(2): 137-62.
24. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting [Consensus Development Conference]. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45(4 Suppl): S3-S11.
25. Rafanan Jr BS, Valdecañas BF, Lim BP, Malairungsakul A, Tassanawipas W, Shiya C, Tse LF, Luong TK. Consensus recommendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific. *Pain management.* 2018 Mar; 8(2): 115-28.
26. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil.* 2019; 27(11): 1578-89.
27. McMahon SB, Dargan P, Lanis A, Wiffen P. The burden of musculoskeletal pain and the role of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in its treatment. Ten underpinning statements from a global pain faculty. *Current medical research and opinion.* 2021 Feb 1; 37(2): 287-92.

**Konflikt interesa:** Nema

**Primljeno:** 15.02.2022.

**Prihvaćeno:** 04.03.2022.

**Onlajn:** 30.03.2022.