

НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ: АНАЛІЗ ДОКАЗІВ ЕФЕКТИВНОСТІ В ТЕРАПІЇ М'ЯЗОВО-СУГЛОБНОГО БОЛЮ

Міщенко О.Я., Березняков А.В.

Кафедра клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ, м. Харків, Україна

Хвороби суглобів і кістково-м'язового апарату на сьогоднішній день широко поширені в світовій лікарській практиці і поступаються місцем лише захворюванням серцево-судинної системи, дихання і травлення [1, 2]. Згідно зі статистичними даними суглобний біль зустрічається в середньому у 30% населення, у осіб віком старше 40 років відзначається в 50%, а старше 70 років - у 90% випадків [7]. М'язовий біль, викликаний ударами або фізичними навантаженнями, розтягнення зв'язок і вивихи, отримані в результаті інтенсивних спортивних навантажень, а також біль у спині через підняття надмірних тягарів – це проблеми, з якими молоді і літні люди часто звертаються до лікаря або в аптеку. Біль в попереку, що провокується підняттям надмірної ваги, перенапруженням м'язів і зв'язок, побутовими травмами або віковими змінами в хребті, в якийсь момент свого життя відчувають близько 80% усіх жителів планети [10,13]. Такий біль приносить фізичні страждання, тимчасову непрацездатність і зниження якості життя [10]. Отже біль, що спричинений хворобами суглобів і кістково-м'язового апарату, є значно поширеним.

За статистикою препарати з групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) є найпопулярнішими лікарськими засобами серед лікарів і населення для лікування м'язово-суглобного болю (МСБ) і займають провідне місце в світі за обсягами споживання [11]. Це пояснюється їх високою ефективністю при больовому синдромі запального походження різного характеру і спектром фармакологічних ефектів: протизапальним, анагетичним та жарознижувальним. НПЗЗ приносять полегшення при багатьох захворюваннях, що супроводжуються симптомами запалення, болю або лихоманки [1, 2]. Клінічно позитивний ефект НПЗЗ виражається у зменшенні больових відчуттів, ознак місцевого запалення та температурної реакції. Але, незважаючи на безсумнівну клінічну ефективність, навіть короточасне застосування НПЗЗ досить часто супроводжується розвитком ускладнень [14]. В основі як лікувальних, так і небажаних ефектів НПЗЗ лежить пригнічення циклооксигенази (ЦОГ) – ферменту, який ініціює каскад перетворень від арахідонової кислоти до простагландинів (ПГ) і тромбоксанів. Внаслідок цього відбувається інгібування синтезу ПГ, які є не тільки основними медіаторами запалення, але і беруть участь у різних молекулярних гомеостатичних реакціях і регулюють нормальні фізіологічні функції різних органів [1]. Встановлено, що існують два ізоферменти ЦОГ, які інгубують НПЗЗ. ЦОГ-1 – тканинна, або конституціональна, що постійно присутня у більшості тканин і бере участь у реалізації фізіологічних функцій, контролює вироблення ПГ, що регулюють

цілісність слизової оболонки ШКТ, функцію тромбоцитів і нирковий кровообіг, та ЦОГ-2, яка бере участь у синтезі прозапальних ПГ.

Враховуючи широке застосування НПЗЗ і ризик розвитку системних побічних ефектів, проблема їх переносимості і безпечності стоїть досить гостро. Зважаючи на вищенаведене, з метою запобігання системних побічних реакцій доцільним є застосування лікарських форм (ЛФ) НПЗЗ місцевої дії. Ряд переваг дозволяє використовувати їх для симптоматичного лікування МСБ, а саме, простота і достатня безпека в застосуванні, так як знижується можливість виникнення побічних ефектів у зв'язку зі слабо вираженим системним всмоктуванням [1]. Терапевтична ефективність топічних НПЗЗ місцевої дії зумовлена створенням високої концентрації діючих речовин у місці нанесення препарату. Різні топічні ЛФ (мазі, гелі, креми) дозволяють комбінувати в одному препараті кілька речовин з різноспрямованою лікувальною дією.

