

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОКАЛЬНЫХ ФОРМ ДИКЛОФЕНАКА В КУПИРОВАНИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ

Одним из самых распространенных заболеваний, которое поражает до 10% в популяции во всем мире, является остеоартроз. Частота этой патологии среди всех заболеваний опорно-двигательного аппарата, по поводу которых пациенты обращаются к врачу, колеблется от 30 до 55% (Риган М.М., 2013). Риск заболеть остеоартрозом значительно повышается с возрастом, при этом достигая почти 100% в возрастной группе старше 80 лет, особенно среди женщин (Коломієць В.В. та співавт., 2009). При этом одной из наиболее распространенных жалоб пациентов является боль в суставах.

В основе развития остеоартроза — поражение всех компонентов сустава, прежде всего хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц.

Остеоартроз характеризуется прогрессирующим течением и частыми обострениями процесса, что приводит к длительной временной нетрудоспособности и стойкой инвалидности. Таким образом, проблема эффективного лечения при остеоартрозе имеет не только медико-социальное, но и экономическое значение (Риган М.М., 2013).

В ходе лечения пациентов с остеоартрозом широко применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе и их локальные формы. В 2008 г. Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE) Великобритании рекомендовал локальные НПВП в качестве 1-й линии терапии при остеоартрозе (NICE, 2008). Локальные НПВП представлены различными лекарственными формами: крем, гель, мазь, аэрозоль, пластырь.

Принято считать, что локальные лекарственные формы НПВП 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, применение современных локальных 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 (McPherson M.L., Cimino N.M., 2013).

Эффективность препаратов для местного применения определяется их способностью проникать в глубокие слои кожи, а затем поступать в кровоток или в области с наличием воспалительного процес-

са. Для различных препаратов и их лекарственных форм характерна разная проникающая способность. Следующим важным фактором является концентрация действующего вещества в зоне воспаления, которая должна быть достаточной для ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) и обеспечения анальгезии.

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 локальных НПВП, однако нет определенных данных относительно их воздействия на вероятность развития сердечной или почечной недостаточности, возможных при пероральном применении НПВП (Evans J.M. et al., 1995).

В последние годы становятся доступными новые формы локальных НПВП, появляется все больше данных исследований их эффективности. Результаты ряда сравнительных исследований свидетельствуют об отсутствии существенных различий эффективности применения отдельных локальных и таблетированных форм НПВП (Dickson D.J., 1991; Sandelin J. et al., 1997). В другом метаанализе изучали эффективность применения в течение 1 нед локальных форм НПВП у взрослых пациентов с острым болевым синдромом (26 рандомизированных клинических исследований с участием 2853 пациентов). В 19 исследованиях локальные формы НПВП оказались эффективнее плацебо, в 3 других, в которых проводили сравнение локальных 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 локальные НПВП или плацебо (Mason L. et al., 2004). Сделан вывод, что при острых болевых состояниях терапия НПВП для местного применения в течение 1 нед эффективна и имеет благоприятный профиль безопасности.

Однако в этих исследованиях не обобщены данные относительно эффективности локальных форм диклофенака, который является одним из наиболее популярных НПВП как для местного, так и для пер-

орального применения (Derry S. et al., 2012). Далее представлены результаты клинических исследований эффективности применения локальной формы диклофенака при острой боли, обусловленной остеоартрозом.

### ДИКЛОФЕНАК ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В СРАВНЕНИИ С ПЛАЦЕБО

Эффективность форм диклофенака для местного применения 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. Одним из факторов, проанализированных в ходе данных исследований, было количество пациентов, которых необходимо пролечить локальным НПВП, чтобы достичь положительного результата (снижение интенсивности боли на 50%) для препарата, при отсутствии того же эффекта для плацебо (number needed to treat — NTT). Так, 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 форм диклофенака для местного применения также изучена в двух 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 NTT также возрос по сравнению с меньшей длительностью лечения и составил 5,2.

В 4 еще более продолжительных исследованиях (8–12 нед) по изучению 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 составила 1,2. Показатель NTT возрос еще больше по сравнению с меньшей длительностью лечения и составил 10.

Таким образом, наибольшая эффективность диклофенака для местного применения по сравнению с плацебо отмечена при 2–3-недельной терапии.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛЬНЫХ ФОРМ ДИКЛОФЕНАКА

Сравнение эффективности НПВП для местного применения и пероральных форм имеет большое

значение для выбора метода безопасной и эффективной терапии при болевом синдроме у пациентов с остеоартрозом.

