

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛОКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1% ДИКЛОФЕНАКОЛА КРЕМА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СУСТАВОВ

*Р.М.Балабанова, О.Н.Егорова, Т.П.Гришаева, Н.Е.Лопатина, Г.М.Тарасова,
А.О.Пчелинцева, Т.П.Федина
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Резюме

Цель. Оценить эффективность и переносимость крема 1% Диклофенакола при локальном применении в сравнении с Диклораном Плюс.

Материал и методы. Открытое контролируемое 2-х недельное испытание 1% Диклофенакола на 30 больных с активным суставным синдромом (I-группа), и 20 (II) – группа сравнения на 1% геле Диклоран Плюс. Возраст от 16 до 79 лет, средняя длительность болезни $8,2 \pm 1,5$ лет, преимущественно – степень активности.

Результаты. В результате локального применения 1% крема Диклофенакола снизилась выраженность боли как в покое, так и при движении, уменьшилась окружность целевых суставов, несколько более выраженный лечебный эффект был отмечен у пациентов с ревматоидным артритом по сравнению с остеоартрозом. Аналогичные результаты были получены и при применении Диклорана Плюс. Локальный эффект 1% Диклофенакола начинался в среднем через 31,5 мин (от 10 до 73 мин) и продолжался в течение 118,3 мин (от 50 до 240 мин). На фоне 1% Диклофенакола была снижена доза пероральных НПВП у 43,3 % больных, а на фоне Диклорана Плюс у 40%. Переносимость 1% Диклофенакола была хорошей.

Вывод. 1% Диклофенакол крем производства фирмы Хиперион С.А. (Румыния) может быть рекомендован для широкого использования в лечении хронических заболеваний суставов, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями желудочно – кишечного тракта, артериальной гипертензией.

Ключевые слова: 1% Диклофенакол крем, суставной синдром.

Хронический болевой синдром при заболеваниях опорно-двигательного аппарата связан как с факторами воспалительного (ревматоидный артрит, подагра), так и невоспалительного характера (нарушение конгруэнтности суставов при остеоартрозе). Почти у 90% больных с различным типом хронической боли снижена трудоспособность, а у 2/3 – активность в повседневной жизни, что приводит к развитию депрессивного или тревожного состояния более чем у половины больных, а выраженность этих проявлений в 2 раза выше, чем в популяции [1].

Первой ступенью при лечении любой хронической боли по рекомендации ВОЗ являются неопиоидные анальгетики – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), оказывающие эффективную анальгезию при слабой и умеренной боли [2]. На сегодня существует более 60 препаратов, принадлежащих к группе НПВП. Наиболее важный механизм, определяющий эффективность НПВП, связан с подавлением циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, участвующего в выработке алгических простагландинов, с чем связана их способность накапливаться в очаге воспаления, где наблюдается более низкие значения pH [3, 4].

В последние годы широко обсуждается вопрос о выборе НПВП с более низким потенциалом развития побочных эффектов и лучшей переносимостью [5]. Создание селективных и специфических ингибиторов ЦОГ-2 могло бы решить проблему безопасности НПВП, но последние данные показали, что их прием не всегда безопасен для лиц с наличием сердечно – сосудистой недостаточности и при возрастании суточной дозы препаратов увеличивается вероятность развития побочных реакций [6].

Побочные реакции НПВП, такие как задержка натрия с последующим повышением артериального давления, поражение почек, печени, изменения кроветворения, поражения зрительного нерва и др., заставляют врача ограничивать си-

стемное применение НПВП. Учитывая то, что при заболеваниях костно-мышечной системы боль обусловлена не только синовитом, но и растяжением капсулы, связочного аппарата, раздражением нервных окончаний в периосте на остеофитах, трабекулярными микропереломами, повышением внутрикостного давления, мышечным спазмом [7], становится все более оправдано использование препаратов для локального воздействия, что создает максимум концентрации в очаге поражения, обеспечивая их биодоступность и исключая развитие побочных реакций, характерных для системного приема этих препаратов. Мета – анализ, проведенный Р.А. Мооре и соавт., доказал, что НПВП при локальном применении более эффективны, чем плацебо [8], их биодоступность достигает – 6 %, а при пероральном – 50% [9]. Необходимым условием клинического эффекта локальной терапии служит 3–4-х кратное нанесение препарата в оптимальной дозировке с учетом площади пораженного сустава и состояния кожного покрова.

