

Топічні НПЗП при гострому та хронічному скелетно-м'язовому болю: зайдлайни та клінічна практика

За даними 2019 року, близько 1,71 млрд осіб у світі мають захворювання опорно-рухового апарату (ОРА) (Cieza A. et al., 2021), а больовий синдром у таких хворих є найчастішою скаргою. Серед осіб дорослого віку поширеність скелетно-м'язового болю різного генезу може варіюватися від 18 до 80%. Медичні витрати, пов'язані з лікуванням і доглядом за пацієнтами із захворюваннями ОРА, становлять приблизно 16,2% усіх медичних витрат, створюючи величезний економічний тягар для суспільства (Blakely T. et al., 2019). Усе це зумовлює необхідність застосування доказово-обґрунтованих, зважених за критеріями безпечності та ефективності підходів до лікування гострого та хронічного болю в м'язах і суглобах, а також урахування вподобань самих пацієнтів.

Ключові слова: скелетно-м'язовий біль, травми, остеоартрит, хірургічна ортопедія, топічні нестероїдні протизапальні препарати, кетопрофен.

Скелетно-м'язовий біль є серйозною медико-соціальною проблемою як для самих хворих, так і значним фінансовим тягарем для системи охорони здоров'я в цілому [1]. За оцінками експертів, приблизно 20-33% людей у світі страждають на захворювання ОРА, які супроводжуються больовим синдромом.

Термін «захворювання опорно-рухового апарату» охоплює широкий спектр патологій, що включає такі прояви, як біль у попереку та шиї, остеоартрит колінного й кульшового суглобів та ін. Ці розлади також можуть супроводжуватися обмеженням рухливості, погіршенням певних функцій, що перешкоджає нормальній повсякденній діяльності, знижує працездатність і має інші негативні наслідки.

Нещодавнє перехресне опитування (Hagen M. et al., 2020), у якому взяли участь понад 52 тис. осіб із 14 країн світу (Європа, Близький Схід, Латинська, Центральна й Північна Америка та Азійсько-Тихоокеанський регіон), у якому оцінювали масштаби глобальних наслідків скелетно-м'язового болю, показало, що половина опитаних відчувають біль, який має суттєвий, багатогранний вплив на якість життя та працездатність [1].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) широко рекомендовані для лікування болю при травмах ОРА та симптомів остеоартриту. Основний механізм їхньої дії полягає в інгібуванні каскаду арахідонової кислоти, зокрема ізоферментів циклооксигенази 1 і 2 типу, що перешкоджає виробленню медіаторів запалення, включаючи вазоактивні аміни, ейкозаноїди, цитокіни, хемокіни та молекули клітинної адгезії, призводячи до зменшення запалення та болю (Curtis E. et al., 2019). Інгібування простагландинів I₂, E₂ і тромбоксану A₂ є центральним елементом дії НПЗП.

Застосування пероральних НПЗП має ряд обмежень і не показано у пацієнтів із підвищеним ризиком виникнення небажаних явищ, таких як шлунково-кишкові та серцево-судинні розлади (Machado G.C. et al., 2021). Натомість місцеве застосування препаратів цієї групи значно зменшує системну експозицію і може бути безпечнішим, ніж їх пероральний

прийом, забезпечуючи ефективну анальгетичну концентрацію лише в місці нанесення.

Місцеві НПЗП, які представлені у формі гелю, крему, пластиру, а також можуть застосовуватися у вигляді розчину або спрею, призначені для нанесення безпосередньо на шкіру в зоні болючості над суглобом або ділянкою кістки. НПЗП проявляють протизапальну, анальгетичну та жарознижувальну дію. Відповідно до результатів Кокранівських метааналізів, саме топічні НПЗП усе частіше використовують для лікування гострого та хронічного скелетно-м'язового болю (Derry S., Moore R.A. et al., 2015; Derry S., Conaghan P. et al., 2016).

