

**Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
Gyógyszeres fájdalomcsillapítás és gyulladásgátlás
a reumatológiai betegségekben**

Készítette: A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

A reumatológiai megbetegedések vezető tünete a fájdalom. A betegek jelentős része az orvost első alkalommal a perzisztáló, vagy egyre erősödő fájdalom miatt keresi fel, amelynek hátterében leggyakrabban az ízületek vagy a gerinc degeneratív vagy gyulladásos megbetegedései állnak. Az oki kezelés mellett szinte mindig szükség van fájdalomcsillapításra. Amennyiben a beteg mozgásképtelen, cél, hogy az állapota oly mértékben javuljon, hogy önellátásra képes legyen, és lehetőleg ne szoruljon sem kórházi ellátásra, sem a családtagok folyamatos gondozására. Közismert, hogy a mozgásszervi megbetegedések okozta fájdalom csillapítása komoly nehézséget okoz a kezelőorvos számára, amelynek fő oka az, hogy a mozgásszervi megbetegedések okozta fájdalom általában több komponensű.

II. Diagnózis – III. Terápia

A reumatológiai betegségek okozta fájdalomban is biztonságosan alkalmazható a tumoros fájdalomcsillapításban már általánosan használt “WHO analgetikus létra” a fájdalomcsillapítás fokozatos és biztonságos felépítésére. Az esetek többségében elegendő az I. lépcső szereinek alkalmazása. A terápiás ajánlást egyénre szabottan kell megadni. Heveny - és feltehetőleg rövid ideig tartó - fájdalom esetén akár maximális napi dózisú NSAID is alkalmazható. Az I. lépcső szereire nem reagáló esetekben vagy akkor, ha a fájdalom erőssége azt megkívánja: - pl. discus hernia, postlaminectomiás fájdalom egyértelmű klinikai képe esetén bátran lehet a II. csoport szereikhez nyúlni. Amennyiben az analgetikus létra 2 fokán alkalmazandó gyenge opioid, az NSAID és a szükség esetén adagolandó adjuváns szerek kombinációja nem nyújt kielégítő analgetikus hatást, az erős opioidok alkalmazása ma már teljes mértékben elfogadott. Nem elfogadható, hogy a beteg gyenge opioid és/vagy közép-erős NSAID mellett szenvedjen! Az addikciótól való félelem az ellenőrzött, megfelelően vezetett kezelés mellett indokolatlan.

Az erős hatású szerek alkalmazása a mozgásszervi megbetegedések csillapításában közel 15 éves múltra tekint vissza. Krónikus, nem daganatos megbetegedés okozta fájdalom esetében alacsonyabb adagok elegendők, azaz a szükséges gyógyszer mennyiség stabil szinten tartható, szinte soha nincs szükség a dózis emelésére. A gyakorlat azt mutatja, hogy bizonyos elváltozások (pl. csípőprotesis beültetése) műtéti megoldása után az opioidra nincs többé szükség. A járóbeteg-szakellátásban különösen kedvező a transzdermális alkalmazás (a parenterális adás inkább a kórházi gyakorlat).

Ezen erős hatású szerek nem tumoros, mozgásszervi indikációban történő alkalmazását állásfoglalásokban, szakmai ajánlásokban tették közé, melyek manapság általánosan elfogadottak a nemzetközi gyakorlatban.

A hagyományos fájdalomcsillapítók közül a paracetamol ajánlott első helyen. Az aminophenazon, metamizol és phenacetin toxicitása miatt tartós alkalmazásra nem ajánlott.

A tramadol centrálisan ható gyenge opioid, egyúttal gátolja a noradrenalin és szerotonin újrafelvételét.

A nem szteroid gyulladáscsökkentők klinikai alkalmazása jellemzően empirikusan indult meg. A hatásmechanizmus feltárása a következőket bizonyította.

A gyulladás exsudatív tüneteinek a prosztaglandinok (elsősorban PGE2) felelősek. A prosztaglandinok lipid-fragmentumok, melyek a termelő sejtben és annak mikro környezetében hatnak. Élettani szerepük a célsejt aktiválásában van. A sejtmembránokhoz integrált enzim-kaszád alakítja ki aktív szerkezetüket. Hatásukat az egyes célszervekben fejtik ki, annak függvényében, hogy az enzimrendszer ott jelen van-e. Kis mennyiségben állandóan termelődve a szervek homeosztázisát bizonyítják (gyomor-bélnyálkahártya, vérlemezke, vese, simaizomzat). A gyulladáscsökkentő szerep az ősi védekezés része.