Використання місцевих НПЗЗ для полегшення болю довго було спірним питанням у знеболюючій терапії. У деяких країнах Західної Європи вони були доступні без рецепта протягом багатьох років, широко рекламувалися і докази їх використання вважалися адекватними. В інших регіонах світу ці препарати вважалися дещо ефективнішими за плацебо, очевидно, лікувальна дія приписувалася процесу втирання на місці ураженої ділянки. У США їх використання було обмежено до середини 2000-х років і дозволено FDA в 2007 році. В Англії в 2013 р. було виписано 5,2 млн. рецептів з місцевими НПЗЗ [14], головним чином, ібупрофен (2,45 млн), піроксикам (1,18 млн) і диклофенак (1,27 млн). Зважаючи на вищенаведене, доцільним є пошук доказів ефективності НПЗЗ місцевої дії в терапії МСБ.

Мета дослідження – проаналізувати дані літератури щодо доказів ефективності і безпечності лікарських форм з НПЗЗ місцевої дії для лікування МСБ та міжнародні клінічні рекомендації.

Матеріали та методи. Був проведений цільовий пошук джерел інформації високої методологічної якості – систематичних оглядів, мета-аналізів щодо ефективності та безпечності НПЗЗ для місцевого застосування в терапії МСБ в базі даних Кокранівської бібліотеки (Cochrane library), а також клінічних рекомендацій по лікуванню МСБ в мережі Internet.

Результати та їх обговорення. За результатами проведеного пошуку був знайдений систематичний огляд, в якому систематизовані дані 61 клінічного дослідження. У цих дослідженнях приймали участь 5311 дорослих пацієнтів (16 років і старше) зі спортивними травмами, які супроводжувалися розтягуванням м'язів, зв'язок і больовим синдромом. 1621 пацієнт отримували НПЗЗ місцевої дії, 3470 осіб - плацебо і 220 отримували пероральні НПЗЗ. Лікарський засіб наносили мінімум один раз в день. Результати лікування реєстрували тільки за відгуками пацієнтів клінічних досліджень. Критерієм ефективності була кількість пацієнтів, які відмічали зниження больового синдрому на 50% і більше. Узагальнені результати систематичного огляду наведені в таблиці (табл. 1). Проведені дослідження показали максимальну ефективність диклофенаку, ібупрофену та кетопрофену у вигляді гелю [13]. Порівняння

ефективності НПЗЗ місцевої дії диклофенаку, ібупрофену і кетопрофену за розрахованим показником НЧП (необхідне число хворих, яких потрібно пролікувати, щоб досягти ефективності) свідчить, що найбільш ефективним є гель диклофенаку (НЧП = 1,8), менш ефективний – гель кетопрофену (НЧП = 2,5) і найменш ефективний – ібупрофен гель (НЧП = 3,9).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика результатів застосування НПЗЗ місцевої дії і плацебо при лікуванні МСБ за даними систематичного огляду [13]

Досліджувані засоби	Кількість пацієнтів зі зниженим МСБ на 50% і більше після застосування (на 1000 пролікованих)		ВР, НЧП, (ДІ = 95 %)
	НПЗЗ	плацебо	
Диклофенак (у вигляді емульгеля)	780	200	ВР = 3,9 (2,7 – 5,5); НЧП = 1,8 (1,5 – 2,1)
Ібупрофен гель	420	160	ВР = 2,7 (1,7 – 4,2); НЧП = 3,9 (2,7 – 6,7)
Кетопрофен гель	720	330	ВР = 2,2 (1,7 – 2,8); НЧП = 2,5 (2,0 – 3,4)
Місцеві побічні ефекти (усі досліджувані місцеві НПЗЗ)	46	50	ВР = 1,0 (0,80 – 1,2)
Системні побічні ефекти (усі досліджувані місцеві НПЗЗ)	32	35	ВР = 1,0 (0,70 – 1,3)
Серйозні побічні ефекти	1	0	не рахували

Примітки: ВР – відносний ризик (розрахований, як співвідношення відносного ризику події у групі з НПЗЗ до відносного ризику аналогічної події у групі плацебо);

НЧП – необхідне число хворих, яких потрібно пролікувати, щоб досягти ефективності;

ДІ – довірчий інтервал.

