

Место локальной терапии в ревматологии. В фокусе — гель кетопрофен

В.Г. Барскова, А.Е. Ильина

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Показано, что, по данным современных исследований, локальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ревматических заболеваниях наибольшее значение имеют в лечении остеоартроза. Сравнительные исследования продемонстрировали преимущество геля, содержащего кетопрофен, перед другими НПВП. Формы для местного применения на основе кетопрофена (Фастум® гель) являются эффективными, быстродействующими, способными помочь пациентам в преодолении боли и улучшении качества жизни.

Place of topical therapy in rheumatology. Ketoprofen gel is a focus

V.G. Barskova, A.E. Ilyina

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

According to the data of recent studies, the topical formulations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) used in rheumatic diseases are of the greatest importance in the treatment of osteoarthritis. Comparative studies have demonstrated that ketoprofen-containing gel has some advantage over other NSAIDs. Topical formulations based on ketoprofen (Fastum® gel) are effective, fast-acting, and able to aid patients in relieving pain and improving the quality of life.

Лекарственные формы для местного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) используются при поражениях опорно-двигательного аппарата различного происхождения: артритах, остеоартрозе, миофасциальных синдромах, спортивной травме и т.д. С одной стороны, главным доводом в пользу выбора локальной формы является очевидное преобладание преимуществ такой терапии перед риском нежелательных явлений: эффект локальных НПВП во многих исследованиях превосходит плацебо, а побочные реакции ограничиваются раздражением кожи и так редки, что не вызывают опасений. Этот факт притягателен для ревматологов, так как возникающая в ряде случаев у больных с хроническими артритами необходимость постоянного приема НПВП может приводить к серьезным побочным эффектам.

С другой стороны, существует вполне объяснимое скептическое отношение к локальной терапии НПВП: эффективна ли она [1–3]? Посвященный этому вопросу метаанализ 1998 г. показал, что в 27 из 37 исследований продемонстрировано значительное превосходство локальных НПВП над плацебо при острых состояниях (травма, растяжения и т.д.), а в 7 из 12 исследований — при хронических артритах [3]. Более того, некоторые сравнительные исследования не выявили значительных отличий в эффективности локальных НПВП и таблетированных форм [4–7], что вызывает сомнения у ряда исследователей. Дело в том, что при ревматических заболеваниях в целом трактовка таких результатов затруднена рядом факторов: необъяснимо хорошим ответом в этих исследованиях на плацебо, допустимым дополнительным приемом парацетамола, значительными индивидуальными особенностями проникновения препарата через кожу, ответом больного и т.д. [8].

Действительно, в отечественном национальном руководстве по ревматологии, основанном на доказательной медицине, а также в других доступных руководствах или метаанализах мы не встретили рекомендаций по лечению ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, подагры

и других хронических артритов лекарственными формами НПВП для местного применения [9].

Положение меняется, когда мы говорим про остеоартроз: применение локальных форм хорошо обосновано и приводится во всех рекомендациях EULAR и OARS [10–15]. В частности, если в рекомендациях EULAR 2000 г. по лечению остеоартроза коленных суставов локальная терапия лишь упоминалась при описании использования НПВП, то в 2003 г. она вынесена в отдельный пункт [11, 15]. Этот факт заслуживает особого внимания, так как прежде всего говорит о хорошей доказательной базе и веском мнении экспертов. Ведь в создании таких рекомендаций используется несколько подходов: тут и работа с имеющейся литературной базой специалистов по доказательной медицине, и голосование экспертов. Каждая рекомендация — это симбиоз доказательной базы и мнения ведущих экспертов по проблеме.

Таким образом, можно констатировать, что в настоящее время наиболее **веские обоснования применения локальной терапии НПВП в ревматологии получены только для остеоартроза.** Это совсем не означает, что локальную терапию не рекомендуется применять при других хронических артритах. В отечественной литературе имеются публикации, в которых описан позитивный опыт использования локальной терапии при ревматоидном артрите [16–19].

Следующим важным вопросом является длительность использования локальной терапии. Локальная терапия обходится больным дороже, в то же время системное применение НПВП часто приводит к побочным эффектам, стоимость лечения которых несравнимо выше. Исследования, посвященные локальной терапии, в основном были короткими, что и вызывало сомнения в ее целесообразности у тех, кто проводил метаанализы [20, 21]. Но совсем недавно были опубликованы результаты исследования, которое продемонстрировало интересный факт: у больных с остеоартрозом коленных суставов старше 50 лет эффективность локальной и системной терапии НПВП была одинаковой в течение года, при этом частота побочных эффектов и связан-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Причины выбора системного или локального применения НПВП пожилыми больными

Признаки, влияющие на выбор	Локальное применение НПВП	Системное применение НПВП
Характер боли	Слабая, локализованная, транзиторная	Умеренная/сильная, генерализованная, постоянная
Распространение по организму	Не происходит, так как из-за ограниченного места действия доза значительно меньше, чем при системном применении	Перед тем как достичь очага боли, активные ингредиенты проходят определенный путь по организму, что требует больше времени
Безопасность	Нетоксично, так как не попадает в кровоток, нет побочных эффектов	Токсично, распространяется по всему организму, есть побочные эффекты
Наступление эффекта	Быстрое (чем быстрее исчезает наносимый на кожу препарат, тем быстрее он действует)	Замедленное
Эффективность	Умеренная	Несмотря на «разведение» в организме, более мощные по действию
Количество очагов поражения	Один	Множественное

ной с этим отмены препарата была меньшей в группе локальной терапии [7].

