Топічні форми диклофенаку: ефективне лікування остеоартрозу

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) для місцевого застосування при остеоартрозі (ОА) забезпечують еквівалентну аналгезію, поліпшення фізичних функцій, зменшення ригідності та асоційовані з низькою частотою системних несприятливих подій. Топічні форми диклофенаку добре зарекомендували себе при ОА суглобів коліна та кисті, проте дані щодо точного часу настання ефекту, його тривалості й мінімальної дієвої концентрації досі обмежені. Представляємо до вашої уваги огляд F. Bariguian Revel et al., доступний в онлайн-публікації (Rheumatology and Therapy, 2020), в якому автори проаналізували сучасні дані літератури щодо ефективності, переносимості та фармакокінетичних/фармакодинамічних властивостей топічних форм диклофенаку для лікування ОА і визначили сфери, які потребують додаткового дослідження.

На сьогодні на ОА страждають приблизно 300 млн людей у всьому світі (GBD Collaborators, 2017). Чинники ризику цієї патології включають похилий вік та ожиріння, тож очікується, що глобальна поширеність і тягар хвороб, пов'язаних з ОА, з часом зростатимуть (Vina, 2018; Hunter, Bierma-Zeinstra, 2019). ОА передбачає наявність структурних змін суглобового хряща, субхондральної кістки, зв'язок, суглобової капсули, синовіальної оболонки та навколосуглобових тканин (Tan et al., 2006). Окрім механічних та метаболічних факторів, на даний час запалення вважається ключовим медіатором ОА, який зумовлює втрату хряща та прогресувальну дегенерацію уражених суглобів (Sohn et al., 2012; Sokolove, Lepus, 2013). Руйнування суглобів, асоційоване з ОА, викликає біль, що спричиняє розвиток функціональних обмежень, зниження якості життя пацієнтів тощо (Hawker et al., 2008; Wright et al., 2010; Menon, Mishra, 2018).

У наявних рекомендаціях щодо ведення осіб з ОА наголошується на необхідності призначення НПЗП для полегшення болю. Так, у сучасних настановах Американського коледжу ревматології (ACR, 2019) йдеться про доцільність місцевого застосування НПЗП для лікування ОА суглобів коліна та кисті порівняно з пероральними формами через підвищений ризик системних несприятливих подій, пов'язаних з їхнім прийманням (Kolasinski et al., 2020). Зокрема, топічна форма диклофенаку добре абсорбується через шкіру, легко проникає у підшкірні тканини, при цьому практично не всмоктується у загальний кровоток. За рахунок інгібування переважно ферментів циклооксигенази 2, які відповідають за перетворення арахідонової кислоти на тромбоксани, простацикліни та простагландини, диклофенак знижує вироблення останніх, тим самим обмежує пов'язану з ними периферичну сенситизацію ноцицепторів, що активують механічні/больові стимули (Ricciotti, FitzGerald, 2017; Minami et al., 2001).

Методи дослідження

Автори виконали аналіз наявної літератури в базі даних PubMed, що складався з декількох етапів і включав результати випробувань, систематичні огляди, метааналізи, рекомендації стосовно ОА. Критеріями пошуку були загальна ефективність і безпека топічної форми диклофенаку при ОА, початок і тривалість знеболення, мінімальна дієва концентрація препарату в плазмі крові та тканинах-мішенях, полегшення болю іншими НПЗП для місцевого застосування у дорослих тощо. Пошук проводився з жовтня 2018 р. без обмежень за датою.

Ефективність топічних форм диклофенаку при ОА

Мережевий метааналіз рандомізованих контрольованих (РКД) та обсерваційних досліджень, в яких вивчали осіб з ОА переважно колінного суглоба, продемонстрував переваги диклофенаку в формі розчину чи пластиру порівняно із плацебо щодо полегшення болю та функціонального поліпшення (Zeng et al., 2018). Wiffen et al. (2020) провели систематичний огляд плацебо-контрольованих досліджень топічних форм диклофенаку в пацієнтів з ОА суглобів коліна чи кисті. У п'ятьох випробуваннях тривалістю 6-12 тижнів виявлено клінічну користь гелю або розчину диклофенаку, визначену як зниження інтенсивності болю на 50% або показник відповіді Міжнародного товариства з вивчення остеоартриту, в 59% хворих порівняно із 48% групи плацебо. За даними п'ятьох досліджень, автори повідомили про більшу ефективність використання диклофенаку в формі пластиру, гелю або розчину, ніж плацебо в осіб з ОА коліна впродовж 2-6 тижнів (43 і 23% відповідно). Про позитивні результати свідчило зменшення виразності болю на 50% або показник за інструментом сукупної оцінки болю пацієнтом (PGA) як дуже хороший чи відмінний.