Місце топічних НПЗП при гострих травматичних ушкодженнях

Нещодавно були опубліковані результати систематичного огляду та метааналізу 207 рандомізованих досліджень із загальною кількістю учасників майже 33 тис. осіб щодо лікування гострого болю (тривалість <4 тижнів) при травмах ОРА, не пов'язаних з ушкодженням нижньої частини спини [2]. При цьому 99 (48%) досліджень включали пацієнтів із різними скелетно-м'язовими травмами, 59 (29%) – із розтягненням зв'язок, 13 (6%) – із забиттям і 11 (5%) – із розтягненням м'язів; решту склали інші ушкодження (від нехірургічних переломів до забоїв). Застосування у цих хворих місцевих НПЗП показало найбільшу чисту вигоду, за ними йшли пероральні НПЗП та ацетамінофен із/без диклофенаку. Вплив цих препаратів на біль був помірним (близько 1 см за 10-сантиметровою візуально-аналоговою шкалою [ВАШ], що наближається до мінімально важливої різниці). Комбінація ацетамінофену з опіоїдами, порівняно з плацебо, покращувала відтермінований (від 1 до 7 днів), але не негайний (≤2 год) біль, трамадол був не ефективним, а опіоїди підвищували ризик шлунково-кишкових і неврологічних ускладнень.

Автори дійшли висновку, що в пацієнтів із гострим болем при травмах ОРА найбільш переконливе й привабливе співвідношення «користь/шкода» мали топічні НПЗП, а потім – пероральні препарати тієї ж групи

та ацетамінофен із/без диклофенаку. Жоден опіоїд не продемонстрував більшої користі, ніж НПЗП, натомість будучи найчастішою причиною небажаних явищ.

Клінічна настанова Американського коледжу лікарів (АСР) та Американської академії сімейних лікарів (AAFP) щодо лікування гострого болю при травмах ОРА (розтягнення, вивихи, ушкодження м'язів тканин, хлестова травма, нехірургічні переломи, забої та інші стани) у дорослих містить наступну наполегливу рекомендацію: пацієнтам із гострим болем травматичного генезу в якості терапії першої лінії слід призначати лікування топічними НПЗП із/без гелю, що містить ментол [3]. Фахівці АСР та AAFP обґрунтовують дану рекомендацію тим, що місцеве застосування НПЗП було єдиним втручанням, яке призвело до покращення всіх симптомів у пацієнтів із гострим болем внаслідок травм ОРА, не пов'язаних із попереком. Саме ці препарати були одними з найефективніших втручань щодо показників задоволеності лікуванням, зменшення болю через <2 год і на період від 1 до 7 днів, покращення функції та полегшення симптомів, що загалом визначалося як виражене або повне зникнення клінічних проявів. Крім того, місцеве застосування НПЗП не було пов'язане зі статистично значущим збільшенням ризику виникнення побічних ефектів.

У 2022 році робоча група за участю фахівців з ортопедичної хірургії, ревматології, медицини болю, клінічної фармації та фармакоекономіки розробила і представила Міждисциплінарну настанову щодо раціонального застосування місцевих НПЗП при скелетно-м'язовому болю [4]. Необхідність такого документа була зумовлена тим, що, незважаючи на великий масив доказових даних і включення топічних НПЗП до численних протоколів лікування гострих травм і хронічних захворювань ОРА, назріла необхідність створення рекомендацій щодо критеріїв вибору препарату, особливостей його призначення, взаємодії з іншими лікарськими засобами та застосування в особливих групах населення, у тому числі в осіб із коморбідною патологією.

Таким чином, використовуючи всю наявну доказову базу, автори

представили конкретні положення у формі відповідей на найбільш часті клінічні питання, що має сприяти більш стандартизованому та раціональному використанню місцевих НПЗП у клінічній практиці. Так, на питання «Чи слід пацієнтам зі скелетно-м'язовим болем використовувати топічні НПЗП для полегшення стану?» дано наступну рекомендацію високого рівня доказовості (1A): «Враховуючи безпечність та ефективність місцевих НПЗП, рекомендовано їх використання при гострому скелетно-м'язовому болю». Також зазначено, що місцеві НПЗП настільки ж ефективні, як і пероральні, але є більш безпечними. Враховуючи той факт, що самі пацієнти часто віддають перевагу препаратам місцевого застосування порівняно з пероральними, вибір конкретної лікарської форми та шляху введення слід залишати за пацієнтом [2].

