

S. Coaccioli, госпиталь св. Марии, г. Терни, Италия

2,5% гель кетопрофена: клинический обзор

Топические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – проверенные и широко используемые средства лечения боли у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, включая остеоартроз (ОА), тендинит, растяжение мышц и сухожилий и др. НПВП для местного применения обладают обезболивающим эффектом и сопоставимы по воздействию с пероральными препаратами, но при этом в меньшей степени оказывают системное воздействие и, следовательно, ассоциируются с меньшей частотой серьезных нежелательных явлений (R. Altman, R.L. Barkin, 2009). Согласно современным рекомендациям Европейской лиги против ревматизма (EULAR) и Международного общества по изучению остеоартроза (OARSI) топические НПВП предпочтительнее пероральных НПВП для пациентов с легким и среднетяжелым ОА с вовлечением небольшого количества суставов и/или для лиц с гиперчувствительностью к пероральным НПВП в анамнезе. Благоприятное соотношение «польза/риск» топических НПВП было подтверждено метаанализом 47 рандомизированных контролируемых исследований, выполненным Кокрановским сотрудничеством (W. Zhang et al., 2007).

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлен целый ряд топических НПВП, поэтому есть необходимость обобщить доказательства эффективности и безопасности для каждого из этих препаратов. Ведь результаты недавнего систематического обзора показали, что топические НПВП могут значительно отличаться по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, а также по эффективности и профилю безопасности (S. Haroutiunian, D.A. Drennan, A.G. Lirpman, 2010).

Кетопрофен – препарат, широко используемый в клинической практике НПВП, показавший высокую эффективность и хорошую переносимость при лечении острой и хронической боли как ревматического, так и травматического происхождения, а также в купировании послеоперационного болевого синдрома. Препарат представлен в различных лекарственных формах – в виде капсул, суппозиторий, раствора для инъекций, препаратов пролонгированного действия, а также геля для местного применения (в Украине зарегистрирован препарат Фастум®гель компании Берлин-Хеми). Этот обзор посвящен местному применению 2,5% геля кетопрофена и включает как данные клинических испытаний, так и опыт реальной клинической практики.

История препарата и показания

Кетопрофен относится к группе производных пропионовой кислоты. Он был синтезирован в 1967 г. в исследовательской лаборатории «Рон-Пулен» в Париже (Франция) и одобрен для клинического применения в виде перорального препарата во Франции и Великобритании в 1973 г. В настоящее время кетопрофен доступен в более чем 100 странах мира. Уже по состоянию на 1986 г. было подсчитано, что клинический опыт применения кетопрофена превышает 3 млн пациенто-лет (T.G. Kantor, 1986). За 10 лет, с января 1998 по январь 2008 года, более 140 млн пациентов были пролечены гелем кетопрофена.

Основным показанием для применения 2,5% геля кетопрофена является местное лечение костно-мышечной боли и воспаления в мышцах и суставах (ушибы, вывихи, растяжения мышц и сухожилий, ригидность затылочных мышц, люмбаго). Местное высвобождение активного вещества обеспечивает эффект непосредственно в зоне поражения и в связи с низкой системной биодоступностью ассоциируется с меньшей частотой нежелательных явлений по сравнению с системными препаратами. Важно отметить, что топическую форму кетопрофена необходимо наносить только на неповрежденную кожу, чтобы избежать какого-либо раздражающего действия на слизистые оболочки и поврежденную кожу.

Фармакокинетика и фармакодинамика

Фармакокинетический профиль кетопрофена для местного применения хорошо

изучен in vitro и in vivo. В одном из первых исследований (R. Ballerini et al., 1986) топический кетопрофен наносили на кожу в области коленного сустава один раз в сутки в течение трех дней пациентам, у которых было запланировано хирургическое вмешательство. Концентрацию кетопрофена в плазме крови, синовиальной жидкости и тканях определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Небольшая концентрация препарата была

обнаружена в плазме через 2 ч после применения и оставалась постоянной в течение 12 ч. При этом концентрация кетопрофена в тканях в месте нанесения была примерно в 100 раз выше, чем в плазме. Высокая концентрация кетопрофена в коленном суставе расценивалась как результат прямой чрескожной диффузии, а не диффузии из плазмы. В 10-дневном исследовании с участием 10 здоровых добровольцев общее количество кетопрофена в моче