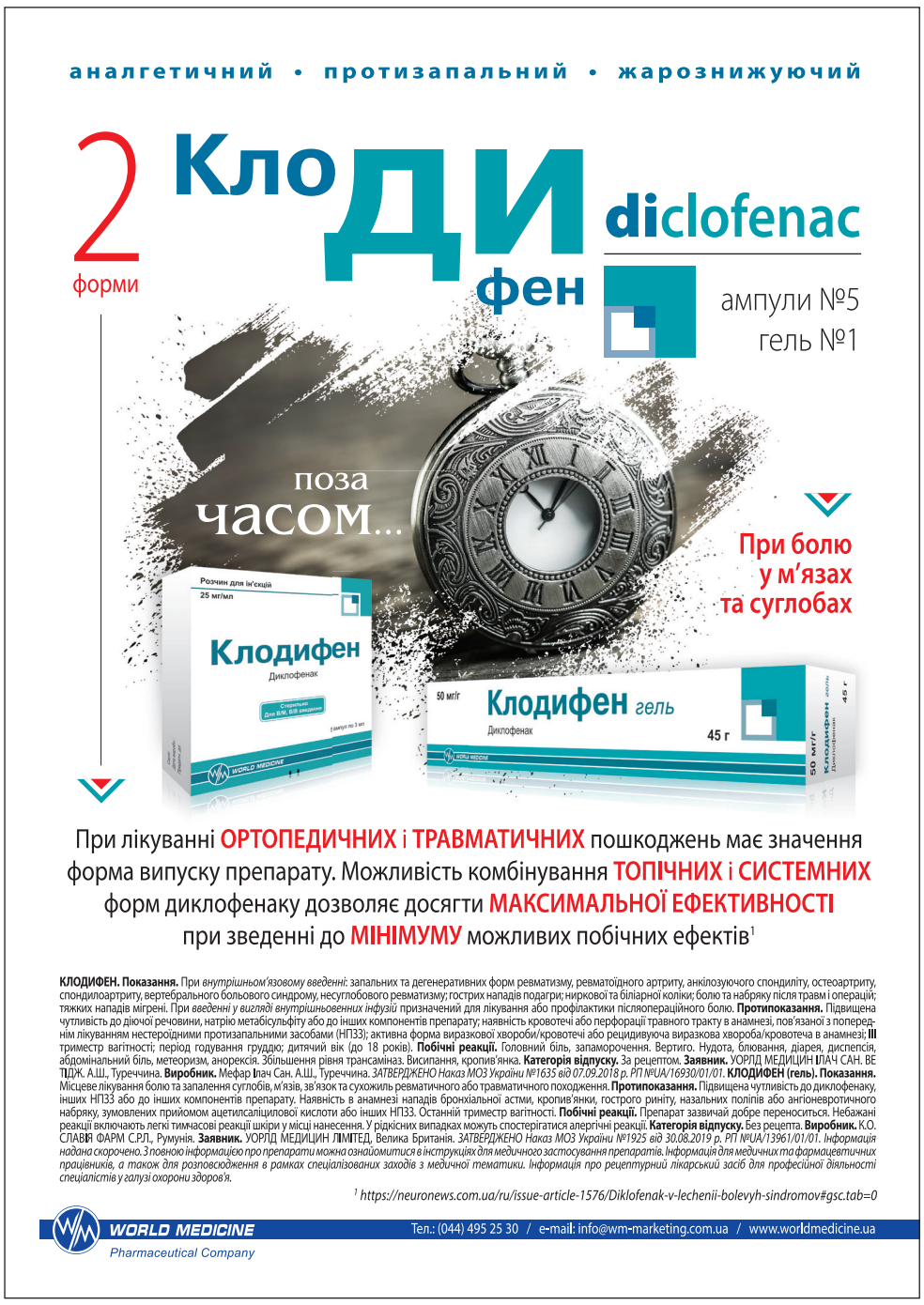
У 12-тижневому подвійному сліпому дослідженні вивчали ефект диклофенаку для місцевого та перорального використання (максимальна добова доза – 50 мг тричі на день) у 492 пацієнтів із симптоматичним ОА колінного суглоба (Tugwell et al., 2004). Поліпшення було порівнянним щодо всіх параметрів болю (44 *vs* 49%), фізичних функцій (39 *vs* 46%), скутості суглобів (39 *vs* 45%), загальної оцінки пацієнта (43 *vs* 49%), а також за індексом виразності остеоартрозу Університетів Західного Онтаріо та Макмастера (WOMAC) упродовж 12 тижнів. У подвійному сліпому 12-тижневому випробуванні за участю 722 осіб з ОА коліна порівнювали п'ять методів терапії: диклофенак у формі розчину з диметилсульфоксидом (ДМСО) + плацебо перорально, розчин ДМСО без диклофенаку + плацебо перорально, топічна та пероральна форми плацебо, диклофенак у вигляді таблеток уповільненого вивільнення + розчин плацебо та розчин диклофенаку + пероральна форма препарату (Simon et al., 2009). Показники ригідності за WOMAC та PGA складали вторинні результати. Наприкінці лікування ефективність топічної та пероральної форм диклофенаку була порівнянною за всіма параметрами, як-от зміна оцінки болю від вихідного значення, фізичних функцій, загального стану пацієнтом, показники скутості суглобів та PGA. Топічна форма диклофенаку виявилася дієвішою, ніж ДСМО за всіма результатами та перевершила пероральний плацебо щодо всіх показників, окрім ригідності.

