

## Місце топічних НПЗП у клінічній практиці: п'ять розповсюджених міфів та фактів

**М'язово-скелетний біль є надзвичайно поширеною проблемою в усьому світі. Його усунення потребує комплексного підходу з використанням немедикаментозних заходів та фармакологічного лікування, яке може включати препарати як місцевої, так і системної дії. Топічні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) зручні та прості у використанні, але їх призначення й застосування часто обмежують міфи, які спростовуються у цій публікації.**

**Ключові слова:** топічні нестероїдні протизапальні препарати, остеоартрит, біль у попереку, кетопрофен, м'язово-скелетний біль.

М'язово-скелетний біль – надзвичайно поширена проблема. Нещодавнє перехресне опитування М. Hagen (2020) більш ніж 52 тис. осіб у 14 країнах виявило, що близько половини респондентів переживали біль, асоційований з ураженням опорно-рухового апарату, який мав істотний вплив на їхнє життя. Дослідження Н. Vreivik (2006) показало, що пацієнти з м'язово-фасціальним болем стикалися з такими його наслідками: 19% вхворих втратили роботу через біль, у 21% була діагностована депресія, а понад 40% повідомили про почуття безпорадності.

Для лікування м'язово-скелетного болю доцільно використовувати комплексні нефармакологічні (зниження ваги, фізіотерапія) та фармакологічні заходи (Alrughud, 2017). Було показано, що місцеве застосування НПЗП, таких як кетопрофен, диклофенак та ібупрофен, є ефективним для полегшення гострого й хронічного м'язово-скелетного болю.

Варто додати, що парацетамол має обмежену користь при остеоартриті (Machado G.C., 2020), а опіоїди взагалі часто неефективні при хронічному м'язово-скелетному болю й можуть викликати залежність (Megale R.Z., 2018).

НПЗП діють шляхом інгібування циклооксигенази, ферменту, що каталізує вироблення простагландинів і тромбоксану (Derry S., 2015). Пригнічення цього ферменту призводить до зменшення болю, лихоманки, агрегації тромбоцитів та запальної реакції (Jorge L.L., 2011). Місцеві НПЗП діють за тим самим механізмом, що й пероральні, але з локалізованою абсорбцією й ефектом. Місцеві НПЗП забезпечують знеболювальні концентрації у місці болю/запалення, без системного розподілу препарату (McPherson M.L., 2013). Незважаючи на переваги топічних форм НПЗП, навколо їх використання досі зберігається багато міфів, які обмежують їх призначення й застосування у пацієнтів із гострим і хронічним м'язово-скелетним болем.

### Міф № 1. Топічні НПЗП не ефективніші за плацебо

Існує хибна думка, що топічні НПЗП при лікуванні болю працюють не краще за плацебо. Однак їхня ефективність була доведена у численних випробуваннях та метааналізах, де застосовували жорсткі критерії для включення результатів рандомізованих клінічних досліджень (РКД) (Rafanan B.S., 2017). Включені дослідження порівнювали місцеві НПЗП у формі крему, гелю, пластиру, розчину з плацебо.

Метааналіз 2004 року Mason та співавт. включав 14 досліджень застосування місцевих НПЗП у 1502 дорослих із хронічними порушеннями опорно-рухового апарату, 38% з яких мали остеоартрит коліна. Первинним результатом був показник клінічного успіху, який визначався як частка пацієнтів зі зменшенням інтенсивності болю на  $\geq 50\%$  через 2 тижні або еквівалентним показником. Аналіз показав, що місцеві НПЗП за ефективністю значно перевершували плацебо (показник клінічного успіху становив 48% проти 26%).

До метааналізу Lin та співавт. (2004) було включено 13 РКД, що порівнювали місцеві НПЗП із плацебо або пероральними НПЗП у 1983 пацієнтів з остеоартритом, переважно коліна або кисті, які лікувалися до 4 тижнів. Було встановлено, що місцеві НПЗП значно ефективніші порівняно з плацебо у зменшенні болю та функціональному поліпшенні протягом перших 2 тижнів лікування. Сукупний ефект полегшення болю на 1-му та 2-му тижнях лікування становив 0,41 (95% довірчий інтервал [ДІ] 0,16-0,66) та 0,40 (95% ДІ 0,15-0,65) відповідно.

