

- навч.-метод. посібник. Розділ IV / За ред. І.П. Вернигири. — Київ — Житомир, 2006. — С. 72–84.
12. Чернушенко К.Ф. Імунологічні методи у діагностиці туберкульозу / К.Ф. Чернушенко // Лабораторна діагностика. — 2005. — № 2. — С. 61–66.
13. Chan E.D. Immunologic diagnosis of tuberculosis. A review / Chan E.D., Heifets L., Iseman M.D. // Tuberculosis and Lung Dis. — 2000. — Vol. 80, № 3. — P. 131–140.
14. Enzyme-linked Immunospot and Tuberculin skin Testing to Detect Latent Tuberculosis Infection / Shams H., Weiss S.E., Klucar P. [et al.] // Am.J. Respiratory and Critical Care Medicine. — 2005. — Vol. 172. — P. 1161–1168.
15. Mousa H.A.-L. Tuberculosis of bones and joints : diagnostic approaches / H. A.-L. Mousa // Intern. Orthopedics (SICOT). — 1998. — Vol. 22. — P. 245–246.

УДК 616.727.9-007.24:615.039.03:001.8

СРАВНЕНИЕ ДИКЛОФЕНАКА-ЭМУЛЬГЕЛЯ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ С ИБУПРОФЕНОМ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ В ЛЕЧЕНИИ АКТИВНОГО ОСТЕОАРТРОЗА МЕЖФАЛАНГОВЫХ СУСТАВОВ КИСТЕЙ (УЗЛОВ ГЕБЕРДЕНА И/ИЛИ БУШАРА). ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ *

J. Zacher¹, R. Altman², N. Bellamy³, P. Brühlmann⁴, J. Da Silva⁵, E. Huskisson⁶, R. S. Taylor⁷

¹Department of Orthopedic Surgery and Orthopedic Rheumatology, HELIOS Hospital Group, Berlin, Germany

²Division of Rheumatology and Immunology, University of California, Los Angeles, CA, USA

³Centre of National Research on Disability and Rehabilitation Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Queensland, Australia

⁴Department of Rheumatology and Institute of Physical Medicine, University Hospital, Zurich, Switzerland

⁵University Hospital, Coimbra, Portugal

⁶The London Clinic, London, UK

⁷Peninsula Medical School, University of Exeter, Exeter, UK

COMPARASION OF DICLOFENAC-EMULGEL FOR LOCAL APPLICATION WITH IBUPROFEN WITH LOCAL TAKING A MEDICINE IN TREATMENT OF ACTIVE OSTEOARTHRITIS OF INTERPHALANGEAL JOINTS OF HANDS (HEBERDEN'S NODES AND/OR BUSHAR'S NODES). DOUBLE BLIND CONTROLE OF RANDOMIZED INVESTIGATION

J. Zacher, R. Altman, N. Bellamy, P. Brühlmann, J. Da Silva, E. Huskisson, R. S. Taylor

The purpose of the present double blind, randomized investigation was the estimate of effectiveness and tolerance of applied locally diclofenac-Emulgel (Voltaren Emulgel) in comparison with ibuprofen taking by the patients with osteoarthritis of interphalangeal joints of hands (Gerberden's nodes and/or Busbar's nodes).

In this investigation 321 patients have taken participation that by means of randomization they have been subdivided into 2 groups. In the 1-st group with diclofenac-Emulgel (active preparation) has been applied including placebo ibuprofen in tablets (active preparation). In the 2-nd group the patients have got placebo of diclofenac-Emulgel and ibuprofen in tablets (active preparation).

Emulgel in a shape of 10 mm stripe has been applied locally 4 times a day and Ibuprofen in tablets (in dose of 400 mg) was applied 3 times a day.

Basic criteria of treatment effectiveness are considered to be the effectiveness in case of pain intensity decrease at least on 40% in correspondence with 100 mm visual analogue scale.

Additional criteria of effectiveness were the following: activity of the disease, pain in the state of rest, pain accompanied movements, constrained movements in the morning, strength of hand grasp and quality of life.

* Резюме по материалам статьи Zacher J., Burger K. J., Farber L., Grave M., Abberger H., Bertsch K. "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) // *Aktuel Rheumatol.* — 2001. — Vol. 26. — P. 7–14.

Предоставлено компанией "Новартис Консьюмер Хелт С.А. (Швейцария) в Украине".

By the end of the treatment it has been found that local therapy proved to be the same effective as taking of ibuprofen.

With application of the both treatment techniques it has been established comparable dynamics. Tolerance to the both methods of treatment was good.

