

# СРАВНЕНИЕ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДИКЛОФЕНАКА-ЭМУЛЬГЕЛЯ С ПРИНИМАЕМЫМ ВНУТРЬ ИБУПРОФЕНОМ В ЛЕЧЕНИИ АКТИВНОГО ОСТЕОАРТРОЗА МЕЖФАЛАНГОВЫХ СУСТАВОВ КИСТЕЙ (УЗЛОВ ГЕБЕРДЕНА И/ИЛИ БУШАРА)

Двойное-слепое, контролируемое, рандомизированное исследование

*J. Zacher<sup>1</sup>, K.J. Burger<sup>2, 4</sup>, L. Färber<sup>3, 4</sup>, M. Gräve<sup>4</sup>, H. Abberger<sup>4</sup>, K. Bertsch<sup>4</sup>*

*<sup>1</sup> Orthopaedic Clinic, Klinikum Buch, Berlin (Chief Physician: PD Dr. J. Zacher), <sup>2</sup> Chair of Pharmaceutical Biology, Erlangen, <sup>3</sup>Institute of Pharmacology at the University of Regensburg, Regensburg, <sup>4</sup>Novartis Pharma GmbH, Nürnberg*

## Резюме

**Цель.** Оценить эффективность и переносимость местно применявшегося диклофенака-эмульгеля в сравнении с принимаемым внутрь ибупрофеном у больных активным остеоартрозом (ОА) межфаланговых суставов кистей (узлы Гебердена и/или Бушара).

**Материал и методы.** С помощью рандомизации 321 пациент был распределен в одну из лечебных групп для применения либо диклофенака-эмульгеля (активный препарат) и плацебо ибупрофена в таблетках, либо плацебо диклофенака-эмульгеля и ибупрофена в таблетках (активный препарат). Эмульгель в виде 10-см полоски применялся местно 4 раза в день, а препарат в виде таблеток (ибупрофен в дозе 400 мг) принимался 3 раза в день. Эффективность устанавливалась в случае уменьшения интенсивности боли по крайней мере на 40% по 100-мм визуальной аналоговой шкале. Дополнительными критериями эффективности были: активность болезни, боль в покое, боль при движениях, утренняя скованность, сила сжатия кисти и качество жизни.

**Результаты.** К концу лечения установлено, что местная терапия являлась по крайней мере столь же эффективной, как и прием ибупрофена внутрь ( $p = 0,007$ ). Установлена также сопоставимая положительная динамика всех дополнительных критериев эффективности. Оба метода лечения переносились хорошо. Однако число пациентов с серьезными нежелательными явлениями в группе получавших ибупрофен было больше ( $n = 9$ ), чем в группе с применением диклофенака-эмульгеля ( $n = 4$ ). Отмечено сходное распределение пациентов, преждевременно выбывших из исследования вследствие нежелательных явлений ( $n = 21$ ): 5 (3%) из этих пациентов получали диклофенак-эмульгель и 16 (10%) пациентов - ибупрофен. Подобная закономерность наблюдалась и в отношении частоты неблагоприятных явлений, которые считались связанными с изучаемыми препаратами: они установлены только у 2 пациентов, получавших диклофенак-эмульгель, и у 13 (8,3%), принимавших ибупрофен. У большинства этих пациентов неблагоприятные явления отмечались со стороны желудочно-кишечного тракта [у 1 пациента в группе применявших диклофенак-эмульгель, у 8 (5%) пациентов в группе леченных ибупрофеном].

**Заключение:** 21-дневное местное лечение активного межфаланговых суставов кистей (узлы Гебердена и/или Бушара) диклофенаком-эмульгелем по крайней мере столь же эффективно, как и системное применение ибупрофена. Переносимость местной терапии диклофенаком-эмульгелем, по-видимому, превосходит переносимость системной терапии ибупрофеном. Это относится к желудочно-кишечной безопасности и частоте нежелательных явлений, ведущих к прекращению лечения.