A folyamat kulcs-enzime a ciklooxygenáz. Kitűnt, hogy szöveti sérülés esetén igen nagy mennyiségben keletkeznek prosztaglandinok. A PGE2 nemcsak a helyi gyulladásos érzelenségekben, hanem a fájdalomérzés perifériás és centrális szenzitizációjában is szerepet játszik.

A nagy mennyiségű PGE2 a ciklooxygenáz (COX) enzim megnövekedett mennyiségének eredménye. Kitűnt, hogy a COX enzimnek két formája van. A COX 1 konstitutív, a homeosztatikus PG termelést végzi, míg a COX-2 indukálható. A kötőszöveti és idegsejtekben szöveti sérülésre, citokinek jeladására expresszálódik. A COX 1 és a COX-enzimek térszerkezete fontos funkcionális helyeken eltér. Ezért ugyanazon molekula egészen más farmakokinetikai paraméterekkel gátolja a két enzimet.

A hagyományos NSAID-ok sorba rendezhetők biokémiai COX-1 és COX-2 specifikitásuk alapján. Egyes hagyományos NSAID-okról kiderült, hogy viszonylag szelektív COX-2 gátlók. A gyógyszermolekula-tervezés lehetővé tette új, magasan specifikus COX-2 gátlók kifejlesztését.

A klinikai biztonság oldaláról a NSAID-oknak a COX-mechanizmustól függő és COX független mellékhatásai lehetnek. Előbbire a gyomornyálkahártyasérülés, vérzés, hipertónia, ödéma, utóbbira a hepatikus mellékhatások szolgálhatnak példát.

A klinikai biztonság nem esik egybe COX-2 specifikással még a gyomor-bél mellékhatások esetében sem. Ezért a COX-gátlók biztonságosságát több mellékhatást illetően egyedileg kell súlyozni.

A „preferenciális”, „szelektív”, „specifikus” jelzőknek nincs különösebb jelentősége, azt fejezik ki, hogy egy vegyület a terápiás dózistartományban az egyik enzimet erősebben gátolja. A „coxib” elnevezés csupán molekulacsoportot jelöl.

A nem-szteroid gyulladáscsökkentők hatásere ssége eltérő ugyan, de dózisfüggő, így a klinikailag optimális dózistartományban gyulladáscsökkentő hatásuk lényegében azonosnak tekinthető. Ezért a nem-szteroid gyulladáscsökkentők reumatológiai szakmai értékének fő szempontja a biztonságosság, azaz az összességében kedvező mellékhatás-profil és kockázat/haszon (risk-benefit) arány. Ezt a reumatológiai betegségen belüli kockázati csoportok (gyulladásos betegség, tartós szedés, nagyobb adag igénye - akut fájdalmi szindrómák, rövid időtartamú kezelés, alacsonyabb adagok) illetve társuló kockázati tényezők

(gyomor-bélrendszeri, véralvadási, szív-érrendszeri, stb.) által jellemzett csoportok szerint kell meghatározni és az egyedi terápiás döntéseket is ezek figyelembevételével kell meghozni.

A gyógyszercsoport legfőbb kockázata a gyomor-bélrendszeri fekély és vérzés kialakulása. Az egyéb, ritkább és kevésbé súlyos mellékhatások mellett (vízretenció, májlézió, stb.) új, következményeiben jelentős nem kívánatos hatásként jelent meg a cardiovascularis kockázat (thrombotikus események, köztük myocardialis infarktus).

Ezért újra kell értékelni valamennyi NSAID lehetséges toxikus hatásait és a risk/benefit viszonyokat. Úgy tűnik, hogy a dóziszfüggő, magasan specifikus COX-2 enzimgátlás - mint mechanizmus - egyes cardiovascularis kockázati csoportokban növeli a thrombotikus események kockázatát. Ennek fényében az egyes nemzeti hatóságok figyelemmel kísérik a NSAID-ok alkalmazását és módosítják alkalmazási előírataikat.