Пряме порівняльне рандомізоване подвійне сліпе дослідження включало 321 пацієнта з ОА суглобів пальців рук, які отримували диклофенак діетиламіну в формі гелю та пероральний ібупрофен упродовж 21 дня (Zacher et al., 2011). Згідно з оцінкою за 100-міліметровою візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) наприкінці лікування, спостерігалося зниження на 40% загального болю під часу рухів у 44 та 34% при використанні диклофенаку діетиламіну та ібупрофену відповідно. Обидва методи терапії асоціювалися з порівнянним зменшенням ранкової скутості суглобів, поліпшенням сили стискання, а також кращою оцінкою пацієнтами свого стану, якості життя та лікарем активності захворювання. В метааналізі Stewart et al. (2018) проаналізували зниження виразності болю за ОА суглобів коліна й кисті при місцевому застосуванні диклофенаку або кетопрофену в семи РКД та напроксену, ібупрофену чи диклофенаку перорально для лікування ОА суглобів коліна чи стегна у дев'ятьох РКД. Оцінку болю проводили за WOMAC та ВАШ. Згідно з отриманими результатами, топічні форми НПЗП асоціювалися з інтенсивнішим зменшенням болю, ніж пероральні.

Профіль безпеки топічних форм диклофенаку

За наявними даними, несприятливі явища, пов'язані з топічними формами диклофенаку, – це насамперед дерматологічні реакції у місці застосування, як-от сухість шкіри, почервоніння/еритема, свербіж, що є незначними та швидко минають. При лікуванні пероральним препаратом хворих на ОА колінного суглоба мали місце гастроінтестинальні небажані ефекти, такі як диспепсія, діарея, здуття живота та біль у його верхній частині (Roth, Fuller, 2011). Також не спостерігалося підвищення рівня печінкового ферменту при використанні розчину диклофенаку + ДСМО у пацієнтів із ОА колінного суглоба (Simon et al., 2009). У проведених дослідженнях при застосуванні препарату в осіб із ОА суглобів коліна та кисті тяжкі чи системні побічні ефекти були відсутні (Honvo et al., 2019). Зважаючи на те, що топічні форми диклофенаку забезпечують щонайменше еквівалентну аналгезію із деякими пероральними НПЗП та асоційовані з нижчою частотою побічних явищ, це може бути оптимальний метод лікування, особливо для літніх осіб з ОА, пацієнтів із коморбідними захворюваннями та/або факторами ризику системних (шлунково-кишкових, печінкових, ниркових чи серцево-судинних) несприятливих подій.

Висновки

Таким чином, НПЗП для місцевого застосування, як-от диклофенак, рекомендовані як дієвий метод лікування першої лінії з хорошою переносимістю при болю в суглобах, пов'язаних з ОА. Результати сучасних досліджень свідчать, що топічні форми диклофенаку зменшують виразність болю, скутість суглобів при ОА та покращують фізичні функції. Обмежені дані вказують на те, що полегшення болю починається протягом декількох годин після місцевого використання та переважно зберігається протягом 12-годинного періоду, особливо за регулярного застосування.

Підготувала ***Олена Коробка***