

гий преодоления боли [22, 23]. Показано, что обучение использованию более совершенных стратегий позволяет улучшить психологический контроль болевых ощущений, повысить физическую активность и качество жизни пациентов [24]. Эти данные указывают на необходимость внимательного отношения к личностным особенностям пациента при планировании лечения, включения методов психологической коррекции в комплексную терапию болевого синдрома.

Набор лекарственных и нелекарственных методов лечения с доказанной эффективностью в случаях НБ расширяется. Будущие исследования должны не только определить оптимальное использование существующих препаратов и их сочетания, но также выявить препараты, увеличивающие степень снижения боли или вероятность положительного эффекта. До получения указанных данных приведенные выше руководства предоставляют современные, основанные на принципах доказательности детальные рекомендации по улучшению качества лечения пациентов с НБ.

Литература

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630–5.
2. Gore M, Brandenburg NA, Hoffman DL et al. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients' perspectives. *Pain* 2006; 7: 892–900.
3. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology* 2007; 68: 1178–82.
4. McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ et al. The burden of neuropathic pain: results of a cross-sectional survey. *Eur J Pain* 2006; 10: 127–35.
5. O'Connor AB. Neuropathic pain: a review of the quality of life impact, costs, and cost-effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 95–112.
6. Oster G, Harding G, Dukes E et al. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. *Pain* 2005; 6: 356–63.
7. Алексеев ВВ, Яхно НН. Боль. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. НН Яхно и ДРШ Тульмана. М.: Медицина, 2001. Т. 1; с. 106–24.

8. Решетняк ВК, Кукушкин МЛ. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты. Актуальные вопросы патофизиологии (избранные лекции). Под ред. ББ Мороза. М.: Медицина, 2001; с. 354–89.
- 9.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL et al. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259–85.
10. Bonica JJ. Introduction: semantic, epidemiologic, and educational issues. *Pain and central nervous system disease: The central pain syndromes*. Casey KL, editor. New York: Raven Press, 1991; p. 13–29.
11. Smith BH, Torrance N, Bennett MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain* 2007; 23: 143–9.
12. Torrance N, Smith BH, Watson MC, Bennett MI. Medication and treatment use in primary care patients with chronic pain of predominantly neuropathic origin. *Fam Pract* 2007; 24: 481–5.
13. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237–51.
14. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I et al., for the Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage* 2007; 12: 13–21.
15. Attal N, Cruccu G, Haanpää M et al, for the EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153–69.
16. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of evidence and grades of recommendation. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
17. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007; 14: 952–70.
18. Колосова ОА, Осипова ВВ. Современные аспекты клиники и патогенеза мигрени. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1991; 5: 104–6.
19. Keeffe FJ, Lefebvre J. Pain behavior concepts: Controversies, current status and future directions. In: G. Gebhart, D.L. Hammond, T.S. Jensen. Proceedings of the VII World Congress of Pain. New York: Elsevier, 1994; p. 127–48.
20. Sanders SH. Behavior assessment of clinical pain: appraisal of current status. New York: Academic Press. 1979; 8.
21. Wade JB, Price DD, Hamer R et al. An emotional component analysis of chronic pain. *Pain* 1990; 40: 303–10.
22. Haythornthwaite JA, Sieber WJ, Kerns RD. Depression and the chronic pain experience. *Pain* 1991; 46: 177–84.
23. Lynn R, Eysenck HJ. Tolerance for pain, extraversion and neuroticism. *Percept Mot Skills* 1961; 12: 161–2.
24. Рябус МВ. Лечение головной боли напряжения методом биологической обратной связи. Дис. канд. мед. наук. М., 1998.

Преимущества локальной терапии в противовоспалительной и обезболивающей терапии

О.В. Котова

Лаборатория патологии вегетативной нервной системы НИО неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Боли в суставах и позвоночнике зачастую имеют хронический характер и требуют постоянного лечения. В основе развития болевого синдрома лежат воспалительные поражения суставов и периферических тканей (артриты, миозиты, тендовагиниты, синовиты), дегенеративные изменения в суставах синовиального типа (остеоартроз), а также травматические нарушения (растяжения, разрывы связок, посттравматический артрит).