за 10 дней после ежедневного местного применения составило 2,6% от первой дозы, период полувыведения – 17,1±9,1 ч, накопления препарата в организме не отмечено (B. Flouvat et al., 1989). Еще одно исследование, проведенное для определения концентрации кетопрофена в синовиальной жидкости после местного применения, показало, что концентрация препарата была сопоставима с таковой после внутримышечного введения (J. Parier, 1994). Два исследования in vitro также показали, что системная абсорбция 2,5% геля кетопрофена является низкой – плазменные концентрации были примерно в 100 раз ниже, а концентрации в тканях в месте применения в 100 раз выше по сравнению с пероральным применением.

Как и у других НПВП, механизм действия кетопрофена основывается на ингибировании метаболизма арахидоновой кислоты. Кетопрофен – один из самых мощных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) (A. Carabaza et al., 1996). Подавление ЦОГ и, соответственно, синтеза простагландинов обеспечивает препарату наличие противовоспалительного, обезболивающего и жаропонижающего эффектов. Кроме того, кетопрофен обладает и другими фармакологическими свойствами, которые могут быть связаны с противовоспалительным и обезболивающим действием. Кетопрофен – мощный ингибитор брадикинина (важного медиатора боли и воспаления). Этот препарат стабилизирует мембраны лизосом и тем самым предупреждает их осмотическое повреждение, что препятствует высвобождению лизосомальных ферментов, посредующих разрушение тканей при воспалительных реакциях.

В одном из исследований изучали влияние 2,5% геля кетопрофена на концентрацию простагландинов в синовиальной жидкости и выход тромбоксана В2 (ТхВ2) из тромбоцитов у пациентов с синовитом (P. Preziosi). Подавление активности ЦОГ тромбоцитов было сопоставимым с таковым после перорального приема кетопрофена, при этом было отмечено значительное снижение концентраций ПГЕ2 и 6-кето-ПГФ1-α в синовиальной жидкости.

Эффективность

Эффективность геля кетопрофена была изучена в ряде контролируемых исследований в сравнении с плацебо и другими обезболивающими препаратами, такими как диклофенак и этофенамат, у широкого круга пациентов с острой и хронической болью (спортивные травмы, боль в пояснице, тендинит, ОА коленного сустава и суставов руки, ревматические боли в мягких тканях). В этих исследованиях 2,5% гель кетопрофена применяли местно дважды в день в дозах 40–600 мг (обычно 100–300 мг) в течение 2–42 дней (обычно 7–20 дней). Кроме того, эффективность 1–5% геля кетопрофена была изучена и в ряде открытых исследований (V. Candela, 1985; G. Odaglia, 1987; R.L. Dreiser, 1988; D. Julien, 1988; S. Augy, 1992; R.L. Dreiser, 1994; M. Guillaume, 1989; M. Matucci-Cerinic, A. Casini, 1988; P. Rozemberg, 2009). Было отмечено значительное уменьшение выраженности спонтанной и пальпаторной боли, признаков воспаления, а также существенное улучшение пассивной и активной подвижности суставов при лечении гелем кетопрофена. Улучшение было достоверно более выраженным при применении 2,5 и 5% геля по сравнению с 1% гелем, в то время как между двумя высокими концентрациями статистически значимых различий не было. Аналогичные результаты получены в другой серии исследований, в которых оценивали эффективность местного

Таблица 1. Относительная польза и показатель NNT в рандомизированных исследованиях по изучению эффективности топических НПВП при острой и хронической боли (по данным R.A. Moore et al., 1998)

