

МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ* (обзор литературы)

С. С. Копенкин, К. А. Талицкий

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

LOCAL APPLICATION OF NON-STEROID ANTIINFLAMMATORIES IN TRAUMATOLOGY AND ORTHOPAEDICS (literature review)

S. S. Kopenkin, K. A. Talitskii

The article is devoted to application of non-steroid antiinflammatories (NSAI) in the clinical practice. In the article the wide application of NSAI in the treatment of diseases and injuries of the locomotor system is emphasised. NSAI drug dosage forms for local application combine the good local antiinflammatory and analgesic effect with favourable security profile on the account of minimization of the systemic absorption. The use of macroemulsions increases significantly the bioavailability of active components, in repeated applications Diclofenac is absorbed through the skin and tissues and is found in the synovial capsule and synovial fluid of the joint. By comparison of Diclofenac gel with peroral application of the drug in patients with osteoarthritis of the knee the both methods were effective in comparison to placebo, and in the group of local therapy unwanted actions (effects) from the direction of gastrointestinal tract were to be noted three times rarer.

Key words: NSAI, osteoarthritis of the knee, Voltaren® Emulgel®, Diclofenac in the form of a gel.

МІСЦЕВЕ ЗАСТОСУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ У ТРАВМАТОЛОГІЇ ТА ОРТОПЕДІЇ (огляд літератури)

С. С. Копенкін, К. А. Талицький

Стаття присвячена досвіду використання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у клінічній практиці. У статті підкреслюється поширеність використання НПЗЗ у лікуванні захворювань і травм опорно-рухового апарату. Лікарські форми НПЗЗ для місцевого застосування поєднують добрий локальний протизапальний та анальгетичний ефект зі сприятливим профілем безпеки за рахунок мінімізації системного всмоктування. Застосування мікроемульсій значно підвищує біодоступність активних компонентів при повторних аплікаціях, диклофенак добре всмоктується через шкіру й тканини, що підлягають, та виявляється в синовіальній оболонці й синовіальній рідині суглоба. При порівнянні геля диклофенака з пероральним застосуванням препарату у хворих на остеоартроз колінного суглоба обидва шляхи введення були однаково ефективні порівняно з плацебо, а також у групі локальної терапії небажані ефекти з боку шлунково-кишкового тракту були у 3 рази рідше.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, остеоартроз колінного суглоба, Вольтарен® Емульгель®, диклофенак у формі геля.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются одними из самых распространенных лекарственных средств, применяемых в лечении заболеваний и травм опорно-двигательного аппарата. Наиболее широко они используются при лечении воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, поражений периартикулярных тканей, миофасциального болевого синдрома, диффузных заболеваний соединительной ткани, а также для снятия болевого синдрома и ускорения реабилитации при травмах опорно-двигательного аппарата. В подострой и хронической стадии этих процессов формирование болевого

ощущения обусловлено раздражением болевых рецепторов — ноцицепторов неинкапсулированных нервных окончаний А-дельта и С-афферентных волокон, богато представленных в мышечных волокнах, фасциях и сухожилиях, околосуставных сумках и синовиальных оболочках. Эти сенсорные единицы активируются механическими воздействиями, температурой или химическими раздражителями, что сопровождается появлением диффузной слабо локализованной боли [1]. Повышение чувствительности первичного ноцицептора в пораженной периферической ткани приводит к повышению активности нейронов, посылающих сигнал

* Статья с изменениями перепечатана с журнала "Consilium Medicum. Хирургия", № 1, 2008 г. — Прим. ред.

в задние рога спинного мозга и центральную нервную систему.

Простагландины, активно синтезируемые в периферическом очаге воспаления, снижают порог чувствительности ноцицепторов, делая их легко возбудимыми под влиянием индукторов болевой чувствительности, каковыми являются различные биологически активные компоненты, как правило, обнаруживаемые в очаге воспаления (брадикинин, нейрокины, гистамин и др.). Назначение НПВС при данных состояниях является патогенетически обоснованным и клинически эффективным воздействием.

