

Целесообразность рутинного применения и выбор топических НПВП с позиции доказательной медицины

Несмотря на успехи современной медицины, боль и воспаление остаются актуальными проблемами, требующими объединенных усилий патофизиологов и клиницистов. С одной стороны, необходимость купирования боли не вызывает сомнений, так как она является не только мучительным симптомом, снижающим качество жизни пациента, но и значимым патогенетическим фактором, усугубляющим течение заболевания.

С другой стороны, удерживать равновесие в треугольнике «эффективность – безопасность – комплаенс» при назначении противовоспалительных и обезболивающих средств зачастую оказывается весьма непростой задачей. В тех случаях, когда локализация очага позволяет до него «дотянуться», рутинное применение топических нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может существенно помочь в ее решении.

Ключевые вопросы:

1. Так ли это? В каких случаях эффективность топических НПВП считается доказанной?
2. Какова сравнительная эффективность различных препаратов и чем обусловлены существующие различия?
3. НПВП системного и местного действия – какие из препаратов обладают лучшим профилем безопасности?
4. Существуют ли достоверные клинические преимущества приема топических НПВП?

Вопрос о доказанной эффективности топических НПВП актуален в связи с возможностью эффекта плацебо. Частота его встречаемости в исследованиях, посвященных оценке эффективности анальгетических средств, достигает 35-40%. Одним из наглядных примеров значимости его влияния может служить результат недавнего крупного многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования (С.М. Williams, С.Г. Maher, J. Latime et al., 2014), результаты которого были опубликованы в журнале The Lancet.

Предметом исследования была оценка эффективности применения различных доз парацетамола внутрь при острой боли в спине (acute low-back pain). 1648 пациентов были случайным образом распределены на 3 группы. Пациенты 1-й группы принимали парацетамол в дозе 4000 мг/сут в постоянном режиме, 2-й группы – в дозе до 4000 мг/сут по требованию. Участники 3-й группы принимали плацебо в постоянном режиме. Результативность лечения в группах оценивалась ежедневно в течение 7 дней. Критерием эффективности было время, необходимое для восстановления нормального самочувствия при боли в спине.

В испытании были получены весьма неожиданные результаты. Регулярное применение парацетамола, как и его использование по требованию, не влияло на сроки восстановления при боли в спине сравнительно с плацебо, т. е. по анальгетической эффективности парацетамол в дозе до 4000 мг/сут не отличался от приема плацебо. Как можно прокомментировать результаты данного исследования?

Существует несколько предположений.

1. Парацетамол действительно может быть неэффективен при боли в спине.
2. Еще одним объяснением полученных результатов может быть эффект плацебо, когда субъективное восприятие

боли пациентом ликвидирует различия между лекарственным средством и пустышкой.

Вместе с тем практикующий врач должен обладать достоверными знаниями относительно эффективности используемых препаратов. С этой точки зрения степень доказательности увеличивается пропорционально масштабу и количеству проведенных клинических исследований и метаанализов.

Изучению эффективности топических НПВП посвящено очень большое количество работ. Поэтому остановимся лишь на результатах нескольких систематических обзоров и метаанализов, обобщивших доказательную базу по данному вопросу.

Наиболее масштабным является систематический обзор (R.A. Moore, M.R. Tramer, D. Carroll et al., 1998), включивший 86 рандомизированных контролируемых исследований с участием

10 160 пациентов. На основании полученных данных был сделан вывод, что топические НПВП действительно эффективны в лечении острой и хронической боли. Как локальные, так и системные побочные эффекты на фоне их приема возникали крайне редко (частота сопоставима с таковой на фоне плацебо). В другом метаанализе, выполненном в 2012 г. Кокрановским сотрудничеством (S. Derry, R.A. Moore, R. Rabbie, 2012) и включившем 34 исследования с участием 7688 пациентов, также подтверждается, что топические НПВП, используемые для лечения острых заболеваний опорно-двигательного аппарата, могут обеспечить хороший уровень купирования боли, сопоставимый с применением системных НПВП, но с минимальным риском возможных гастроинтестинальных побочных эффектов.

Согласно современным рекомендациям Европейской антиревматической

лиги (EULAR) и Международного общества по изучению остеоартроза (OARSI), топические НПВП предпочтительнее пероральных НПВП для пациентов с легким и среднетяжелым течением остеоартроза с вовлечением небольшого количества суставов и/или для лиц с гиперчувствительностью к пероральным НПВП в анамнезе.