Параметр	Количество исследований	Количество пациентов	Среднее количество пациентов в исследовании	Ответ* на плацебо, %	Ответ* на активное лечение, %	Относительная польза (95% ДИ)	NNT (95% ДИ)
Острая боль							
Объединенные данные по эффективности	37	3239	47	39	71	1,7 (1,5-1,9)	3,9 (3,4-4,4)
Местные нежелательные явления				3,0	2,6	1,2 (0,8-1,7)	
Системные нежелательные явления				0,7	0,8	1,0 (0,6-1,8)	
Частота выбывания из исследования из-за нежелательных явлений				0,4	0,6	0,8 (0,4-1,4)	
Исследования с оценкой качества 3-5 баллов	30	2834	52	38	72	1,7 (1,5-1,9)	3,9 (3,4-4,4)
Группы лечения							
<40 пациентов	20	933	24	35	76	1,9 (1,6-2,2)	2,6 (2,3-3,1)
40-80 пациентов	8	810	51	44	66	1,6 (1,1-2,2)	5,0 (3,7-7,4)
>80 пациентов	7	1496	123	41	67	1,6 (1,3-1,9)	4,6 (3,7-5,9)
Кетопрофен	9	724	43	36	74	2,0 (1,5-2,6)	2,6 (2,3-3,2)
Фелбинак	3	413	70	32	66	2,0 (1,5-2,7)	3,0 (2,4-4,1)
Ибупрофен	4	284	36	34	70	1,9 (1,2-3,0)	3,5 (2,5-5,6)
Пироксикам	4	589	74	39	69	1,6 (1,2-2,2)	4,2 (3,1-6,1)
Бензидамин	4	245	31	62	84	1,4 (0,9-2,0)	6,7 (3,8-23)
Индометацин	3	394	66	32	47	1,3 (0,9-1,8)	10 (5-§)
Хроническая боль							
Объединенные данные по эффективности	12	1097		30	65	2,0 (1,5-2,7)	3,1 (2,7-3,8)
Местные нежелательные явления				5,3	5,9	0,9 (0,4-1,7)	
Системные нежелательные явления				1,3	1,1	1,1 (0,5-2,3)	
Частота выбывания из исследования из-за нежелательных явлений				0,7	0,7	1,0 (0,4-3,1)	
Исследования с оценкой качества 3-5 баллов	9	987	55	27	62	2,2 (1,5-3,1)	3,1 (2,6-3,8)
Группы лечения							
<40 пациентов	6	261	22	31	69	2,2 (1,5-3,1)	2,6 (2,0-3,6)
>40 пациентов	6	836	70	29	61	2,0 (1,7-2,4)	3,3 (2,8-4,3)
*Доля пациентов с положительным результатом лечения или доля пациентов с нежелательными явлениями.							
§ Возможно отсутствие преимущества активного лечения над плацебо.							

Продолжение на стр. 32.

S. Coaccioli, госпиталь св. Марии, г. Терни, Италия

2,5% гель кетопрофена: клинический обзор

Продолжение. Начало на стр. 30.

применения кетопрофена в комбинации с физиотерапией, включая электрофорез и сонофорез (P. Bechelli, 1980; M. Sanuti, 1981; D. Nazzaro, 1983; C. Vocca, 1985; V. Danile, 1984; G. Spaggiari, 1985; A. Casini, 1986).

Эффективность местного применения кетопрофена, а также других топических НПВП была подтверждена в метаанализах. Moore et al. (1998) провели количественный систематический обзор 86 рандомизированных контролируемых исследований с участием 10 160 пациентов и сделали вывод о существенном преимуществе топического кетопрофена по сравнению с плацебо в отношении купирования боли при острых и хронических заболеваниях (NNT=2,6) (табл. 1). В следующем метаанализе (Mason et al., 2004), который включил 26 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований и 2853 пациентов и был посвящен

косвенному сравнению отдельных топических НПВП, было показано, что топический кетопрофен превосходит другие топические НПВП в купировании острой боли (табл. 2). Эффективность топического кетопрофена была также подтверждена недавним обзором Кокрановского сотрудничества (Massey et al., 2010), который показал, что топические НПВП, используемые для лечения острых заболеваний опорно-двигательного аппарата, могут обеспечить хороший уровень купирования боли без системных побочных эффектов, присущих пероральным НПВП.

С учетом этих результатов и лучшего соотношения «эффективность/безопасность» по сравнению с пероральными НПВП местное применение этих препаратов, в том числе кетопрофена, следует рассматривать в качестве терапии первой линии для пациентов с ОА коленных суставов и суставов рук (рекомендации EULAR, OARS, NICE).

