

# Нестероидные противовоспалительные препараты в локальной терапии ревматических заболеваний

**В.В. Бадюкин**

Российская медицинская академия последипломного образования

Журнал «Лечащий врач», № 4, 2010.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к одним из самых распространенных лекарственных средств, применяемых в клинической практике. Они связаны с предотвращением развития или снижением интенсивности воспаления, а также обладают прямым анальгезирующим и антипиритическим действием. В фармакотерапии ревматических заболеваний НПВП придается первостепенное значение. Этот класс медикаментов активно воздействует на основные проявления воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, а именно – боль и воспаление [1]. Наиболее широко НПВП применяются в ревматологии при лечении воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, включая ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартриты (анкилозирующий спондилит, псориазический артрит, воспалительные заболевания кишечника, реактивные артриты), межпозвоночный остеохондроз и деформирующий спондилез. Они используются в лечении острой ревматической лихорадки, микрокристаллических артропатий, диффузных заболеваний соединительной ткани, болезней внесуставных мягких тканей (тендиниты, тендовагиниты, бурситы, миозиты), большой группы заболеваний, сопровождающихся болью в нижней части спины, и заболеваниях костей, которые находятся в поле зрения врача-ревматолога. Не меньшее значение имеют НПВП в лечении остеоартроза, основной нозологической формы дегенеративных заболеваний суставов и наиболее распространенном ревматическом заболевании.

Класс НПВП включает большое количество препаратов, которые характеризуются общими и отличительными чертами. Они различаются по выраженности анальгетической и противовоспалительной активности, спектру нежелательных явлений, путем введения препарата в организм, областью применения и категорией ингибиции циклооксигеназы (ЦОГ) – основного механизма действия этих фармакологических агентов. Так, по выраженности ингибиции двух изоформ ЦОГ все НПВП подразделяются на препараты с избирательным торможением ЦОГ-1, ЦОГ-2-неселективные, ЦОГ-2-селективные и ЦОГ-2-специфические. Спектр нежелательных явлений при приеме НПВП во многом связан с преимущественным торможением той или иной изоформы ЦОГ [2]. Наиболее изученным ЦОГ-2-неселективным НПВП является Вольтарен® (диклофенак натрия), который наиболее часто используется по сравнению с другими препаратами этой группы лекарственных средств.

Компания Гейги (Geigy) в 1964 г. осуществила синтез нового НПВП, впоследствии названного Вольтарен®. С 1974 г. началось широкое внедрение этого препарата в клиническую практику. Уже в 1976 г. были обобщены 166 клинических испытаний в 21 стране, отчетливо показавших высокую эффективность препарата Вольтарен® при сравнительно редких и нетяжелых побочных реакциях. В этом же году отечественные ревматологи представили результаты апробации Вольтарена® при ревматоидном артрите, анкило-

зирующем спондилоартрите, остеоартрозе и ревматической лихорадке, отметив при этом его достаточно высокий терапевтический потенциал и вполне удовлетворительную переносимость [5].

Вольтарен® (диклофенак натрия) относится к производным фенилуксусной кислоты. 95,7% препарата связывается с сывороточными белками. Он не кумулируется при длительном применении. Особенностью диклофенака является короткий период его полужизни, при этом следует иметь в виду, что медикаменты с таким периодом представляют меньший риск для пациентов благодаря быстрой элиминации лекарственного препарата из организма, тем более в случаях возникновения осложнений [3]. Интересно, что при приеме внутрь период полужизни у диклофенака в 1,5 раза меньше, чем у аспирина, в 2,5 раза меньше, чем у индометацина и в 3 раза, чем у кеторолака. В синовиальной жидкости максимальная концентрация препарата Вольтарен® после однократной внутримышечной инъекции появляется через 4 ч и период его полувыведения из тканей сустава составляет 8 ч. Таким образом, препарат существенно дольше персистирует в синовиальной оболочке и в суставной жидкости, чем в плазме, при этом концентрация в тканях в 4–5 раз превышает концентрацию в крови [3]. Эти данные объясняют высокую его эффективность при купировании экссудативных явлений в пораженных суставах. Вольтарен® редко взаимодействует с другими лекарственными средствами.