### **Введение и цели**

Дегенеративные и воспалительные заболевания суставов относятся к числу самых частых хронических болезней человека. В пожилом возрасте, помимо изменений со стороны крупных суставов, таких как коленные, значительное место занимает остеоартроз (ОА) дистальных межфаланговых (узлы Гебердена) и проксимальных межфаланговых суставов кистей (узлы Бушара). Полиостеоартроз межфаланговых суставов, характеризующийся симметричным двусторонним поражением, в преобладающем большинстве случаев встречается у женщин после развития менопаузы. Известна наследственная предрасположенность к этому заболеванию. ОА межфаланговых суставов часто протекает многие годы клинически бессимптомно и не беспокоит пациентов до тех пор, пока процесс не становится активным и не развивается воспаление, приводящее к болезненной отечности с покраснением межфаланговых суставов и появлению болей в покое. Со временем возникает узелковое утолщение, наиболее заметное на разгибальной поверхности пораженных суставов.

В настоящее время этиологическое лечение при узлах Гебердена и Бушара отсутствует, поэтому терапия ограничивается симптоматическими средствами. Помимо мер общего характера, таких как ванны 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 на протяжении многих десятилетий. Вызываемые ими противовоспалительный и болеутоляющий эффекты обусловлены влиянием на синтез простагландинов путём ингибирования циклооксигеназы. Однако именно в результате подавления синтеза простагландинов снижается их защитная роль в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Поэтому системное применение НПВП может приводить к нежелательным гастроинтестинальным реакциям, которые иногда угрожают жизни [12, 13]. Лечебный эффект и побочные действия НПВП четко зависят от величины дозы. В случае развития побочных действий, бывает необходимым снижение дозы, замена препарата или полное прекращение лечения.

Помимо применения этих препаратов внутрь, сопровождающегося существенными проблемами, прежде всего со стороны ЖКТ (особенно при длительном лечении), существуют лекарственные формы НПВП для местного использования. Их хорошая переносимость способствует широкому применению в качестве альтернативного лечения. В специальных исследованиях, проводившихся с

учетом небольших или средних расстояний, на которые распространяется диффузия препаратов от места аппликации до места действия, было установлено (особенно при местном применении диклофенака) наличие значительных концентраций активного вещества в различных «тканях-мишенях». Это в большей степени показано в отношении суставов кисти и межфаланговых суставов [17], а также для периартикулярных структур коленных суставов [7]. Те концентрации активного вещества, которые были обнаружены в указанных тканях, свидетельствуют о возможности хорошего или адекватного ингибирования воспаления, что является четким фармакологическим обоснованием для местного применения препаратов.

Чрезкожное проникновение соответствующих форм НПВП позволяет достигнуть терапевтически эффективных концентраций в «тканях-мишенях» и, в отличие от системного лечения, избежать высоких концентраций препаратов в плазме [1]. Это, в свою очередь, позволяет избежать нежелательных реакций на НПВП [4, 10, 11].

Хотя лучшая переносимость местно применяющихся препаратов не вызывает сомнений, их эффективность часто была предметом критики. Этому, не в последнюю очередь, способствовала нередко используемая 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, которые должны проводиться с использованием современных апробированных критериев у пациентов с адекватными показаниями. Считается, что только таким образом местная терапия с использованием конкретного препарата может быть воспринята доказательной медициной [3, 8].

Сравнение эффективности и переносимости местной терапии НПВП и лекарственных форм этих препаратов для приема внутрь проводилось в небольшом числе относительно «старых» исследований [2, 14, 19, 20]. По сегодняшним критериям, применяющимся для оценки местной терапии, эти исследования не соответствуют принципам доказательной медицины [3]. Ибупрофен и диклофенак относятся к наиболее часто назначаемых НПВП, как для системной, так и чрезкожной терапии. Ибупрофен в дозе 1200 мг для приема внутрь является признанным стандартом лечения больных дегенеративными заболеваниями суставов.