Именно по этой причине необходимо учитывать еще один крайне важный довод для более широкого применения локальной терапии НПВП при остеоартрозе — возраст.

И наконец, докторам придется считаться с выбором больного. Недавно опубликовано интересное исследование, которое непосредственно посвящено изучению причин выбора формы НПВП пожилыми больными с болями в коленных суставах [22]. Обобщенные причины этого выбора приведены в таблице.

Из таблицы видно, что логичными причинами для выбора формы лекарства являются: характер, длительность и распространенность боли. Пациенты указывали и другие причины, среди которых одна не может не радовать — в целом больные относились к советам врача доверительно. Но это доверие зависело от того, насколько хорошо больной понимает терминологию, а вернее, насколько просто врач может объяснить больному смысл назначения. Это исследование, по нашему мнению, носит поучительный характер для врачей, так как показывает важность доверительного отношения между врачом и пациентом, повышающего приверженность больных лечению.

Кетопрофен

Как мы уже упоминали, в 1998 г. был опубликован первый метаанализ, посвященный локальному применению НПВП [3]. В нем приведено сравнение нескольких НПВП для местного применения: кетопрофена, фелбинака, ибупрофена, пироксикама, индометацина и бензидамина. Один из факторов, который анализировали в данном метаанализе, — это количество пациентов (с острыми или хроническими болями опорно-двигательного аппарата), которым необходимо пройти курс лечения (НПВП для местного применения), чтобы достигнуть отличного результата у одного из них при отсутствии того же эффекта на плацебо. Было показано, что наименьшее количество больных требуется для кетопрофена (2,6), несколько большее — для фелбинака, ибупрофена и пироксикама (3,0—3,5—4,2). А вот индометацин и бензидамин не отличались от плацебо.

Один из гелей кетопрофена, представленных в нашей стране, называется Фастум® гель.

Кратко остановимся на характеристиках, которые обуславливают эффективность Фастум® геля и делают его применение привлекательным.

Во-первых, это высокая концентрация активного вещества (кетопрофен), которая достигает 2,5%, что несколько выше таковой в ряде других гелей и мазей. Напомним, что кетопрофен синтезирован в 1967 г., и когда проводились его сравнения с другими широко используемыми в то время НПВП, было показано, что кетопрофен по эффективности сравним с золотым стандартом того времени индометацином и превышает ибупрофен и не применяемый ныне фенилбутазон. Несколько позднее было опубликовано исследование R.K. Patel, в котором сравнивали три геля: кетопрофен (2,5%), пироксикам (0,5%) и диклофенак (1%). 1575 больных с различными острыми мягкотканными повреждениями получали указанные гели рандомизированно [23]. По таким показателям, как глобальная оценка терапевтического ответа, боль при надавливании, движении и т.д., отмечено значительное преимущество геля кетопрофена перед двумя другими гелями. Больные также чаще отмечали охлаждающий эффект геля с кетопрофеном.

Противовоспалительная и анальгетическая активность кетопрофена продемонстрирована у людей и на животных. Основной механизм действия — ингибирование простагландинного синтеза и тромбоцитарной циклооксигеназы, что приводит к снижению продукции тромбоксана 2. В ряде исследований обнаружена значительно большая способность кетопрофена ингибировать простагландиновый синтез по сравнению с индометацином, напроксеном, ибупрофеном и ацетилсалициловой кислотой [24–26]. При этом кетопрофен, будучи пропионовой кислотой, обладает свойством в большей степени концентрироваться в очаге воспаления, нежели в здоровых тканях. Помимо этого, описаны и другие эффекты: стабилизация лизосомальных мембран и ингибирование брадикининовой активности.

Во-вторых, гель — одна из наиболее удачных форм для локальной противовоспалительной терапии. Наличие спиртового растворителя обеспечивает быстрое всасывание лекарственного средства и прохождение максимального его количества через кожный барьер. Более того, в состав Фастум® геля входят компоненты, которые обеспечивают про-

Фастум® гель

- **Фастум® гель** – обладает оптимальным профилем безопасности

Максимальная концентрация в области воспаления, а не в плазме крови¹

- **Фастум® гель** – быстро достигает очага боли и воспаления

- **Фастум® гель** – удобен в применении

Быстро впитывается и не оставляет следов на одежде



Движение без боли!



¹ Ballerini R et al., Int. J. Clin. Pharm 1986;VI(1):69-72



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ведение действующего вещества через кожу и подлежащие ткани. А такой компонент, как триэтаноламин, позволяет достигать pH 5,9, приближающийся к таковому кожи. И наконец, лавандовое масло и масло Нероли обеспечивают косметический эффект.

