

Е.В. Лукьянчук

Редакция журнала «Український медичний часопис»

# Эффективность лекарственных форм диклофенака для местного применения при остеоартрозе

## Актуальность проблемы остеопороза в клинической практике

Остеоартроз является самой распространенной патологией суставов среди ревматических заболеваний, составляя до 60% в структуре последних (Зупанец И.А., Зимин С.М., 2014). Распространенность остеоартроза в общей популяции составляет 15–20% (Sellam J., 2009). В США у 20 млн взрослых пациентов диагностирован остеоартроз (Bekkers J.E. et al., 2010). При этом до 70% населения страны в возрасте старше 65 лет имеют определенные радиологические признаки заболевания (Aleksieva L.I., 2009). Считают, что к 2020 г. распространенность остеоартроза повысится вдвое (Helmick C.G. et al., 2008). Остеоартроз — основная причина развития болевого синдрома и инвалидизации в пожилом возрасте (Altman R. et al., 1986).

Заболевание характеризуется потерей суставного хряща, сопровождающейся снижением минеральной плотности костной ткани, что приводит к более выраженной дегенерации хрящевой ткани и прогрессированию поражения сустава. В основе патогенеза остеоартроза лежат дегенеративные процессы в хрящевой ткани, развитие воспаления в синовиальной оболочке и патологические процессы в субхондральной кости.

При остеоартрозе снижается синтез хондроцитами гликозаминогликанов, а также синтез коллагена II типа с повышением синтеза коллагена I, III, X типа. Активация хондроцитов приводит не только к ухудшению синтеза компонентов матрикса хряща, но и к повышению экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- $\alpha$ ), циклооксигеназы (ЦОГ)-2, оксида азота. Важная роль в дегенерации хряща принадлежит матриксным металлопротеазам, основными мишенями которых становятся структурные компоненты межклеточного матрикса (протеогликаны и коллаген II типа). Кроме того, коллагенолитические матриксные металлопротеазы влияют и на функциональную активность клеток субхондральной кости, ускоряя остеокластическую резорбцию. При развитии дегенеративных процессов в хрящевой ткани страдают и остальные структуры хряща: в синовиальной оболочке развивается воспаление (синовит); в прилегающей кости прогрессируют деструктивные про-

цессы (субхондральные кисты), параллельно происходит компенсаторное разрастание костной ткани (остеофиты); ослабляется сухожильно-связочный аппарат, что приводит к нестабильности сустава (Проценко Г.О., 2009). При этом одной из наиболее распространенных жалоб пациентов является боль в суставах.

## Применение топических форм нестероидных противовоспалительных препаратов в купировании болевого синдрома при остеоартрозе

Топические формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) широко применяют в повседневной медицинской практике и чрезвычайно популярны среди пациентов с различными заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в том числе с остеоартрозом. Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE) Великобритании рекомендовал местную терапию НПВП в качестве 1-й линии терапии (NICE, 2008).

Сегодня арсенал препаратов для местного применения (крем, гель, мазь, аэрозоль, пластырь), содержащих тот или иной НПВП, чрезвычайно велик. При этом считается, что лекарственные формы НПВП для местного применения обладают лучшим профилем безопасности за счет минимизации системного всасывания, по сравнению с их аналогами для перорального и парентерального применения, наряду с этим проявляя достаточный противовоспалительный и анальгезирующий эффект. Кроме того, использование современных топических форм НПВП возможно в различном возрасте, при наличии сопутствующей патологии, а в случае проведения комбинированной терапии существует возможность снизить дозу НПВП, принимаемых внутрь или парентерально.

Эффективность препаратов для местного применения определяется их способностью проникать в глубокие слои кожи, а затем поступать в кровоток или в области, где протекает воспалительный процесс. Для различных препаратов характерна разная проникающая способность. Следующим важным фактором является концентрация действующего вещества в зоне воспаления, которая

должна быть достаточной для ингибирования ЦОГ и обеспечения анальгезии. Вероятно, действие топических форм НПВП направлено на снижение выраженности симптомов как посредством воздействия на периартикулярные структуры, так и попаданием в системный кровоток и воздействием, таким образом, на интракапсулярные структуры.