A nem-szteroid gyulladáscsökkentőket biztonság tekintetében az alábbi kategóriákba kell beosztani:

1. Gyomor-bélrendszeri tekintetben biztonságos, kardiológiai kockázat nem jelentős
2. Gyomor-bélrendszeri tekintetben biztonságos, kardiovaszkuláris kockázat lehetséges
3. Gyomor-bélrendszeri tekintetben kockázatos, egyébként átlagosan biztonságos

A fő kockázati betegcsoportokat az alábbiak szerint kell meghatározni:

1. Átlagos kockázat (nincs jelentős társult betegség vagy rizikó)
2. Magas gyomor-bélrendszeri kockázat (gyulladásos rendszerbetegség, ulcus vagy vérzés, vérzékenység, időskor, szteroid szedés)
3. Magas szív-érrendszeri kockázat (infarktus, stroke, kezeletlen magas vérnyomás, hiperlipémia, diabetes, érbetegség, dohányzás)
4. Magas gyomor-bélrendszeri és szív-érrendszeri kockázat együttesen

A javasolt NSAID alkalmazás ezért a következő:

1. Átlagos kockázat esetén hagyományos NSAID is adható, gyomorvédelem sem szükséges.
2. Magas gyomor-bélrendszeri kockázat esetén COX-2 szelektív szer vagy hagyományos NSAID és protonpumpa gátló gyomorfóvédő szer (PPI) adandó. A gyomorvédelem nem csökkenti az alsó gyomor-béltraktusban fellépő NSAID kockázatot.
3. Magas szív-érrendszeri kockázat esetén hagyományos NSAID és acetilsalicilsav (ASA) adandó. A protonpumpagátló adása csökkenti az ily módon keletkező gyomor-bélrendszeri kockázatot.
4. Magas gyomor-bélrendszeri és szív-érrendszeri kockázat esetén hagyományos NSAID+ASA+PPI adandó. A sima ASA kevésbé kockázatos az alsó gyomorbéltraktusra, mint a retard készítmény. COX-2+ASA+PPI kombináció is adható (különösen alsó gyomor-béltraktus-rizikó esetén).

Figyelembe kell venni, hogy a *Helicobacter pylori* infekció a NSAID-tól függetlenül növeli a fekélykeletkezés és -vérzés rizikóját, ezért eradikálni kell. A dyspepsiás panaszokat PPI-vel kell kezelni, tartós fennállás esetén endoscopia szükséges.

Idült ízületi gyulladásos betegségekben a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazásának célja a fájdalom és duzzanat tüneti csökkentése. A progresszív anatómiai károsodás kivédésére nem alkalmasak.

A gyógyszer kiválasztásának legfőbb szempontjai:

1. a biztonság,

2. a hatásosság,
3. a hatás tartam,
4. a beteg életkora,
5. a beteg választása,
6. a szóba jövő hasonló gyógyszerek és az ára

Az NSAID-et tartósan szedők közt a veseelégtelenség kockázata 1,6-szoros, ibuprofen, piroxicam, fenoprofen és indomethacin esetén a kockázat kétszeres volt. Ibuprofen és indomethacin esetén ez dóziszfüggő volt. A kockázat csökkent vesefunkció esetén és nagyobb felezési idejű készítmények esetén magasabb.

A szívelégtelenség kialakulásának kockázatát a NSAID-et tartós szedése 1,6-szorosára növeli. Elsősorban a hosszabb felezési idejű NSAID (naproxen, piroxicam és tenoxicam) növeli meg a kockázatot, de ha a betegnek már volt szívelégtelensége a kockázat 26-szorosára nő, s magasab a kockázat hypertóniás, diabeteses, csökkent veseműködésű betegeken, különösen a kezelés első hónapjában.

Az NSAID szedés során kialakuló mellékhatások miatti kórházi felvételek gyakorisága idősök között egy év alatt 100 000 lakosú angol háziorvosi csoportpraxisban, ahol 3800 65 éven felüli egyén szedett NSAID-et, a következő volt: felső gastrointestinalis vérzés 18 eset, heveny veseelégtelenség 10 eset, szívelégtelenség 22 eset.

A gyulladásgátlás és a fájdalomcsillapítás leghatékonyabb eszközei a corticosteroidok, amelyek többféle mechanizmussal hatnak. RA-ban tartós alkalmazásuk mellékhatásai és az újabb hatékony bázisterápiás szerek alkalmazása miatt visszaszorult annak ellenére, hogy több vizsgálat igazolta a szteroid kezelteken az ízületi destrukciók kialakulásának lelassulását.