В настоящий момент в России зарегистрировано около 10 средств для локальной терапии, содержащих те или иные НПВП (диклофенак, кетопрофен, пироксикам, ибупрофен, индометацин, фенилбутазон), позволяющих снизить активность и прогрессирование суставного синдрома. Однако препаратом с более выраженным терапевтическим эффектом считается диклофенак.

Одним из новых комбинированных препаратов диклофенака является 1% Диклофенакол крем, разработанный фирмой Хиперион С.А. (Румыния), основными компонентами которого являются диклофенак натрия (1г) и ментол (2г). Кроме того, препарат содержит цетил стеариловый спирт этанол G, спирт этиловый и р-метилловый гидроксibenzoат, вызывающие усиление локальной микроциркуляции и легкий анестезирующий эффект за счет раздражающего действия, парафин и глицерин, обладающие противовоспалительным эффектом. Наличие у Диклофенакола двух активных веществ способствует ингибированию синтеза простагландинов, что ведет к уменьшению боли, вызванной воспалением, отека и гиперемии.

Цель исследования

Оценка эффективности и переносимости крема Диклофенакола при локальном применении в сравнении с Диклоран Плюс.

Материал и методы

Открытое контролируемое испытание 1% крема Диклофенакол проведено на 30 больных с активным суставным синдромом, наблюдавшихся в клинике ИР РАМН (I-группа). В группе сравнения - II (20 больных) применяли 1% гель Диклоран Плюс (Unique Pharmaceutical Laboratories), представляющий собой комбинированный препарат, основными компонентами которого являются диклофенак (1%) и метилсалицилат (10 %) (табл. 1).

Таблица 1

Число больных с определенным целевым суставом

Сустав	I группа больных (n=30)	II группа больных (n=30)
Коленный	22	9
Голеностопный	4	1
Плечевой	2	1
Локтевой	1	2
Мелкие суставы кистей	1	4
Лучезапястный	-	3

Критериями включения пациентов в исследование служили:

- Лица мужского и женского пола в возрасте от 17 до 80 лет.
- Наличие воспалительного поражения хотя бы одного из суставов (коленного, голеностопного, лучезапястного, локтевого, плечевого или мелких суставов кистей).
- Неизменная пероральная терапия НПВП за последний месяц.
- Отсутствие внутрисуставных инъекций глюкокортикоидами за 3 мес до и во время испытания.
- Наличие письменного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- Сопутствующие бронхиальная астма, крапивница или ринит.
- Язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки в фазе обострения.
- Беременность и лактация.
- Локальное применение других препаратов, которые могли бы повлиять на оценку результатов.
- Использование акупунктуры, физиотерапии.
- Необходимость посторонней помощи при движении.
- Средняя и тяжелая степени органной недостаточности.
- Наличие неопластического процесса, в том числе в анамнезе.
- Инфекции кожных покровов.
- Инфекционный артрит.

Схема лечения была следующей: 3 раза в день на кожу наносилась и слегка втиралась полоска препарата 1 - 5 см в зависимости от величины сустава. Длительность лечения - 14 дней.

Терапия базисными и цитотоксическими препаратами в течение предшествовавших 3 мес. не менялась, но больные нуждались в назначении дополнительной обезболивающей терапии. Все 50 больных получали НПВП per os: 28 - диклофенак в дозе 50 - 150 мг/сут, 9 - найз по 100 - 200мг/сут, 7 - ибупрофен по 600 - 1200мг/сут, 2-мовалис по 7,5 мг/сут; и другие препараты: 7 - глюкокортикоиды по 5 - 10мг/сут, 4 - метотрексат - 7,5мг/нед, 9 - сульфасалазин - 1,0 - 1,5 г/сут.

Оценка показателей: окружность исследуемого сустава (см), оценка боли в баллах, боль при пальпации по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (мм), боль при движении по ВАШ (мм), боль в покое в мм (ВАШ). Мониторинг общего и биохимических анализов крови, общего анализа мочи проводился до лечения и по завершении исследования.

Результаты

В основную (I) группу были включены 30 пациентов с различной суставной патологией (табл. 2), преимущественно женщины (24), в возрасте от 17 до 79 лет (средний возраст $50,1 \pm 1,9$ года) со средней длительностью болезни $9,61 \pm 1,8$ лет и обострением суставного синдрома в течение $3,0 \pm 0,9$ мес, преимущественно со 2 степенью активности.

