

Р. Тейлер, Г. Фрейстаттер, клініка Цюрихського університету, Швейцарія

Топічні аналгетики при остеоартриті: швейцарський досвід

Через старіння популяції кількість пацієнтів зі скаргами з боку опорно-рухового апарату, викликаними артритичними змінами суглобів, постійно збільшується. Епідеміологічні дані й ортопедичні реєстри свідчать про вражаюче зростання поширеності остеоартриту (ОА). У патологічний процес при ОА найчастіше залучаються колінні й кульшові суглоби, а також суглоби кисті та хребта. На пізніх стадіях захворювання єдиним методом лікування є протезування суглоба. До цього (під час консервативного лікування) особливо гостро стоїть проблема адекватної терапії болю. Парацетамол за ефективністю не кращий за плацебо, а метамізол, який дотепер часто призначається пацієнтам похилого віку, не має доказової бази щодо полегшення артритичного болю. Найобґрунтованішим при ОА є застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), передусім у топічних формах, які порівняно з пероральними формами забезпечують таку саму знеболювальну ефективність, але мають краще співвідношення користі та ризику.

Як діють топічні аналгетики?

На відміну від трансдермальних форм (наприклад, фентаніловий пластир), розроблених для системної абсорбції ліків, топічні (місцеві) форми досягають ефекту завдяки локальній абсорбції активної речовини.

Група місцево подразнювальних засобів включає такі речовини, як ментол, камфора, саліцилати та бензонікотинова кислота. Вони викликають розширення локальних кровоносних судин, яке супроводжується почервонінням шкіри. При цьому відчуття тепла зменшує сприйняття болю («відволікальний» ефект). Оскільки більшовий синдром зазвичай супроводжується локальним спазмом м'язів (наприклад, шийного чи поперекового відділу хребта), зменшення м'язового тонусу під дією цих засобів може опосередковано полегшувати біль. Також є свідчення, що деякі місцево подразнювальні агенти можуть пригнічувати проведення больових імпульсів нервовими волокнами типу С. Варто зазначити, що в більшості робіт, присвячених топічним саліцилатам, вдалося продемонструвати лише слабкий знеболювальний ефект.

Ще одним типом топічних засобів, які використовують тепловий ефект, є так звані термопластири. Вони складаються із суміші різних інгредієнтів, які реагують із киснем повітря, й у результаті цієї хімічної реакції виділяється тепло. Такими інгредієнтами зазвичай є порошок заліза, активоване вугілля, сіль і вода. Термопластири не мають протизапального ефекту, їх знеболювальна дія опосередковується лише зменшенням тонусу м'язів. Утім, ці засоби можуть бути корисними для пацієнтів зі схильністю до алергічних реакцій.

Топічні капсаїцин і кетамін

Капсаїцин – речовина природного походження, що міститься в плодах чилійського перцю. Раніше головним механізмом дії капсаїцину вважали виснаження субстанції Р на нервових закінченнях, однак нещодавні дослідження свідчать, що він діє на ванілоїдні рецептори 1. Повторне застосування капсаїцину змінює больовий поріг і зменшує чутливість больових рецепторів.

Топічний кетамін у вигляді мазі застосовується при нейропатичному болю, що є складовою комплексного регіонального больового синдрому (альгодистрофія) й не відіграє ролі в лікуванні переважно ноцицептивного болю, характерного для ОА.

Топічні НПЗП

НПЗП діють шляхом пригнічення циклооксигенази (ЦОГ) – ферменту, що відповідає за синтез простагландинів і тромбоксанів. Простагландини беруть участь у багатьох фізіологічних процесах, як-от збереження цілісності слизового бар'єра шлунка, нирковий кровоток й ендотеліальна функція. ЦОГ також відіграє велику роль у запальних і ноцицептивних процесах. Інгібування

ЦОГ супроводжується протизапальним, знеболювальним і антипіретичним ефектами. Топічні НПЗП забезпечують такий самий ефект, як і пероральні, однак із переважно локалізованим радіусом дії. При ОА топічні НПЗП послаблюють біль у місці запалення без значних системних ефектів.