Idült ízületi gyulladásos betegségekben tartós alacsony adagú per os kezelés (5-7,5 mg prednisolon ekvivalens/nap alatt) alkalmazható. Célja a betegség aktivitásának minimalizálása, amíg a DMARD hatása megmutatkozik. Elfogadható célkitűzés a betegség aktivitásának csökkentése egy korlátozott időszakra (fellobbanás vagy speciális élethelyzet időtartamára is). Alkalmazható a nemszteroidok vagy DMARD-próbálkozások mellett is aktív betegség egyensúlyba hozására (pl. elfogadhatatlanul rossz betegségérzet vagy mozgásbeszűkülés esetén). Figyelembe kell venni, hogy az ízületi károsodás fokozódhat a tüneti javulás mellett. A kezdő és a fenntartó dózis megválasztása az egyénre szabottan történjék (általában magas kezdő és 4-6 mg metilprednisolon ekvivalens fenntartó adag). Az aktív synovitis okozta panaszok és tünetek csökkenése és a funkció javulása jelzi. A toxicitás monitorizálása céljából az ismert mellékhatások szerinti fizikális és laboratóriumi vizsgálatokat kell rendszeresen elvégezni. Különös figyelemmel kell követni a szteroid-indukálta osteoporózis alakulását. Intézeti körülmények között 40-250 mg metilprednisolon tartalmú infúzió adható. Az ismételt 1000 mg metilprednisolon tartalmú pulzus infúziók a reumatológiai gyakorlatban csak kivételes esetekben, gondos megfigyelés mellett jöhetnek szóba.

A corticosteroidok lokális alkalmazása indokolt monarthritisen, ahol intra-articularisan adva, s néhány hónapon belül legfeljebb háromszor megismételve a gyulladásos folyamatot hatékonyan gátolják.

A lokális injekciók fő célja sokízületi gyulladásokban a legaktívabb ízület kezelése a betegség korai szakaszában. A betegség zajlása során egy vagy néhány ízület aktív gyulladásának kezelésére a gyulladás miatti mozgáskorlátozottság megszüntetésére alkalmazandók. A lokális kezelés a rendszerbetegségben csak időleges eredményt ad - a betegséget általánosan is

kezelní kell. Nagyobb és tartós hatás elérésére tartós hatású készítményre van szükség. A mennyiség és koncentráció a kezelendő ízület méretéhez illő legyen. A hatásosság a synovitis mérséklődése, a mozgáskorlátozottság javulása útján mérhető le. A tartós hatású készítmény szövődménye a bőrtrófia és porckárosodás lehet.

Az intraartikularisan adható készítmények hazánkban a következők: betamethason (Diprophos), metilprednisolon (Depo-Medrol), triamcinolon (Kenalog) és hidrocortison (Hydrocortison mikrokristály).

Az alábbiakban a szakmai ajánlásokat ismertetjük egyes betegségek, illetve betegségcsoportok alapján.

Infektív kórképek

A kórokozók által kiváltott mozgásszervi kórképekben (M0010-M0130 bakteriális arthritisek, M0160-M0180 gomba és parazita okozta arthritisek, M4620- M4690 az infektív spondylitis, valamint az izmok, ínák és nyáktömlők fertőzőes betegségei. A betegség oki terápia mellett különböző kiegészítő kezelések mellett alkalmazunk gyulladáscsökkentő, illetve fájdalomcsillapító hatású gyógyszereket is. E kórképek kezelésének – a Mycobacterium okozta kórképek kivételével – nemzetközileg is elfogadott terápia ajánlása nincs, ezért a kiegészítő gyógyszeres kezelés a klinikai gyakorlati tapasztalatokon alapul. A fájdalomcsillapításra nem gyógyszeres módszerek, pl. nyugalomba helyezés, az ízületi folyadék leszívása, lokális hideg alkalmazása segítségével is sor kerülhet. Fájdalomcsillapítóként legfeljebb napi 4 gramm paracetamolt tartalmazó analgeticumot (lásd 1. táblázat), ennek hatástalansága esetén tramadolt tartalmazó fájdalomcsillapítót (lásd 2. táblázat) adunk.

A vírus okozta kórképekben (M0140-M0150 vírusarthritisek) a Magyarországon előforduló kórképekben az oki terápia alkalmazására gyakran sor sem kerül, mivel az ízületi gyulladás az esetleges etiológiai diagnózis előtt spontán megszűnik. Ilyen esetekben a fájdalomcsillapítás és gyulladáscsökkentés nem gyógyszeres módszerei mellett tüneti kezelésként gyógyszeres kezelést (acetaminophen, nem szteroid gyulladásgátló – l. alább) is alkalmazunk.