Таблица 2

Нозологическая структура больных, участвовавших в исследовании (n=50)

Диагноз	I группа (n=30)	II группа (n=30)
Ревматоидный артрит (РА)	13	9
Остеоартроз (ОА)	12	7
Реактивный артрит	3	4
Ювенильный серонегативный спондилоартрит	1	-
Ювенильный ревматоидный артрит	1	-

Группу сравнения (II) составили 20 больных с поражением суставов, преимущественно женщин (16), в возрасте от 16 до 73 лет ($48,85 \pm 2,6$ года) со средней длительностью болезни $6,13 \pm 1,5$ лет, с обострением суставного синдрома в течение $2,8 \pm 0,8$ мес, со 2 степенью активности.

Все пациенты закончили двухнедельное исследование. Результаты локальной терапии представлены в таблице 3, из которой следует, что к концу наблюдения у больных снизилась выраженность боли как в покое, так и при движении, что свидетельствует об анальгетическом эффекте исследуемого и сравниваемого препаратов.

Уменьшение окружности целевых суставов свидетельствует о выраженности антиэкссудативного эффекта 1% Диклофенакола. Причем несколько более выраженный лечебный эффект был отмечен у пациентов с РА по сравнению с ОА (табл. 4).

Локальное лечебное действие 1% Диклофенакола, по мнению больных, начиналось в среднем через 31,5 мин (от 10 до 73 мин) и продолжалось в течение 118,3 мин (от 50 до 240 мин). При локальной терапии Диклораном Плюс средняя

Таблица 3

Изменение клинических показателей локальной выраженности суставного синдрома

Показатель	До лечения Диклофенаколом (M±SD) (n=30)	После лечения Диклофенаколом (M±SD) (n=30)	Значение p по критерию Уилкоксона	До лечения Диклораном-Плюс (M±SD) (n=20)	После лечения Диклораном-Плюс (M±SD) (n=20)	Значение p по критерию Уилкоксона
Окружность сустава, см	39,1±9,15	38,5±9,2	0,004	31,6±12,9	31,1±12,6	0,01
Боль (в баллах)	2,4±0,67	1,4±0,8	0,00001	2,4±0,5	1,55±0,6	0,0002
Боль при пальпации, мм	51,4±21,3	38,9±18,4	0,00005	53,4±14,7	43,3±13,6	0,0001
Боль при движении, мм	57,0±22,6	39,3±19,9	0,0004	48,5±14,9	39,2±14,9	0,0005
Боль в покое, мм	30,13±19,6	16,8±14,3	0,00008	25,5±12,4	13,7±14,4	0,00008

Таблица 4

Локальное применение 1% Диклофенакола у пациентов с РА (n=13) и ОА (n=12)

Показатели	РА до лечения (n=13)	РА после лечения (n=13)	Значение p по критерию Уилкоксона	ОА до лечения (n=12)	ОА после лечения (n=12)	Значение p по критерию Уилкоксона
Окружность сустава, см	39,3±7,7	38,6±7,7	0,7	39,2±11,98	38,8±12,09	0,81
Боль (в баллах)	2,3±0,7	1,2±0,9	0,01	2,5±0,5	1,5±0,5	0,07
Боль при пальпации, мм	50,7±25,4	40,2±23,2	0,2	55,5±20,5	40,2±14,7	0,07
Боль при движении, мм	60,7±25,9	39,2±25,0	0,1	60,0±19,2	41,0±14,5	0,06
Боль в покое, мм	33,6±17,3	19,3±13,5	0,08	32,1±23,2	16,8±16,2	0,15

продолжительность обезболивания составила 165 мин (от 10 до 280 мин). При индивидуальной оценке эффективности 1% Диклофенакола боль в суставе снизилась в покое у 83,33 % больных, при пальпации у 93,3 %, при движении у 93,3 %. Аналогичные результаты были получены и при применении Диклорана Плюс. За период исследования лабораторные показатели не претерпевали существенных изменений.

Несомненно важным терапевтическим эффектом Диклофенакола является возможность снижения дозы перорально принимаемых НПВП у 43,3 % больных, а на фоне Диклорана Плюс у 40%. Повышение дозы не потребовалось ни у одного из пациентов.

