

ФАСТУМ® ГЕЛЬ (КЕТОПРОФЕН) - АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

**Р.М. Балабанова, д.м.н., проф.,
институт ревматологии РАМН.**

В структуре хронических заболеваний, регистрируемых среди жителей России, болезни костно-мышечной системы занимают 14-16%, причем их количество имеет определенную тенденцию к росту [4]. Практически все ревматические заболевания (РЗ) проявляются постоянными болями, ограничением функции суставов и (или) позвоночника, что сказывается отрицательным образом на качестве жизни больных.

Появление боли при РЗ связано, в основном, с раздражением периферических ноцицептивных рецепторов, которыми богато снабжены суставы, мышцы, кости, надкостница, фасции. В очаге воспаления образуется большое количество альгогенных субстанций, таких, как серотонин, гистамин, простагландины, особенно простагландин E 2, брадикинин, субстанция P и др.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами выбора для купирования боли и воспаления в практике ревматолога. Их анальгетический эффект при системном применении обусловлен подавлением *in situ* синтеза ПГЕ 1, ПГЕ 2, ПП1 2, ПГГ 2, обладающих сенсibiliзирующим эффектом на афферентные ноцицептивные волокна, а ПГЕ 2, ПП1 2, кроме того, являются прямыми стимуляторами этих волокон. Известно участие НПВП и в блокировании центрального компонента, действующего на уровне спинного мозга и супраспинальных структур [10].

Являясь в основном неселективными ингибиторами циклооксигеназы ЦОГ-2, НПВП подавляют также активность конституциональной ЦОГ-1, что приводит к развитию побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

По данным Института ревматологии, эндоскопическое исследование у 1/3 больных, принимающих НПВП, обнаруживает выраженные гастропатии [1]. Риск развития эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки повышается при системном применении НПВП, а также при повышении суточной дозы препарата.

Поэтому для современной ревматологии актуальной проблемой является не только эффективность, но и безопасность лечения. Это обусловило широкое внедрение в практику методов местного применения НПВП в виде кремов, мазей, гелей, что позволяет снизить нагрузку на верхние отделы желудочно-кишечного тракта, сохранив или даже усилив клинический эффект перорального приема НПВП.

В тех случаях, когда процесс носит ограниченный характер (моно-, олигоартрит), а также в ситуациях, когда требуется купировать боль или воспаление в мягких периартикулярных тканях (миозиты, бурситы и т.д.), местная терапия НПВП имеет преимущество перед системным использованием препаратов. Предпочтительнее использовать местную терапию НПВП и при остеоартрите, при котором воспаление выражено минимально, но достаточно силен болевой синдром, тем более что системное применение НПВП у пожилых людей (а именно этот контингент страдает остеоартритом) чаще вызывает развитие побочных эффектов. Кроме того, системное применение НПВП у больных пожилого возраста нередко ограничивается наличием у них сопутствующих заболеваний, при которых требуется прием диуретиков, сахаропонижающих средств, антикоагулянтов, фармакодинамика которых изменяется при одновременном приеме НПВП.

Производные пропионовой кислоты (ибупрофен, флугалин, напроксен, фенбуфен, фенпрофен) получили широкое клиническое применение с начала 70-х годов [3].

Кетопрофен [2-(3-бензоил-фенил)-пропионовая кислота], относящийся к этой группе НПВП, обладает способностью обратимо ингибировать ЦОГ и липоксигеназу - ключевые ферменты, принимающие участие в метаболизме арахидоновой кислоты с образованием простагландинов и лейкотриенов [9]. Кетопрофен является мощным ингибитором брадикинина, одного из химических медиаторов боли и воспаления, и предотвращает выделение лизосомальных ферментов, приводящих к тканевой деструкции [9]. При пероральном приеме кетопрофен быстро всасывается, достигая пика концентрации в плазме через 1-2 ч. Препарат проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация сохраняется более длительный период, чем в плазме крови [15].

Благодаря синтезу новых основ, позволяющих препаратам быстро всасываться с поверхности кожи и оказывать обезболивающий эффект, местная анальгетическая терапия все активнее внедряется в клиническую практику.

Фастум[®] гель, разработанный с использованием галеновых технологий компанией "Менарини", применяется для местной терапии в течение более 12 лет.