Gyulladásos ízületi és gerincbetegségek

Ide tartozó kórképek a M0200-M0290 reaktív arthritisek, M0500-M0690 rheumatoid arthritis (RA) és rokon betegségek, M0700-M0730 arthritis psoriatica (PsA), M0800-M0980 fiatalkori ízületi gyulladások, M45H0-M4620 spondylitis ankylopoetica). Krónikus lefolyásuk során – változó intenzitással – gyulladásos jelenségekkel és fájdalommal járnak.

Az RA és a fiatalkori ízületi gyulladások kezelésére módszertani ajánlások állnak rendelkezésre. A kezelés alapelve a nem gyógyszeres és gyógyszeres beavatkozások – a beteg állapotának megfelelően hierarchikusan rendezett – komplex alkalmazása. A gyógyszeres kezelésben a betegségmódosító és a biológiai választ módosító készítmények mellett kiegészítő kezelésként NSAID készítményeket alkalmazunk. (lásd 3. táblázat)

Lényegében hasonló a helyzet PsA-ban, noha ezt nemzetközi ajánlás nem fogalmazza meg. A spondylitis ankylopoetica kezelésére nemzetközileg elfogadott ajánlás nincs, és hagyományos betegségmódosító készítménnyel sem rendelkezünk. A tüneti kezelés hatékony eszköze az NSAID-ek alkalmazása. Nem tisztázott, hogy a tartós NSAID kezelés vagy csak az akut periódusokra korlátozódó kezelés eredményessége között van-e különbség.

Autoimmun betegségek

Ide sorolható betegségek (M3000-polyarteritis nodosa, Kawasaki-, Wegener-, Takayasu-kór, polymyalgia rheumatica, vasculitisek, systemás lupus erythematosus, dermatomyositis, polymyositis, progressiv systemás sclerosis, Sjögren-szindróma, Weber-Christian-kór, többszörös kötőszöveti betegség vagy MCTD = multiple connective tissue disease) több szervrendszert érintenek. A terápia célja az autoimmun gyulladás okozta tünetek megszüntetése kis dózissal, illetve nagy adagú vagy pulzus terápiában alkalmazott corticosteroid, citosztatikus és immunszuppressív gyógyszerekkel. Amennyiben a betegség csak az ízületeket érinti, s más szervi manifesztáció nincs és a szerológiai aktivitás csekély, akkor van helye, tüneti kezelésként a NSAID készítményeknek. Az esetleges szervi szövődmények miatt a betegek fokozott ellenőrzést igényelnek.

Degeneratív ízületi és gerincbetegségek

Az ebbe a csoportba sorolt betegségek (M1500-M1990 arthrosis, M4710-M4890, ill. M5000-M5490 spondylosis) okozta fájdalom kezelésére első lépésben a nem gyógyszeres kezelés eszközeit (nyugalomba helyezés, fizioterápiás eljárások, segédeszköz használata, életmód változtatás) alkalmazzuk a terápiás ajánlások szerint.

A gyógyszeres kezelés során a felületes ízületek esetén az elsőként választandó fájdalomcsillapító szer a capsaicin tartalmú lokálisan alkalmazható kenőcs, vagy NSAID tartalmú kenőcsök (lásd 4. táblázat).

A lokális készítmények a bőrön át felszívódnak s nemcsak a bőr alatti kötőszövetben, hanem a térdízületben – a meniscusban és a porcban is – terápiásan hatékony koncentrációt érnek el, ugyanakkor a szérum koncentráció az orális adagolásnál elért szint legfeljebb 5 %-a. Ezáltal a mellékhatások gyakorisága az orális adagolásnál észlelt gyakoriság felére, a súlyos mellékhatásoké egyötödére csökkent. Kísérleti körülmények közt a ketoprofen és a diclofenac tartalmú készítmények felszívódása volt a leghatékonyabb.

A 4 illetve 12 hetes vizsgálatban a diclofenac gél a térdarthrosis okozta nyugalmi és terhelési fájdalmat, ízületi merevséget csökkentésében és a beteg fizikai teljesítőképességének javításában hatékonyabb volt, mint a placebo.

Amennyiben lokális kezeléssel a fájdalmat nem tudjuk csillapítani a következő választandó szer a paracetamol (lásd 1. táblázat). A gyulladásos és nem gyulladásos ízületi fájdalom csillapítására használt paracetamolt a betegek 37%-a találta hatékonynak és megfelelőnek, a másodikként választandó nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel összehasonlítva a betegek 38%-a hasonlónak vagy jobbnak ítélte a paracetamolt.