Роль топічних НПЗП у лікуванні хворих на остеоартрит колінного й кульшового суглобів та кисті

Відповідно до оновлених даних 2023 року, представлених у систематичному огляді клінічних настанов із лікування остеоартриту [5], у багатьох ортопедичних, ревматологічних керівництвах із клінічної практики наполегливо рекомендовано використання місцевих НПЗП при остеоартриті колінних, кульшових суглобів і/або суглобів кисті [6-9]. У двох настановах місцеві НПЗП умовно рекомендовані пацієнтам з остеоартритом кисті, колінного, кульшового суглобів і/або поліартритом та деякими супутніми захворюваннями [9, 10]. Автори одного з керівництв зазначають, що «може бути доцільним початкове пробне призначення місцевих НПЗП протягом короткого періоду часу з наступним припиненням їх використання у разі неефективності» [11].

Враховуючи ефективність та більшу безпечність топічних НПЗП порівняно з пероральними, рекомендовано їх призначення літнім людям (>75 років), які мають симптомний остеоартрит кількох суглобів (Agiani A. et al., 2019).

У новітній Міждисциплінарній настанові вказано, що, враховуючи безпечність та ефективність місцевих НПЗП, пацієнтам із хронічним скелетно-м'язовим болем показано використання цих засобів (сила рекомендації 1B) [4].

Автори настанови зазначають, що, відповідно до результатів опитування, самі пацієнти надають перевагу місцевим НПЗП, зокрема середній бал готовності до їх прийому становить ≥4,23 (1 – «зовсім не бажають»; 5 – «дуже бажають»). Враховуючи той факт, що більшість опитуваних були готові обрати топічні, а не пероральні НПЗП (47,7% проти 17,6%), а також їхню

Продовження на стор. 4.

Топічні НПЗП при гострому та хронічному скелетно-м'язовому болю: гайдлайни та клінічна практика

Продовження. Початок на стор. 3.

зіставну ефективність, пацієнтам із хронічним скелетно-м'язовим болем рекомендовано самим обирати шлях введення цих препаратів (сила рекомендації 2B).

У 2023 році був опублікований малайзійський консенсус експертів робочої групи у складі хірургів-ортопедів та ревматологів стосовно застосування топічних НПЗП у лікуванні болювого синдрому при остеоартриті [12]. Автори відмітили існуючі переконливі докази ефективності та безпечності місцевих НПЗП, а також простоту їх використання й доступність, які ще більше посилюють їхні переваги. Враховуючи вищезазначене, лікарям рекомендовано пропагувати раннє використання місцевих НПЗП замість пероральних засобів цієї групи при легкому та помірному болю у хворих з остеоартритом, одночасно беручи участь у спільному з пацієнтами процесі прийняття рішень для досягнення оптимальних клінічних результатів [12].

На сьогодні доведені наступні ключові характеристики на користь застосування топічних НПЗП:

- забезпечують місцеве знеболення та протизапальну дію з мінімальним системним ефектом [13];
- забезпечують зіставне з пероральними НПЗП знеболення у пацієнтів зі специфічними больовими станами [13, 14];
- безпечніші за пероральні [15];
- місцевим НПЗП надається перевага як препаратам першої лінії лікування порівняно з пероральними у деяких настановах [12, 16, 17].

Призначення топічних НПЗП у практиці ортопеда-травматолога

Відповідно до результатів дослідження щодо уподобань лікарів-ортопедів при призначенні місцевих препаратів для лікування скелетно-м'язового болю у Китаї встановлено, що на вибір конкретного знеболювального засобу суттєво впливали рівень освіти, посада та хірургічний досвід лікаря ($p < 0,05$) [18]. Застосування топічних НПЗП у якості найбільш часто призначуваних засобів для місцевої анальгезії було пов'язано з рівнем медичного закладу, рівнем освіти лікаря, його спеціалізацією та участю в хірургічних операціях ($p < 0,05$).

Респонденти з більш високою кваліфікацією та ті, хто мав досвід хірургічних втручань, були більш схильні до призначення лікування місцевими НПЗП ($p < 0,05$) і більш широко використовували цю групу препаратів. Крім того, топічні НПЗП частіше призначалися лікарями у хворих із гострим болем травматичного генезу ($p < 0,05$). Автори дослідження пояснюють це тим, що лікарі з вищим рівнем освіти більш схильні керуватися сучасними гайдлайнами у своїх призначеннях.

Переваги застосування кетопрофену у формі гелю

Відповідно до результатів Кокранівських оглядів щодо застосування

топічних НПЗП при гострому скелетно-м'язовому болю, найкращий інтегральний показник ефективності NNT (кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати для отримання ефекту) відзначався при використанні диклофенаку, кетопрофену та ібупрофену, а при хронічному болю – диклофенаку та кетопрофену (Derry S., Moore R.A. et al., 2015; Derry S., Conaghan P. et al., 2016).