However the number of patients with serious undesirable cases in the group with ibuprofen application was more in comparison with the group of diclofenac application. Besides the same number of patients have left the groups on occasion of undesirable reactions in 5 patients (3%) that have got diclofenac and 16 patients (10%) have got ibuprofen. In most patients undesirable cases have been marked with gastroenteric tract. The patients included one patient in the group with diclofenac application and 8 patients (5%) in the group with ibuprofen application.

Local treatment of osteoarthritis of interphalangeal hands joints (Heberden's nodes and/or Bouchard's) by means of diclofenac has the same effectiveness as systemic application of ibuprofen. Tolerance of local therapy with diclofenac probably excels in tolerance systemic therapy of ibuprofen. It concerns to enterogastroenteric safety and frequency of undesirable cases leading to cessation of treatment.

Key words: diclofenac-Emulgel, ibuprofen, hand, interphalangeal osteoarthritis.

ПОРІВНЯННЯ ДИКЛОФЕНАКА-ЕМУЛЬГЕЛЯ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ З ІБУПРОФЕНОМ ДЛЯ ВЖИВАННЯ ВСЕРЕДИНУ У ЛІКУВАННІ АКТИВНОГО ОСТЕОАРТРОЗУ МІЖФАЛАНГОВИХ СУГЛОБІВ КИСТЕЙ (ВУЗЛІВ ГЕБЕРДЕНА ТА/АБО БУШАРА).

ПОДВІЙНЕ СЛІПЕ КОНТРОЛЬОВАНЕ РАНДОМІЗОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

J. Zacher, R. Altman, N. Bellamy, P. Brühlmann, J. Da Silva, E. Huskisson, R. S. Taylor

Метою цього подвійного сліпого контрольованого рандомізованого дослідження було оцінювання ефективності і переносимості диклофенака-Емульгеля (Вольтарен Емульгель) місцевого застосування у порівнянні з ібупрофеном, що вживався всередину, у пацієнтів з остеоартрозом міжфалангових суглобів кистей (вузли Гебердена та/або Бушара).

У дослідженні взяли участь 321 пацієнт, які шляхом рандомізації були розподілені на дві групи. В одній групі застосовували диклофенак-Емульгель (активний препарат) і плацебо ібупрофену у таблетках. В іншій групі пацієнти отримували плацебо диклофенака-Емульгеля та ібупрофену у таблетках (активний препарат).

Емульгель у вигляді 10 мм смужки застосовували місцево 4 рази на день, а препарат у вигляді таблеток (ібупрофен у дозі 400 мг) — 3 рази на день. Основним критерієм ефективності вважалась частота ефективності. Лікування вважалось ефективним у випадку зменшення інтенсивності болю, принаймні, на 40% за 100 мм візуально-аналоговою шкалою болю (ВАШ). Додатковими критеріями ефективності були: активність хвороби, біль у спокої, біль при рухах, ранкова скутість, сила стискування кисті та якість життя.

До кінця лікування було встановлено, що місцева терапія така ж результативна, як і вживання ібупрофену всередину.

При використанні обох методів лікування встановлена зрівноважена позитивна динаміка. Обидва методи лікування переносились добре. Проте число пацієнтів з серйозними небажаними проявами у групі з застосуванням ібупрофену було більше, ніж у групі з застосуванням диклофенака. Крім того, однакове число пацієнтів вибуло з обох груп з причини небажаних реакцій. 5 (3%) серед цих пацієнтів отримували диклофенак і 16 (10%) — ібупрофен. У більшості хворих відмічались несприятливі прояви з боку шлунково-кишкового тракту: в 1 пацієнта — у групі з застосуванням диклофенака, у 8 (5%) — у групі з застосуванням ібупрофену.

21-денне місцеве лікування остеоартрозу міжфалангових суглобів кистей (вузли Гебердена та/або Бушара) диклофенаком також ефективно, як і системне вживання ібупрофену. Переносимість місцевої терапії диклофенаком певно переважає переносимість системної терапії ібупрофеном. Це стосується шлунково-кишкової безпеки і частоти небажаних проявів, що ведуть до припинення лікування.

Ключові слова: диклофенак-Емульгель, ібупрофен, кисть, міжфаланговий остеоартроз.