Lágyrészbetegségek

A lágyrészek megbetegedéseiben (M6000-M6380 izombetegségek, M6500-M6880 ill. M7600- M7790 ínbetegségek, M7000-M7550 a bursák betegségei) a fájdalom csillapítását a nem gyógyszeres eszközökkel kezdjük (nyugalomba helyezés, lokális fizioterápiás beavatkozások). Amennyiben hatástalanok, a betegnek fájdalomcsillapítót (acetaminophen vagy NSAID) adunk. A lágyrész-elváltozások okozta panaszok kezelésében az orálisan alkalmazott NSAID-ek hatékonyságát nem tudták igazolni, viszont a lokálisan alkalmazott NSAID a placebo kezelésnél hatékonyabb.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. Choquette D., McCarthy T., Rodrigues J., Kelly A., Hussein-Bhabba F.: Evaluation of Transdermal Fentanyl (TDF as a treatment option „for pain” in patients with osteoarthritis (OA)- Rheumatology Institute of Montreal J of Pain.5: Suppl.1. 568, 2004,
2. Porter J. : Addiction rare in patients treated with narcotics of NEJM 302: 123, 1988
3. Dertwinkel R, Zenz M, Strumpf M, Donner B: Clinical Status of Opioid Tolerance in Long Term Therapy of Chronic Noncancer Pain In.:Progr Pain Res and Management, 14: 129-141, 1999
4. Katz WA: Use of nonopioid analgesics and adjunctive agents in the management of pain in rheumatic diseases. Curr Opin Rheumatol 14: 63-71, 2002
5. Libretto SE: Use of Transdermal Fentanyl in Patients with Continuous non-malignant pain. Clin Drug Invest 22, 473-483, 2002.
6. Katz W.A.: Pain management in rheumatic disease Curr Opin Rheumatol, 14: 43-44, 2002
7. Roth S.H., Fleishmann R.M., Burch F.X., Dietz F., Bockow B., Rapaport R.J., Rutstein J., Lacouture P.G.:Around-the-Clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain Arch Intern Med: 160:853-860, 2000
8. Brevik H. : Opioids in cancer and chronic non-cancer pain therapy indications and controversies Acta Anaesthesiologica Scand. 45:1059-1066, 2001
9. Grilo R. M., Bertin P., Scotto di Fazano C., Coyral D., Bonnet C., Vergne P. and Trèves R.: Opioid rotation in the treatment of joint pain. A review of 67 cases Joint Bone Spine 69: 495-497, 2002
10. Jage J.: Opioid tolerancie and dependencie- do they matter, Eur J of Pain 10.1016/j.ejpain.2004.11.009
11. Boda A, Géher P: Infekciózus arthritisek in : Reumatológia szerk. Gömör B., Bálint G, Medicina, Budapest, 1989.
12. ACR Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guideline: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 Update Arthritis Rheum 46: 328-346.2002.
13. Vane JR: Inhibition of prostaglandin biosynthesis as a mechanicsm of action of aspirin-like drugs. Nat New Biol 231: 232-235.1971.
14. Fu JY, Masferrer JL, Seibert K et al: The induction and suppression of prostaglandin H2 synthetase (cyclooxygenase) in human monocytes. J Biol Chem, 265: 16737-16740.1990.
15. van Tulder MW et al: Non steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. In: The Cochrane Library, Oxford, 2002, Issue 2
16. Garcia Rodriguez LA et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. Archives of Internal Medicine 158: 33-39. 1998.
17. Singh G, Ramey DR, Morfeld D et al: Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. Arch Intern Med, 156: 1530-1536.1996.