Дані досліджень показали, що побічні явища були незначними і спостерігались з однаковою частотою у пацієнтів на тлі лікування НПЗЗ місцевої дії і плацебо (ВР = 1,0). Рівень лікарської речовини в крові при зовнішньому застосуванні НПЗЗ значно нижче, ніж подібного препарату, прийнятого перорально. Це дозволяє зводити до мінімуму ризик шкідливого впливу. Приблизно у 1 з 20 осіб було почервоніння в місці застосування, еритема або свербіж не залежно від того, яка це група пацієнтів, лікованих

НПЗЗ або плацебо. Прояви системних гастропатій фіксувалися дуже рідко, зокрема у пацієнтів, які поряд з топічними приймали і пероральні НПЗЗ – 1 випадок на 1000 хворих.

Сьогодні існують високоякісні докази ефективності місцевих НПЗЗ в лікуванні гострого і хронічного скелетно-м'язового болю [6, 14, 15].

Аналіз наявності НПЗЗ місцевої дії у міжнародних клінічних рекомендаціях показав, що топічні НПЗЗ рекомендовані Американською асоціацією ортопедичної хірургії (AAOS), Британським Національним інститутом клінічної майстерності (NICE), Міжнародною спілкою дослідження остеоартриту (OARSI) та іншими медичними асоціаціями. У Великій Британії Національний інститут клінічної майстерності (NICE) в своєму керівництві з лікування остеоартриту в 2008 році (NICE 2008) рекомендував місцеві НПЗЗ, як препарати першої лінії терапії [6].

Керівні принципи лікування МСБ були розроблені лікарями на основі клінічних досліджень і мають відмінності у кожній медичній організації. Наприклад, рекомендації AAOS і AGS відображають точку зору фахівців в області ортопедичної хірургії та геріатрії, в той час як директиви EULAR і OARSI підкреслюють висновки експертів в галузі ревматології. У таблиці 2 наведена коротка інформація про клінічні рекомендації, які рекомендують використовувати місцеві НПЗЗ як препарати першої лінії терапії перед застосуванням пероральних НПЗП, інгібіторів ЦОГ-2 і наркотичних аналгетиків, які розглядаються як додаткові засоби другої лінії терапії [4].

Таблиця 2

**Міжнародні методичні рекомендації,
в яких представлені НПЗЗ місцевої дії**

Медична асоціація	Клінічні рекомендації
Американська асоціація ортопедичної хірургії (American Association of Orthopaedic Surgeons (AAOS)) 2013	Ревматоїдний артрит колінного суглоба: топічні НПЗЗ або трамадол
Американський коледж ревматології (American College of Rheumatology (ACR)) 2012	Ревматоїдний артрит ліктьового суглоба: топічні НПЗЗ; пероральні НПЗЗ; топічні ЛФ, що містять капсаїцин; трамадол; Ревматоїдний артрит колінного суглоба: ацетамінофен; пероральні НПЗЗ; топічні НПЗЗ; трамадол; глюкокортикоїди (внутрішньосуглобово)
Американська геріатрична спілка (American Geriatric Society (AGS)) 2009	топічні НПЗЗ
Американська спілка болю	топічні НПЗЗ

(American Pain Society (APS)) 2002	
Європейська ліга проти ревматизму (European League Against Rheumatism (EULAR)) 2007	Ревматоїдний артрит ліктьового суглоба: топічні НПЗЗ Ревматоїдний артрит ліктьового і колінного суглобів: топічні НПЗЗ; топічні ЛФ, що містять капсаїцин
Національний інститут клінічної майстерності (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, United Kingdom)) 2008	Ревматоїдний артрит ліктьового і колінного суглобів: топічні НПЗЗ; ацетаминофен; пероральні НПЗЗ; немедикаментозне лікування
Міжнародна спілка дослідження остеоартриту (Osteoarthritis Research Society International (OARSI)) 2008	Ревматоїдний артрит колінного суглоба: топічні НПЗЗ; пероральні НПЗЗ; топічні ЛФ, що містять капсаїцин

Група експертів з АСР оновила клінічні рекомендації з лікування ревматоїдних захворювань і, на даний момент, зобов'язує застосування топічних НПЗЗ замість препаратів для перорального застосування, особливо у пацієнтів старше 75 років. Відомо, що небезпека перорального прийому НПЗЗ починає збільшуватися зі зростанням віку пацієнта, при використанні високих доз, тривалого періоду лікування, наявності супутніх захворювань, а також спільного застосування деяких лікарських препаратів [11, 12]. Селективні інгібітори ЦОГ-2 спочатку були безпечною альтернативою для пацієнтів з високим ризиком розвитку виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі. Однак, на основі клінічних спостережень їх безпека виявилася сумнівною, оскільки ця група препаратів має виражений негативний вплив на серцево-судинну систему і нирки.