Вольтарен® является мощным ингибитором ЦОГ, чем и объясняется основной механизм его действия [2, 4]. Этот фермент участвует в синтезе простагландинов (ПГ), включая ПГЕ2. Простагландины имеют большое значение для развития воспаления, возникновения боли и лихорадки. Как известно, решающую роль в борьбе с воспалением и болью играет блокада ЦОГ-2, а одним из мощных ингибиторов этого изофермента и является Вольтарен®. Доказано, что спустя пять дней от начала терапии Вольтареном® в дозе 150 мг/сут блокада ПГЕ2, по которой можно судить об ингибиции ЦОГ-2, составляет 93,9%, в то время как при применении других НПВП (ибупрофена, напроксена, мелоксикама) этот показатель колебался от 66,7% до 77,0%. Супрессия ПГЕ2 в синовиальной жидкости длится от 8 до 12 ч после введения его однократной дозы. Вольтарен® ингибирует высвобождение внутриклеточной арахидоновой кислоты, не влияя на экспрессию липооксидазы. Фармакологическая активность Вольтарена® не ограничивается только подавлением синтеза простагландинов. Помимо этого он угнетает синтез лейкотриенов, образование супероксидных радикалов и высвобождение лизосомальных ферментов, влияет на активацию клеточных мембран, агрегацию и адгезию нейтрофилов, функцию лимфоцитов.

При выборе НПВП необходимо принимать во внимание следующие факторы: выраженность противовоспалительного и анальгетического эффекта, наличие и характер факторов риска нежелательных явлений, а также возможный их спектр, наличие сопутствующих заболеваний, характер вза-

имодействия с другими лекарственными средствами. По этим параметрам Вольтарен® зарекомендовал себя как один из наиболее приемлемых НПВП и продолжает рассматриваться в качестве «золотого стандарта» при воспалительных и дегенеративных заболеваниях суставов и позвоночника, тем более что по своей противовоспалительной и анальгетической активности он превосходит большинство НПВП [5].

В терапии ревматоидного артрита (РА), основного воспалительного заболевания суставов, Вольтарен® рассматривается как препарат выбора. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), в котором сравнивали эффективность препарата Вольтарен® и индометацина у больных РА, оказалось, что оба препарата достоверно уменьшали число воспаленных суставов и увеличивали силу сжатия кисти [7]. Однако такой существенный показатель противовоспалительного действия, как динамика суммарной окружности проксимальных межфаланговых суставов, подвергся обратной динамике лишь на фоне лечения Вольтареном®. Высокая эффективность и безопасность длительного лечения РА препаратом Вольтарен® была обоснована результатами многочисленных исследований. Полагают, что противовоспалительную терапию при РА нужно начинать именно с назначения Вольтарена® (диклофенака), т.к. он обладает значительным противовоспалительным эффектом.

Не меньшее значение имеют НПВП и в терапии остеоартроза. Проведение эффективной терапии остеоартроза представляет трудную задачу, что связано с хроническим и неуклонно прогрессирующим его течением, столь типичным для этого заболевания. Одним из наиболее важных направлений медикаментозной терапии остеоартроза является подавление персистирующего воспаления в тканях сустава с его локализацией в хряще, кости, энтезах и синовиальной оболочке, что предусматривает назначение противовоспалительной терапии и, прежде всего, НПВП. При остеоартрозе, учитывая пожилую контингент больных, назначают преимущественно быстро всасывающиеся и короткоживущие НПВП, которые обладают отчетливым анальгетическим эффектом и которые не оказывают хондронегативного действия в лечебных дозах. Показано, что диклофенак *in vitro* не ингибирует биосинтез протеогликанов в концентрациях, эквивалентных принимаемым больными остеоартрозом, и стимулирует хондроциты суставного хряща [7].

В распоряжении врача имеется большое количество различных лекарственных форм препарата Вольтарен®. Он применяется перорально, парентерально, в виде свечей и глазных капель, наружно.

Переносимость Вольтарена® изучена в большом количестве РКИ. В этих исследованиях он сравнивался с другими неселективными и селективными ингибиторами ЦОГ-2. По переносимости Вольтарен® превосходит большинство неселективных НПВП и занимает 2-е место после ибупрофена по безопасности, в частности, по частоте развития серьезных гастроинтестинальных осложнений [8]. При сравнительной оценке Вольтарена® и индометацина у больных РА в долгосрочном 36-месячном исследовании оба препарата показали одинаковый терапевтический потенциал. Однако лучшая переносимость наблюдалась при лечении Вольтареном®. В частности, после 12-месячного лечения в группе индометацина лечение из-за развития неблагоприятных реакций прекратили 41% больных, а в группе Вольтарена® – только 19%. Следует отметить хорошую переносимость Вольтарена® и лицами пожилого возраста. Bakshi R. и соавторы при 4-недельном лечении диклофенаком натрия 314 больных с остеоартрозом со средним возрастом 68,9 года наблюдали нежелательные явления только слабой или умеренной степени тяжести, которые проявлялись преимущественно желудочной диспепсией [9].

