

Топические НПВС в лечении скелетно-мышечной боли: оптимальный баланс эффективности и безопасности

Назначая лечение, врач всегда взвешивает его потенциальную пользу и риски. И если при жизнеугрожающей патологии иногда можно пренебречь побочными эффектами, то в отношении симптоматической терапии это недопустимо. При скелетно-мышечной боли оптимальным решением с точки зрения соотношения эффективности и безопасности являются топические нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), способные обеспечить эффективное обезболивание без значимых системных побочных эффектов. Доказательная база этих лекарственных средств, а также вопрос выбора оптимального препарата из этого класса рассмотрены в данной статье.

НПВС: путь введения определяет соотношение пользы и риска

Во всем мире для купирования легкой и среднетяжелой острой боли наиболее часто клиницисты назначают НПВС. Эти лекарственные средства обратимо ингибируют циклооксигеназу – фермент, принимающий участие в образовании простагландинов и тромбосана А₂. Напомним, что простагландины в большом количестве синтезируются в очаге воспаления и повышают чувствительность ноцицептивных рецепторов к медиаторам боли, к которым относятся гистамин и брадикинин.

В случае перорального или парентерального применения НПВС для достижения эффективной концентрации в очаге воспаления и боли необходима высокая концентрация действующего вещества в крови. Однако в этом случае существенно повышается риск системных побочных эффектов, в том числе таких серьезных, как желудочно-кишечные кровотечения.

При мышечно-скелетной боли, например, при остеоартрозе, тендините, растяжении мышц и сухожилий, ушибах, вывихах и др., есть возможность успешно использовать обезболивающие и противовоспалительные свойства НПВС, но при этом избежать системных побочных эффектов. Такую возможность предоставляют топические НПВС, при применении которых достигается высокая концентрация действующего вещества в очаге воспаления и боли при минимальном уровне в системном кровотоке.

Доказательная база и место топических НПВС в современных рекомендациях

История применения топических НПВС складывалась в разных странах по-разному. Так, например, в США их стали использовать совсем недавно, поскольку они были одобрены Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) только в 2007 году. В то же время во многих странах Европы топические НПВС применяются уже несколько десятилетий, по их использованию накоплены огромный клинический опыт и большая доказательная база.

Так, проведенный почти 20 лет назад масштабный систематический обзор Мооге и соавт. (1998) включил 86 рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности топических НПВС с участием 10 160 пациентов. Авторы установили, что относительная вероятность клинического успеха при применении этих лекарственных средств составляет 1,7 (95% ДИ от 1,5 до 1,9), а индекс NNT (количество больных, которым необходимо назначить препарат для значительного облегчения боли у одного пациента) – в среднем 3,9 (95% ДИ от 3,4 до 4,4). Локальные и системные побочные явления при использовании топических НПВС возникали крайне редко, причем их частота была сопоставима с таковой на фоне плацебо. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что топические НПВС действительно эффективны и безопасны в лечении острой и хронической боли.

Благоприятное соотношение польза/риск топических НПВС было подтверждено также обзорами Кокрановского сотрудничества (Derry et al., 2012; Derry et al., 2016). Они показали, что топические НПВС обеспечивают хороший уровень купирования боли, не только превосходящий плацебо, но и сопоставимый с соответствующим показателем при применении системных НПВС при минимальном риске гастроинтестинальных побочных эффектов.

Признанием ключевой роли топических НПВС в лечении скелетно-мышечной боли стали консенсусные рекомендации международной группы экспертов APEX. Кроме того, согласно современным рекомендациям Европейской лиги против ревматизма (EULAR), Международного общества по изучению остеоартроза (OARSI), Национального института здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании (NICE) топические НПВС предпочтительнее пероральных НПВС для купирования боли у пациентов с легким и среднетяжелым остеоартрозом.

Фастум® гель – оптимальный топический НПВС

Результаты систематического обзора Haroutiunian и соавт. (2010) показали, что топические НПВС могут значительно отличаться по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, а также по эффективности и профилю безопасности.