Общая оценка эффективности локальной терапии представлена в таблице 5.

Переносимость 1% Диклофенакола была хорошей за исключением 2-х больных, кратковременно реагировавших на резкий ментоловый запах.

Таким образом, 1% Диклофенакол крем является эффективным препаратом для локальной терапии заболеваний суставов. Трехкратное использование 1% Диклофенакола в течение дня способствовало уменьшению болевого синдрома, повышению функциональной способности больных и последующему снижению дозы пероральных НПВП, что позволило улучшить качество жизни пациентов. Переносимость препарата у 28 из 30 больных была хорошей, у

Таблица 5
Оценка эффективности локальной терапии (n=50)

Терапевтический эффект, %	1% Диклофенакол (n=30)	1% Диклорана Плюс (n=20)
Хороший	66,6	70
Удовлетворительный	33,3	30
Неудовлетворительный	-	-

20 больных отмечен хороший терапевтический эффект. Сравнение результатов локального использования 1% Диклофенакола и 1% Диклорана Плюс позволяет констатировать сопоставимые клинические результаты в 2-х группах исследования.

Учитывая сказанное, препарат 1% Диклофенакол крем производства фирмы Хепирон С.А. (Румыния) может быть рекомендован для широкого использования в локальном лечении суставных заболеваний, особенно у пациентов с сопутствующими поражениями желудочно - кишечного тракта, артериальной гипертензией, а также при невозможности перорального приема препаратов и/или необходимости снижения дозы НПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лесновская Е.Е., Коноплева Е.В., Финалгон в борьбе с болью. Рус. мед. журнал, 2001, 9, 7-8, 277 - 278.
2. Балабанова Р.М., Запругаева М.Е. Патогенетическое обоснование локальной терапии при ревматологических заболеваниях. Рус. мед. журнал, 2002, 10, 22, 1041 - 1042.
3. McCormack K., Twycross R. Are COX -2 selective inhibitors effective analgesics? Pain reviews, 2001, 8, 1, 13 - 26.
4. Горячев Д.В. Возможности локального применения диклофенака при заболеваниях суставов: гель Диклоран Плюс. Рус. мед. журнал, 2002, 10, 22, 1031 - 1033.
5. Насонов Е.Л. НПВП при ревматологических заболеваниях: стандарт лечения. Рус. мед. журнал, 2001, 9, 7-8, 265 - 269.
6. Goldstein J.L., Sileverstein F.E. et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. Amer. J. Gastroenterology, 2000, 95, 7, 1682 - 1690.
7. Brandt K. The role of analgesics in the management of osteoarthritis pain. Amer. J. Therapeutics, 2000, 7, 12, 75 - 90.
8. Moore R.A., Tramer M.R., Carroll D. E. et al. Quantitative systematic review of topically applied NSAIDs. Brit. Med. J., 1998, 316, 333 - 338.
9. Регистр лекарственных средств России, выпуск 9, 2002.

Abstract

Perspectives of local diclofenac 1% liniment application in joint diseases

R.M. Balabanova, O.N. Egorova, T.P. Grishaeva, N.E. Lopatina, G.M. Tarasova, A.O. Pchelintseva, T.P. Fedina

Objective. To assess efficacy and safety diclofenac 1% liniment application in comparison with dicloran plus.

Material and methods. An open controlled 2-weeks trial of diclofenac 1% liniment on 30 pts with active joint syndrome (group I) compared with dicloran plus 1% gel on 20 pts (group II). Pts age ranged from 16 to 79 years, mean disease duration was 8,2 ± 1,5 years. Most pts had II activity degree.

Results. Diclofenac 1% liniment applications decreased pain at rest and at movement and circle of aim joints. In pts with RA effect was more prominent. Dicloran plus provided equivalent results. Local effect of diclofenac appeared in average after 31,5 min. (from 10 to 73 min) and lasted during 118,3 min (from 50 to 240 min.). Diclofenac allowed to decrease dose of oral NSAIDs in 43,3% of pts and dicloran - in 40% of pts. Diclofenac safety was good without local and systemic adverse events.

Conclusion. Diclofenac 1% liniment manufactured by Hiperion S.A. (Romania) can be recommended for wide administration in treatment of joint diseases particularly in pts with concomitant gastrointestinal diseases and hypertension.

Key words: diclofenac 1% liniment, joint syndrome.

Поступила 19.09.03