Очевидно, что в случае острой и хронической боли в суставах при остеоартрозе, вертеброгенном болевом синдроме, тендините, бурсите, травмах опорно-двигательного аппарата (ушибах, вывихах, растяжениях мышц и сухожилий и др.) эффективность топических НПВП можно считать доказанной. Рутинное применение данной группы препаратов позволяет эффективно устранять локальный болевой и воспалительный синдромы, а в комбинации с НПВП системного действия – значительно повысить эффективность лечения без ухудшения показателей безопасности.

Какова же сравнительная эффективность различных топических НПВП? Данный вопрос изучался в двух метаанализах, результаты которых представлены на рисунке 1. В качестве показателя для оценки противоболевой эффективности был выбран индекс NNT (number needed to treat), введенный в научно-исследовательскую практику ввиду его интегральности и удобства применения (E. Zapletal, D. LeMaitre, J. Menard, P. Degoulet, 1996). **Поскольку NNT – это обратная величина, то чем она меньше, тем эффективность выше.**

Как показывают данные масштабных метаанализов, наиболее высокую анальгезирующую эффективность демонстрирует кетопрофен (NNT=2,6). Этот показатель превышает аналогичный для:

- ибупрофена – на 58%;
- пироксикама – на 80% (NNT=4,7);
- диклофенака – на 92% (почти в 2 раза; NNT=5,0).

Кетопрофен – широко используемый в клинической практике НПВП, продемонстрировавший высокую эффективность и хорошую переносимость в лечении острой и хронической боли как ревматического, так и травматического происхождения, а также в купировании послеоперационного болевого синдрома. Как и у других НПВП, механизм действия кетопрофена основан на подавлении метаболизма арахидоновой кислоты. Кетопрофен – один из наиболее мощных ингибиторов циклооксигеназы – ЦОГ (А. Carabaza et al., 1996). Подавление ЦОГ и, соответственно, синтеза простагландинов обеспечивает реализацию противовоспалительного и обезболивающего эффектов. Кроме того, кетопрофен – мощный ингибитор брадикинина (медиатора боли и воспаления). Препарат стабилизирует мембраны лизосом и тем самым предупреждает их осмотическое повреждение, что препятствует высвобождению лизосомальных ферментов.

Есть доказательства того, что преимущества кетопрофена обусловлены не только интенсивностью действия активной молекулы, но и лучшей способностью данного НПВП к проникновению в ткани суставов и околосуставных структур, т. е. в зону патологического процесса.

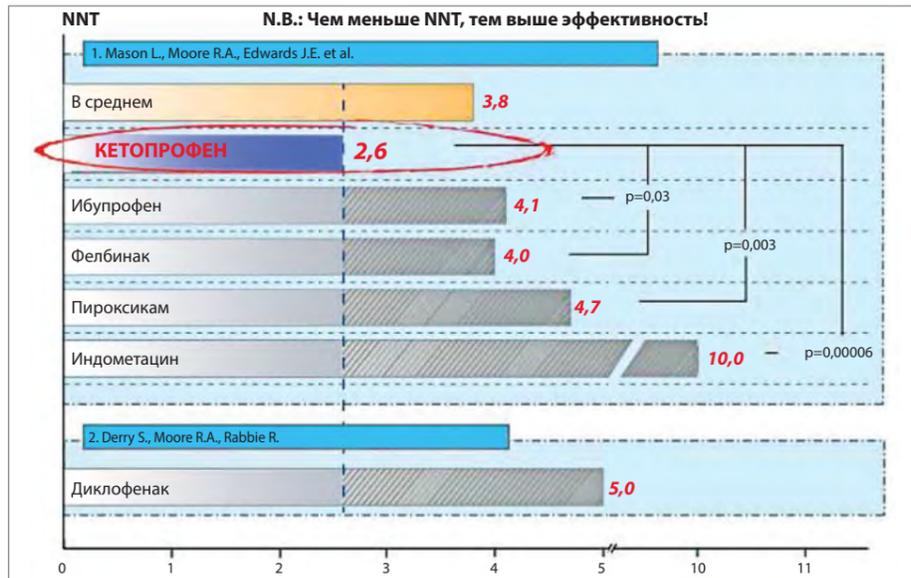


Рис. 1. Сравнительная эффективность топических НПВП



Рис. 2. Скорость и степень эффективности проникновения через кожный покров для различных топических НПВП

Так, в дослідженні С.М. Vincent і соавт. (1999) було проведено порівняння декількох топических НПВП по швидкості дифузії через кожний порок на моделі (рис. 2).