Концентрация НПВП в тканях при их местном применении достигает достаточно высоких значений для ингибирования ЦОГ-2. При этом концентрация НПВП в плазме крови при местном применении составляет, как правило, менее 5% таковой при пероральном приеме. Местное применение НПВП потенциально может ограничить системные побочные явления, при этом повышая выраженность локальных эффектов, и свести к минимуму концентрацию препарата в системном кровотоке. Известно, что желудочно-кишечное кровотечение редко отмечают при длительном применении топических НПВП, однако нет определенных данных относительно их воздействия на вероятность развития сердечной или почечной недостаточности, которые могут развиваться при пероральном применении НПВП (Evans J.M. et al., 1995).

Эффективность препаратов для локальной терапии воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата оценивают по степени анальгезии, уменьшения припухлости того или иного участка и улучшения функциональных возможностей.

В последние годы становятся доступными новые формы топических НПВП, появляется все больше данных исследований их эффективности. Результаты ряда сравнительных исследований свидетельствуют об отсутствии существенных различий эффективности применения отдельных топических и таблетированных форм НПВП (Dickson D.J., 1991; Sandelin J. et al., 1997). Метаанализ эффективности НПВП для местного применения (кетопрофен, фелбинан, ибупрофен, пироксикам, индометацин, бензидамин), включивший данные 86 клинических исследований различных мазей и гелей, с участием 10 160 пациентов показал значительное преимущество топических НПВП по сравнению с плацебо при 2-недельной терапии при острых состояниях (травма, растяжение связок) и хронической артропатии (Moore R.A. et al., 1998). Одним из факторов, проанализированных в этом метаанализе, было количество пациентов, которых необходимо про-

лечить топическим НПВП, чтобы достичь положительного результата (снижение интенсивности боли на 50%) для препарата, при отсутствии того же эффекта для плацебо (number needed to treat — NNT).

В другом метаанализе изучали эффективность применения в течение 1 нед топических форм НПВП у взрослых пациентов с острым болевым синдромом (26 рандомизированных клинических исследований с участием 2853 пациентов). В 19 исследованиях топические формы НПВП оказались эффективнее плацебо, в 3 других, в которых проводили сравнение топических и пероральных форм НПВП, существенной разницы между обеими формами препаратов не отмечено. Местные и системные побочные эффекты возникали редко и не отличались между группами пациентов, применявших топические НПВП или плацебо (Mason L. et al., 2004). Сделан вывод, что при острых болевых состояниях терапия НПВП для местного применения в течение 1 нед является эффективной и имеет благоприятный профиль безопасности.

Однако в этих исследованиях не собраны данные относительно топических форм диклофенака, который является одним из наиболее популярных НПВП как для местного, так и для перорального применения (Derry S. et al., 2012). Далее представлены результаты клинических исследований эффективности применения топической формы диклофенака при острой боли, обусловленной остеоартрозом.

### Диклофенак — оптимальный выбор НПВП для семейного врача

Основной механизм действия диклофенака проявляется ингибированием синтеза простагландинов посредством подавления активности ЦОГ, ответственного за превращение арахидоновой кислоты. ЦОГ имеет две изоформы, отличающиеся по ряду параметров, в частности по локализации в тканях и функциональной роли. ЦОГ-1 (конститутивная) присутствует в различных количествах практически во всех тканях и регулирует образование физиологических простагландинов. ЦОГ-2 в норме практически не определяется, но ее уровень возрастает в десятки и сотни раз при развитии воспалительного процесса (Балабанова Р. М., 2002).

Как и большинство НПВП, диклофенак ингибирует синтез провоспалительных и ноцицептивных простагландинов, снижая, таким образом, их концентрацию в крови и синовиальной жидкости (van Hecken A. et al., 2000).

### Диклофенак для местного применения в сравнении с плацебо

Эффективность топических форм диклофенака изучена в нескольких исследованиях, длительность терапии в которых составляла 2–3 нед. В 4 из них (Dreiser R.L., Tisne-Camus M., 1993; Grace D. et al., 1999; Brühlmann P., Michel B.A., 2003; Niethard F.U., 2005) с участием в общей сложности

284 пациентов группы терапии и 285 — группы плацебо изучали эффективность применения диклофенака в форме пластыря или геля. Согласно обобщенным результатам, доля участников, у которых получены успешные результаты при местном применении диклофенака, составила 40%. Аналогичный показатель для пациентов, получавших плацебо, был в 2 раза ниже. Относительная польза лечения диклофенаком по сравнению с плацебо составила 2,0; количество пациентов, которых необходимо пролечить, — 5,0.