18. Griffin MR, Yared A, Ray WA: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *American Journal of Epidemiology* 151: 488-496. 2000.
19. Heerdink ER et al: NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Int Med* 158: 1108-1112.1998.
20. Blower AL, Brooks A, Fenn CG et al: Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use. *Aliment Pharmacol Ther* 11: 283-291.1997.
21. Buttgereit E et al: A new hypothesis of molecular glucocorticoid actions. Glucocorticoid treatment of rheumatic diseases revisited.*Arthritis Rheum* 41: 761-767.1998.
22. ACR subcommittee on osteoarthritis guidelines: Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 43: 1905-1915. 2000.
23. Tugwell PS et al: Equivalence study of a topical diclofenac solution (Pennsaid) compared with oral diclofenac in the symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. *Journal of Rheumatology* 31: 2002-2012. 2004.
24. Roth SH, Shainhouse JZ: Efficacy and safety of a topical diclofenac solution (Pennsaid) in the treatment of primary osteoarthritis of the knee. *Archives of Internal Medicine* 164: 2017-2023. 2004.
25. Bookman AA et al. Effect of a topical diclofenac solution for relieving symptoms of primary osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. *Canadian Medical Association Journal* 171: 333-338. 2004.
26. Wolfe F, Zhao S, Lane N Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients. *Arthr Rheum* 2000; 43: 378-385.)
27. Labelle H: Lack of scientific evidence for the treatment of lateral epicondylitis of the elbow. *J Bone Joint Surgery* 74: 646-651.1992.
28. Moore RA, Tramer MR, Carroll D et al: Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 316: 333-338.1998.
29. Bolten WW: Problem of the atherothrombotic potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs *Ann Rheum Dis* 65: 7-13 2006.

A szakmai protokoll érvényessége: 2008. december 31.

VII. Melléklet

1. táblázat

Paracetamol tartalmazó készítmények

Gyógyszernév	Paracetamol tartalom
Ben-u-ron szirup	200 mg/5ml
Ben-u-ron 500 mg tabletta	500 mg tabl.
Coldrex citrom ízű por forró italhoz	750 mg/5g
Coldrex feketeribizli ízű por forró italhoz	750 mg/5g
Coldrex maxgrip citrom ízű por forró italhoz	1000 mg/tasak
Coldrex tabletta	500 mg tabl.
Efferalgan paracetamol 500 mg tabletta	500 mg tabl.
Fervex cukormentes granulátum oldathoz	500 mg/tasak
Fervex gyermek granulátum oldathoz	280 mg
Grippostad C kapszula	200 mg kapsz.
Grippostad Hot Drink por oldathoz	600 mg/5g
Mexalen 500 mg tabletta	500 mg tabl.
Mexalen 125 mg végbélkúp csecsemőknek	125 mg kúp
Mexalen 250 mg végbélkúp kisgyermekeknek	250 mg kúp
Mexalen 500 mg végbélkúp iskolás gyermekeknek	500 mg kúp
Mexalen 1000 mg végbélkúp felnőtteknek	1000 mg kúp
Miralgin tabletta	400 mg tabl.
Neo citran por felnőtteknek	500 mg/24g
Neo citran por gyermekeknek	81 mg/11,5g
No-spalgin tabletta	500 mg tabl.
Novopyrin filmtabletta	325 mg filmtabl.
Panadol filmtabletta	500 mg filmtabl.
Panadol Baby szuszpenzió	120 mg/5ml
Panadol Extra filmtabletta	500 mg filmtabl.
Panadol Soluble pezsgőtabletta	500 mg
Panadol rapide filmtabletta	500 mg filmtabl.
Panadol ultra pezsgőtabletta	500 mg pezsgőtabl.
Panadol ultra tabletta	500 mg tabl.
Paracetamol BP 500 mg tabletta	500 mg tabl.
Rhinoval C pezsgőtabletta	300 mg tabl.
Rubophen szirup	2400 mg/100 ml
Rubophen 500 mg tabletta	500 mg tabl.
Saridon tabletta	250 mg tabl.
Scutamil-C tabletta	100 mg tabl.
Solpadeine kapszula	500 mg kapsz.
Solpadeine pezsgőtabletta	500 mg pezsgőtabl.
Talvosilen Forte kapszula	500 mg kapsz.
Vicetamol pezsgőpor	500 mg/tasak

2. táblázat

A. Transzkutén opioidok

Fentoml (Durogesic TTS)

Buprenorphin (Transtec)