В связи с тем, что вопрос о фармакокинетике местнонаносимых лекарственных средств еще окончательно не решен, представляют интерес данные о концентрации кетопрофена в различных тканях сустава после местного применения Фастум[®] геля [6]. Для этого больным с предстоящим хирургическим вмешательством на коленном суставе наносили 10-сантиметровую полоску геля на сустав и втирали по всей его поверхности. Во время операции брали образцы ткани из различных участков: внутрисуставной жировой ткани, ткани капсулы сустава, синовиальной жидкости. Оказалось, что в внутрисуставной жировой ткани накапливается в 4 раза больше препарата, чем в синовиальной жидкости, при этом в плазме крови концентрация кетопрофена была почти в 100 раз меньше, чем в синовиальной жидкости (соответственно 0,0018 и 1,31 мкг/л), что позволило авторам сделать заключение о чрескожной диффузии кетопрофена в полость сустава при накожном нанесении Фастум[®] геля [6].

Двойное слепое сравнительное исследование 2,5% геля кетопрофена и плацебо в монотерапии больных с узелковой формой артроза проксимальных и дистальных суставов пальцев рук показало, что суточная доза препарата 300 мг начинает оказывать действие через 2 ч после нанесения на кожу, выраженный обезболивающий эффект наступает к 7-му дню и возрастает при продолжении лечения к 14-му дню. При этом отмечена прекрасная переносимость местной терапии [5].

Анальгетический эффект 2,5 % геля кетопрофена представлен в плацебоконтролируемом исследовании у больных с растяжением голеностопного сустава [13], у больных с тендинитами, в том числе при гонартрозе [11]. Авторы не зарегистрировали ни одной побочной реакции и считают, что чрескожное лечение эффективно в такой же степени, как системное, и даже имеет преимущество у больных с поражением желудочно-кишечного тракта и функциональной недостаточностью внутренних органов.

Сравнение Фастум[®] геля с другими НПВП для местного применения (гель эмульсии диклофенака, гель пироксикама, мазь нифлумовой кислоты), показало более быстрое всасывание Фастум[®] геля, легкость аппликации, хорошие органолептические свойства, отсутствие жировых остатков после его втирания в кожу [14].

Чрескожная проницаемость Фастум[®] геля в 2 раза превышает проницаемость геля диклофенака (соответственно 21,9 и 11,2%) [12].

В физиотерапевтической практике Фастум[®] гель вводили путем электрофореза и при помощи контактной ультразвуковой методики у больных с переломом кости, после менискэктомии, при суставных и мышечных болях [8]. Полученные результаты свидетельствуют о возможности расширения способов местного применения Фастум[®] геля.

Отечественные ревматологи сравнительно недавно получили возможность использовать Фастум® гель в практике. Первое контролируемое исследование эффективности Фастум® геля показало, что при ревматоидном артрите и остеоартрите анальгетический эффект наступает в первые дни лечения, а к концу второй недели эффект был получен у соответственно 67 и 80% [2]. Модификация кожного лечения Фастум® гелем в виде компресса усиливает лечебный эффект при остеоартрозе до 93% [2], при этом в 77% случаев удалось избежать системного назначения НПВП.

Наш опыт подтверждает данные литературы об эффективности местного применения 2,5% Фастум® геля (Berlin Chemie/ Menarini group) в качестве анальгетического и противовоспалительного средства при наиболее распространенных ревматических заболеваниях - ревматоидном артрите и остеоартрите. Под нашим наблюдением находились 30 больных: 23 с ревматоидным артритом (РА) и 7 с остеоартритом с длительностью болезни от 9 месяцев до 20 лет. У всех больных с остеоартритом был гонартроз с выраженным болевым синдромом и наличием экссудативного компонента. Больным РА проводили системную терапию НПВП: 16 получали диклофенак натрия, 3 - флугалин, 2 - пироксикам и 2 - индометацин. Кроме того, 19 больных находились на фоновой, "базисной", терапии, которая была назначена не менее чем за 2 месяца до настоящего исследования и оставалась неизменной в течение двухнедельного применения Фастум® геля. Методика лечения была следующей: 3-сантиметровую полоску Фастум® геля три раза в день наносили на пораженный коленный сустав и втирали легкими движениями в кожу. При этом второй сустав служил контролем.

В течение 2 недель больные не получали какой-либо другой противовоспалительной или анальгезирующей терапии.

Оценку эффективности препарата проводили на основании динамики ряда клинических параметров: объема коленного сустава (в сантиметрах), выраженности боли в баллах в покое, при пальпации и при движении, а также по изменению функционального состояния больных, которое включало возможность сесть и встать со стула, ходьбу по ровной местности, подъем и спуск по лестнице и ряд других, при которых задействована функция коленных суставов.

