

Топические нестероидные противовоспалительные препараты в терапии острой мышечно-скелетной боли у взрослых

Острая мышечно-скелетная боль (МСБ) – ведущий симптом при травматических повреждениях опорно-двигательного аппарата, не сопровождающихся нарушением целостности кожных покровов. Несмотря на то что в большинстве случаев такие травмы проходят самостоятельно в течение нескольких недель, болезненность и ограничение подвижности во время этого периода существенно ухудшают качество жизни и трудоспособность пациентов. Для лечения острой МСБ в современной ортопедической практике все чаще используются топические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые обеспечивают адекватную анальгезию без развития побочных эффектов, свойственных системным НПВП.

Актуальность топической анальгезии при травмах

Совсем еще недавно широкое использование в ортопедической практике топических НПВП для адекватного обезболивания при травмах опорно-двигательного аппарата было предметом дискуссии. Например, в США до 2010-х годов данную группу препаратов с этой целью практически не применяли. В странах Западной Европы анальгетический эффект топических НПВП рассматривали как сравнимый с таковым у плацебо, а любой клинически очевидный результат приписывался процессу растирания травмированного участка. И это несмотря на полученные ранее веские доказательства результативности топических НПВП при острой и хронической МСБ (Mason L. et al., 2004; Moore R.A. et al., 1998). При этом в США топические НПВП разрешены Управлением по контролю качества пищевых препаратов и лекарственных средств – FDA (Food and Drug Administration) с 2007 г., а в Англии данная группа препаратов была включена Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи – NICE (National Institute for Health and Care Excellence) в первую линию терапии остеоартрита в 2008 г. Более ранние систематические обзоры по топическим анальгетикам также охватывали фундаментальные исследования, объясняющие биологические эффекты этих препаратов в дополнение к клиническим испытаниям (Moore R.A. et al., 2008).

Топические НПВП при острой травматической боли

Считается, что острая МСБ длится менее 3 мес и обычно вызвана травмой, включая сдавливание, растяжения, ушибы, а также мышечной болезненностью и судорогами.

Для лечения легкой и умеренной боли клиницисты применяют НПВП, являющиеся наиболее часто назначаемыми анальгетиками. Их результативность в лечении острой боли подтверждена обширной доказательной базой (Moore R.A. et al., 2003).

Известно, что НПВП, принимаемые перорально или парентерально, воздействуют на все органы и системы и для достижения эффективных локальных концентраций препарата при болях необходимы относительно высокие его дозы. Это, в свою очередь, может приводить к развитию нежелательных эффектов и осложнений (в частности, диспепсии и желудочно-кишечных кровотечений).

Топические НПВП лишены указанных недостатков; к тому же у этих препаратов существует целый ряд лекарственных форм (кремы, пены, гели, лосьоны, мази, пластыри и т.п.), что еще больше повышает compliance пациентов. Кроме того, состав и форму топического препарата можно изменять в соответствии с требованием к скорости его абсорбции через кожу. Так, при необходимости постоянного медленного поступления НПВП в очаг воспаления или боли и поддержания его низких концентраций назначают пластыри с модифицированным высвобождением действующего вещества, а для создания высокой локальной концентрации – гелевые формы препаратов. Поэтому фармакокинетические свойства различных форм топических НПВП позволяют широко применять их при различных травмах и воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, которые не сопровождаются нарушением целостности кожи.

В обзоре M.L. McPherson и N.M. Cimino (2013) была показана польза топических НПВП как с точки зрения терапевтической эффективности, так и в плане уменьшения неблагоприятного системного воздействия,

вот почему их все чаще включают в современные международные клинические рекомендации.