Кетопрофен належить до групи похідних пропіонової кислоти, і на сьогодні накопичено багаторічний досвід його використання у формі гелю [19]. Основними показаннями для призначення кетопрофену 2,5% гелю є місцеве лікування м'язово-скелетного болю та запалення в м'язах і суглобах (забої, розтягнення, болісне напруження, біль у шиї та спині тощо). Застосування препарату забезпечує достатньо виражений локальний ефект при низькому ризику системних побічних явищ. Фармакокінетичні дослідження свідчать, що сироваткові концентрації діючої речовини після нанесення кетопрофену 2,5% гелю становлять <1% від таких у разі перорального прийому, що потенційно покращує безпечність лікування. У порівняльних дослідженнях нанесення кетопрофену 2,5% гелю 5-15 см (100-300 мг) двічі на добу забезпечувало бажаний знеболювальний ефект у більшості пацієнтів із широким спектром симптомів [19].

У високоякісному проспективному рандомізованому дослідженні порівнювали ефективність місцевого застосування кетопрофену 2,5% гелю з плацебо у пацієнтів відділення невідкладної допомоги з розтягненням зв'язок гомілковостопного суглоба (Serinken M. et al., 2016). Медіана зменшення болю, оцінюваного за ВАШ, у групах кетопрофену та плацебо на 15-й хвилині становила 27 та 9 відповідно, а через 30 хвилин – 42 та 20 відповідно. Побічних ефектів не було в жодній із груп. Автори зазначають, що хоча разова доза парентеральних НПЗП і парацетамолу може вважатися безпечною у пацієнтів без супутніх захворювань, в осіб із нирковою або печінковою недостатністю її застосування може мати певні несприятливі наслідки. Це дослідження показало, що місцеве застосування кетопрофену може бути хорошим варіантом, який дозволить уникнути небажаних наслідків, забезпечивши ефективне й швидке полегшення болю.

Найбільш популярним і широко використовуваним препаратом кетопрофену у формі гелю є Фастум® гель, застосування якого, порівняно з іншими представниками місцевих НПЗП, має низку переваг. Фастум® гель містить оптимальну для досягнення терапевтичного ефекту концентрацію діючої речовини (2,5% кетопрофену), а його формула розроблена таким чином, щоб забезпечувати найбільш ефективне проникнення діючої речовини у вогнище запалення. Ще однією перевагою

цієї лікарської форми є те, що розчин кетопрофену у водно-спиртовому розчиннику сприяє більш глибокому проникненню препарату в тканини. Завдяки гелевій структурі відбувається рівномірне вивільнення діючої речовини, що забезпечує тривалу анальгезуючу дію Фастум® гелю – достатньо наносити препарат 1-2 рази на добу.

Кетопрофен не чинить негативного впливу на хрящову тканину суглобів, що особливо важливо у пацієнтів літнього віку. У нещодавньому дослідженні вивчали ефективність і безпечність місцевої терапії гелем кетопрофену (препарат Фастум® гель) у хворих із больовим синдромом у нижній ділянці спини на фоні дегенеративно-дистрофічних змін хребта [20]. Відповідно до отриманих результатів, застосування монотерапії гелем кетопрофену вірогідно знижувало інтенсивність больового синдрому й поліпшувало функціональні можливості у таких хворих. Відсутність побічних ефектів при лікуванні препаратом засвідчила його високий профіль безпечності для пацієнтів.

Крім того, доведено, що топічний кетопрофен може підвищувати ефективність фізіотерапевтичних методів і прискорювати реабілітацію [19].

Таким чином, зростаюча популярність місцевих НПЗП при гострому та хронічному скелетно-м'язовому болю зумовлена їхньою ефективністю, подібною до пероральних засобів цієї ж групи, і більш сприятливим профілем безпечності завдяки метаболічним особливостям. Топічні НПЗП забезпечують місцеве знеболення та протизапальну дію з мінімальним системним ефектом, що дозволяє застосовувати їх у пацієнтів груп підвищеного ризику, наприклад за наявності супутніх захворювань або при одночасному прийомі декількох лікарських засобів.