И все же системное применение НПВП чревато развитием большого спектра нежелательных явлений (НЯ), которые характерны для всего класса этих препаратов. Они способствуют развитию гастроинтестинальных, почечных, печеночных, кардиоваскулярных, аллергических и других реакций, причем они встречаются у 12-19% больных, а их выраженность колеблется в широких пределах – от довольно легких до несовместимых с жизнью. Лучшая переносимость наблюдается у селективных ингибиторов ЦОГ-2: целебрекса, нимесулида, мелоксикама. Однако большинство авторов отмечает, что новые НПВП, с одной стороны, менее эффективны, чем традиционные, а с другой, для них характерны такие осложнения, как повышение артериального давления и тромбозы, хотя возможны и любые другие НЯ, присущие неселективным НПВП.

Одним из методов уменьшения вероятности развития НЯ является применение локальных методов терапии заболеваний суставов, к которым относится, в первую очередь, применение НПВП-содержащих мазей, кремов или гелей. Не вызывает сомнений, что наружные формы НПВП более безопасны по сравнению с таблетированными, т.к. при этом концентрация лекарственного вещества в сыворотке крови намного ниже, чем при системном назначении [1]. В то же время местная терапия позволяет достигнуть эффективных концентраций препарата непосредственно в месте его аппликации, порой намного более высоких, чем при пероральном или внутримышечном пути его введения. Использование мазей и гелей позволяет снизить дозу принимаемых перорально и парентерально НПВП, при этом значительно уменьшается поступление препарата в общий кровоток, и следовательно, уменьшается его накопление в органах, чувствительных к отрицательному воздействию НПВП [10,11]. С другой стороны, местное применение современных мазей, гелей и кремов с включением НПВП обеспечивает достаточно выраженный обезболивающий и противовоспалительный эффект.

Локальное (местное) назначение НПВП является существенным дополнением к системно назначаемым НПВП и является одним из компонентов комплексной терапии ревматических заболеваний, сопровождающихся воспалительным процессом в суставах и периартикулярных мягких тканях. Для него разработаны требования, которые включают следующие положения [12]:

- Местно применяемый препарат должен быть эффективен при подлежащей лечению патологии
- Должен достигать ткани-мишени
- Не должен вызывать местных токсических и аллергических реакций
- Концентрация препарата в сыворотке крови не должна достигать уровня, приводящего к зависимым от дозы неблагоприятным эффектам
- Метаболизм и выведение препарата должны быть такими же, как при системном применении.

Вольтарен® Эмульгель® разработан и производится швейцарской компанией «Новартис Консьюмер Хелс». В состав препарата Вольтарен® Эмульгель® входит активное вещество – диклофенак диэтиламин, при этом 1,16 г диклофенака диэтиламина соответствует 1 г диклофенака натрия на 100 г геля. Основой этого препарата является эмульгель, т.е. жировая эмульсия в водном геле с добавлением спиртов изопропанола и пропиленгликоля. Препарат выпускается в тубах по 20 и 50 г. Он отвечает высоким требованиям, предъявляемым к современным НПВП для локального применения.

Вольтарен® Эмульгель® является средством для наружного применения. Он создает высокую концентрацию препарата в подкожно расположенных тканях-мишенях, что имеет определенное значение для улучшения переносимости пре-

## Содержание диклофенака в физиологических жидкостях организма при лечении препаратом Вольтарен® Эмульгель®

Время между последним нанесением препарата Вольтарен® Эмульгель® и тестированием, (часы)-нмоль/л	Плазма	Синовиальная жидкость	Синовиальная оболочка
2.17	0.16	>0.70	5.50
1.17	-	>2.00	1.01
3.17	0.07	>2.00	2.64
2.25	0.12	>10.0	8.62
1.25	2.20	0.40	5.15
2.17	0.02	0.37	0.41
3.00	0.13	1.18	2.34
3.34	0.06	4.21	3.13

парата. Так, концентрация диклофенака в пораженных структурах сустава и околосуставных тканях после повторного применения препарата Вольтарен® Эмульгель® составляет в синовиальной жидкости 770 нг/мл (110–2960), а в плазме только 27,6 нг/мл [13].