Механизмы терапевтического воздействия топических НПВП

Установлено, что НПВП обратимо ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ) (простагландиновая эндопероксид-синтаза), которая опосредует синтез простагландинов и тромбоксана A₂ (FitzGerald G.A. et al., 2001). Терапевтическая эффективность различных молекул топических НПВП зависит от их физико-химических свойств, размера активной молекулы, а также состава лекарственной формы и концентрации в ней действующего вещества. Все эти характеристики влияют на фармакодинамические свойства препарата (Galer B.S., 2008). Для оптимизации абсорбции также необходим баланс между липофильностью и гидрофильностью того или иного препарата, поэтому для повышения проницаемости было предложено использовать в составе топических НПВП сложные эфиры. Было выявлено, что для лучшей абсорбции через все слои кожи к очагу боли и воспаления препарат должен обладать дифильными свойствами (Singh P., Roberts M.S., 1994), а его оптимальная атомная единица массы – составлять не более 500 Да (Brown M.B. et al., 2006). Например, размеры молекулы диклофенака составляют 294 Да, кетопрофена – 253 Да (Kokki H. et al., 2008). Сравнительные исследования, проведенные с искусственными мембранами и человеческим эпидермисом, продемонстрировали, что гели или спреи более эффективны, чем кремы.

Топические НПВП проявляют свое действие главным образом путем локального уменьшения болевого синдрома. Это достигается созданием высокой концентрации действующего вещества (в очаге боли и/или воспаления), достаточного для ингибирования ЦОГ и, соответственно, синтеза простагландинов, что само по себе уменьшает локальное воспаление и снимает боль (Nagoutiunian S. et al., 2010; Moore R.A. et al., 2008). При этом плазменные концентрации после местного применения НПВП существенно меньше (в среднем 5%) таковых при системном введении препаратов данной группы. В свое время было установлено, что минимизация плазменных концентраций топических НПВП позволяет ограничить развитие неблагоприятных системных событий, особенно у пациентов с факторами риска (Evans J.M. et al., 1995; Zimmerman J. et al., 1995).

Эффективность и безопасность топических НПВП

В 2004 г. L. Mason и соавт. опубликовали результаты метаанализа электронных баз данных

рандомизированных двойных слепых исследований, в которых топические НПВП сравнивались с плацебо или другими способами анальгезии у взрослых пациентов с острой болью в результате спортивных травм. Особенностью метаанализа стало изучение и сравнение документальных данных относительно эффективности и безопасности топических НПВП, представленных их производителями.

Критериями эффективности сравниваемых препаратов были уменьшение боли на 50% в течение одной недели лечения, а также отсутствие побочных эффектов и необходимости прекращения терапии.

По результатам метаанализа 26 рандомизированных двойных слепых исследований (n=2853) в 19 из них было продемонстрировано, что топические НПВП значительно более эффективны по сравнению с плацебо. Относительное преимущество составило 1,6 (95% ДИ 1,4-1,7), эквивалентный 50% уменьшению боли в течение 7 дней индекс NNT – 3,8 (95% ДИ 3,4-4,4). При косвенных сравнениях отдельных топических НПВП было установлено, что кетопрофен проявил преимущества по сравнению с другими препаратами (самый низкий индекс NNT – 2,6 при медиане 3,8 для всех сравниваемых топических НПВП), тогда как эффективность индометацина почти не отличалась от плацебо. У всех сравниваемых препаратов редкие побочные эффекты в виде местных проявлений (кожные реакции) были сопоставимы с плацебо и не требовали отмены лечения.

Высокая эффективность топического кетопрофена позже была подтверждена результатами других метаанализов.

В 2010 г. T. Masssey и соавт. представили результаты систематического обзора, в который были включены 47 исследований (n=3445). В большинстве исследований топические НПВП в форме геля, крема или спрея сравнивались с аналогичными формами плацебо. Для сравниваемых препаратов индекс NNT, эквивалентный 50% облегчению боли в течение 6-14 дней лечения, составил: 3,9 (73%) для кетопрофена; 4,6 (55%) для ибупрофена; 3,7 (52%) для диклофенака; 4,4 (70%) для пироксикама. Из побочных эффектов отмечались только слабые и кратковременные местные кожные реакции, сопоставимые с плацебо и не требовавшие отмены лечения.