Эффективность топических форм диклофенака также изучена в 2 исследованиях (Bookman A.M. et al., 2004; Baer P.A. et al., 2005) (длительность терапии 4–6 нед; 189 пациентов, получавших диклофенак, и 186 — плацебо). Доля пациентов, у которых получен успешный результат лечения, составила 48% в группе диклофенака и 28% — плацебо. Сравнительная польза лечения диклофенаком составила 1,7 по сравнению с плацебо. Показатель NNT также возрос по сравнению с меньшей длительностью лечения и составил 5,2.

В 4 еще более длительных исследованиях (8–12 нед) эффективности диклофенака для местного применения в форме раствора или геля положительный результат лечения отмечен у 60% пациентов (Altman R.D. et al., 2009; Simon L.S. et al., 2009; Baraf H.S. et al., 2011). Сравнительная польза лечения по сравнению с плацебо составила 1,2. Показатель NNT возрос еще больше по сравнению с меньшей длительностью лечения и составил 10.

Отметим, что в Кокрановском обзоре S. Derry и соавторов (2012) выявлено недостаточное количество доступных данных для сравнения эффективности любого другого топического НПВП с плацебо, помимо диклофенака.

Таким образом, наибольшая эффективность диклофенака для местного применения отмечена при 2–3-недельной терапии, постепенно снижаясь при более длительном применении.

### Эффективность различных топических форм диклофенака

В 4 исследованиях изучена эффективность применения диклофенака в форме геля (Grace D. et al., 1999; Niethard F.U. et al., 2005; Altman R.D. et al., 2009; Baraf H.S. et al., 2011). Общее количество пациентов, принявших участие в этих исследованиях, превысило 2 тыс. Эффективность применения диклофенака в форме геля составила 60%, плацебо — 51%. Сравнительная польза лечения по сравнению с плацебо находилась на уровне 1,2; показатель NNT составил 11.

Другие 4 исследования посвящены изучению эффективности диклофенака в форме раствора для местного применения (Roth S.H., 1995; Bookman A.M. et al., 2004; Baer P.A. et al., 2005; Simon L.S. et al., 2009). В общем в этих исследованиях приняли участие более 1 тыс. пациентов. Доля пациентов, у которых отмечен положительный результат лечения диклофенаком, составила 48%, плацебо — 32%. Сравнительная польза лечения достигла уровня

1,5, а показатель NNT составил 6,4. Однако при этом не отмечено статистически достоверной разницы между эффективностью двух указанных форм диклофенака для местного применения (гель и раствор).

### Сравнение эффективности топической и других форм диклофенака

В исследовании L.S. Simon и соавторов (2009) изучена сравнительная эффективность диклофенака (1,5%) в форме раствора с диметилсульфоксидом при применении 4 раза в сутки и диклофенака в таблетированной форме с медленным высвобождением (100 мг/сут). Длительность исследования составила 12 нед. Согласно полученным результатам, уровень ответа на лечение составил 47% для топической формы диклофенака и 51% — для таблетированной (наличие ответа определяли как облегчение выраженности болевого синдрома на  $\geq 50\%$ ).

В другом исследовании также сравнивали эффективность диклофенака в форме 1,5% раствора для местного применения с диметилсульфоксидом с таблетированной формой диклофенака (50 мг 3 раза в сутки) при применении в течение 12 нед. Уровень ответа на лечение составил 66% для пациентов, получавших раствор диклофенака для местного применения, и 70% — для диклофенака в таблетированной форме (Tugwell P.S. et al., 2004).

J. Zacher (2001) проведено сравнение эффективности диклофенака эмульгеля (при нанесении 4 раза в сутки) и ибупрофена в таблетках 300 мг 3 раза в сутки. Длительность исследования составила 3 нед. Уровень ответа на лечение диклофенаком в форме эмульгеля составил 40% по сравнению с 34% у пациентов, получавших ибупрофен в таблетках (наличие ответа определяли как облегчение выраженности болевого синдрома на  $\geq 40\%$ ).

Результаты этих исследований обобщены в Кокрановском обзоре S. Derry и соавторов (2012), поскольку сравнение эффективности НПВП для местного применения и пероральных форм имеет большое значение для выбора метода безопасной и эффективной терапии болевого синдрома при остеоартрозе. Доля пациентов, у которых отмечен позитивный результат лечения, для топических форм НПВП составила 55%, а для лекарственных форм НПВП для перорального приема — 54%.