Введение

Дегенеративные и воспалительные заболевания суставов относятся к числу самых частых хронических болезней человека. В пожилом возрасте, помимо изменений со стороны крупных суставов, таких как остеоартроз (ОА) коленных суставов, значительное место

занимает ОА дистальных межфаланговых (ДМФ) (узлы Гебердена) и проксимальных межфаланговых (ПМФ) суставов кистей (узлы Бушара). Полиостеоартроз межфаланговых суставов, характеризующийся симметричным двусторонним поражением, обычно встречается у женщин после менопаузы. Большую роль играет

и наследственность. ОА межфаланговых суставов часто протекает многие годы бессимптомно и не беспокоит пациентов до тех пор, пока не развивается воспаление, приводящее к болезненной отечности с покраснением межфаланговых суставов и появлению болей. Со временем возникает узелковое утолщение, наиболее заметное на разгибальной поверхности пораженных суставов. В настоящее время терапия ограничивается симптоматическими средствами. Помимо мер общего характера, таких как ванночки для кистей и воздержание от чрезмерных нагрузок, основное значение в лечении придается нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Хирургическое вмешательство должно применяться в крайних случаях, так как оно часто приводит к ухудшению функции пораженного сустава.

НПВП используются у пациентов с воспалительными и дегенеративными заболеваниями суставов уже на протяжении многих десятилетий. Препараты оказывают противовоспалительный и болеутоляющий эффект, однако при этом снижают защиту желудочно-кишечного тракта. Поэтому регулярный прием НПВП может приводить к нежелательным гастроинтестинальным реакциям, которые иногда угрожают жизни [13, 20]. Лечебный эффект и побочные действия НПВП четко зависят от дозы препарата. В случае развития побочных действий бывает необходимым снижение дозы, замена препарата или полное прекращение лечения.

Помимо применения этих препаратов внутрь, существуют лекарственные формы НПВП для местного использования: мази и гели. Они хорошо переносятся, поэтому широко применяются в качестве альтернативного лечения.

Чрезкожное проникновение НПВП позволяет достигнуть эффективных концентраций в «тканях-мишенях» и, в отличие от системного лечения, избежать высоких концентраций препаратов в плазме крови [1]. Это, в свою очередь, позволяет избежать нежелательных реакций на НПВП [11, 12, 18].

Хотя лучшая переносимость местно применяющихся препаратов не вызывает сомнений, их эффективность часто была предметом критики. Этому, не в последнюю очередь, способствовала чрезмерно обобщенная оценка различных активных веществ и лекарственных форм.

В последнее время в различных руководствах прозвучали высказывания о необходимости прямых сравнений терапии, применяемой внутрь и местно, в крупномасштабных исследованиях. Считается, что только таким образом местная терапия с использованием конкретного препарата может быть воспринята доказательной медициной [6, 9].

Сравнение эффективности и переносимости местной терапии НПВП и лекарственных форм этих препаратов для приема внутрь проводилось в небольшом числе относительно «старых» исследований [2, 14, 16, 19]. По сегодняшним критериям, применяющимся для оценки местной терапии, эти исследования не соответствуют принципам доказательной медицины [6]. Ибупрофен и диклофенак относятся к наиболее часто

применяющимся НПВП как для системной, так и чрезкожной терапии. Ибупрофен в дозе 1200 мг для приема внутрь является признанным стандартом лечения больных дегенеративными заболеваниями суставов.

Цель исследования — сравнение эффективности и переносимости чрезкожно применяющегося диклофенака и таблеток ибупрофена при активном ОА межфаланговых суставов (узлы Гебердена и/или Бушара).

Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с основными принципами Good Clinical Practice (GCP) и Хельсинкской декларации. Пациентов заранее информировали об исследовании, перед участием в котором было получено их письменное согласие.

Дизайн исследования и пациенты

В это двойное слепое контролируемое рандомизированное сравнительное исследование, проводившееся в 34 центрах, отбирались пациенты с активным остеоартрозом ДМФ (узлы Гебердена) и/или ПМФ суставов кистей (узлы Бушара). Двойным слепым, двойным маскированным методом сравнивались два режима лечения. Пациенты двух лечебных групп получали:

- либо диклофенак-Эмульгель (активное лечение) и плацебо ибупрофена в таблетках — *группа D*;
- либо плацебо диклофенака-Эмульгеля и ибупрофен в таблетках (активное лечение) — *группа I*.

Пациентов включали в исследование по следующим критериям:

- 1) минимальный возраст — 18 лет;
- 2) активный (сопровожающийся воспалением) ОА ДМФ и/или ПМФ суставов (с наличием узлов Гебердена и/или Бушара); I или II рентгенологическая стадия;
- 3) боль, по крайней мере, в 3 суставах;
- 4) интенсивность боли в измененных суставах, составляющая 40 мм из 100 по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) в течение предыдущих 24 часов.

Лечение и оцениваемые показатели

Пациенты наносили на пораженный палец 10 мм полосу диклофенака-Эмульгеля или геля плацебо и втирали его 4 раза в день, через каждые 4–5 часов. Кроме того, 3 раза в день внутрь принимался ибупрофен (активный препарат в дозе 400 мг или плацебо) после завтрака, во время обеда и перед отходом ко сну. Лечение продолжалось в течение 21 дня. После детального предварительного обследования во время первого визита клинический контроль проводился через 3, 7, 14 и 21 день (*Визиты 2–5*).