Які є докази ефективності топічних НПЗП порівняно з плацебо?

Ефективність топічних НПЗП була продемонстрована в трьох метааналізах, які складалися з досліджень тривалістю від 2 до 12 тиж. Наприклад, у нещодавньому Кокранівському метааналізі (2016) оцінили низку НПЗП (диклофенак, еторикоксиб, фелбінак, флуфенамат, флурбіпрофен, індометацин, ібупрофен, кетопрофен, німесулід, пікетопрофен і піроксикам) у різних топічних лікарських формах, як-от розчин, гель, крем або мазь. Виявилось, що лише кетопрофен і диклофенак мають дані, достатні для проведення об'єднаного аналізу. За висновком авторів, переконливі докази свідчать, що топічні кетопрофен і диклофенак зменшують біль у пацієнтів з ОА.

З огляду на сприятливий профіль користі та ризику провідні міжнародні товариства, зокрема Американська колегія ревматологів (ACR) та Європейська протиревматична ліга (EULAR), рекомендують застосовувати топічні НПЗП як першу лінію фармакотерапії ОА кисті та колінного суглоба, особливо в пацієнтів старшого віку.

Як топічні НПЗП порівнюються з пероральними?

У згаданому Кокранівському огляді 877 пацієнтів, які отримували топічні НПЗП (кетопрофен, диклофенак, піроксикам), порівняли з 858 хворими, котрі приймали пероральні НПЗП (диклофенак, ібупрофен, цефекоксиб). У результаті було встановлено, що зменшення болю принаймні на 50% при топічній і пероральній терапії досяглося в 55 та 50% пацієнтів відповідно. При цьому показник NNT (number needed to treat; кількість пацієнтів, яким необхідно призначити лікування, щоб досягти зменшення болю на $\geq 50\%$ через 2-12 тиж в 1 хворого) був вигіднішим для топічного кетопрофену (NNT=6,9) порівняно з топічним диклофенаком (NNT=9,8).

Топічні НПЗП мають різну абсорбцію

Щоб топічний НПЗП дістався місця своєї дії, він має подолати низку шарів шкіри – роговий шар, інші шари епідермісу, базальну мембрану та дерму. Для цього активна речовина має одночасно мати ліпофільні й гідрофільні властивості: ліпофільність забезпечує проникність крізь епідерміс, а гідрофільність – крізь дерму. Порівняльні дослідження продемонстрували, що гель є ефективнішою лікарською формою, ніж крем або мазь. Серед топічних НПЗП

у формі гелю найвищий ступінь проникності має кетопрофен гель (Фастум® гель) – 21% порівняно з 11,2% для диклофенаку, 4,4% для ніфлумової кислоти та 0,5% для піроксикаму (всі також у формі гелю). Глибину дифузії НПЗП можна ще збільшити за допомогою ультразвуку.

Безпечність топічних НПЗП

У Кокранівський огляд включили 39 досліджень, у яких пацієнти застосовували НПЗП упродовж принаймні 2 тиж.

Топічний диклофенак частіше спричиняв локальні побічні ефекти порівняно з плацебо (відносний ризик, ВР 1,8), натомість топічний кетопрофен за цим показником не відрізнявся від плацебо (ВР 1,0). Імовірно, це пояснює більшу вірогідність дострокового припинення лікування через небажані явища для диклофенаку (ВР 1,6), ніж для кетопрофену (ВР 1,28).

У дослідженнях, у яких топічні НПЗП порівнювали із системними, останні значно частіше зумовлювали гастроінтестинальні побічні ефекти (26 проти 17%). Загальна частота системних побічних ефектів і вірогідність припинення лікування були значно нижчими для топічних НПЗП (ВР 0,66 та 0,85 відповідно).