Результаты Кокрановского обзора, опубликованные в 2017 г. S. Derry и соавт., включили 61 исследование. 5311 участвующих в этих исследованиях пациентов получали топические НПВП в различных лекарственных формах (гель, мазь, пластырь), 3479 – местные плацебо (в аналогичных формах) и 220 – пероральные НПВП. Участников обновленного систематического обзора оказалось на 63% больше, чем в предыдущей версии за 2010 год (47 исследований). Кроме этого в ходе анализа был выявлен большой объем ранее неопубликованных данных, полученных в процессе исследований эффективности (n=5900) и неблагоприятных явлений (n=5300) применения топических НПВП.

По результатам обновленного обзора одними из наиболее эффективных и безопасных препаратов были признаны кетопрофен, диклофенак, ибупрофен для местного применения в виде геля (табл.).

Таблица. Клиническая эффективность топических НПВП (адаптированные данные S. Derry et al., 2017)

Препарат	Исследования/участники (n)	НПВП, %	Плацебо, %	Относит. польза (95% ДИ)	Индекс NNT (95% ДИ)
Кетопрофен-гель	5/348	72	33	2,2 (1,7-2,8)	2,5 (2,0-3,4)
Кетопрофен-пластырь	2/335	73	60	1,2 (1,04-1,4)	8,2 (4,5-47)
Диклофенак-гель	1/232	94	82	1,2 (1,1-3,3)	8,0 (4,2-24)
Диклофенак-пластырь	3/474	88	57	1,6 (1,4-1,8)	3,2 (2,6-4,2)
Ибупрофен-крем	3/195	71	56	1,3 (1,03-1,6)	6,4 (3,4-41)
Ибупрофен-гель	2/241	42	16	2,7 (1,7-4,2)	3,9 (2,7-6,7)

Примечания: индекс NNT (number needed to treat) – число больных, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход, в сравнении с контрольной группой; ДИ – доверительный интервал.

Кетопрофен и диклофенак были сопоставимы по своей результативности и по эффективности превосходили ибупрофен. Все три препарата продемонстрировали значительно более высокие показатели клинической эффективности (больше участников исследований с 50% облегчением боли) по сравнению с плацебо и другими топическими НПВП (данные умеренного и высокого качества доказательств). Во всех исследованиях среднее значение индекса NNT было ниже 4, что указывает на высокую эффективность препаратов.

Также было установлено, что гелевые формы препаратов статистически более эффективны, чем пластыри: р-значение для кетопрофена равно 0,00014, для диклофенака — 0,00001.

Что касается безопасности, то лечение топическими НПВП (кетопрофен, диклофенак, ибупрофен) не было связано с увеличением частоты местных нежелательных явлений (кожных реакций) или необходимости прекращения лечения по сравнению с плацебо. Также не отмечалось развития системных нарушений (доказательства высокого качества).

В феврале 2017 г. S. Derry и соавт. представили результаты более масштабного систематического обзора, включившего 13 предыдущих метаанализов (206 исследований с участием почти 30 700 пациентов), в которых оценивались результативность и безопасность топических НПВП для лечения острой и хронической МСБ у взрослых. В этом метаанализе также была подтверждена высокая клиническая эффективность и безопасность кетопрофена в сравнении с плацебо и косвенном сравнении с другими топическими НПВП.

Ключевым вопросом клинической успешности и безопасности той или иной лекарственной формы топического НПВП является наименьшая доза активного вещества, способного вызвать обезболивающее действие (Moore R.A. et al., 2008). Наименьшая концентрация (0,025 г/г) активного вещества содержится в 2,5% геле кетопрофена.

Учитывая вышеприведенные результаты систематического анализа, несомненный интерес для клиницистов могут представлять данные двух новых исследований М. Serinken и соавт. (2016), осуществленных на базе отделений неотложной помощи (ОНП). Важным аргументом для проведения этих исследований стало

отсутствие данных о применении топических НПВП при оказании неотложной помощи взрослым пациентам с острыми МСБ.