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 участников этих исследований превысило 2 тыс. человек. Эффективность применения диклофенака в форме геля составила 60%, плацебо — 51%. Сравнительная польза лечения по сравнению с плацебо составила 1,2; показатель NTT — 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 участвовали более 1 тыс. пациентов. Доля пациентов, у которых отмечен положительный результат лечения локальной формой диклофенака, составила 48%, плацебо — 32%. Сравнительная польза лечения достигла уровня 1,5, а показатель NTT составил 6,4. Однако при этом не отмечено статистически достоверной разницы между эффективностью двух указанных форм диклофенака для местного применения (гель и раствор).

В этом контексте представляются интересными результаты другого исследования, в котором изучалось биораспределение действующего вещества после нанесения различных локальных форм диклофенака, отличающихся концентрацией активного компонента (Wible J.H. et al., 2014). Так, в эксперименте на животных изучены концентрации диклофенака в плазме крови, тканях задней конечности и в синовиальной жидкости после неоднократного местного нанесения двух локальных форм диклофенака (2% и 1,5%). В 1-й группе подопытные животные получали диклофенак натрия 2% 2 раза в сутки в течение 1–6 дней исследования и 1 раз в сутки на 7-й день. Во 2-й группе — диклофенак натрия 1,5% 4 раза в сутки в течение 1–6 дней лечения и 2 раза — на 7-й день.

На 1-й день у животных, получавших диклофенак натрия 2%, отмечена более высокая концентрация действующего вещества в плазме крови по сравнению с группой, получавшей диклофенак 1,5%. Однако уже через 24 ч и в течение оставшегося периода эксперимента концентрации в плазме крови в двух группах были сопоставимы, за исключением 72 ч после начала эксперимента. Через 24 ч после последнего применения препарата концентрация действующего вещества в ткани кожи, обработанной диклофенаком натрия 2%, была статистически достоверно выше по сравнению с группой, получавшей диклофенак 1,5%. В обеих группах отмечены сопоставимые концентрации диклофенака в синовиальной жидкости. Таким образом, диклофенак 2% при применении 2 раза в сутки доставляет такое же количество действующего вещества, как и диклофенак 1,5%, применяющийся 4 раза в сутки.

При этом концентрация действующего вещества в коже сохраняется в течение достаточного времени и может служить в качестве депо диклофенака для его непрерывной диффузии в подлежащие ткани и систему кровообращения.

Аналогичные результаты получены уже в ходе клинического исследования, в котором участвовали 39 пациентов с остеоартрозом (Efe T. et al., 2014). Они были рандомизированы на две группы: в 1-й — применяли диклофенак натрия 4% в форме спрей-геля в течение 3 дней 2 раза в сутки, во 2-й — 3 раза в сутки.

Концентрацию диклофенака в синовиальной ткани, синовиальной жидкости и плазме крови измеряли в ходе последующего планового эндопротезирования коленного сустава (в течение 8 ч после последнего нанесения). Так, согласно полученным результатам, средняя концентрация диклофенака была приблизительно в 10–20 раз выше в синовиальной ткани (36,2 и 42,8 нг/г), чем в синовиальной жидкости (2,6 и 2,8 нг/мл) или плазме крови (3,9 и 4,1 нг/мл) в обеих группах лечения. При этом не выявлено дозозависимого эффекта в отношении накопления действующего вещества в синовиальной ткани, синовиальной жидкости или плазме крови. Связанные с лечением нежелательные явления отмечены в 2 случаях — в виде кожных реакций. Таким образом установлено, что диклофенак натрия 4% спрей-гель проникает в кожу при местном нанесении в значительных количествах и достигает целевой ткани. Концентрация диклофенака не зависела от кратности нанесения, препарат хорошо переносился у 97,4% пациентов. Сделан вывод, что местное применение диклофенака следует рассматривать в качестве важной альтернативы системной терапии НПВП при остеоартрозе.

### ЛОКАЛЬНЫЕ И ТАБЛЕТИРОВАННЫЕ ФОРМЫ 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 локальной 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).

Таким образом, локальные и таблетированные формы диклофенака имеют сопоставимую эффективность, при этом последние, как известно, характеризуются рядом побочных эффектов, затрагивающих желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую систему и др.

Благоприятный профиль безопасности локальных форм диклофенака подтверждают результаты следующего исследования, в котором проанализирована долгосрочная переносимость диклофенака натрия 1% в форме геля при лечении остеоартроза у лиц пожилого возраста и пациентов с повышенным риском развития желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых и почечных побочных эффектов (Peniston J.H. et al., 2012). Так, пациенты в возрасте старше 35 лет с остеоартрозом коленного сустава получали диклофенак в течение 12 нед в ходе одного из двух первичных исследований и 9 мес — в долгосрочном исследовании. В общем в исследовании участвовали 947 пациентов.