Во время отбора пациентов врачами, проводившими исследование, оценивались число болезненных суставов и степень рентгенологических изменений.

Во время всех 5 визитов измерялась сила сжатия кисти с помощью динамометра и оценивалась утренняя скованность (в минутах).

В отношении каждого сустава оценивались болезненность, выпот, покраснение, припухлость и гипертермия.

Врачами с использованием ВАШ оценивались “боль при движениях” и “активность болезни”. ВАШ также использовалась для самооценки пациентами “общей боли”, “боли в покое” и “активности болезни” (во время 5 визитов).

Для регистрации течения клинических проявлений пациентам выдавался дневник, в котором они каждый день указывали степень выраженности “общей боли”, “боли в покое” и “активность болезни”.

Во время 1 и 5 визитов проводилось физическое обследование, и определялись лабораторные показатели. Во время этих визитов пациентам для оценки качества жизни выдавался Опросник HAQ (Health Assessment Questionnaire) [5]. С помощью Опросника HAQ оценивается 8 аспектов функциональной активности. Пациентов просят оценить в баллах, осуществлялась ли ими повседневная деятельность без затруднений (“0” по шкале), с небольшими затруднениями (“1”), со значительными затруднениями (“2”) или эта деятельность была невозможна (“3”). Путем сложения отдельных значений вычислялся суммарный балл.

Статистический анализ

Дополнительно оцениваемым показателем считалась активность заболевания, определявшаяся как врачом, так и пациентом. В ходе лечения врач оценивал боль при движениях, а пациент — боль в покое (с использованием ВАШ). Оценивалась и утренняя скованность, болезненность суставов, сила сжатия кисти и влияние лечения на качество жизни. Для оценки хода терапии использовались средние величины суммарной боли через одну и две недели.

Безопасность и переносимость

Для оценки безопасности и переносимости изучаемого лечения регистрировались все наблюдавшиеся во время исследования неблагоприятные явления и их возможная причинная взаимосвязь с изучаемым препаратом. В начале исследования и во время заключительного визита, в дополнение к общему физическому обследованию, проводился общий анализ крови и определялись другие лабораторные показатели.

Результаты и их обсуждение

Группы пациентов и демографические данные

Общее количество рандомизированных и получивших хотя бы одну дозу изучаемого лечения пациентов (S-популяция) составило 321 человек (в группе D — 165; в группе I — 156 человек). Демографические данные пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 1.

Женщины составляли 88% от общего числа пациентов, включенных в исследование, средний возраст которых составлял 62 года.

В исследовании разрешалось использование парацетамола в качестве так называемого средства скорой помощи для анальгетических целей в случае лихорадки. На протяжении исследования парацетамолом воспользовались только 10 пациентов: 7 — из группы, принимавших диклофенак, и 3 — из группы, получавших

Таблица 1

Исходные демографические данные пациентов двух лечебных групп (S-популяция)

Показатели	Диклофенак-Эмульгель (n=165)	Ибупрофен внутрь (n=156)
Пол, n (%):		
— мужчины	23 (14)	15 (10)
— женщины	142 (86)	141 (90)
Возраст, годы:		
— среднее значение	60,7	63,2
— SD	9,4	9,4
— мин./макс.	36,3/85,8	42,6/95,4
Масса тела, кг:		
— среднее значение	72,3	71,2
— SD	14,1	12,1
— мин./макс.	41,0/125,0	48,0/109,0
Рост, см:		
— среднее значение	164,8	163,8
— SD	7,9	7,3
— мин./макс.	148,0/192,0	142,0/191,0
ИМТ, кг/м²:		
— среднее значение	26,6	26,5
— SD	4,6	4,3
— мин./макс.	16,6/44,1	18,6/40,1

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; SD — стандартное отклонение.

ибупрофен. В большинстве случаев он применялся в течение одного или нескольких дней при головной боли, гриппоподобных инфекциях или болях в спине. Только один пациент из популяции пациентов, соответствующих протоколу, принимал парацетамол во время оценки эффекта; этот пациент из группы, получавших ибупрофен, был отнесен к категории “эффективного лечения”.

Степень выраженности и длительность болезни

Исходное обследование показало, что у большинства пациентов наблюдалось хроническое рецидивирующее течение болезни: у 69 (42%) — получавших диклофенак-Эмульгель, и у 64 (41%) — получавших ибупрофен.

У большинства пациентов отмечалась II стадия болезни: у 98 (60%) — получавших диклофенак-Эмульгель, и у 109 (70%) — получавших ибупрофен.