В терапии воспалительных и дегенеративных поражений суставов нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают центральное место, но развитие нежелательных побочных эффектов при системном применении со стороны желудочно-кишеч-

ного тракта, почек, бронхов, системы крови накладывает некоторые ограничения на их применение и заставляет искать альтернативные пути введения НПВП. Побочные реакции многих неселективных НПВП связаны с основным механизмом их действия – подавлением синтеза обеих изоформ циклооксигеназы (ЦОГ) в каскаде арахидоновой кислоты, ответственных за синтез как провоспалительных (ЦОГ-2), так и физиологически значимых (ЦОГ-1) простагландинов [1].

Несмотря на появление в последние годы препаратов нового поколения – селективных ингибиторов ЦОГ-2, позволивших проводить более эффективное лечение у больных с факторами риска развития нежелательных явлений, – нарастает интерес к примене-

нию НПВП в виде других лекарственных форм. При наличии противопоказаний к системному применению НПВП локальная терапия занимает особое место. Местное применение НПВП в виде мазей, гелей и кремов позволяет повысить безопасность и возможность снижения дозы НПВП, используемых перорально и парентерально [2].

Локальное применение мазей, гелей и кремов практически не имеет противопоказаний, может применяться в любом возрасте независимо от наличия сопутствующих заболеваний. Локальная терапия поражений опорно-двигательного аппарата при правильном ее проведении является весьма эффективным дополнительным методом лечения, а в ряде случаев имеет отчетливые преимущества перед пероральной формой НПВП. Несколько клинических исследований у больных с остеоартрозом показали, что по сравнению с пероральной формой препараты из группы НПВП для местного применения имеют сопоставимые терапевтические эффекты и низкую частоту побочных эффектов [3].

Следует отметить, что наиболее удачной формой для противовоспалительной локальной терапии является гель. Наличие спиртовых растворителей, используемых при приготовлении геля, обеспечивает быстрое впитывание лекарственного средства в кожу. Таким образом, применение геля является более гигиеничным, чем применение мазей или кремов, более экономным, так как максимальное количество наносимого препарата проходит кожный барьер. Кроме того, в состав некоторых гелей входят вещества, обеспечивающие проведение действующего вещества через дерму и подлежащие ткани.

При местном применении НПВП могут обеспечить направленное и фокусное облегчение боли без системной активности. Препарат проникает через кожу, подкожную жировую клетчатку и мышцы в количестве, достаточном для оказания терапевтического эффекта, в то время как плазменные уровни остаются низкими, действие реализуется непосредственно в поврежденном участке [4]. НПВП, применяемые локально, имеют преимущество перед системно применяемыми препаратами: наблюдаются клинически значимые результаты и уменьшение частоты системных побочных эффектов, таких как язвенная болезнь желудка и желудочно-кишечное кровотечение. Системный обзор рандомизированных контролируемых исследований показал, что локальные НПВП эффективны для облегчения боли, связанной с травмой мягких тканей

без системных побочных реакций [5, 6].

При нанесении противовоспалительных мазей или гелей на кожу концентрация действующего вещества в различных тканях неодинакова: максимальная концентрация препарата отмечается в жировой ткани и значительно меньшая – в синовиальной жидкости. При этом концентрация действующего вещества в крови составляет 0,0018 мкг/г, что исключает системное действие препарата, а следовательно, и развитие побочных эффектов препарата со стороны внутренних органов и систем. Эффективность препаратов для локальной терапии воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата оценивается по выраженности обезболивания, по уменьшению припухлости той или иной области и по улучшению функциональной способности

опорно-двигательного аппарата. Переносимость средств для локальной терапии, как правило, хорошая (95–100% больных). Крайне редко могут возникать симптомы непереносимости в виде кожного зуда, прекращающегося самостоятельно при отмене препарата [7, 8].

Большинство локальных лекарственных форм содержит диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и пироксикам в концентрации от 1 до 5%. Эффективность вышеуказанных гелей, мазей и кремов доказана в многочисленных клинических исследованиях [9, 10].