Пациенты в возрасте  $< 65$  лет (68,2%) и  $\geq 65$  лет (67,2%) не отмечали никаких нежелательных эффектов. Доля пациентов, у которых выявлена какая-либо нежелательная реакция, была одинаковой среди пациентов с/без артериальной гипертензией (65,5% по сравнению с 69,7% соответственно), сахарным диабетом II типа (64,0% против 68,2%), или цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми заболеваниями (61,9% по сравнению с 68,5%). Среди 15 пациентов со всеми тремя сопутствующими заболеваниями доля больных, у которых отмечено какое-либо нежелательное явление, составила 53,3% и была меньше, чем у пациентов без этих трех сопутствующих заболеваний — 68,0%.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что длительное лечение локальными формами диклофенака характеризуется благоприятным профилем безопасности в субпопуляции пациентов с повышенным риском развития нежелательных реакций, связанных с применением НПВП, а также в отношении лиц пожилого возраста и пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия и сахарный диабет II типа, а также с цереброваскулярными или сердечно-сосудистыми заболеваниями.

### ЛОКАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ДИКЛОФЕНАКА И ДРУГИЕ НПВП

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  $\geq 40\%$ ).

### НОВЫЕ ЛОКАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ДИКЛОФЕНАКА

Эффективность локальных форм диклофенака делает их перспективным направлением для раз-

работки новых лекарственных средств с улучшенной способностью проникать в глубокие слои кожи. Так, сегодня разрабатываются различные лекарственные формы диклофенака, например микроэмульгель на основе катионного полимера со способностью к трансдермальной доставки диклофенака; нановезикулы, содержащие диклофенак для трансдермальной доставки и др. (Gaur P.K. et al., 2012; Yang C. et al., 2014).

Таким образом, локальные формы диклофенака продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с плацебо у пациентов с остеоартрозом. Различий при сравнении эффективности локальных и пероральных форм диклофенака не отмечено, при этом, как известно, применение последних связано с риском развития таких нежелательных эффектов, как нарушения работы желудочно-кишечного тракта. Кроме того, локальные формы диклофенака могут быть противопоказаны некоторым группам пациентов, в том числе пожилого возраста и при наличии коморбидной патологии, например нарушений работы сердечно-сосудистой системы. Применение локальных форм диклофенака открывает новые возможности для лечения лиц пожилого возраста, больных с повышенным риском развития нежелательных явлений, связанных с применением системных НПВП, а также пациентов с коморбидной патологией.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**Коломієць В. В., Сімбірцева К. Ю., Чисников М. П.** (2009) Обмін кальцію у хворих на остеоартроз із супутньою артеріальною гіпертензією. *Медицина транспорту України*, 31(3): 83–87.

**Риган М. М.** (2013) Проблеми діагностики і лікування артрозу: інформаційні аспекти і висновки. *Мед. інформатика та інженерія*, (2): 29–32.

**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.

**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.

**Gaur P.K., Purohit S., Kumar Y. et al.** (2012) Preparation, characterization and permeation studies of a nanovesicular system containing diclofenac for transdermal delivery. *Pharmaceutical development and technology*, 19(1): 48–54.

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

**Efe T., Sagnak E., Roessler P.P. et al.** (2014) Penetration of topical diclofenac sodium 4% spray gel into the synovial tissue and synovial fluid of the knee: a randomised clinical trial. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 22(2): 345–350.

**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.

**McPherson M.L., Cimino N.M.** (2013) Topical NSAID formulations. *Pain Medicine*, 14(S1): S35–S39.

**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.

**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.

**Peniston J.H., Gold M.S., Wieman M.S. et al.** (2012) Long-term tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Clinical interventions in aging*, 7: 517.

**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.

**Wible J.H., Barrett T., Devarakonda K. et al.** (2014) Biodistribution of diclofenac following repeated topical applications of two diclofenac sodium formulations to minipigs. *Biopharmaceutics & drug disposition*, 35(2): 87–96.

**Yang C., Shen Y., Wang J. et al.** (2014) Cationic polymer-based micro-emulgel with self-preserving ability for transdermal delivery of diclofenac sodium. *Drug delivery*, (0): 1–9.

**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). *Aktuel. Rheumatol.*, 26: 7–14.

*Евгения Лукьянчук*