Эффективность диклофенака и ибупрофена

Из 296 пациентов к категории “эффективного лечения” отнесено 116 (39%): 66 (44%) — получавших диклофенак, и 50 (34%) — получавших ибупрофен. Полученный результат свидетельствовал об отсутствии у диклофенака-Эмульгеля меньшего эффекта по сравнению с ибупрофеном. Проведенный анализ не выявил превосходства местно применяемого диклофенака. Этот результат был подтвержден у 311 пациентов, к категории “эффективного лечения” отнесено в общей сложности 119 (38%): 66 (42%) — получавших диклофенак, и 53 (35%) — получавших ибупрофен. Статистический анализ (при нижней границе эквивалентности, составляющей 5%) также показал, что местная терапия диклофенаком не уступает ибупрофену, принимавшемуся внутрь.

Ежедневная оценка пациентами боли продемонстрировала ее снижение во время курса лечения в обеих лечебных группах (рис. 1).

Уменьшение боли в обеих группах было сопоставимо. За время лечения интенсивность боли по ВАШ уменьшилась на 24,5 мм в *группе D* и на 21 мм в *группе I*.

В ходе лечения отмечалось устойчивое увеличение эффективности как в группе пациентов, применявших диклофенак-Эмульгель, так и в группе пациентов, получавших ибупрофен. Начиная с 11-го дня лечения, частота эффективности в группе пациентов, применявших диклофенак, была больше, чем в группе пациентов, получавших ибупрофен (рис. 2).

В обеих лечебных группах отмечена сопоставимая положительная динамика всех симптомов, считавшихся дополнительно оцениваемыми показателями. Итоги сравнения этих показателей (по принципу “до и после”) приведены в табл. 2.

К моменту завершения лечения все пациенты отметили снижение активности болезни и болей в покое. Судя по оценке пациентов, боль через одну и через две недели лечения уменьшилась в обеих группах сравнимо. Положительная динамика “активности болезни” и “болей при движениях” в ходе лечения наблюдалась и по мнению врачей. В начале лечения отмечались значительные различия в силе сжатия кисти, варьировавшие от 0 до 0,85 бар. Во время 5 визита у всех пациентов наблюдалось увеличение силы сжатия кисти. В процессе лечения продолжительность утренней скованности уменьшилась почти наполовину у пациентов обеих групп. В начале лечения

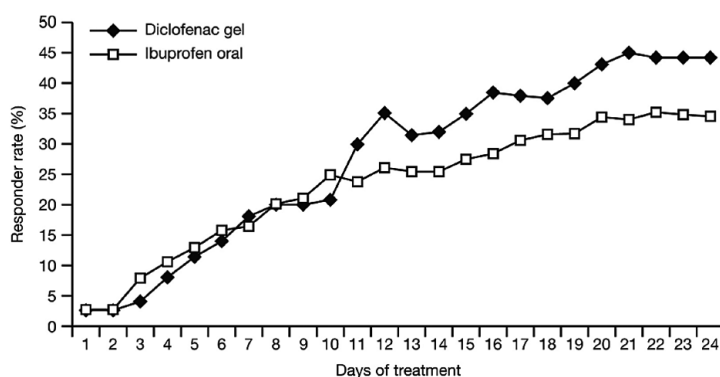


Рис. 1. Уменьшение боли в ходе лечения (РР-популяция): ежедневная оценка интенсивности боли пациентами (ВАШ)

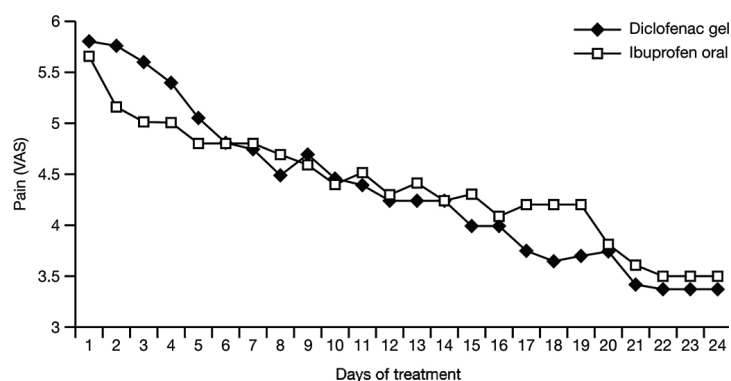


Рис. 2. Частота эффективности в ходе лечения (РР-популяция)

счет качества жизни в обеих лечебных группах был сопоставим. В процессе лечения в обеих группах наблюдалось повышение качества жизни, счет этого показателя у пациентов, получавших ибупрофен, снизился на 2,7 пункта, а у пациентов, получавших диклофенак-Эмульгель, — на 1,6 пункта.