Останній Кокранівський огляд (2016) місцевих НПЗП у дорослих із хронічним м'язово-скелетним болем включав 39 РКД ( $n=10631$ ) тривалістю від 2 до 12 тижнів (Derry S., 2016). Первинним показником результату був показник клінічного успіху (зниження інтенсивності болю на  $\geq 50\%$ ). У дослідженнях тривалістю 6-12 тижнів кількість хворих, яких необхідно лікувати (number needed to treat, NNT) для отримання позитивного ефекту, становила 9,8 (95% ДІ 7,1-16) при місцевому застосуванні диклофенаку (6 досліджень; 2343 учасники; докази помірної якості) та 6,9 (95% ДІ 5,4-9,3) при місцевому застосуванні кетопрофену (4 дослідження; 2573 учасники; докази помірної якості). Таким чином, місцеві диклофенак і кетопрофен забезпечували хороший рівень знеболення при остеоартриті коліна у людей старше 40 років.

У дослідженні М. Serinken та співавт. (2016) порівнювали 2,5% місцевий кетопрофен (у формі гелю) із плацебо у пацієнтів, які зверталися до відділення невідкладної допомоги з розтягненням зв'язок щиколотки. Середнє зменшення болю у групах кетопрофену та плацебо за візуально-аналоговою шкалою через 15 хв становило 27 (19,8-33,4) та 9 (7,6-17) відповідно; через 30 хв – 42 (36-50,8) та 20 (17,6-24,4) відповідно. Поліпшення болю через 15 хв (середня різниця: 16 [9-22]) або 30 хв (середня різниця:

21 [15-27]) у групі кетопрофену було кращим, ніж у групі плацебо. Таким чином, гель кетопрофену значно перевершував плацебо у полегшенні болю, спричиненого розтягненням зв'язок гомілковостопного суглоба. У 2020 році М. Serinken також показав ефективність гелю кетопрофену порівняно з плацебо у зменшенні болю в дітей із розтягненням зв'язок щиколотки з високим профілем безпечності.

### Міф № 2. Топічні НПЗП поступаються системним при лікуванні хронічного та гострого м'язово-скелетного болю

Систематичні огляди та метааналізи, які порівнювали місцеві НПЗП із пероральними у пацієнтів з остеоартритом, постійно повідомляли про подібний рівень ефективності, таким чином підтримуючи позиціювання місцевих НПЗП у клінічній практиці нарівні з пероральними у якості першої лінії лікування.

Порівняльний огляд ефективності анальгетиків для лікування остеоартриту (коліна або пальців) виявив 8 досліджень, у яких місцеві НПЗП порівнювали безпосередньо з пероральними (Chou R., 2011). У 7 дослідженнях тривалістю 2-12 тижнів не було виявлено статистично значущих відмінностей у ефективності між місцевими НПЗП (диклофенак, ібупрофен, кетопрофен, піроксикам) та пероральними (целекоксиб, диклофенак, ібупрофен). Огляд також включав рандомізоване дослідження, у якому брали участь люди старшого віку ( $\geq 50$  років) із хронічним болем у коліні (Underwood M., 2008). Після 12-місячного спостереження клінічні результати були еквівалентними серед пацієнтів, які застосовували місцевий і пероральний анальгетик.

S.A. Klinge та G.A. Sawyer (2013) також порівнювали місцеві й пероральні НПЗП при лікуванні гострих і хронічних травм опорно-рухового апарату. Їхній аналіз включав 6 досліджень за участю 600 пацієнтів із різними гострими травмами та 9 досліджень за участю 2403 пацієнтів із хронічними травмами. У всіх порівняннях місцеві та пероральні НПЗП показали зрівняну ефективність при лікуванні гострих і хронічних травм.

Кокранівський систематичний огляд застосування топічних НПЗП при хронічному м'язово-скелетному болю включав 5 досліджень (тривалість 3-12 тижнів), у яких порівнювали місцеві НПЗП із пероральними в дорослих переважно з остеоартритом коліна (Derry S., 2016). Частка пацієнтів, які пройшли успішне лікування (зменшення інтенсивності болю на  $\geq 50\%$ ), становила 55% при використанні місцевих НПЗП та 54% – при прийомі пероральних.

Всесвітнє визнання важливої ролі місцевих НПЗП у боротьбі з остеоартритичним болем є очевидним з огляду на настанови численних міжнародних товариств і комітетів з управління клінічною практикою, які рекомендують їх як варіант раннього лікування. Керівні принципи Американського коледжу ревматології 2012 визначають місцеві НПЗП як початковий терапевтичний вибір при остеоартриті кисті та коліна й містять наставні рекомендації використовувати місцеві НПЗП замість пероральних у пацієнтів віком  $\geq 75$  років (Hochberg M.C., 2012). Китайська ортопедична асоціація, Європейська ліга проти ревматизму та NICE (Національний інститут охорони здоров'я й досконалості медичної допомоги Великої Британії) виступають за використання місцевих НПЗП перед системним лікуванням у якості препаратів першої лінії при остеоартриті рук і колін з огляду на їх відмінний профіль безпечності.