Таким образом, топические НПВП, в том числе диклофенак, являются столь же эффективными, как и таблетированные лекарственные формы НПВП.

Топические формы диклофенака продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с плацебо у пациентов с остеоартритом. Различий при сравнении топических и пероральных форм диклофенака не отмечено, при этом, как известно, применение последних связано с риском побочных эффектов. Кроме того, они могут быть противопоказаны некоторым группам пациентов, в том числе пожилого возраста. Применение топических форм диклофенака открывает новые возможности для лечения категорий пациен-

тов с повышенным риском развития нежелательных явлений, связанных с применением системных НПВП. Статистически достоверной разницы между эффективностью применения различных топических форм диклофенака не отмечено.

### Список использованной литературы

**Балабанова Р.М.** (2002) Диклофенак — оптимальный выбор нестероидного противовоспалительного препарата для семейного врача. РМЖ (Русский медицинский журнал), 10(15): 654–656.

**Зупанец И.А., Зимин С.М.** (2014) Место хондропротекторов в терапии остеоартроза. Анналы Мечниковского института, 2: 87–91.

**Проценко Г.О.** (2009) Алгоритм диагностики та лікування хворих на остеоартроз. Укр. ревматол. журн., 3: 91–95.

**Alekseeva L.I.** (2009) Symptomatic slow acting drugs in the treatment of OA. Consilium medicum, 11(9): 100–104.

**Altman R., Asch E., Bloch D. et al.** (1986) Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum., 29(8): 1039–1049.

**Altman R.D., Dreiser R.L., Fisher C.L. et al.** (2009) Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Rheumatol., 36(9): 1991–1999.

**Baer P.A., Thomas L.M., Shainhouse Z.** (2005) Treatment of osteoarthritis of the knee with a topical diclofenac solution: a randomized controlled, 6-week trial [ISRCTN53366886]. BMC Musculoskeletal Disord., 6: 44.

**Baraf H.S., Gloth F.M., Barthel H.R. et al.** (2011) Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized,

double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. Drugs Aging, 28(1): 27–40.

**Bekkers J.E., Creemers L., Dhert W.J. et al.** (2010) Diagnostic modalities for diseased articular cartilage —from defect to degeneration: a review. Cartilage, 1: 157–164.

**Bookman A.A., Williams K.S., Shainhouse J.Z.** (2004) Effect of a topical diclofenac solution for relieving symptoms of primary osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. CMAJ, 171(4): 333–338.

**Brühlmann P., Michel B.A.** (2003) Topical diclofenac patch in patients with knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. Clin. Exp. Rheumatol., 21(2): 193–198.

**Derry S., Moore R.A., Rabbie R.** (2012) Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst. Rev., 9: CD007400.

**Dickson D.J.** (1991) A double-blind evaluation of topical piroxicam gel with oral ibuprofen in osteoarthritis of the knee. Curr. Ther. Res., 49: 199–207.

**Dreiser R.L., Tisne-Camus M.** (1993) DHEP plasters as a topical treatment of knee osteoarthritis — a double-blind placebo-controlled study. Drugs Exp. Clin. Res., 19(3): 117–123.

**Evans J.M., McMahon A.D., McGilchrist M.M. et al.** (1995) Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case-control study. BMJ, 311(6996): 22–26.

**Grace D., Rogers J., Skeith K., Anderson K.** (1999) Topical diclofenac versus placebo: a double blind, randomized clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee. J. Rheumatol., 26(12): 2659–2663.

**Helmić C.G., Felson D.T., Lawrence R.C. et al.; National Arthritis Data Workgroup** (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. Arthritis Rheum., 58(1): 15–25.

**Mason L., Moore R.A., Edwards J.E. et al.** (2004) Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. BMC Fam. Pract., 17(5): 10.

**Moore R.A., Tramèr M.R., Carroll D. et al.** (1998) Quantitative systematic review of topically

applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ, 316(7128): 333–338.

**NICE** (2008) National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. Royal College of Physicians, London.

**Niethard F.U., Gold M.S., Solomon G.S. et al.** (2005) Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. J. Rheumatol., 32(12): 2384–2392.

**Roth S.H.** (1995) A controlled clinical investigation of 3% diclofenac/2.5% sodium hyaluronate topical gel in the treatment of uncontrolled pain in chronic oral NSAID users with osteoarthritis. Int. J. Tis. React., 4: 129–132.