Таблица 2
Изменения дополнительно оцениваемых показателей в ходе лечения (средняя/SD).
Данные оценки во время Визита 1 (исходно) и Визита 5

Дополнительно оцениваемые показатели	Диклофенак-Эмульгель		Ибупрофен (прием внутрь)	
	исходно	сравнение “до и после”	исходно	сравнение “до и после”
Активность болезни, ВАШ, см				
— оценка пациента	5,51±1,83	-2,04±2,22	5,90±1,62	-2,62±2,05
— оценка врача	5,37±1,47	-2,40±1,96	5,62±1,41	-2,54±1,89
Боль в покое (оценка пациента), ВАШ, см	4,99±2,00	-2,00±2,33	5,16±2,05	-2,10±2,06
Боль при движениях (оценка врача), ВАШ, см	5,8±1,19	-2,50±2,04	5,91±1,18	-2,60±1,90
Утренняя скованность, минуты	31,9±31,6	14,5±24,3	— 36,0±36,4	-16,6±23,2
Сила сжатия кисти, бар:				
— левая рука	0,310±0,150	+0,030±0,085	0,306±0,143	+0,020±0,085
— правая рука	0,334±0,151	+0,023±0,082	0,314±0,141	+0,036±0,093
Суммарная боль (оценка пациента), ВАШ, см:				
— в конце первой недели	5,82±1,71	-1,24±1,79	5,83±1,68	-1,34±1,70
— в конце второй недели	5,82±1,71	-1,73±1,97	5,83±1,68	-1,74±2,03
Качество жизни (общий счет):	10,4±8,6	-1,6±4,3	10,5±9,2	-2,7±6,8

Во время 1 и 5 визитов оценивались такие изменения межфаланговых суставов, как “припухлость”, “выпот”, “гипертермия”, “покраснение” и “болезненность”. В ходе лечения отмечена положительная динамика всех этих симптомов в обеих группах (табл. 3). Результаты у пациентов, получавших диклофенак и ибупрофен, были сходны.

Таблица 3

Оценка различных признаков воспаления пораженных суставов врачом (средняя/SD) до начала лечения (Визит 1) и различия между исходным и конечным значением (Визит 5)

Симптомы воспаления	Диклофенак-Эмульгель		Ибупрофен (прием внутрь)	
	исходно	сравнение “до и после”	исходно	сравнение “до и после”
Припухлость	5,5±4,0	-2,8±4,0	5,8±4,2	-2,5±4,0
Выпот	0,5±1,4	-0,3±1,5	0,7±1,7	-0,3±1,4
Гипертермия	1,7±3,1	-1,2±2,6	1,5±2,8	-1,0±2,3
Покраснение	1,5±2,8	-0,6±2,5	1,9±3,1	-1,1±2,6
Болезненность	7,8±3,8	-2,6±3,6	8,0±3,8	-3,1±4,0

Переносимость

В ходе исследования 78 (24%) пациентов сообщили в общей сложности о 161 неблагоприятном явлении. 36 (22%) из них отмечены у пациентов группы D и 42 (27%) — у пациентов группы I. Неблагоприятные явления со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались в группе пациентов, получавших диклофенак-Эмульгель, реже, чем у пациентов, получавших ибупрофен, соответственно — 9% и 14%. Зарегистрировано только одно серьезное неблагоприятное явление (кишечная непроходимость), которое не считалось связанным с изучаемым лечением (у пациента, принимавшего ибупрофен). Преждевременно выбыл из исследования вследствие неблагоприятных явлений в общей сложности 21 пациент (6,5%): 16 (10,3%) — получавших ибупрофен, и 5 (3,0%) — получавших диклофенак. Связь с изучаемым лечением предполагалась в 13 (8,3%) случаях выбывания пациентов, получавших ибупрофен, и в 2 (1,2%) случаях — у пациентов, получавших диклофенак. Итоговые сведения о переносимости приведены в табл. 4.

При исследовании лабораторных показателей изменений не было выявлено ни в одной из лечебных групп; все показатели оставались в пределах диапазонов нормы.