Однако системное применение НПВС сопряжено с риском многочисленных нежелательных явлений [2]. Наиболее часто наблюдаются проявления НПВС-гастропатии в виде диспепсии, эрозивного гастрита и дуоденита, язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочных кровотечений.

Описаны такие осложнения терапии НПВС, как энтеропатия, колит, рецидивирующий синдром раздраженной кишки, язвы, прободения, стриктуры тонкой и толстой кишки и кишечные кровотечения. Кроме того, НПВС в ряде случаев обладают нефро- и гепатотоксичностью, при сердечной недостаточности способствуют задержке жидкости, снижают эффективность гипотензивной терапии при артериальной гипертензии. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 могут повысить риск острых коронарных эпизодов у больных, отягощенных по сердечно-сосудистой патологии. Торможение агрегации тромбоцитов под влиянием НПВС может приводить к кровотечениям при профилактике венозных тромбоэмболических осложнений с помощью прямых и непрямых антикоагулянтов или имеющих коагулопатиях. В редких случаях возможны гематологические нарушения вплоть до тяжелых цитопений, аллергические реакции с развитием кожных высыпаний и бронхообструктивный синдром ("аспириновая" астма), что связано с влиянием НПВС на продукцию лейкотриенов.

Лекарственные формы НПВС для местного применения (крем, гель, аэрозоль, пластырь) сочетают хороший локальный противовоспалительный и анальгетический эффект с благоприятным профилем безопасности за счет минимизации системного всасывания. Это также позволяет снизить дозу принимаемых перорально и парентерально НПВС при комбинированной терапии.

В составе местных лекарственных форм успешно применяются такие НПВС, как диклофенак, кетопрофен, ибупрофен, нимесулид, пироксикам, индометацин, фенилбутазон (табл.). Кроме того, в состав местных лекарственных форм иногда включают ментол и скипидар, оказывающие местное раздражающее и анальгетическое действие, а также эфирные масла, вызывающие расширение кровеносных сосудов. Активные компоненты лекарственных форм проникают через кожу и накапливаются в терапевтических концентрациях в мягких тканях и суставных структурах вблизи места нанесения.

В экспериментальном исследовании через 1,5 ч после нанесения **Вольтарен® Эмульгель®** на кожу кисти высокие концентрации действующего вещества обнаруживаются в подкожной клетчатке, фасциях, сухожилиях, связках и мышцах и несколько меньшие (в 1,4

Таблица

Наиболее распространенные НПВС для местного применения

Нестероидные противовоспалительные средства		
Действующее вещество в препаратах	монокомпонентный состав	комбинированный состав
1. Диклофенак	- Вольтарен® Эмульгель® - Дикловит - Диклак - Диклобене - Диклонат П гель - Диклоран - Диклофенак - Диклофенак-Акри - Мазь Ортофена	- Диклофенакол - Диклоран плюс
2. Ибупрофен	- Нурофен гель - Долгит - Долгит крем	
3. Индометацин	- Индометацин - Индометацин Софарма мазь - Индометацин-Акри	Индовазин
4. Кетопрофен	- Артрозилан - Быструмгель - Кетонал - Кетопрофен Врамед - Фастум - Феброфид - Флексен	
5. Нимесулид	Найз	
6. Пироксикам	Финалгель	

раза) — в суставной капсуле и синовиальной жидкости. При этом системная абсорбция остается низкой — концентрация диклофенака в плазме в 38 раз меньше, чем в мягких тканях (Jondolph-Zink et al., 1996). При пероральном приеме концентрация НПВС в тканях в среднем в 10 раз меньше, чем в крови (Chlud, 1991).

Компоненты лекарственной формы, обеспечивающие проникновение действующего вещества через кожные структуры, принято называть переносчиками [7]. Переносчик облегчает проникновение активного вещества через кожу за счет изменения вязкости липидных компонентов эпидермиса и в то же время обеспечивает физико-химическую стабильность активной молекулы [6].

Для облегчения диффузии НПВС через кожные барьеры наиболее широко используются водно-спиртовые гели и микроэмульсии, поскольку в составе мази препараты плохо проникают за пределы кожи.