Таблица 2. Объединенные данные по эффективности топических НПВП при острой боли (Mason et al., 2004)

Параметр	Исследования	Пациенты	Успех с		Относительная польза (95% ДИ)	NNT (95% ДИ)
			активным лечением	плацебо		
Все исследования	26	2853	993/1531	512/1322	1,6 (1,4-1,7)	3,8 (3,4-4,4)
Качество исследований						
Показатель качества >3/5	23	2551	893/1375	443/1176	1,6 (1,5-1,8)	3,7 (3,2-4,3)
Показатель валидности >9/16	24	2793	969/1501	508/1292	1,5 (1,4-1,7)	4,0 (3,5-4,6)
Показатель качества >3 и показатель валидности >9	22	2511	876/1355	440/1156	1,6 (1,4-1,8)	3,8 (3,3-4,4)
Размер выборки						
>40 пациентов в группе	15	2279	761/1234	400/1045	1,4 (1,3-1,6)	4,3 (3,7-5,2)
<40 пациентов в группе	11	574	232/297	112/277	1,9 (1,6-2,2)	2,7 (2,2-3,3)
Эффективность в зависимости от конечной точки						
Предпочтительные конечные точки	17	1941	676/1025	373/916	1,5 (1,3-1,6)	4,0 (3,4-4,8)
Конечные точки меньшего приоритета	9	912	317/506	139/406	1,7 (1,5-,1)	3,5 (2,9-4,5)
Эффективность в зависимости от препарата						
Кетопрофен	6	517	203/261	101/256	2,1 (1,7-2,5)	2,6 (2,2-3,3)
Ибупрофен	5	365	112/183	67/182	2,0 (1,5-2,6)	4,1 (2,9-6,9)
Фелбинак	3	413	112/210	57/203	1,6 (1,2-2,2)	4,0 (2,9-6,2)
Пироксикам	3	563	179/283	118/280	1,4 (1,1-1,7)	4,7 (3,4-7,7)
Индометацин	3	394	95/197	76/197	1,3 (0,99-1,6)	10 (от 5,2 до бесконечности)
Нежелательные явления						
Местные нежелательные явления	23	2741	65/1464	60/1277	1,6 (1,0-2,5)	-
Системные нежелательные явления	23	2685	40/1437	30/1248	1,4 (0,9-2,0)	-
Частота выбывания из исследования из-за нежелательных явлений	24	3011	13/1601	10/1410	1,0 (0,8-2,4)	-

Безопасность и переносимость

В целом 2,5% гель кетопрофена хорошо переносится (B. Vouas, M. Teule, 1988). Результаты метаанализов, включивших широкий круг пациентов, убедительно показывают, что местные и системные побочные эффекты, связанные с топическим применением НПВП, наблюдаются редко и в большинстве случаев являются легкими (Moore et al., 1998; Mason et al., 2004; Massey et al., 2010). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании G. Odaglia et al. (1987) никаких негативных эффектов не наблюдалось в течение 7-дневного периода применения геля кетопрофена. Эти результаты согласуются с данными других клинических испытаний, в которых применение топического кетопрофена не было связано с развитием каких-либо локальных или системных нежелательных явлений (M. Matucci-Cerinic, A. Casini, 1988; V. Danile, 1984). В других исследованиях единственными и нечастыми нежелательными явлениями были легкий зуд и покраснение в области нанесения препарата, которые не требовали прекращения лечения (D. Julien, 1988; S. Augy, 1992; M. Guillaume, 1989). Важно, что применение геля кетопрофена не оказывает негативного влияния на показатели биохимического анализа крови (G. Spaggiari, 1985).

Объединенный анализ данных применения 2,5% геля кетопрофена у 273 млн пациентов с января 2001 по июль 2010 года показал, что за этот период было сообщено всего о 624 случаях серьезных нежелательных явлений у 437 больных, то есть их частота составила 0,16 случая на 100 тыс. пациентов. Большинство серьезных нежелательных явлений были кожными, а именно реакции гиперчувствительности и фотосенсибилизации.

При использовании топического кетопрофена отсутствует проблема лекарственных взаимодействий. Также не сообщалось ни об одном случае передозировки. Во время беременности и кормления грудью женщинам следует избегать применения топического кетопрофена, также не рекомендовано его назначение детям и подросткам в возрасте до 15 лет.