**Sandelin J., Harilainen A., Crone H. et al.** (1997) Local NSAID gel (eltenac) in the treatment of osteoarthritis of the knee. A double blind study comparing eltenac with oral diclofenac and placebo gel. Scand. J. Rheumatol., 26(4): 287–292.

**Sellam J., Herrero-Beaumont G., Berenbaum F.** (2009) Osteoarthritis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. Arthritis Rheum., 60(2): 524–533.

**Simon L.S., Grierson L.M., Naseer Z. et al.** (2009) Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. Pain, 143(3): 238–245.

**Tugwell P.S., Wells G.A., Shainhouse J.Z.** (2004) Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. J. Rheumatol., 31(10): 2002–2012.

**van Hecken A., Schwartz J.I., Depre M. et al.** (2000) Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. J. Clin. Pharmacol., 40: 1109–1120.

**Zacher J., Burger K.J., Farber L. et al.** (2001) Topical diclofenac versus oral ibuprofen: a double blind, randomized clinical trial to demonstrate efficacy and tolerability in patients with activated osteoarthritis of the finger joints (Heberden and/or Bouchard arthritis). Aktual. Rheumatol., 26: 7–14.

## Реферативна інформація

### Резервирование надежды — консервация фертильности у больных онкологического профиля

В то время как в современном мире продолжает укреплять позиции модель семьи с отсроченным рождением ребенка, онкологические заболевания выявляют у женщин все в более раннем возрасте. Данные подходы в планировании семьи способствуют увеличению доли женщин молодого возраста, утративших способность к рождению ребенка вследствие тяжести онкологического процесса либо вследствие специфической противоопухолевой терапии.

Какие могут быть пути решения проблемы? Что необходимо знать врачам? И означает ли онкологический диагноз приговор для пациента в отношении возможности иметь потомство?

В последнем специальном выпуске издания ECMS («Escapergmedicalscience») рассматривают возможные пути решения данной проблемы с учетом результатов недавних исследований в области стратегии противоопухолевой терапии с сохранением фертильности. Учеными из Европы, Северной Америки и Латинской Америки представлено 4 научные работы — «The role of trachelectomy in cervical cancer» (M.J. Halaska), «Fertility sparing treatment in borderline ovarian tumors» (R.M. Alvarez), «Fertility preservation and breast cancer: a review» (M. De Pedro), «Ovarian stimulation in patients with breast cancer» (E. Muñoz).

Каждая исследовательская группа представила работу в отдельном взятом научном направлении — от проблемы рака молочной железы до проблемы рака яичника и шейки матки. Спектр представленных возможных лечебных стратегий включает широкий диапазон подходов — от специфических хирургических техник

до инновационных методик замораживания яйцеклеток на будущей период — потенциальный период ремиссии пациента.

По мнению приглашенного издателя указанного спецвыпуска, Игнасио Запардиэль (Ignacio Zapardiel) из Университетской клиники Ла Паз (La Paz University Hospital), Испания, противоопухолевое лечение с сохранением фертильности должно быть направлено на достижение тонкого баланса: врачам-гинекологам и врачам-онкологам следует попытаться найти компромисс между желанием пациента иметь детей и вероятными исходами онкологического заболевания, которые не всегда клинически ясны.

Эксперты полагают, что тематический спецвыпуск подготовлен своевременно, поскольку современный образ жизни способствует отсрочиванию среднего возраста деторождения в семьях. Таким образом, количество женщин с онкогинекологическими заболеваниями, не реализовавших свою детородную функцию, постоянно увеличивается.

По мнению специалистов, методики, разработанные для данной категории пациенток, могут быть также полезными и для здоровых женщин, которые хотят выбрать наиболее оптимальное время для рождения ребенка.

В настоящее время политика некоторых крупных компаний, финансирующих услуги по замораживанию яйцеклеток своих сотрудниц, выглядит довольно экзотично, однако консервация фертильности становится реальностью в современном обществе, и нам необходимо адаптироваться к этим реалиям.

**Escapergmedicalscience** (2015) Sparing hope for the future: Preserving fertility in cancer patients. ScienceDaily, 3 February ([www.sciencedaily.com/releases/2015/02/150203112117.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2015/02/150203112117.htm)).

Ольга Федорова