Таблица 4

Переносимость (итоговые данные; популяция пациентов, отбравшихся для оценки безопасности)

Пациенты	Диклофенак-Эмульгель		Ибупрофен (прием внутрь)	
	n	%	n	%
С неблагоприятными явлениями	36	21,8	42	26,9
С неблагоприятными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта	15	9,1	22	14,1
С серьезными неблагоприятными явлениями	4	2,4	9	5,8
Преждевременно выбывшие:				
— вследствие неблагоприятных явлений	5	3,0	16	10,3
— вследствие неблагоприятных явлений, связывавшихся с изучаемым лечением	2	1,2	13	8,3
— вследствие неблагоприятных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта	1	0,6	8	5,1

Обсуждение

Прямые сопоставления между применяемыми внутрь и местно НПВП редки. Небольшое число таких исследований было проведено несколько лет тому назад. Это в первую очередь относится к исследованиям местной терапии при узлах Гебердена и/или Бушара [19]. Представленное в этой статье исследование, в котором участвовал 321 пациент, насколько нам известно, является самым масштабным среди проводившихся ранее исследований чрескожного лечения при активном остеоартрозе межфаланговых суставов кистей. В этом многоцентровом исследовании, которое было выполнено в соответствии с современными требованиями, предъявляемыми к клиническим исследованиям, установлена эффективность местной терапии диклофенаком, эквивалентная терапии ибупрофеном внутрь в дозе 1200 мг в день. Этот результат был статистически значим ($p=0,007$) для изучаемого показателя и применим также (при использовании описательной статистики) для дополнительно изучаемых показателей (отмечена сопоставимая положительная динамика симптомов как по оценке пациентов, так и по мнению врачей). Этот результат при изучавшемся заболевании получен с использованием методов, которые соответствуют современным требованиям в отношении оценки эффективности лекарственных форм для местного применения.

Одновременно с частотой эффективности, составлявшей при использовании диклофенака 44%, а при использовании ибупрофена — 34%, была даже отмечена устойчивая тенденция в пользу диклофенака, что также подтверждено анализом чувствительности. Превосходство местного применения диклофенака лишь немного не достигало статистической значимости ($p=0,055$).

Принимая во внимание полученные в исследовании результаты и высокую степень активности диклофенака [15, 18], можно предполагать, что чрескожное применение этого препарата при ОА межфаланговых суставов кистей приводит к достижению терапевтических концентраций активного вещества в “тканях-мишенях”. W. Riess с соавт. [17] ранее сообщали об обнаружении фармакологически эффективных концентраций активного вещества в “тканях-мишенях”.

Переносимость лечения диклофенаком и ибупрофеном была хорошей. Однако среди пациентов, получавших ибупрофен, больше прекращали лечение вследствие неблагоприятных явлений. А местное применение диклофенака сопровождалось меньшим количеством нежелательных реакций

со стороны желудочно-кишечного тракта, чем при приеме ибупрофена внутрь.

Чрезкожное применение НПВП в целом переносится хорошо, и системные или кожные побочные эффекты наблюдаются редко [6]. Нежелательные эффекты после чрезкожного проникновения препарата будут развиваться реже вследствие более низких его концентраций в плазме по сравнению с системным применением [10, 11]. Действительно, серьезные и даже опасные для жизни побочные реакции описаны преимущественно при системном использовании НПВП [12, 13]. Таким образом, препаратам местного действия должно отдаваться предпочтение. Диклофенак-Эмульгель — эффективная и удобная альтернатива таблеткам в терапии ОА межфаланговых суставов кистей (с узлами Гебердена и/или Бушара).

Результаты этого клинического исследования также подтверждаются недавно опубликованными данными канадских исследований, в которых использовался гель диклофенака. D. Grace с соавт. [9] сообщили, что при активном остеоартрозе коленного сустава наблюдалось превосходство местно применявшегося активного препарата над местно использовавшимся плацебо в отношении индекса WOMAS (Western Ontario McMaster Arthritis scale), использовавшегося для оценки эффективности. Основным критерием этой оценки являлось число положительных результатов, выражающееся в 40% уменьшении интенсивности боли по 100 мм ВАШ. Эти результаты можно объяснить достижением терапевтически эффективных концентраций активного препарата, прежде всего, в периартикулярных тканях, но возможно также и в других структурах сустава, что было показано в более ранних исследованиях [7, 16].