Разработаны требования для местноприменяемых НПВП:

- локально используемый препарат должен давать достаточный обезболивающий эффект;
- препарат должен достигать ткани-мишени;
- концентрация препарата в сыворотке крови не должна дости-

гать уровня, приводящего к возникновению нежелательных явлений;

- метаболизм и выведение препарата должны быть такими же, как и при системном применении;
- препарат должен быстро впитываться и не оставлять следов после применения;
- препарат не должен вызывать местных аллергических и токсических реакций.

Всем этим требованиям отвечает Быструмгель[®], который содержит в своем составе кетопрофен в качестве действующего вещества в концентрации 2,5%.

Кетопрофен относится к неселективным НПВП. Он способен облегчать боль у пациентов, страдающих от воспалительных и травматических заболеваний опорно-двигательного аппарата и мягких тканей [11].

Кетопрофен может быть препаратом выбора для лечения хронической боли у пациентов с остеоартритом, ревматоидным артритом, подагрой, так как демонстрирует эффективность при хорошей переносимости даже у пожилых пациентов. Кетопрофен может быть высокоэффективным при послеоперационной боли, это подтверждается тем, что его обезболивающая активность в некоторых исследованиях аналогична опиоидам. Кетопрофен обладает дополнительными важными преимуществами в отношении эффективности профилактики гетеротопической кальцификации, которая встречается при крупных вмешательствах на бедре или в области таза, не влияя на процесс заживления костной ткани [12].

Лекарственные формы кетопрофена для местного применения были разработаны, чтобы уменьшить риск системных побочных эффектов, и есть данные, что данный метод введения кетопрофена эффективно облегчает боль у пациентов с тендинитом и растяжением связок [13, 14].

Фармакокинетические исследования показывают, что уровни активных ингредиентов в сыворотке крови после локального применения кетопрофена в виде 2,5% геля составляют менее 1% от значений, которые обычно получают после перорального приема препарата, то есть обеспечивается достаточное обезболивание без системных побочных эффектов. В сравнительных исследованиях, в которых местно применяли 2,5% гель кетопрофена дважды в день, были показаны клинические преимущества у пациентов с широким диапазоном заболеваний опорно-двигательного аппарата, при этом он, как правило, хорошо переносился [15].

Было изучено соотношение концентрации кетопрофена в тканях-мишенях и в плазме после местного и перорального применения. Рольф и соавт. применяли кетопрофен местно 1 раз в день в течение 5 дней или однократно per os у пациентов, которые перенесли операцию на сухожилиях. Было отмечено, что концентрация кетопрофена была высокой в подкожной клетчатке после многократных местных применений [16]. В другом исследовании авторы показали, что кетопрофен обнаруживается во внутрисуставных тканях у пациентов, страдающих от болезней коленных суставов, после однократного местного или перорального применения препарата. Однако авторы отмечают, что объем синовиальной жидкости может изменяться в зависимости от серьезности нарушений в коленных суставах, и это может влиять на концентрацию кетопрофена во внутрисуставных тканях [17].

Фармакокинетика кетопрофена после однократного местного нанесения была изучена в открытом исследовании, куда вошли 37 пациентов (20 женщин и 17 мужчин), средний возраст 25 лет (от 15 до 51 года). Была определена концентрация кетопрофена в полусухожильной мышце/сухожилии и в плазме крови после местного или перорального применения у пациентов, которым планировали проведение реконструктивных операций на передней крестообразной связке.