### Міф № 3. Топічні НПЗП проникають неглибоко, тому неефективні при болю у спині та суглобах

В експериментальних і клінічних дослідженнях було доведено здатність топічних НПЗП забезпечувати ефективні концентрації лікарського засобу в місці дії в підлеглих тканинах при одночасному зниженні системного впливу (Brunner et al., 2005; Miyatake et al., 2009), тому в актуальних міжнародних настановах із ведення гострого та хронічного болю в суглобах і м'язах рекомендовано топічні НПЗП як першу лінію фармакотерапії. Топічні НПЗП розглядаються як безпечна альтернатива пероральним у пацієнтів із гострим болем у спині, яким пероральні НПЗП протипоказані.

Але проникність топічних НПЗП може бути досить різною. Щоб потрапити в місце дії, препарат для місцевого застосування має пройти крізь кілька шарів шкіри: роговий шар, епідерміс, базальну мембрану та дерму. Фактори, які впливають на трансдермальну проникність препаратів НПЗП для місцевого застосування, включають хімічну структуру, властивості лікарського засобу (наприклад, молекулярна маса, гідрофільні або гідрофобні властивості, вільна кислота або вільна основа, порівняно із сольовою формою молекули) і склад рецептури, наприклад

наявність допоміжних речовин, які підсилюють проникнення через шкіру (Marwah et al., 2016; Nivsarkar et al., 2015; Vitorino et al., 2015). Препарати з меншою молекулярною масою, у вільному стані, зі збалансованими ліпофільними й гідрофільними властивостями є придатними для трансдермальної доставки.

Мазі на жировій основі відносно гірше всмоктуються й утворюють шар на шкірі, який, як правило, робить їх нанесення незручним. Порівняно з мазями та кремами добре сформовані гелі мають чудову проникність через шкіру завдяки високому вмісту водного компонента, що дозволяє препарату легко розчинятися й мігрувати (Haroutiunian S., 2010). Гелі також мають кращу косметичну прийнятність, оскільки, будучи позбавлені жирових компонентів, легше розподіляються й поглинаються без залишків жиру.

### Міф № 4. Усі топічні НПЗП однаково ефективні

Порівняти знеболювальну дію різних топічних НПЗП досить складно через суб'єктивність оцінки болю, однак можливо оцінити їх клінічну ефективність за показником NNT (number needed to treat; кількість пацієнтів, яким необхідно призначити препарат, щоб принаймні 1 хворий досяг значущого зменшення болю порівняно з плацебо), який був кращим для гелю кетопрофену (2,2) порівняно з гелем ібупрофену (2,7) та будь-якими топічними формами диклофенаку (4,2) (Derry S. et al., 2015).

Якщо оцінювати топічні НПЗП за швидкістю проникнення препарату та відсотком потрапляння активної речовини в місце ураження, топічний кетопрофен також мав перевагу над іншими НПЗП. У дослідженні, що вивчало кінетику дифузії та вивільнення місцевих НПЗП, кетопрофен у формі гелю мав проникну здатність *in vitro* 21,9%, натомість як емульсія диклофенаку, гелі ніфлумової кислоти та піроксикаму вивільняли діючу речовину з надбагато меншою швидкістю: 11,2, 4,4 та 0,5% відповідно (Montastier P. et al., 1994). Дифузія кетопрофену з гелем була також значно швидшою й інтенсивнішою, ніж в інших місцевих гелів НПЗП (диклофенак у вигляді гелю або емульгелю, гелі піроксикаму та ніфлумової кислоти) (Vincent C.M., 1999). До того ж кетопрофен має найнижче значення коефіцієнта розподілу ( $\log P=0,97$ ) з-поміж інших місцевих НПЗП, тобто майже однаково виражені гідрофільні й гідрофобні властивості, що робить його ідеальним для ефективно трансдермальної доставки (Beetge E., 2006).