Учитывая эти обстоятельства, было организовано настоящее исследование, в котором проводилось сравнение эффективности и переносимости чрезкожно применяющегося диклофенака и системно применяющегося ибупрофена при активном ОА межфаланговых суставов (узлы Гебердена и/или Бушара).

### Методы

Исследование проводилось в соответствии с основными принципами Good Clinical Practice (GCP) и Хельсинкской Декларацией. Пациенты заранее информировались об исследовании, перед включением в которое было получено их письменное согласие.

#### Дизайн исследования и пациенты

В это двойное слепое, контролируемое, рандомизированное сравнительное исследование, поведшееся в 34 центрах, отбирались пациенты с активным ОА дистальных межфаланговых (ДМФ) (узлы Гебердена) и/или проксимальных межфаланговых (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).

Использовались следующие критерии включения:

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

Основными критериями исключения были следующие:

- известная гиперчувствительность к изучаемым препаратам или другим НПВП;
- системное и/или местное применение противовоспалительных / противоревматических препаратов перед началом исследования (в течение времени, меньшего или равного двум периодам полувыведения);
- беременность или период кормления грудью;
- алкогольная зависимость или зависимость от психотропных веществ;
- применение антиревматических препаратов, модифицирующих течение болезни (БПВП), в течение 3 месяцев перед началом исследования;
- применение глюкокортикоидов в течение 4 недель перед началом исследования;
- применение других анальгетических препаратов, за исключением парацетамола в дозе не более 3 г (6 таблеток по 500 мг) в день, использовавшегося при лихорадке, головной боли или при сходных показаниях;
- изменения желудка, почек или печени.

#### Лечение и оцениваемые показатели

Пациенты наносили на пораженный палец 10-

см полоску 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 (рентгенограммы выполнялись не более чем за 6 мес до включения в исследование). I стадия рентгенологических изменений устанавливалась при наличии небольшого субхондрального склероза и/или небольших остеофитов, и/или небольшого сужения щели суставов. II стадия – при наличии выраженного субхондрального склероза, и/или значительного сужения щели суставов и/или небольших костных кист, и/или небольшого отклонения оси фаланг. Во время всех 5 визитов измерялась сила сжатия кисти с помощью динамометра и оценивалась утренняя скованность (в мин). В отношении каждого сустава оценивались болезненность, выпот, покраснение, припухлость и гипертермия. Врачами с использованием 100-мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в см оценивались «боль при движениях» и «активность болезни». ВАШ также использовалась для самооценки пациентами «общей боли», «боли в покое» и «активности болезни» (во время 5<sup>а</sup> визитов).

Для регистрации динамики клинических проявлений пациентам выдавался дневник, в котором они каждый день в ходе лечения указывали на 100-мм ВАШ степень выраженности «общей боли», «боли в покое» и «активность болезни».

Во время первого и заключительного визитов проводилось физикальное обследование и определялись лабораторные показатели. Во время этих визитов пациентам с целью оценки качества жизни выдавался опросник HAQ (Health Assessment Questionnaire) [5]. С помощью опросника HAQ оценивается 8 аспектов функциональной способности. Он содержит в общей сложности 20 вопросов, ответы на которые ранжируются пациентами по шкале от 0 до 3. Пациентов просят оценить, осуществлялась ли ими повседневная деятельность без затруднений (цифра «0» на шкале), с небольшими затруднениями («1»), со значительными затруднениями («2»), или эта деятельность была невозможна («3»). Путем сложения отдельных значений вычислялся суммарный счет.

#### Статистический анализ

Планировалось, что подтверждающий анализ исследования будет проспективным и что лечебные группы будут определяться до вскрытия кода.