Як видно з рисунка 2, 2% дифузія активного речовини досягається для кетопрофену через 4 ч після нанесення на шкіру, для піроксикаму – через 11 ч, а для диклофенаку – через 23 ч. Соотвєтственно, швидкість проникнення кетопрофену майже в 6 раз вище, ніж у диклофенаку в формі гелю. (В дослідженні використовувався кетопрофен виробництва компанії «Берлін-Хемі» – Фастум® гелю.)

Дане дослідження показало, що при використанні диклофенаку в формі пластирю показателю проникності через шкіру гірше, ніж в разі використання препарату в формі гелю.

Общий процент дифузії активного речовини через шкіру також був максимальним на фоні використання кетопрофену (Фастум® гелю). Через 24 ч після нанесення на шкіру даний показателю становив 8% (тогда як для піроксикаму і диклофенаку – около 6% і 2% відповідно).

В дослідженні, виконаному японськими ученими Т. Komatsu і Т. Sakurada (2012), отримані порівнянні дані. При вивченні трансдермального проникнення діючих речовин різних топических НПВП (гелю і пластирю) найкращі показателю продемонстрував кетопрофен.

Результати даного дослідження свідчать про те, що препарати кетопрофену є найбільш перспективними в порівнянні з чотирма пластирними і п'ятьма гелевими формами, які вивчалися в експерименті: кетопрофен

характеризувався більш високим трансдермальним проникненням і максимальною протизапальною і протизапальною активністю, пов'язаною з найкращим проникненням через шкіру.

От дифузії топического препарату через шкіру може залежати і його концентрація в плазмі крові, що, в свою чергу, впливає на ймовірність виникнення системних побічних ефектів. З урахуванням хорошого проникнення кетопрофену клініцистам важливо розуміти, як препарат розподіляється між тканинами і системним кровообігом. Фармакокінетичне дослідження R. Ballerini і соавт. (1986) продемонструвало, що кетопрофен (Фастум® гелю) накопичується в тканинах суглобів, де його концентрація до 258 раз перевищує плазміну (рис. 3).

Препарат наносили на шкіру в області колінного суглоба 1 раз в добу в течение 3 днів пацієнтам, яким було заплановано проведення хірургічного втручання. Концентрацію препарату в тканинах суглоба визначали інтраопераційно з допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Концентрацію кетопрофену в плазмі крові визначали в динаміці. Через 2 ч після нанесення на шкіру вона становила всього 0,0182 мкг/мл і, що незначливо, залишалася постійною в течение 12 ч, в той час як препарат продовжував накопичуватися в тканинах суглоба. Таким чином, системна безпека кетопрофену пояснюється його високою тропністю до тканин суглоба. Це обумовлює його вибіркове накопичення в суглобах і дуже низьку концентрацію в плазмі крові при місному використанні.

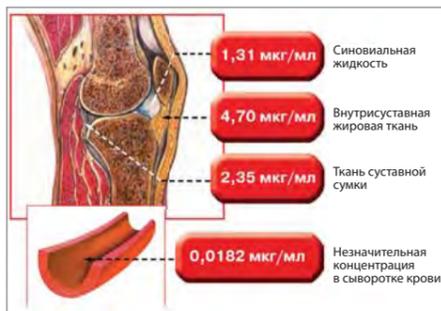


Рис. 3. Концентрація кетопрофену в тканинах і рідинах при використанні топическої форми препарату

Тропність кетопрофену до суглобів підтверджується також в дослідженні J. Parier (1994). При внутримышечном введенні концентрація кетопрофену в синовіальній рідині порівнянна з такою при місному використанні.

Поскольку даний НПВП має властивість накопичуватися в суглобах, важливо розуміти ступінь його безпеки для суглобового хряща. Воспалення і дегенеративні процеси при остеоартрозі провокують руйнування суглобового хряща, тому використання НПВП, які мають вищу хондротоксичність (ібупрофену і індометасину), не рекомендується.