Особенностью препарата Вольтарен® Эмульгель® является его инновационная форма. В отличие от однокомпонентных кремов и гелей эмульгель сочетает в себе липофильную и гидрофильную основу. Липофильная основа является эмульсией и включает в себя жировые компоненты, которые способствуют быстрому и практически полному всасыванию диэтиламониевой соли диклофенака с поверхности кожи. Гидрофильная основа является гелем, который включает в себя водные компоненты и обладает местным охлаждающим и успокаивающим действием. Благодаря водно-спиртовому компоненту, содержащемуся в гидрофильной основе, препарат быстро впитывается в кожу, оказывает охлаждающее и местноанальгезирующее действие, а после испарения спирта диклофенак концентрируется в жировых мицеллах, что облегчает его трансдермальное проникновение к очагу боли и воспаления.

Сочетание в одном препарате липофильной и гидрофильной основ способствует хорошему проникновению препарата в глубокие слои тканей и непосредственно к источнику боли. Он легко проходит физиологические барьеры (эпидермис, мышцы) и концентрируется в синовиальной оболочке и в синовиальной ткани, т.е. в тканях-мишенях при патологии опорно-двигательного аппарата, при этом образует концентрационный градиент между кожей и синовиальной оболочкой сустава. Он в 3 раза быстрее всасывается с поверхности кожи по сравнению с другими гелями и начинает действовать уже через несколько минут. При нанесении на область поражения количество резорбирующегося трансдермально диклофенака пропорционально времени контакта и площади, на которую нанесен препарат. При аппликации на поверхность кожи площадью 500 см<sup>2</sup> 2,5 г препарата Вольтарен® Эмульгель® абсорбция диклофенака составляет около 6%.

Вольтарен® Эмульгель® обеспечивает отличную фармакокинетику препарата. Он быстро и практически полностью всасывается с поверхности кожи, концентрируется в месте воспаления, проникает в синовиальную оболочку суставов, распределяется в синовиальной жидкости. В незначительных количествах обнаруживается в моче. При лечении этим препаратом концентрация диклофенака в плазме существенно ниже, чем в синовиальной жидкости, а в синовиальной жидкости меньше, чем в синовиальной оболочке, что и обеспечивает яркий терапевтический эффект (таблица).

Показаниями для применения препарата Вольтарен® Эмульгель® являются многие патологические процессы, при которых проводится и системная терапия. К ним относятся

артриты различного генеза, протекающие с минимальной или умеренной активностью воспалительного процесса и ограниченным числом пораженных суставов, боль в нижней части спины, остеоартроз, особенно с явлениями вторичного (реактивного) артрита или болью, не купирующимися простыми или опиоидными анальгетиками, большая группа заболеланий, сопровождающихся болью в нижней части спины (low back pain), поражения мышц, энтезопатии, характеризующиеся воспалительным процессом в месте прикрепления связки, сухожилия или суставной капсулы к кости, ушибы и травмы различного генеза.

Вольтарен® Эмульгель® характеризуется высокой противовоспалительной и анальгетической активностью. Процент больных, избавившихся от боли к 6–7-у дню лечения при спортивной травме составил 97%, остеоартрозе – 90%, ушибах – 90%, тромбозах – 92%, люмбаго – 78%, ревматизме мягких тканей – 78% [Saal JG. Rheuma 1990; 10: 166–9]. Его анальгетический эффект наступает через несколько минут после нанесения препарата, достигает максимума через 20–30 мин и длится до 6–8 ч. По сравнению с другими НПВП для локальной терапии Вольтарен® Эмульгель® имеет более выраженный анальгетический эффект, чем ибупрофен, кетопрофен или другие препараты диклофенака [8, 14]. Это в равной степени относится и к скорости проникновения препарата Вольтарен® Эмульгель® в ткани сустава или околосуставные мягкие ткани. По своей эффективности он не уступает ибупрофену, кетопрофену и более эффективен, чем пироксикам. В то же время его переносимость и безопасность близки рассматриваемым выше основным локальным НПВП.