Напомним, что количество наносимого препарата зависит от величины сустава: на область крупных суставов (коленный, плечевой) следует однократно наносить полоску геля длиной от 5 до 10 см [27].

Интересным вопросом является системное действие локально наносимых НПВП. С одной стороны, показано, что такая форма позволяет снизить количество принимаемых НПВП [8, 20, 21]. С другой стороны, 50–150 мг кетопрофена, наносимых локально, через 5–8 ч определяются в плазме в очень низкой концентрации – 0,08–0,15 мг/л, что

обеспечивает терапевтический эффект без развития нежелательных явлений даже при длительной терапии. По крайней мере в опубликованных результатах клинических испытаний мы не встретили данных о развитии гепатотоксичности или нефропатии, хотя имеются единичные сообщения о появлении тошноты, гастралгии, диареи.

Результаты современных исследований показали, что в ревматологии локальные формы НПВП используются преимущественно при остеоартрозе. Сравнительные исследования продемонстрировали превосходство геля, содержащего кетопрофен, над другими НПВП. Формы для местного применения на основе кетопрофена (Фастум® гель) являются эффективными быстродействующими лекарственными средствами, способными помочь пациентам в преодолении боли и улучшении качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bateman D.N., Kennedy J.G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and elderly patients. The medicine may be worse than the disease. *BMJ* 1995; 310: 817–8.
2. Anonymous. Rational use of NSAIDs for musculoskeletal disorders. *Drug Ther Bull* 1994; 32: 91–5.
3. Moore R.A., Tramer M.R., Carroll D. et al. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998; 316: 333–8.
4. Browning R.C., Johnson K. Reducing the dose of oral NSAIDs by use of feldene gel: an open study in elderly patients with osteoarthritis. *Adv Ther* 1994; 11: 198–206.
5. Golden E.L. A double-blind comparison of orally ingested aspirin and a topically applied salicylate cream in the relief of rheumatic pain. *Cur Ther Res* 1978; 24: 524–9.
6. Rother M., Lavins B.J., Kneer W. et al. Efficacy and safety of epicutaneous ketoprofen in Transferome (IDEA-033) versus oral celecoxib and placebo in osteoarthritis of the knee: multicentre randomised controlled trial. 7. Underwood M., Ashby D., Cross P. et al. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study. *BMJ* 2008; 336: 138–42.
8. Heyneman C.A., Lawless-Liday C., Wall G.C. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. *Drugs* 2000; 60(3): 555–74.
9. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 720.
10. Zhang W., Doherty M., Leeb B.F. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007; Mar; 66(3): 377–88.
11. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2003; Dec; 62(12): 1145–55.
12. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARS evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; Feb; 16(2): 137–62.
13. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; Sep; 15(9): 981–1000.
14. Zhang W., Doherty M., Arden N. et al. EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2005; May; 64(5): 669–81.
15. Pendleton A., Arden N., Dougados M. et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2000; Dec; 59(12): 936–44.
16. Балабанова Р.М., Федина Т.П. Опыт применения геля Тизоль для локальной терапии ревматоидного артрита. *Научно-практич ревматол* 2004; 3: 37–40.
17. Балабанова Р.М., Запрягаева М.Е. Финалгель – новая лекарственная форма пироксикама для локальной терапии. *РМЖ* 2002; 10(6): 329–30.
18. Балабанова Р.М., Федина Т.П., Запрягаева М.Е. и др. Эффект локальной терапии гелем Найз у больных ревматоидным артритом. *Современная ревматология* 2008; 2: 79–82.
19. Медынцев Л.Г., Кузьмина Н.Н. Оценка терапевтической эффективности крема Долгит у детей с ювенильными хроническими артритом. *Детская ревматология* 1995; 1: 26–9.
20. Mason L., Moore R.A., Edwards J.E. et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and metaanalysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2004; 5: 28.
21. Lin J., Zhang W., Jones A. et al. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004; 329: 324.
22. Carnes D., Anwer Y., Underwood M. et al. Influences on older people's decision making regarding choice of topical or oral NSAIDs for knee pain: qualitative study. *BMJ* 2008; Jan 19; 336(7636): 142–5.
23. Patel R.K., Leswell P.F. Comparison of ketoprofen, piroxicam, and diclofenac gels in the treatment of acute soft-tissue injury in general practice. *General Practice Study Group. Clin Ther* 1996 May-Jun; 18(3): 497–507.
24. Kantor T.G. Ketoprofen: a review of its pharmacological and clinical properties. *Pharmacotherapy* 1986; 6(3).
25. Kubota T., Komatsu H., Kawamoto H. et al. Studies on the effects of anti-inflammatory action of benzoyl-hydroxyprotophenic acid (ketoprofen) and other drugs, with special reference to prostaglandin synthesis. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1979 Jan; 237(1): 169–76.
26. Guyonnet J.C., Julou L. Relationship between the inhibitory activity on 'RCS' and prostaglandins synthesis and the anti-inflammatory activity of ketoprofen and several other non-steroidal anti-inflammatory agents. *Rheumatol Rehabil* 1976; suppl.: 11–4.
27. Чичасова Н.В. Локальная терапия хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата. *Спр поликлил врача* 2007; 4(6).