Прежде всего следует отметить, что они отличаются между собой по обезболивающему и противовоспалительному эффекту. Одним из наиболее мощных ингибиторов циклооксигеназы на сегодня признан кетопрофен (Sarabaza et al., 1996). Кроме того, он обладает некоторыми другими фармакодинамическими эффектами, усиливающими его противовоспалительное и обезболивающее действие. Так, кетопрофен является мощным ингибитором брадикинина (важного медиатора боли и воспаления). Он также способен стабилизировать мембраны лизосом, тем самым предупреждая их осмотическое повреждение, что препятствует высвобождению лизосомальных ферментов, опосредующих разрушение тканей при воспалительных реакциях.

В случае топических НПВС крайне важными являются их фармакокинетические свойства. Для того чтобы местное лекарственное средство было эффективно, оно должно в достаточном количестве проникнуть через кожу. Для хорошей пенетрации решающее значение имеет рецептура препарата. Экспериментальные работы с использованием искусственных мембран или человеческого эпидермиса показывают, что гелевые формы НПВС более эффективно проникают через кожу, чем кремы.

Фастум® гель характеризуется отличным фармакокинетическим профилем. В исследовании Ballerini и соавт. (1986) было установлено, что при нанесении препарата на кожу в области коленного сустава его концентрация в местных тканях была примерно до 258 раз выше, чем в плазме. Еще одно исследование показало, что концентрация

кетопрофена в синовиальной жидкости после его нанесения на кожу в области сустава была сопоставима с таковой после внутримышечного введения (Parier, 1994). Vincent и соавт. (1999) сравнили различные НПВС в форме геля по скорости диффузии через кожный покров и выяснили, что 2% пенетрация действующего вещества достигается для кетопрофена через 4 часа после нанесения препарата на кожу, для пироксикама – через 11 часов, а для диклофенака – через 23 часа. Соответственно, скорость трансдермальной диффузии кетопрофена почти в 6 раз выше, чем диклофенака (рис. 1). В исследовании, выполненном японскими учеными Komatsu и Sakurada (2012), были получены сопоставимые данные: лучшие показатели трансдермального проникновения среди сравниваемых топических НПВС продемонстрировал кетопрофен.

Особенности фармакодинамики и фармакокинетики геля кетопрофена находят отражение в данных по его клинической эффективности. По результатам метаанализов, представленных на рисунке 2, кетопрофен характеризуется лучшим показателем NNT среди топических НПВС. Так, для кетопрофена этот индекс составляет 2,6, ибупрофена – 3,5, пироксикама – 4,2, диклофенака – 5,0.

Что касается безопасности, то в целом гель кетопрофена хорошо переносится с общей частотой побочных эффектов, сопоставимой с плацебо (Avouac, Teule, 1988; Moore et al., 1998; Mason et al., 2004; Massey et al., 2010 и др.). Изредка возможны легкий зуд и покраснение в области нанесения препарата, которые не требуют прекращения лечения. Во избежание фотосенсибилизации пациенты должны быть проинструктированы по поводу того, чтобы не подвергать обработанные участки кожи воздействию солнечного света на протяжении всего периода лечения и в течение двух последующих недель. В отличие от препаратов с хондропротективной (например, ибупрофен, индометацин) кетопрофен не оказывает негативного влияния на хрящевую ткань (Wilbrink et al., 1991).

Следует отметить, что практически все исследования, в которых оценивались степень трансдермального проникновения, фармакокинетические свойства, эффективность и безопасность топического кетопрофена, проводились с использованием препарата Фастум® гель. Высокую степень проникновения через кожу этому препарату обеспечивает оригинальная рецептура водно-спиртовой основы, поэтому экстраполяция данных на другие топические формы кетопрофена представляется некорректной.

Еще один аспект, заслуживающий внимания помимо эффективности и безопасности, – удобство применения. Фастум® гель быстро впитывается, охлаждает кожу за счет водно-спиртовой основы и эфирных масел, не пачкает одежду и не оставляет следов, имеет приятные запах и консистенцию.

Таким образом, с учетом приведенных выше данных доказательной медицины и клинического опыта топический кетопрофен в форме геля (Фастум® гель) можно считать препаратом выбора для эффективного и безопасного устранения скелетно-мышечной боли. Он обеспечивает выраженное облегчение симптомов при низкой концентрации в плазме крови, благоприятном соотношении польза/риск и низкой частоте нежелательных явлений.