Натуральні та трав'яні топічні аналгетики

До цієї категорії належать мазі з екстрактами арніки, живокосту, оцтовокислою глиною, ментолом, розмариновою олією й іншими подібними речовинами. Ці продукти мають нестандартизований склад, часто спричиняють алергічні реакції та практично не вивчалися в контрольованих дослідженнях. Живокіст містить піролізидинові алкалоїди – токсичні сполуки, котрі легко всмоктуються в шкіру та можуть зумовлювати гепатотоксичність аж до летального наслідку. У зв'язку із цим можна застосовувати лише топічні продукти живокосту, в яких зазначена відсутність у складі піролізидину.

КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ ДЛЯ ПРАКТИКИ

- При ОА топічні НПЗП так само ефективні, як і пероральні, але є безпечнішими.
- Серед топічних НПЗП найбільші докази знеболювальної ефективності мають диклофенак і кетопрофен.
- Запорукою ефективної дії топічних НПЗП є добра проникність крізь шари шкіри. За цим параметром очевидні переваги має кетопрофен у формі гелю.
- Порівняно з топічним диклофенаком кетопрофен гель (Фастум® гель) асоціюється з нижчою частотою місцевих небажаних реакцій і кращим комплаєнсом.
- Стосовно досягнення клінічного успіху (зменшення болю принаймні на 50%) кетопрофен гель має нижчий (тобто кращий) показник NNT.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується в скороченні.

Theiler R., Freystätter G. Topische Analgetika bei Arthroseschmerzen. Schweizerisches Medizin-Forum 2019; 19 (35-36): 574-578.

Переклав з нім. Олексій Терещенко



Р. Тейлер

Обговорення

Терапія болю в пацієнтів з ОА старшого віку є непростим завданням, тому рекомендується застосовувати ризик-орієнтований підхід. Остеоартритичний біль поділяється на гострий і хронічний. Слід диференціювати, чи викликана клінічна картина внутрішньо- або навколосуглобовим болем. Гострий біль при ОА – це внутрішньосуглобовий біль, який часто пов'язаний із суглобовим випотом (наприклад, унаслідок утворення кристалів). Хронічний біль при ОА є більшою мірою навколосуглобовим больовим синдромом, при цьому певну роль відіграють ураження сухожиль і бурсит. В обох випадках локальна інфільтрація місцевими анестетиками та кортикостероїдами (внутрішньо- чи навколосуглобовими) може мати швидкий знеболювальний і протизапальний ефекти (за умови, що маніпуляції проводить досвідчений ревматолог або спеціаліст із болю). Проте довгострокова користь внутрішньосуглобових ін'єкцій не доведена.

У разі болю в легкодоступних навколосуглобових структурах (ОА суглобів кисті, колінного чи плечового суглоба) топічну аналгетичну терапію слід проводити після уточнення й оцінки ризиків від прийому пероральних НПЗП. Пацієнтам з обтяженим гастроінтестинальним анамнезом, які отримують НПЗП, показані інгібітори протонної помпи. Щодо пацієнтів із порушенням функції нирок необхідно проводити вихідну оцінку та періодичний моніторинг ниркової функції.

Пероральну терапію НПЗП слід розпочинати лише в тому випадку, коли знеболювальна терапія топічними НПЗП є не ефективною. Профіль побічних ефектів лікування необхідно оцінювати залежно від індивідуального ризику пацієнта. Серед топічних НПЗП найбільшу доказову базу мають диклофенак і кетопрофен у формі гелю, з яких останній краще переноситься й може бути ефективнішим.

Фастум® гель

Кетопрофен 2,5 % гель



Лікування БОЛЮ в м'язах та суглобах¹

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 № 1772 від 12.08.2019. Р.П. № UA/10841/01/01.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я, для медичних і 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 реакцій 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, шлунково-кишкові кровотечі, діарея, пептична виразка, посилення ниркової дисфункції та інші.

Категорія відпуску. За рецептом.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель № 1772 від 12.08.2019.

Виробник: А. МЕНАРІНІ Мануфактурінг, Логістис 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_12-2019_V1_Press. Останній перегляд 19.08.2019.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**