В первом исследовании изучалась эффективность местного применения кетопрофена в ОНП у 140 пациентов, поступивших с острой механической болью в спине (79 мужчин и 61 женщина, средний возраст составил 35 ± 12 лет). Всем участникам вводили 2,0 г декскетопрофена внутривенно, а в качестве дополнительного лечения местно — 2,5% гель кетопрофена (основная группа) или плацебо (контрольная группа). Выраженность болевого синдрома оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) через 15 и 30 мин после применения местного лечения. Дополнительно регистрировались побочные явления и необходимость интенсификации терапии острой боли в спине при отсутствии клинического эффекта.

По результатам исследования среднее значение уменьшения боли по ВАШ в течение 30 мин составило 52 ± 18 в группе кетопрофена и 37 ± 17 в группе плацебо, динамическая оценка интенсивности боли в основной группе была в среднем 16 мм (значения от 10 до 21 мм, 95% ДИ). При этом в группе плацебо 10 (14%) пациентам потребовалась интенсификация медикаментозной терапии острой боли в спине, в то время как в группе кетопрофена таких пациентов было всего 2 (3%). На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу, что в ОНП местное применение 2,5% геля кетопрофена в качестве дополнительной терапии в течение 30 мин улучшает самочувствие у пациентов с острой механической болью в спине по сравнению с плацебо.

Во втором исследовании изучалось местное использование кетопрофена у пациентов, поступивших в ОНП с растяжением связок голеностопного сустава.

100 пациентов были рандомизированы по группам: основная группа получала местно 2,5% гель кетопрофена, контрольная — плацебо. Площадь нанесения препаратов составила 5 см. Уменьшение боли оценивали по ВАШ через 15 и 30 мин.

Среднее значение уменьшения интенсивности боли через 15 мин в группах кетопрофена и плацебо составило 27 (19,8–33,4) и 9 (7,6–17) соответственно.

В течение 30 мин медиана уменьшения боли в каждой группе составила 42 (36–50,8) и 20 (17–24,4) соответственно. Таким образом, снижение боли через 15 и 30 мин было клинически более значимым в группе кетопрофена: средняя разница составила 16 (9–22) и 21 (15–27) соответственно. Гель кетопрофена значительно превосходил по эффективности плацебо в отношении снижения острой МСБ у пациентов с растяжением голеностопного сустава. В обеих группах не отмечалось развития нежелательных явлений.

В Украине широко используется 2,5% гель кетопрофена, представленный препаратом Фастум® гель («А. Менарини», Италия). Преимущества препарата обусловлены особенностями физико-химических свойств активной молекулы кетопрофена. Дифильность и малые размеры молекул кетопрофена способствуют легкому проникновению их через верхние слои кожи и созданию терапевтических локальных концентраций в очаге боли и воспаления. Минимальное содержание действующего вещества (0,025 г/г) в препарате позволяет обеспечить высокую безопасность без потери эффективности. Комплексные преимущества препарата Фастум® гель обеспечены следующими его фармакодинамическими свойствами:

- быстрое проникновение через кожный барьер в очаг боли и воспаления;
- длительное нахождение в тканях сустава;
- низкий уровень системной абсорбции (при нанесении от 50 до 150 мг препарата плазменная концентрация кетопрофена через 5–8 ч составляет всего лишь 0,08–0,15 мкг/мл);
- быстрая элиминация из организма, что снижает риск кумуляции кетопрофена даже у пациентов с нарушением функции печени и почек.

Все это обеспечивает выраженный анальгетический, противовоспалительный эффекты и безопасность препарата Фастум® гель, а его благоприятные фармакоэкономические аспекты дополнительно повышают приверженность пациентов к лечению.

Подготовила **Наталья Позднякова**



И.М. Трахтенберг, академик НАМН Украины, д.мед.н., профессор; Р.В. Савина, д.мед.н., г. Киев

История развития гигиены в Украине: роль и традиции украинских медиков

Продолжение. Начало на стр. 28.