B. Tramadol tartalmazó készítmények

Gyógyszernév	Tramadol tartalom
Adamon SR 50 mg retard kapszula	50 mg
Adamon SR 100 mg retard kapszula	100 mg
Adamon SR 150 mg retard kapszula	150 mg
Contramal 100 mg/ml cseppek	10 ml – 1000 mg;
Contramal 100 mg/ml adagolópumpás cseppek	96 ml – 9 600 mg
Contramal 50 mg injekció	50 mg
Contramal 100 mg injekció	100 mg
Contramal 50 mg kapszula	50 mg
Contramal 100 mg végbélkúp	100 mg
Contramal 100 mg retard filmtabletta	100 mg
Contramal 150 mg retard filmtabletta	150 mg
Contramal 200 mg retard filmtabletta	200 mg
Contramal-Grünenthal 100 mg/ml cseppek	10 ml – 1000 mg
Contramal-Grünenthal 50 mg injekció	50 mg
Contramal-Grünenthal 100 mg injekció	100 mg
Contramal-Grünenthal 50 mg kapszula	50 mg
Contramal-Grünenthal 100 mg végbélkúp	100 mg
Tramadol AL cseppek	10 ml –1000 mg; 20 ml – 2000 mg; 50 ml – 5000 mg; 100 ml – 10 000mg
Tramadol AL 100 injekció	100 mg
Tramadol AL 50 kapszula	50 mg
Tramadol-K 100 mg/1 ml cseppek	10 ml – 1000 mg
Tramadol-K 50 mg kapszula	50 mg
Tramadol-K 100 mg végbélkúp	100 mg
Tramadol-K 50 mg/1 ml injekció	50 mg
Tramadol-K 100 mg/2 ml injekció	100 mg
Tramadol-ratiopharm cseppek	10 ml – 1000 mg; 30 ml- 3000 mg
Tramadol-ratiopharm cseppek adagolópumpával	100 ml – 10 000 mg
Tramadol-ratiopharm 50 injekció	50 mg
Tramadol-ratiopharm 100 injekció	100 mg
Tramadol-ratiopharm 50 kapszula	50 mg
Tramadol SL 50 mg/1 ml injekció	50 mg
Tramadol SL 100 mg/2 ml injekció	100 mg
Tramadol SL kapszula	50 mg
Tramadolor 50 mg pezsgőtabletta	50 mg
Tramadolor cseppek	10 ml – 1000 mg
Tramadolor adagolópumpás cseppek 50 ml	50 ml – 5000 mg

Tramadolor adagolópumpás cseppek 100 ml	100 ml – 10 000 mg
Tramadolor 50 mg injekció	50 mg
Tramadolor 100 mg injekció	100 mg
Tramadolor 100 ID retard tabletta	100 mg
Tramadolor 150 ID retard tabletta	150 mg
Tramadolor 200 ID retard tabletta	200 mg
Tramalgic cseppek	10 ml- 1000 mg
Tramalgic injekció	100 mg
Tramalgic kapszula	50 mg

3. táblázat

Magyarországon forgalomban levő nem szteroid gyulladásgátlók az alkalmazás módja szerint

Hatóanyag	Lokális készítmény	Oralis készítmény	Parenteralis készítmény	Rectalis készítmény
acemetacin	-	+	-	-
aceclofenac	-	+	-	-
celecoxib	-	+	-	-
dexketoprofen	-	+	-	-
diclofenac	+	+	+	+
etofenomate	+	+	+	-
flurbiprofen	-	+	-	+
ibuprofen	+	+	-	-
indometacin	+	+	-	+
ketoprofen	+	+	+	-
lornoxican	-	+	-	-
mefenaminsav	-	+	-	-
meloxicam	-	+	+	+
nabumetone	-	+	-	-
naproxen	-	+	-	+
nifluminsav	-	+	-	-
nimesulide	-	+	-	-
phenylbutazon	+	+	+	-
piroxicam	+	+	+	+
tenoxicam	-	+	+	+
tolfenamin	-	+	-	-

4. táblázat:**Lokálisan alkalmazható nem szteroid gyulladáscsökkentő készítmények**

Hatóanyag	Készítmény
diclofenac	Diclac 5% gél 100 gramm
diclofenac	Diclac 5% gél 50 gramm
diclofenac	Diclofenac Pharmavit 1% gél
diclofenac	Diclofenac-Ratiopharm gél
diclofenac	Flameril 1% Emulgel
diclofenac	Flector EP gél
diclofenac	Flector EP tapasz
diclofenac	Veral gél
diclofenac	Voltaren Emulgél
etofenamate	Activon Extra gél
etofenomate	Rheumon Lotio emulzió
etofenomate	Rheumon gél
etofenomate	Traumon spray
ibuprofen	Dolgit krém
ibuprofen	Ibutop gél
ibuprofen+levomenthol	Deep Relief gél
indometacin	Elmetacin oldat
indometacin	Indobene 1% gél
ketoprofen	Fastum gél
ketoprofen	Ketospray 5% spray
ketoprofen	Profenid 2,5% gél
phenylbutazon	Phenylbutazon 5% kenőcs
piroxicam	Hotemin krém
piroxicam	Reumador gél