Большая часть больных отметила, что срок действия геля сохранялся в течение 2-3 ч, в двух случаях - на протяжении 6 ч. Как видно из таблицы, Фастум® гель не оказал заметного влияния на объем коленного сустава, но в то же время достоверно снизилась выраженность болевого синдрома как в покое, так и при движении, что положительным образом сказалось на функциональном состоянии более чем половины больных.

Переносимость препарата у всех больных была отличной. Не зарегистрировано никаких местных или системных побочных реакций. На фоне местной терапии Фастум® гель оказалось возможным снизить суточную дозу перорально принимаемых НПВП у 1/4 части больных.

Результаты исследования свидетельствуют о выраженном анальгетическом эффекте Фастум® геля, которое, видимо, обусловлено действием препарата на афферентные ноцицептивные волокна в периартикулярных тканях [7].

Таким образом, опыт, накопленный за более чем 12-летний срок использования Фастум® геля в медицинской практике, свидетельствует о широких возможностях его применения в ревматологии как в сочетании с системным приемом НПВП, так и в монотерапии, особенно для купирования локального очага воспаления и(или) болевого синдрома. При этом следует учитывать возможность снижения суточной дозы НПВП и, самое главное, - безопасность местной терапии Фастум® гелем.

Литература

1. Муравьев Ю.В., Каратеев А.Е., Сперанский А.А., Насрнова В.А. Сравнительная эффективность ранисана на фоне терапии разными формами НПВП у больных ревматическими заболеваниями с эрозивно-язвенными изменениями слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта. //Клин. ревматол.- 1996,-N 1.-С. 47-49.
2. Муравьев Ю.В. Фастум гель в локальной терапии больных ревматоидным артритом и остеоартрозом. // Клин. ревматол. -1997.-N 4.-С.33-3 5.
3. Насонова В.А. Производные пропионовой кислоты в ревматологии. // Клин. ревматол. - 1995. -Мя 2.-С. 60-64.
4. Насонова ВА., Фоломеева О.М., Амирджанова В.Н. Влияние ревматических заболеваний на здоровье населения России и связанные с ними проблемы. // Клин. ревматол.- 1997.-М4. -С. 2-5.
5. Augy 8., Poiraud T. Arthrosis of the fingers. Double-blind study to compare antalgic and antiinflammatory efficacy and tolerance of topical applications of Ketum gel versus placebo / Dossier A. M. M.
6. Batlerini Я., Casini A., Chinol M.e.a. Study on the absorption of ketoprofen topically administration in man: comparison between tissue and plasma levels// Int. J. din. Pharmacol. - 1986. - Vol. 1, № 1. -P. 69-72.
7. Bolten Ю. // Brit. J. clin.Pract. -1994. - Vol. 48, №4. - P. 1 -6 (цит. по [3])
8. Canuti M., Bechelli P., Carchiai 6. Fastum gel in physical therapy: ionophoresis and ultrasonics // Giornalle Italliano di ricerche cliniche e terapeutiche, 1981,11,81.
9. Kanter T.O. Ketoprofen: a review of its pharmacological and clinical properties // Pharmacotherapy. -1986. – Vol. 6. – P. 93-102.
- 10.Konttinen У., Kemppinen P., SegerbergM. e.a. Peripheral and spinal neural mechanisms in arthritis with particular reference to treatment of inflamation and pain //Arthr. and Rheum. - 1994. - Vol. 37, № 7. - P. 965- 982.
11. Matucci-Cerinic M., Casini A. Ketoprofen vs etofenamate in a controlled double-blind study: evidence of topical effectiveness in soft tissue rheumatic pain//Int. J.din. Pharmacol. -1988. – Vol. 8, №3. -P. 157-160.
12. Montastier P., Poiraud T., Poelman M.G. Etude de la cinetique de dijfussion in vitro de quart(TM)o AINS destins la voile percutane // Extrait de la Revue Medicine du Sport, 1994,68,1.
13. Preziosi],, Poiraud T. Ankle sprains Ketum gel vs placebo in a double-blind controlled study: comparison of its efficacy and safety when given topically twice a day/Dossier A.M. M.
14. Vroninks P., Poiraud T. Compared cosmetic acceptability of four non-steroid local antiinflammatories// Sport. Med. - 1994.-Vol. 59.-P. 21-23,
15. Williams R.L. Upton R.A. The clinical pharmacology of Ketoprofen// J.din. Pharmacol.-1988.- Vol. 28.-P. 13-22.

Medical Market, №30 (3, 1998)