Через два года на III Всесоюзном водопроводном съезде (1929) многие доложенные работы имели большое значение не только в практическом, но и в теоретическом отношении. Из них заслуживают внимания доклады Л.М. Горовиц-Власовой, С.А. Браиловского, С.В. Моисеева, С.С. Познанского и др. [64].

В Украине практическими санитарными врачами предметно изучались сточные воды. Одной из первых в этом плане была работа Л.И. Рубенчика, посвященная микробиологическому исследованию вод, орошавших одесские поля, и городских сточных вод, которое проводилось в 1920–1922 гг. [65]. А.М. Издебский, впоследствии научный сотрудник в области коммунальной гигиены, изучал сточные воды сахарных заводов в Шевченковском округе республики (1928), А.Н. Ноневич и О.М. Черевко давали оценку сточным водам сахарных и спирто-водочных заводов на Сумщине (1929) [66].

Ценным вкладом в развитие гигиены явились работы профессора С.С. Аглицкого. Не будучи санитарным врачом, он в 1923 г. был избран по конкурсу в Одесский медицинский институт на должность доцента кафедры общей гигиены для чтения самостоятельного курса лекций по коммунальной гигиене. В 1923 г. С.С. Аглицкий опубликовал монографию «Современные способы очистки сточных вод». Это была одна из первых в Советском Союзе капитальных работ, посвященных вопросам очистки сточных вод. В ней изложены теоретические основы всех методов очистки сточных вод и приводится описание новейших для того времени очистных сооружений [70].

Попытки борьбы с загрязнением воздуха городов промышленными выбросами имели место еще в 1913 г., когда главным врачом инспектором министерства внутренних дел был представлен в Государственную думу законопроект «О санитарной охране воздуха, почвы и воды». Начало планомерной работы в данном разделе

было положено только в конце 1920-х годов. Именно в этот период, когда наблюдался бурный рост промышленности, сама жизнь выдвинула проблему санитарной охраны атмосферного воздуха на первый план.

Первые труды по исследованию воздуха были опубликованы в 1927 г. в Днепропетровском медицинском журнале. Это работы Л.М. Горовиц-Власовой «Исследование снега как показателя степени загрязнения воздуха», Д.С. Гольберга и Р.М. Богусловской «Санитарное исследование воздуха в лабораториях г. Екатеринослава» [71]. Что касается изучения загрязнения атмосферного воздуха промышленными выбросами, то приоритет в этом вопросе принадлежит В.А. Углову — ученику Г.В. Хлопина, который в 1927 г. возглавил кафедру гигиены Харьковского медицинского института. Именно им впервые в Украине была начата работа по изучению загрязнения воздуха [72].

Все это, разумеется, не было чисто научной работой, скорее это были первые научно-практические шаги санитарной организации, направленные на оздоровление населенных мест. Но вместе с тем они были той базой, на которой впоследствии и была развернута научно-исследовательская работа.

К началу 1930-х годов санитарная организация Украины располагала достаточно густой сетью научно-исследовательских институтов: бактериологических — 5; протозойных — 1, гигиены труда — 4, питания — 3. Харьковский бактериологический институт, созданный в 1926 г. по инициативе Наркомздрава УССР, принято считать первой научной ячейкой в области коммунальной гигиены в Украине. В 1931 г. на базе санитарно-гигиенического отдела Украинского института здравоохранения был организован Украинский институт коммунальной гигиены.

В июне 1931 г. на базе межрайонной санитарно-эпидемиологической станции был создан Луганский институт коммунальной гигиены и Институт сельской гигиены в Виннице. Однако из-за отсутствия научных

кадров, как пишет Г.Н. Суетин [73], научная работа была развернута слабо и институты просуществовали недолго, хотя ряд работ, выполненных в Луганском институте коммунальной гигиены при участии И.М. Забиякина, одного из крупных санитарных врачей Донбасса, имел определенный научный интерес. Сам факт организации этих институтов свидетельствовал о важном значении гигиенических вопросов для страны.