Безпека кетопрофену в відношенні хрящової тканини детально вивчалася нідерландськими авторами (B. Wilbrink, M.J. van der Veen, J. Huber et al., 1991). Було встановлено, що навіть в разі змін суглобового хряща, типових для остеоартрозу, кетопрофен не впливає на синтез і структуру суглобової матрикси (протеогліканів), а в молодому хрящі навіть здатний підвищувати синтез протеогліканів. На основі цього

зроблено висновок, що кетопрофен як мінімум хондронейтральний.

Для виключення можливої фотосенсибілізації при використанні кетопрофену і в течение двох наступних тижнів після його використання пацієнту слід уникати впливу ультрафіолетового випромінювання (прямого інсоляції і відвідування солярія) на оброблені ділянки шкіри.

З урахуванням наведених вище даних доказательної медицини, включивши результати метааналізів і численних клінічних досліджень, кетопрофен можна вважати препаратом вибору для ефективного і безпечної лікування запального і болювого синдромів. Оскільки доступні результати дослідження, які оцінювали ступінь трансдермального проникнення і фармакокінетичні властивості кетопрофену, проводилися з використанням препарату Фастум® гелю, перевагу цілком доцільно віддавати саме цьому лікарському засобу.

Не тільки властивості діючої речовини, але і склад і характеристики гелю-носія значно впливають на фармакокінетику, фармакокінетику, ефективність і безпеку препарату. В частині, завдяки оригінальній структурі Фастум® гелю створюється депо препарату на шкірі, що забезпечує стабільну дифузю діючої речовини. Фастум® гелю може застосовуватися 1-2 рази в добу, що дуже зручно в разі амбулаторного лікування або призначення препарату працюючим пацієнтам.

Підготувала **Наталья Мищенко**



Передплата на 2015 рік!

Здоров'я України

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,
тел./факс: +380 (44) 521-86-98
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26007052613634 у ФКВ «Приватбанк»
Розрахунковий центр
м. Києва, МФО 320649
Свідоцтво платника єдиного податку (за ставкою 7%)
Серія А № 612706

Рахунок № 8 П-14/15
від «__» _____ 2015 р.

№ з/п	Назва видання	Кількість комплектів	Ціна без ПДВ (грн.)		Сума до сплати без ПДВ
			І півріччя 2015 року (січень – червень)	2015 рік (січень – грудень)	
1	«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»	1	300,00 (12 номерів)	600,00 (24 номери)	
2	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
3	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
4	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»	1	150,00 (3 номери)	300,00 (6 номерів)	
5	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
6	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»	1	100,00 (2 номери)	250,00 (5 номерів)	
7	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
8	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
9	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
10	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
11	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Клінічна фармація»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
12	Журнал «Серцева недостатність»	1	–	150,00 (3 номери)	
13	Журнал «Природна медицина® / Medical Nature»	1	–	150,00 (3 номери)	
14	Журнал «Природна медицина. Фітотека»	1	–	90,00 (3 номери)	
Разом без ПДВ:					
ПДВ:				0,00	
Усього з ПДВ:					

(Пільга згідно з пп. 5.1.2 Закону України «Про податок на додану вартість») Усього на суму: _____ грн. _____ коп. Без ПДВ

Генеральний директор *Т.В. Черкасова*
Головний бухгалтер *Т.Є. Пашенко*
ПРИМІТКА. Передплатник заповнює рахунок до сплати згідно з обраними виданнями та передплатним періодом.

Своєчасна доставка видань здійснюється за умови отримання редакцією заповненої картки-доручення.

Заповніть картку-доручення та надішліть її на адресу редакції у зручний для Вас спосіб:

- факсом – +380 (44) 521-86-98;
- поштою – ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035;
- електронною поштою – podpiska@health-ua.com

КАРТКА-ДУРУЧЕННЯ

Назва організації	Місяць передплати											
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
П.І.Б. та посада передплатника												
Поштова адреса												
Тел. (_____) _____ код міста _____ Факс _____ E-mail _____												
Зазначте період передплати на 2015 рік та кількість примірників на місяць												
Видання												
«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Клінічна фармація»												
Журнал «Серцева недостатність»												
Журнал «Природна медицина® / Medical Nature»												
Журнал «Природна медицина. Фітотека»												