На основании вышеизложенного наиболее актуальным вопросом безопасности геля кетопрофена представляется его потенциальная связь с нежелательными явлениями со стороны кожи, в частности с фотосенсибилизацией. Для уменьшения риска их развития пациенты должны быть проинструктированы относительно того, что не следует подвергать обработанные участки кожи воздействию солнечного света на протяжении периода лечения и в течение двух последующих недель. Кроме того, гель кетопрофена не следует наносить вблизи ран или на них, а также необходимо избегать попадания в глаза.

В целом, большой клинический опыт применения топического кетопрофена, накопленный к настоящему времени, позволяет сделать вывод о благоприятном профиле безопасности препарата и указывает на то, что кожные реакции являются редкими нежелательными эффектами (P. Sarzi-Puttini et al., 2010).

Таким образом, местное применение 2,5% геля кетопрофена характеризуется, по-видимому, более благоприятным терапевтическим профилем по сравнению с пероральными НПВП в лечении повреждений мягких тканей. Он обеспечивает выраженное облегчение симптомов при низкой концентрации в плазме крови, благоприятном соотношении «польза/риск» и низкой частоте нежелательных явлений.

Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2011

Перевод с англ. Натальи Мищенко



Новости

Российские кардиохирурги впервые в мире имплантировали новейший полноприточный клапан сердца

Российские кардиохирурги впервые в мире имплантировали новейший полноприточный клапан сердца, руководил операцией директор Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия. Новый полноприточный клапан был имплантирован пациентке 63 лет с аортальным пороком сердца.

«Этот клапан, на данный момент самый совершенный в мире, разработан и изготовлен российскими специалистами. За границей подобные клапаны не используются. Нам сейчас предлагают сотрудничество в этой области, но мы не торопимся: следует подробно изучить данный вопрос, оптимизировать процесс и в будущем представить на международном рынке готовый продукт», – отметил академик Л.А. Бокерия.

Клапан можно имплантировать взрослым с аортальным пороком сердца, а также детям со сложными пороками. По оценкам, в подобных операциях в РФ ежегодно нуждаются примерно 125 тыс. пациентов. Результаты функциональных испытаний полноприточного клапана сердца были опубликованы в журнале *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*.

По материалам www.medlinks.ru

FDA одобрило Octaplas для лечения пациентов с нарушением свертывания крови

FDA одобрило препарат Octaplas, применяемый при заболеваниях, сопровождающихся недостаточным уровнем факторов свертывания крови, что может вызывать опасные кровотечения.

Octaplas является стерильным свежемороженым раствором, который содержит человеческую плазму нескольких доноров. В процессе производства выравниваются различия в количественном содержании белков плазмы между донорами и сохраняется их функциональное состояние. Octaplas обладает такими же клиническими свойствами, как свежемороженая плазма от индивидуальных доноров, но при этом является более стандартизированным.

Риск передачи возбудителей инфекции путем введения Octaplas снижен с помощью тестирования каждого пула плазмы: пригодными признаются только имеющие отрицательные результаты всех серологических тестов, также анализов на наличие ВИЧ, вируса гепатита А, В, С и содержащие максимум 10 МЕ/мл парвовируса В19. Проводимые мероприятия считаются эффективными в отношении оболочечных вирусов, таких как вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита В и С. В отношении вирусов, не имеющих оболочки (например, вируса гепатита А и Е, парвовируса В19), указанные мероприятия могут иметь ограниченную эффективность. Тем не менее Octaplas, полученный из плазменного пула, содержащий минимальный уровень специфических антител, проявляет нейтрализующее действие против вируса гепатита А и парвовируса В19.

Введение Octaplas, как и свежемороженой плазмы, должно основываться на совместимости группы крови по АВ0-системе. В экстренных случаях может применяться Octaplas с группой крови АВ как универсальная плазма.

Octaplas на протяжении длительного времени широко используется в Европе. В общей сложности более 2 млн пациентов получили лечение препаратом Octaplas за пределами США. Лицензирование Octaplas в основном основано на результатах клинических исследований, проведенных у больных с заболеваниями печени и тромбоцитопенической пурпурой, а также у пациентов после трансплантации печени и операции на сердце. Наиболее распространенные побочные реакции, которые наблюдались в клинических испытаниях, включали одышку, головокружение, неприятные ощущения в грудной клетке, кожные высыпания, зуд, головную боль и парестезии.

Производством препарата занимается компания Octapharma (Австрия).

Подготовила Ольга Татаренко