Таким чином, за результатами проведеного огляду встановлено, що НПЗЗ місцевої дії представлені у ряді сучасних клінічних рекомендацій по лікуванню МСБ.

Висновки

1. Аналіз даних літератури показав, що існують докази високого рівня (результати систематичного огляду та / або мета-аналізу) щодо ефективності і безпечності НПЗЗ місцевої дії в терапії м'язово-суглобного болю.
2. Сучасні міжнародні клінічні настанови (AAOS, 2013; АСР, 2012; АСР, 2009; АСР, 2002; EULAR, 2007; NICE, 2008; OARSI, 2008) рекомендують НПЗЗ місцевої дії в якості препаратів першої лінії в терапії болю при ревматоїдному артриті ліктьових і колінних суглобів для зменшення системного впливу НПЗЗ і ризику ускладнень, які виникають після прийому пероральних форм НПЗЗ.

Література:

1. Боль и проблема безопасности НПВС: монография / А. В. Курята, Т. К. Лысунец, А. В. Зайченко, А. В. Черкасова. – Днепропетровск: Герда, 2014. – 84с.
2. Нестероїдні протизапальні препарати: ефективність, доступність і прийнятність до пацієнта. Фармаконагляд за безпекою застосування / І. С. Чекман, О. П. Вікторів, Н. О. Горчакова [та ін.]. – К.: Поліграф плюс, 2011. – 117с.
3. Adverse drug reactions as cause off admission to hospital prospective analysis of 18 820 patients. / M. Pirmohamed, S. James, S. Meakin et al. // *BMJ*. – 2004. – Vol.32 (9). – P. 15.
4. Casilda M. Evolving guidelines in the use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis / M. Casilda // *BMC Musculoskeletal Disorders*. –2014. ел. ресурс: [DOI: 10.1186/1471-2474-15-27].
5. Heyneman C.A. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic disease a comparison. / C. A. Heyneman, C. Lowless-Liday, G. C. Wall // *Drugs*. – 2000. – Vol. 60 (3). – P. 555-574.
6. Moore R. A. Topical agents in the treatment of rheumatic pain. / R. A. Moore, S. Derry, H. J. McQuay // *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. – 2008. – Vol. 34 (2). – P. 415–432.
7. Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment, Progress in Pain Research and Management. / P. Hansson, H. Fields, R. Hill, et al. // Seattle WA.-IASP Press. – 2001. – Vol. 21. – P. 151–167.
8. Prescribing and Primary Care team, Health and Social Care Information Centre. Prescription Cost Analysis, England 2013. Health and Social Care Information Centre. The NHS Information Centre. – 2014. – P. 298–301.
9. Singh G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. / G. Singh, S. Lanes, G. Triadafilopoulos // *Am. J. Med*. – 2004. – Vol. 117. – P. 100 – 106.
10. Stamos S. P. Topical agents for the management of musculoskeletal pain. / S. P. Stamos // *Pain Symptom Manage*. – 2007. Vol. 33 (3). – P. 342-355.
11. The rate of NSAID-induced endoscopic ulcers increases linearly but not exponentially with age: a pooled analysis of 12 randomised trials. / M. Boers, M. J.Tangelder, H. Van Ingen, et al. // *Ann Rheum Dis*. – 2007. – Vol. 66. – P. 417–418.
12. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. / F. Richey, O. Bruyere, O. Ethgen et al. // *Ann Rheum Dis*. – 2004. – Vol. 63. – P. 759–766.
13. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. / S. Derry, R. A. Moore, H. Gaskell, et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015. – Issue 6. ел. ресурс: [DOI: 10.1002/14651858.CD007402.pub3].
14. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. / L. Mason, R. A. Moore, J. E. Edwards et al. // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2004. ел. ресурс: [DOI: 10.1186/1471-2474-5-28].
15. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. / L. Mason, R. A. Moore, J. E. Edwards et al. // *BMC Family Practice*. – 2004. ел. ресурс: [10.1186/1471-2296-5-10].