Таким образом, еще задолго до создания научно-исследовательских институтов гигиены в Украине санитарная организация республики достигла определенных успехов в решении различных вопросов охраны окружающей среды, очистки и благоустройства городов и поселков. В этом несомненная заслуга лично Александра Никитича Марзеева, а также рядовых санитарных работников, многие из которых впоследствии стали крупными учеными в области гигиенической науки.

Организация впервые в Украине санитарно-эпидемиологических станций позволила в какой-то мере решать вопросы текущего и предупредительного санитарного надзора в области гигиены населенных мест. Вместе с тем тактические и стратегические проблемы гигиены, создание санитарного законодательства, оказание научно-практических консультаций — все это решалось в недостаточной степени, что приносило заметный ущерб санитарным условиям жизни и здоровью населения Украины.

Таким образом, в становлении и развитии гигиенической науки и санитарной практики участвовали величайшие умы различных эпох и народов, представители различных научных направлений — и не только медицинских. Гигиена как самостоятельная отрасль научных знаний прошла сложный путь формирования. Впервые возникнув как общая гигиена, в дальнейшем, по мере расширения изучаемых проблем и объектов внешней среды, стали самостоятельно развиваться такие дисциплины, как коммунальная гигиена, гигиена труда, гигиена питания, гигиена детей и подростков, военная гигиена, радиационная гигиена и др. Сегодня гигиена представляет собой широко дифференцированную науку со своей стратегией и методологией, способную защитить организм человека от вредного воздействия факторов окружающей среды, тем более предотвратить болезни и эпидемии. Так почему не воспользоваться этим опытом?!

Список литературы находится в редакции.



**Лікування БОЛЮ
в м'язах та суглобах¹**

Фастум® гель

Кетопрофен гель 2,5%

**Топікальний КЕТОПРОФЕН значно
переважав інші топікальні НПЗЗ за NNT
в плацебо-контрольованих дослідженнях²
Частота побічних ефектів
НЕ відрізнялася від рівня плацебо²**



1. Показання: посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. За повною інформацією щодо можливих побічних ефектів звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Фастум® гель №382 від 25.06.2015. Р.П. № UA/10841/01/01.

2. Непряме порівняння топікальних НПЗП показало, що кетопрофен був значно кращий за інші топікальні НПЗП у протибольовій ефективності за інтегральним показником NNT у порівнянні із плацебо. Місцеві побічні ефекти, системні побічні ефекти або відмова від препарату через побічну дію у топікальних НПЗП були рідкісними та не відрізнялися від плацебо. Lorna Mason, R Andrew Moore, Jayne E Edwards, Sheena Derry and Henry J McQuay. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. BMC Family Practice 2004, 5:10.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я, для медичних та фармацевтичних працівників.

ФАСТУМ® ГЕЛЬ. 1 г гелю містить кетопрофену 0,025 г. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Код АТХ M02A A10. **Показання.** Посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. **Застосування.** 1-3 рази на добу 3-5 см гелю наносити тонким шаром на шкіру. Тривалість лікування визначає лікар індивідуально. **Особливості застосування.** Для уникнення розвитку реакції фотосенсибілізації шкіри рекомендується захищати одягом ті ділянки шкіри, на які наноситься препарат, під час його застосування та протягом 2 тижнів після припинення. 

Протипоказання. Будь-які реакції фотосенсибілізації в анамнезі, відомі реакції гіперчутливості, вплив сонячних променів або УФ-опромінення, гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату, III триместр вагітності та інші. **Побічні ефекти.** Іноді шкірні реакції, рідко – фотосенсибілізація, дуже рідко реакції гіперчутливості, диспептичні прояви, виразки, ШКК, посилення ниркової дисфункції та інші.

Категорія відпуску. За рецептом. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Фастум® гель №382 від 25.06.2015.

Виробник: А.МЕНАРІНІ Мануфактурінг, Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Адреса. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

Представництво "Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ". Адреса: м. Київ, вул. Березняківська 29, 7-й поверх.

Тел: +38 (044) 494 33 85, факс +38 (044) 494 33 89

UA_FAS-02-2018_V1_Press. Останній перегляд 28.03.2018



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**