Як правило, місцевий кетопрофен досягає високих концентрацій діючої речовини у синовіальній рідині та суглобовій тканині, натомість як його рівень у плазмі залишається низьким (Audeval-Gerard C., 2000). Концентрація кетопрофену швидко зменшується у плазмі, проте довше зберігається у суглобовій капсулі та синовіальній рідині, що робить його ідеальним анальгетиком для боротьби з болем у суглобах та запаленням при мінімальному системному впливі. Коли оцінювали легкість нанесення, швидкість проникнення, відчуття та запах, кетопрофен-гель отримав вищу оцінку, ніж гелі з диклофенаком, піроксикамом та ніфлумовою кислотою (Vroniks P. et al., 1994).

### Міф № 5. Усі топічні НПЗП викликають місцеві реакції

Систематичний огляд та Кокранівський метааналіз стосовно безпечності НПЗП (Derry S., 2016) включав 39 досліджень ( $n=10631$ ). Локальні побічні явища, про які повідомлялося у дослідженнях, стосувалися насамперед подразнення на ділянці нанесення, включаючи переважно сухість шкіри, почервоніння та свербіж. Порівняно з плацебо частка пацієнтів, які зазнали місцевих несприятливих явищ, була значно вищою при місцевому застосуванні диклофенаку (14% проти 7,8%; коефіцієнт ризику [RR] 1,8), але не при застосуванні місцевого кетопрофену (15% проти 13%; RR 1,0). Порівняно з плацебо значно більше пацієнтів відмовлялися від лікування через несприятливі явища при місцевому застосуванні диклофенаку (RR 1,6), але не кетопрофену (RR 1,3).

Таким чином, кетопрофен має сприятливий профіль безпечності як при системному, так і при місцевому застосуванні.

**Місцеві НПЗП, особливо кетопрофен, мають сприятливий профіль безпечності, високу ефективність порівняно з плацебо й так само виражену дію, як у системних НПЗП. Вони дають змогу зручно й швидко усувати м'язово-скелетний біль, як гострий, так і хронічний.**

### Література

- McMahon S.B. The burden of musculoskeletal pain and the role of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in its treatment. Ten underpinning statements from a global pain faculty. *Current Medical Research and Opinion*. Volume 37, 2021 – Issue 2.
- Primorac D. Comprehensive Review of Knee Osteoarthritis Pharmacological Treatment and the Latest Professional Societies' Guidelines. *Pharmaceuticals* (Basel). 2021 Mar; 14(3):205. doi: 10.3390/ph14030205
- Serinken M. Topical Ketoprofen Versus Placebo in Treatment of Acute Ankle Sprain in the Emergency Department. *Foot Ankle Int*. 2016 Sep; 37(9):989-93. doi: 10.1177/1071100716650530.
- Rafanan B.S. Consensus recommendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific. *Pain Manag*. (2018) 8(2), 115-128.

Підготувала Анастасія Романова

# Фастум® ГЕЛЬ

Кетопрофен 2,5 % гель



## Лікування БОЛЮ в м'язах та суглобах<sup>1</sup>



30, 50, 100 г гелю у тубі

**1. Показання:** посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль.


За повною інформацією щодо можливих побічних ефектів звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель, затвердженої наказом МОЗ України № 824 від 09.04.2020. Р.П. № UA/10841/01/01.

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

**СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ** для медичного застосування лікарського засобу ФАСТУМ® ГЕЛЬ (FASTUM® GEL)

**Склад.** 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. **Протипоказання.** Наявність в анамнезі гіперчутливості до будь-якої із допоміжних речовин лікарського засобу, наявність в анамнезі реакції фоточутливості, відомі реакції гіперчутливості, вплив сонячних променів, навіть у вигляді розсіяного світла чи УФ-опромінення в солярії під час лікування і протягом двох тижнів після його припинення, III триместр вагітності та інші.

**Особливості застосування.** Під час лікування та протягом 2 тижнів після його завершення рекомендується носити одяг, який закриває ділянку нанесення, для уникнення фоточутливості. 

**Спосіб застосування та дози.** Гель слід наносити тонким шаром (3-5 см) на уражені ділянки від 1 до 3 разів на добу, а для кращого проникнення застосувати легкі масажні рухи. **Побічні ефекти.** Іноді: місцеві шкірні реакції, такі як еритема, екзема, свербіж і відчуття печіння; рідко: дерматологічні реакції (фотосенсибілізація, бульозні висипи і кропив'янка); дуже рідко: пептична виразка, шлунково-кишкова кровотеча, діарея, контактний дерматит, ниркова недостатність або погіршення стану у разі наявності такої та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник:** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Адреса.** Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель № 824 від 09.04.2020.

**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\_07-2020\_V1\_Press. Останній перегляд 22.04.2020.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**