Два участка области полусухожильной мышцы/сухожилия размером 7×10 см были обработаны кетопрофеном (по 20 мг на каждый участок) за 1, 6, 14 или 20 ч до операции у 21 пациента, 6 пациентов другой группы получили капсулу кетопрофена 150 мг с замедленным высвобождением за 14 ч до операции. Десять пациентов, которые не получили терапии, вошли в контрольную группу. Оценивали концентрацию кетопрофена в полусухожильной мышце/сухожилии и в плазме крови через 1, 6, 14 и 20 ч. Кетопрофен был обнаружен в полусухожильной мышце/сухожилии уже через 1 ч после местного применения, при этом пик концентрации был достигнут через 6 ч, и она уменьшалась постепенно к 20-му часу, хотя концентрация через 20 ч была все еще выше, чем концентрация кетопрофена через 1 ч после использования, а в плазме она постепенно увеличивалась после местного применения. Через 14 ч после использования кетопрофена не было существенной разницы концентраций препарата в тканях в обеих исследуемых группах, хотя концентрация кетопрофена в плазме крови была примерно в 17 раз выше в группе, получившей препарат per os, чем в группе местного применения. В заключение авторы отмечают, что после применения местных форм кетопрофен показывает быструю и устойчивую доставку в подлежащие ткани, которая поддерживается около 20 ч без значительного увеличения концентрации лекарства в плазме крови [18].

В недавнем исследовании была продемонстрирована эффективность местного применения НПВП на экспериментальных моделях животных (крысах) с острым воспалением. Для оценки тяжести боли и терапевтических эффектов анальгетиков авторы разработали систему анализа походки, которая позволяет оценить индекс тяжести боли на основе нарушений ходьбы. Было показано, что анализ походки более чувствителен в отношении оценки противовоспалительного эффекта при скрининге лекарственных средств, чем традиционные методы оценки, например оценка степени отека. В исследовании также показано, что кетопрофен для местного применения превосходит другие НПВП для облегчения боли из-за его более высокой проницаемости через кожу [19].

Сравнительный анализ эффективности и проницаемости через кожу 9 НПВП, используемых местно (трансдермальные системы с кетопрофеном, диклофенаком, флурбипрофеном, пироксикамом и гели с кетопрофеном, диклофенаком, пироксикамом, нифлумовой кислотой, ибупрофеном), доступных в Европе, был проведен в 2012 г. Противовоспалительное действие этих НПВП оценивали на модели крысы с острым воспалением и хроническим воспалением. Проницаемость препаратов через кожу оценивали в пробирке, используя кожу мыши. Было показано, что у крыс с острым воспалением обе формы кетопрофена значительно ингибируют отек и гипералгезию. Препараты, содержащие флурбипрофен и диклофенак, также показали значительное противовоспалительное действие, но лекарственные формы с кетопрофеном оказались наиболее мощными из всех пластырей и гелевых препаратов. При повторном применении пластырь с кетопрофеном значительно сократил отек уже с 3-го дня применения при остром воспалении, в то время как пластырь и гель с диклофенаком сократили отек на 7-й день. При исследовании проницаемости кожи препараты с кетопрофеном показали более высокую проницаемость, чем другие НПВП. Авторы делают вывод, что препараты кетопрофена имеют более мощную противовоспалительную и обезболивающую активность, связанную с хорошей проницаемостью кожи [20].

Существует опыт применения фонофореза с кетопрофеном в лечении эпикондилита. В одно такое ис-

следование были включены испытуемые (19 пациентов) с диагнозом «энтезопатии бокового и медиального надмыщелка», которых лечили фонофорезом с применением кетопрофена. Эффективность терапии сравнивали с контрольной группой из 20 пациентов, которых лечили только ультразвуковой терапией. Терапевтическая серия состояла из 10 процедур с использованием импульсного режима ультразвука с интенсивностью 0,8 Вт/см² в обеих группах. Проводили клиническое обследование (объективная оценка) и опрос пациентов (субъективная оценка). Были получены положительные результаты при применении фонофореза с использованием фармакологически активного геля с кетопрофеном, что подтверждалось при объективной и субъективной оценках. Болевой синдром в локте разрешился у большинства пациентов. Получены статистически значимые различия между положительными эффектами от использования фонофореза и ультразвуковой терапии, что подтверждает эффективность применения фонофореза с кетопрофеном в лечении эпикондилита [21].

В заключение следует отметить, что наиболее удачной формой для локальной терапии НПВП по соотношению между ценой и качеством, удобству и экономичности применения, доступности для пациента является гель. При этом многие пациенты уверены в том, что наружное использование НПВП безопасней, чем прием внутрь, что недалеко от истины, и действует только на том участке тела, где ощущается боль. Гель, в состав которого входит кетопрофен (Быстругель®), в полной мере обладает перечисленными качествами и может быть рекомендован при широком спектре заболеваний опорно-двигательного аппарата [22].