Відповідно до оновлених гайдлайнів, у деяких із них місцевим НПЗП надається перевага як препаратам першої лінії лікування порівняно з пероральними [12, 16, 17]. Крім того, за результатами опитувань, місцевому застосуванню НПЗП віддають перевагу пацієнти, а лікарі-ортопеди з більш високою кваліфікацією та хірургічним досвідом найчастіше призначають топічні НПЗП для місцевої анальгезії при лікуванні скелетно-м'язового болю, зокрема у хворих із гострим болем травматичного генезу [4, 18]. Кетопрофен 2,5% гель є одним із найбільш ефективних топічних НПЗП при гострому та хронічному скелетно-м'язовому болю, що було продемонстровано в контрольованих дослідженнях і в умовах рутинної клінічної практики.

Література

1. McMahon S.B., Dargan P., Lanan A., Wiffen P. 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. *Curr Med Res Opin.* 2021 Feb;37(2):287-292.
2. Busse J.W., Sadeghirad B. et al. Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries:

- A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Ann Intern Med.* 2020 Nov 3;173(9):730-738.
3. Qaseem A., McLean R.M. et al. Nonpharmacologic and Pharmacologic Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries in Adults: A Clinical Guideline From the American College of Physicians and American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2020 Nov 3;173(9):739-748.
4. Shi C., Ye Z. et al. Multidisciplinary Guidelines for the Rational Use of Topical Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Musculoskeletal Pain (2022). *J Clin Med.* 2023 Feb 15;12(4):1544.
5. Conley B., Bunzli S., Bullen J., O'Brien P., Persaud J., Gunatillake T., Dowsey M.M., Choong P.F.M., Lin I. Core Recommendations for Osteoarthritis Care: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023 Sep;75(9):1897-1907. doi: 10.1002/acr.25101. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36762545.
6. Ariani A., Manara M., Fioravanti A. et al. The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of knee, hip and hand osteoarthritis. *Reumatismo* 2019;71:5-21.
7. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Management of osteoarthritis of the knee (nonarthroplasty) evidence-based clinical practice guideline. 2021.
8. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78:16-24.
9. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. (2019) American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(2):220-33.
10. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil* 2019;27(11):1578-89.
11. Royal Australian College of General Practitioners. Guideline for the management of knee and hip osteoarthritis. 2nd ed. East Melbourne (Australia): RACGP; 2018.
12. Lee J.K., Abbas A.A., Cheah T.E., Simanjuntak R.N., Sockalingam S., Roohi S. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for management of osteoarthritis pain: A consensus recommendation. *J Orthop Res.* 2023 Sep;41(9):1916-1924. doi: 10.1002/jor.25549. Epub 2023 Mar 26. PMID: 36924071.
13. Derry S., Wiffen P.J., Kalso E.A. et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 12;(5): CD008609.
14. Zeng C., Doherty M., Persson M.S.M. et al. Comparative efficacy and safety of acetaminophen, topical and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: evidence from a network meta-analysis of randomized controlled trials and real-world data. *Osteoarthritis Cartilage* 2021;29:1242-51.
15. Kim M., Laumbach S., Amico J. Are topical NSAIDs safer than oral NSAIDs when treating musculoskeletal pain? *Evid Based Pract* 2021;24:43.
16. Qaseem A., McLean R.M., O'Gurek D. et al. Nonpharmacologic and pharmacologic management of acute pain from non-low back, musculoskeletal injuries in adults: a clinical guideline from the American College of Physicians and American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2020;173:739-48.
17. Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management [NICE guideline]. Paris (FR): National Institute for Health and Care Excellence; 2022.
18. Mei F., Li J. et al. Preference of Orthopedic Practitioners Toward the Use of Topical Medicine for Musculoskeletal Pain Management in China: A National Survey. *Orthop Surg.* 2022 Oct;14(10):2470-2479.
19. Coaccioli S. Ketoprofen 2.5% gel: a clinical overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Aug;15(8):943-9. PMID: 21845805.
20. Povoroznyuk V., Musiienko A., Zaverukha N. & Tkachuk A. (2021). Ефективність та безпечність лікування препаратом Фастум® гель у хворих із болем у нижній ділянці спини. Біль. Суглоби. Хребет, 11 (1), 28-34. <https://doi.org/10.22141/2224-1507.11.1.2021.226906>.