Лекарственные формы на основе водно-спиртовых гелей широко используются с начала 1980-х годов. Необходимым условием успешной абсорбции является хорошая растворимость препарата в спиртах. В состав микроэмульсии, помимо масла и воды, входит сурфактант, часто в комбинации с косурфактантом, для обеспечения стабильности частиц смеси. Жирные кислоты, входящие в состав липидной фазы, служат энхансерами, облегчающими диффузию через роговые слои эпидермиса. Для этой цели используют олеиновую кислоту, эфиры насыщенных жирных кислот, среднецепочечные триглицериды, диметилсульфоксид. Среди сурфактантов наиболее популярны фосфолипиды (альфа-фосфотидилхолин,

диоилфосфотидилэтаноламин), которые, помимо стабилизирующего действия, эффективны и как энхансеры. Низшие спирты часто используются как косурфактанты, а высшие — как энхансеры.

Применение микроэмульсий значительно повышает биодоступность активных компонентов.

Дальнейший прогресс в этом направлении связывают с разработкой новых энхансеров, гелей с изменяющейся структурой (так называемые органогели), созданием липосомальных структур и уменьшением размеров частиц (созданием наноэмульсий).

Безопасность и эффективность клинического применения местных форм НПВС при локализованной патологии, повреждениях опорно-двигательного аппарата продемонстрированы в многочисленных клинических испытаниях.

Внедрение диклофенака в клиническую практику началось еще в 1972 г., когда Koshiish и соавт. показали его эффективность при цервикобрахиальном синдроме. До настоящего времени препарат остается “золотым стандартом” среди НПВС.

Одним из наиболее эффективных местных НПВС является **Вольтарен® Эмульгель®**. Он представляет собой масляную эмульсию 1,16% диклофенака диэтиламина в водно-спиртовом геле. Благодаря водно-спиртовой основе при нанесении на кожу препарат оказывает охлаждающее действие, а после испарения спирта с поверхности кожи диклофенак концентрируется в жировых мицеллах, что облегчает его трансдермальное проникновение к очагу боли и воспаления. Еще в начале введения в практику **Вольтарен® Эмульгель®** было показано, что при повторных аппликациях диклофенак хорошо всасывается через кожу и подлежащие ткани и обнаруживается в синовиальной оболочке и синовиальной жидкости сустава.

Аппликация эмульгеля наносится на пораженную область 3–4 раза в день в количестве, соответствующем размеру вишни или грецкого ореха, которого достаточно для лечебного воздействия в пределах зоны площади в 400–800 см².

Эффективность диклофенака в форме геля у 288 больных остеоартрозом коленного сустава была изучена в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании [4]. 1,16% гель диклофенака наносился на область пораженного сустава в течение 3 недель по 4 г 4 раза в день. Больные контрольной группы получали гель, не содержащий активного компонента. В дневнике пациенты отмечали интенсивность болей в покое и при движениях до и после нанесения геля и дополнительный прием анальгетиков (разрешался прием парацетамола при болях до 2 г/сут.); еженедельно во время визитов к врачу заполняли опросники WOMAC для оценки болевого синдрома, скованности и объема движений в суставе. Статистически значимые различия между группами по приведенным показателям регистрировались с 5-го дня терапии, максимальные различия — на второй неделе. Средний уровень боли при движении и показатели по шкалам WOMAC были достоверно лучше в группе диклофенака при отсутствии каких-либо побочных эффектов и динамики лабораторных показателей.

При сравнении геля диклофенака с пероральным приемом препарата у больных с остеоартрозом коленного сустава оба пути введения были одинаково эффективны по сравнению с плацебо в отношении интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и клинического индекса, однако в группе локальной терапии нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались в 3 раза реже [5].

Схожие результаты были получены в другом сравнительном исследовании при оценке эффективности геля ибупрофена 5% и перорального приема ибупрофена 1200 мг/сут. [9].