Подготовила Наталья Мищенко

37

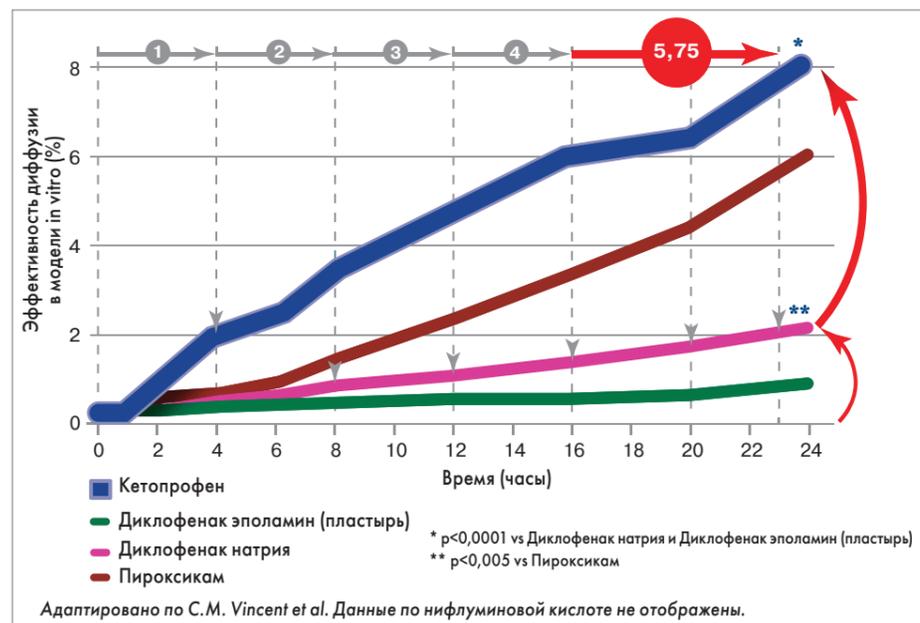


Рис. 1. Трансдермальная диффузия различных топических НПВС

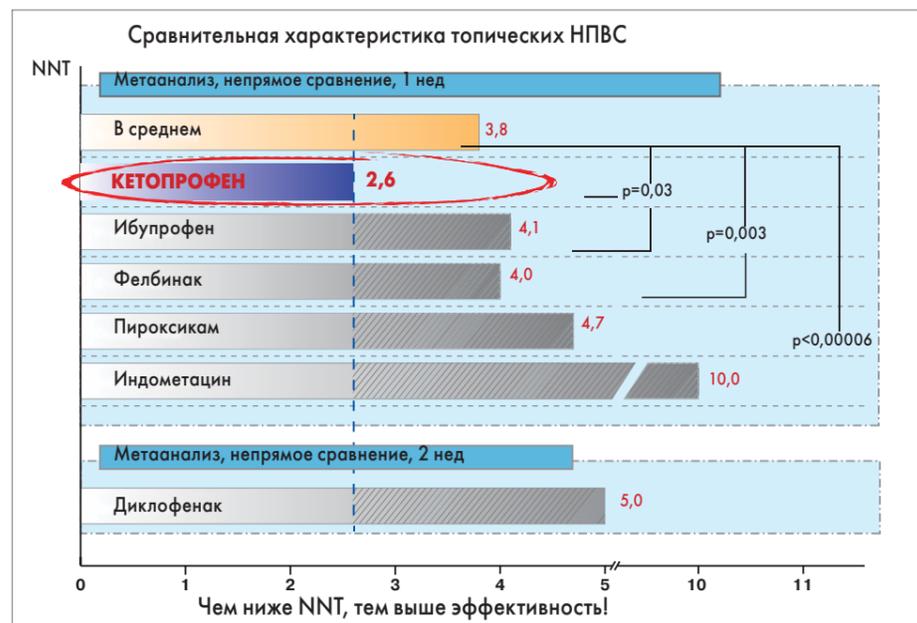


Рис. 2. Клиническая эффективность топических НПВС