Для препарата Вольтарен® Эмульгель® характерна хорошая переносимость и высокая безопасность, так как он действует непосредственно на болевой очаг, не накапливаясь в других тканях. Нежелательные явления при лечении препаратом Вольтарен® Эмульгель® развиваются нечасто. Обычно это кожный зуд, эритема, реже – генерализованная кожная сыпь. Системные побочные эффекты, свойственные НПВП, появляются лишь при длительном применении и нанесении препарата на обширные участки кожи. Большое значение придается местным реакциям на локальные НПВП. Контактный дерматит и фотосенсибилизация крайне редко развиваются при применении диклофенака в сравнении с кетопрофеном, пироксикамом и фенаматами [15].

Zacher J. провел анализ 19 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Материал охватывал более 3000 больных с острыми и хроническими ревматическими заболеваниями. Локальное применение диклофенака приводило к достоверному уменьшению боли, экссудативных проявлений в пораженных суставах, а также лабораторных показателей острой фазы воспаления. Одновременно улучшалась подвижность суставов и нарастала функциональная

способность больных. Диклофенак продемонстрировал хорошую переносимость и ассоциировался с небольшой частотой желудочно-кишечных и других осложнений по сравнению с такими оральными НПВП, как диклофенак, ибупрофен и напроксен. При применении топического диклофенака серьезные желудочно-кишечные осложнения наблюдались у 2,6% больных, а диклофенака внутрь – у 10,2%, повышение значений АЛТ – у 1,1% и 4,7%, нарушение клиренса креатинина – у 4% и 10%.

Вольтарен® Эмульгель® применяется 3–4 раза в сутки. Его следует наносить на кожу над пораженными суставами, воспаленными мягкими тканями или болезненными мышцами. Количество препарата может варьировать от размера вишни до грецкого ореха и зависит от величины болезненной зоны. После нанесения препарата его следует слегка втереть и массировать место аппликации для лучшего проникновения. Длительность терапии колеблется от 2 до 14 дней, при этом доза препарата составляет 2–4 г для взрослых и детей с 12 лет. Этот препарат является хорошей основой для массажа болезненного участка тела, не оставляет жирных пятен на одежде, обладает приятной консистенцией и запахом.

Приведенные данные позволяют дать высокую оценку анальгетической и противовоспалительной активности препарата Вольтарен® Эмульгель®. Этот препарат может широко использоваться в комплексной терапии различных заболеваний суставов независимо от возраста больных и сопутствующих коморбидных заболеваний. Его применение позволяет снизить суточную потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах, повысить их эффективность и существенно снизить спектр их нежелательных явлений.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. – М.: «Леттерра», 2003, 506 с.
2. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lesson from the clinic. The FASEB J 2004; 18: 790–804.
3. Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. Drugs 1988; 35: 244–285.
4. Ku EC, Lee W, Kohari HV et al. The effects of diclofenac sodium on arachidonic acid metabolism. Semin Arthritis Rheum, 1985; 15: 36.
5. Насонова В.А. Вольтарен® (диклофенак натрия) в современной медицине. Трудный больной, 2004; 2 (3): 6–9.
6. Цветкова Е.С. Сравнительная эффективность диклофенака и индометацина у больных ревматоидным артритом. Тер. архив, 1978; 9: 26–30.
7. Knokher VA, Jasani MK, Dandona P. In vitro effect of diclofenac versus other NSAIDs of human chondrocytes. Clin Sci 1993; 84 (3). 13P, abstract 46.
8. Henry D et al. Variability of risk of gastrointestinal non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. BMJ, 1996; 22: 1563–1566.
9. Bak shi R. Efficacy and tolerability of diclofenac dispersible in elderly patients with osteoarthritis. Curr Med Res Opin 1991; 12: 459–65.
10. Toppical NSAID for OA: update. Bandolier J, № 110.
11. Нитхарт Ф.У., Голд М.С., Соломон Дж.С. Эффективность диклофенака диэтиламина для местного применения в лечении остеоартрита коленного сустава. РМЖ 2007: 15(8),677–684.
12. Муравьев Ю.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в локальной терапии остеоартроза (гонартроза). Consilium medicus 2003; 5 (2):104–106.
13. Mason L, Moore RA, Edwards JE, Derry S, McQuay HJ. BMC Musculoskeletal Disorders 2004; 5: 28.
14. Zacher J, Altman R, Bellamy N et al. Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review. Curr Med Reserch Opin 2008; 24: 925–950.
15. Diaz RL, Gardeazabal J, Manrique P et al. Greater allergenicity of topical ketoprofen in contact dermatitis confirmed by use. Contact Dermatitis 2006; 54: 239–243.

*Статья поступила в редакцию 25.04.2013*