В многоцентровом исследовании [3] у 158 больных периартритом плеча и лучевым эпикондилитом исследовалась эффективность диклофенака в форме 1,3% геля, в который дополнительно был добавлен лецитин в качестве энхансера. В течение 10 дней больные наносили активный гель либо плацебо гель по 5 раз в день на область поражения. Критериями эффективности были: интенсивность боли при выполнении стандартных движений, оцениваемая по ВАШ, потребность в дополнительном приеме парацетамола и степень нарушения функций верхней конечности по опроснику DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand). На 3-й день интенсивность боли снизилась в обеих группах, причем в группе диклофенака редукция боли была в 2 раза больше (20,1 мм против 9,9 мм в группе плацебо, $p < 0,001$). Динамика показателей DASH также отражала хорошую эффективность местного применения диклофенака при данной патологии. В другом исследовании при лучевом эпикондилите у спортсменов применение 2% диклофенака в форме липосомального органогеля не только уменьшало выраженность боли по ВАШ, но и улучшало восстановление функции конечности: значения мышечной силы при разгибании запястья на фоне терапии были на 40% выше, чем на фоне плацебо [8].

Удобство применения и отсутствие значимого системного действия делают местные формы НПВС крайне актуальными для спортивной медицины.

Местные формы НПВС — быстро развивающаяся высокотехнологичная область фармакологии, дающая врачу эффективное лечебное средство с минимальным числом побочных эффектов. При этом анальгетический эффект нередко развивается быстрее, чем при пероральном приеме, особенно при свежих травмах, а концентрация активного вещества в воспалительном очаге, синовиальных оболочках и синовиальной жидкости оказывается выше. Поэтому современные местные лекарственные формы НПВС должны занять важное место в лечебном арсенале ортопеда и травматолога.

Литература

1. Насонова В.А. Диклофенак натрия при болезнях мягких тканей плечевого пояса / В.А. Насонова // Consilium Medicum. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 68–71.
2. Насонова В.А. Остеоартроз тазобедренного сустава: течение, лечение и профилактика / Насонова В.А., Алексеева Л.И., Насонов Е.Л. // Consilium Medicum. — 2003. — Т. 5, № 8. — С. 121–124.

3. Analgesic efficacy of a lecithin-vehiculated diclofenac epolamine gel in shoulder periarthritis and lateral epicondylitis: a placebo-controlled, multicenter, randomized, double-blind clinical trial / *Spacca G., Cacchio A., Forgacs A. [et al.]* // *Drugs. Exp. Clin. Res.* — 2005. — Vol. 31, № 4. — P. 147–154.
4. Efficacy of topical diclofenac diethyl-amine gel in osteoarthritis of the knee / *Nietbard F.U., Gold M.S., Solomon G.S. [et al.]* // *J. Rheumatol.* — 2005. — Vol. 32, № 12. — P. 2384–2392.
5. Local NSAID gel (eltenac) in the treatment of osteoarthritis of the knee. A double blind study comparing eltenac with oral diclofenac and placebo gel / *Sandelin J., Harilainen A., Crone H. [et al.]* // *Scand. J. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 26, № 4. — P. 287–292.
6. *Ozguney Sarigullu I.* Transdermal delivery of diclofenac sodium through rat skin from various formulations / *Ozguney Sarigullu I., Yesim Karasulu H., Kantarci G.* // *AAPS Pharm-SciTech.* — 2006. — Vol. 20, № 7 (4). — P. 88.
7. *Prokopowicz M.* Silica-polyethylene glycol matrix synthesis by sol-gel method and evaluation for diclofenac diethyloammonium release / *Prokopowicz M.* // *Drug. Deliv.* — 2007. — Vol. 14, № 3. — P. 129–138.
8. The effectiveness of topical diclofenac for lateral epicondylitis / *Burnbam R., Gregg R., Healy P., Steadward R.* // *Clin. J. Sport. Med.* — 1998. — Vol. 8, № 2. — P. 78–81.
9. *Whitefield M.* Comparative efficacy of a proprietary topical ibuprofen gel and oral ibuprofen in acute soft tissue injuries: a randomized, double-blind study / *Whitefield M., O'Kane C.J., Anderson S.* // *J. Clin. Pharm. Ther.* — 2002. — Vol. 27, № 6. — P. 409–417.