Литература

1. Bertsch K, Abberger H. Topical NSAID-Preparations : Systemically or non-systemically available drugs? / K. Bertsch, H. Abberger // Symposium on Quality and Interchangeability of Topical Products for Local Action : 2nd EUFAPS Nuremberg Conference (Abstracts). — 1995.
2. Dickson D.J. A double-blind evaluation of topical piroxicam gel with oral ibuprofen in osteoarthritis of the knee // Curr. Ther. Res. — 1991. — Vol. 49. — P. 199–207.
3. Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease / Radermacher J., Jentsch D., Schall M. A., Lustinetz T., Frölich J. C. // Br. Clin. Pharmac. — 1991. — Vol. 31. — P. 537–541.
4. Die perkutane Resorption von Diclofenac / Riess W., Schmid K., Botta L. [et al.] // Arzneim. Forsch. Drug. Res. — 1986. — Vol. 36. — P. 1092–1096.
5. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide synthase-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs / Patrignani P., Panara M.R., Sciulli M.G. [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. — 1997. — Vol. 48. — P. 623–631.
6. Eccles M. North of England evidence based guideline development project : summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis / Eccles M, Freemantle N, Mason J. // BMJ. — 1998. — Vol. 317. — P. 526–530.
7. Fries J.E. The hierarchy of quality-of-life assessment, the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and issues mandating development of a toxicity index / J.E. Fries // Control. Clin. Trials. — 1991. — Vol. 12. — P. 106S–111S.
8. Gebhardt M. Kutane Nebenwirkungen nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAID) / M. Gebhardt, U. Wollina // Z. Rheumatol. — 1995. — Vol. 54. — P. 405–412.
9. Getzsche P. C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs / P. C. Getzsche // BMJ. — 2000. — Vol. 320. — P. 1058–1061.
10. Gondolph-Zink B. Wirkstoffkonzentrationen in artikulären und periartikulären Geweben des Kniegelenkes nach kutaner Anwendung von Diclofenac-Diethylammonium Emulgel / B. Gondolph-Zink, U. Gronwald // Akt. Rheumatol. — 1996. — Vol. 21. — P. 298–304.
11. Grabame R. Transdermal non-steroidal anti-inflammatory agents / R. Grabame // BJCP. — 1995. — Vol. 49. — P. 33–35.
12. Hellenbrecht D. Nutzen und Risiken von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSA) bei systemischer und lokaler Anwendung / D. Hellenbrecht // Med. Klin. — 1993. — Vol. 88. — P. 532–539.
13. Hernandez-Dias S. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation : an overview of epidemiologic studies published in the 1990 s. / S. Hernandez-Dias, L.A. Rodriguez // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 2093–2099.
14. Hosie G. The topical NSAID, felbinac, versus oral ibuprofen : a comparison of efficacy in the treatment of acute lower back injury / G. Hosie // Br. J. Clin. Res. — 1993. — Vol. 4. — P. 5–17.
15. Schunack W. Gastrointestinale Nebenwirkungen nichtsteroidaler Antirheumatika / W. Schunack // Z. Allg. Med. — 1988. — Vol. 64. — P. 146–150.
16. Talke M. Therapie von Heberden- und Bouchard-Arthrosen Ergebnisse einer Doppelblindstudie mit dem Lokaltherapeutikum Etofenamat im Vergleich zu einem oralen Indometacingabe / M. Talke // Therapiewoche. — 1985. — Vol. 35. — P. 3948–3954.
17. Topical diclofenac versus placebo : a double-blind, randomized clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee / Grace D., Rogers J., Skeith K., Anderson K. // J. Rheumatol. — 1999. — Vol. 26. — P. 2659–2663.
18. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation : a record linkage case-control study / Evans J.M. M., McMahon A. D., McGilchrist M. M. [et al.] // BMJ. — 1995. — Vol. 311. — P. 22–26.
19. Vanderstraeten C. Study on the effect of etofenamate 10% cream in comparison with an oral NSAID in strains and sprains due to sports injuries / C. Vanderstraeten, P. Schuermans // Medica Physica. — 1990. — Vol. 13. — P. 139–141.
20. Variability in risk or gastrointestinal complications with individual non-steroidal and-inflammatory drugs : results of a collaborative meta-analysis / Henry D., Lim L.L., Garcia Rodriguez L.A. [et al.] // BMJ. — 1996. — Vol. 312. — P. 1563–1566.

В исследовании диклофенака-Эмульгеля принимали участие следующие центры: Behrendt (Witten), Berges (Munich), Buschmann (Bergkamen), Chwalek (Frankfurt), Dördelmann (Recklinghausen), Eick (Bergkamen), Eiden (Munich), Eisenkolb (Münster), Fuhrmann (Nuremberg), Gloeser (Ostfildern-Nellingen), Grobecker (Regensburg), Gründler (Lahnau), Harder (Dortmund), Haselhoff (Dortmund), Heese (Augsburg), Hilsmann (Dortmund), Holst (Hamburg), Jochum (Hamburg), Karl (Berlin), Kleine-Doepke (Dortmund), Nitsch (Augsburg), Reier (Bochum), Rosenkranz (Gießen), Rösler (Nuremberg), Rühlmann (Kassel), Schell (Nürnberg), Schmidt (Ransbach-Baumbach), Schnittert (Recklinghausen), Schramm (Munich), Senfleber (Meßkirch), Stachel (Mainz), Steeb (Stuttgart), Steinweg und Moritz (Unna), Talke (Berlin), Thabe (Bad Kreuznach), Zacher (Berlin), Zimmermann und Pustelnik (Berlin).