Литература

1. Brooks P, Emery P, Evans JF et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *J Rheumatol* 1999; 39: 779–88.
2. Котова О.В. Острая боль в нижней части спины: не дать болезни затянуться. *Фарматека*. 2012; 14 (247): 60–4.
3. Massey T, Derry S, Moore RA et al. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Library* 2010; 6: CD007402.
4. Singh P, Roberts MS. Skin permeability and local tissue concentrations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after topical application. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268 (1): 144–51.
5. Heyneman CA, Lawless Liday C, Wall GC. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. *Drugs* 2000; 60 (3): 555–74.
6. Moore RA, Tramer MR, Carroll D et al. Quantitative systematic review of topically applied non steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Med* 1998; 316: 333–8.
7. Чичасова Н.В., Каневская М.З., Слободина Г.А., Крель А.А. Место мазевых форм негормональных противовоспалительных средств в терапии больных ревматоидным артритом (сравнительный анализ эффективности и переносимости). Тезисы доклада всесоюзной конференции «Локальная терапия при ревматических заболеваниях». М., 1988; с. 13–4.
8. Цветкова Е.С., Алекберова З.С., Балабанова Р.М. и др. Диклофенак при ревматоидном артрите. *Терапевт. арх.* 1994; 5: 69–72.
9. Насонова В.А., Муравьев Ю.И., Денисов Л.И. Локальная терапия при остеоартрозе и ревматоидном артрите. *Врач*. 1995; 10: 19–20.
10. Чичасова И.В. Место локальной терапии суставов периартритических тканей и позвоночника в клинической практике. *Cons. Med.* 2001; 3 (9): 426–7.
11. Jokbio IA, Siddiqui KA, Waraich T et al. Study of efficacy and tolerance of ketoprofen and diclofenac sodium in the treatment of acute rheumatic and traumatic conditions. *J Pak Med Assoc* 1998; 48: 373–6.
12. Sarzi-Puttini P, Atzeni F et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo* 2010; 62 (3): 172–88.
13. Mazieres B, Rouanet S, Guillon Y et al. Topical ketoprofen patch in the treatment of tendinitis: a randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol*. 2005; 32: 1563–70.
14. Mazieres B, Rouanet S, Velicy J et al. Topical ketoprofen patch (100 mg) for the treatment of ankle sprain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Sports Med* 2005; 33: 515–23.
15. Coaccioli S. Ketoprofen 2.5% gel: a clinical overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15 (8): 943–9.
16. Rolf C, Movin T, Engstrom B et al. An open, randomized study of ketoprofen in patients in surgery for Achilles or patellar tendinopathy. *J Rheumatol* 1997; 24: 1595–8.
17. Rolf C, Engstrom B, Beauchard C et al. Intra-articular absorption and distribution of ketoprofen after topical plaster application and oral intake in 100 patients undergoing knee arthroscopy. *J Rheumatol* 1999; 38: 564–7. doi: 10.1093/rheumatology/38.6.564.
18. Icbiro S. et al. Ketoprofen Absorption by Muscle and Tendon after Topical or Oral Administration in Patients Undergoing Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *AAPS Pharm Sci Tech* 2010; 11 (1): 154–8.
19. Amagai Y et al. Topical Application of Ketoprofen Improves Gait Disturbance in Rat Models of Acute Inflammation. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 540231.
20. Komatsu T, Sakurada T. Comparison of the efficacy and skin permeability of topical NSAID preparations used in Europe. *Eur J Pharm Sci* 2012; 47 (5): 890–5.
21. Cabak A, Maczewska M et al. The effectiveness of phonophoresis with ketoprofen in the treatment of epicondylopathy. *Ortop Traumatol Rehabil* 2005; 7 (6): 660–5.
22. Котова О.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении болевых синдромов. Особенности кетопрофена. *Cons. Med. Неврология и ревматология (Прил.)*. 2013; 1: 39–42.