Главным оцениваемым показателем считалась частота эффективности, она анализировалась в популяции, соответствующей протоколу (рег-protocol, PP-популяция). Определение количества пациентов (300 чел.), которых требовалось включить в исследование, основывалось на величине односторонней ошибки I рода, составлявшей 5%, и на величине ошибки II рода, составлявшей 20%, а также на различии в частоте эффективности между методами лечения, составлявшем 10%. Эффективность определялась как уменьшение интенсивности «суммарной боли» по крайней мере на 40% по 100-мм ВАШ к концу периода лечения. Пациентов, принимавших анальгетические средства, использование которых не разрешалось, относили к градации «отсутствие эффекта». Пациенты, у которых 5<sup>ый</sup> визит был проведен на 3 дня раньше срока или на 5 дней позже срока, были исключены из PP-популяции. Для сравнения частоты эффективности в двух лечебных группах использовалась процедура иерархической оценки. В том случае, если частота эффективности в группе пациентов, получавших диклофенак-Эмульгель, не была ниже частоты эффективности в группе пациентов, получавших ибупрофен, более чем на 20%, признавалось, что местное применение диклофенака не уступает приему ибупрофена внутрь. Принимая за нижнюю границу эквивалентности 20%, проводился поэтапный анализ отсутствия более низкого эффекта с «шагом» 5% (от 20% до 0%). Главный оцениваемый показатель анализировался с использованием подтверждающего анализа, для чего применялся односторонний точный тест Фишера. Значимым считался 5% уровень различий.

Дополнительно оцениваемым показателем считалась активность заболевания, определявшаяся как врачом, так и пациентом. В ходе лечения врач оценивал болезненность при движениях, а пациент - боль в покое (с использованием ВАШ). К дополнительным оцениваемым показателям эффективности относились также длительность утренней скованности, болезненность суставов, сила сжатия кисти и влияние лечения на качество жизни. Для оценки хода терапии использовались средние величины суммарной боли (ВАШ) через одну и две недели. Дополнительные показатели анализировались исследовательскими методами с использованием описательной статистики и теста Уилкоксона (использовалась PP-популяция). Для оценки демографических показателей и переносимости использовалась популяция пациентов, отбравшихся для анализа безопасности (safety population, S-популяция).

**Безопасность и переносимость**

Для определения 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 физикальному обследованию, определялись общий анализ крови и другие лабораторные показатели. Приверженность лечению оценивалась на основании подсчета неиспользованного количества препаратов.

**Результаты**

**Группы пациентов и демографические данные**

Общее количество рандомизированных и получивших хотя бы одну дозу изучаемого лечения пациентов (S-популяция) составило 321 человек (в группе Д = 165; в группе И = 156 человек). У 10 из этих пациентов были неполными или отсутствовали данные дневников, необходимые для оценки конечных точек, поэтому в популяцию пациентов, отбираемых по принципу назначенного лечения (intent-to-treat, ИТТ-популяция), включено в общей сложности 311 пациентов (группа Д = 159; группа И = 152 пациентов). Популяция, соответствующая протоколу (PP-популяция), состояла из 296 пациентов (группа Д = 150; группа И = 146 пациентов), поскольку из этой популяции дополнительно были исключены 15 пациентов в связи с нарушениями протокола.

Демографические данные пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 1.

Таблица 1  
**ИСХОДНЫЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТОВ ДВУХ ЛЕЧЕБНЫХ ГРУПП (S-ПОПУЛЯЦИЯ)**

|                          |                  | Диклофенак-Эмульгель (n = 165) | Ибупрофен внутрь (n = 156) |
|--------------------------|------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Пол                      | мужчины: n (%)   | 23 (14)                        | 15 (10)                    |
|                          | женщины: n (%)   | 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/м <sup>2</sup> ) | среднее значение | 26,6                           | 26,5                       |
|                          | SD               | 4,6                            | 4,3                        |
|                          | мин./макс.       | 16,6/44,1                      | 18,6/40,1                  |

ИМТ – индекс массы тела; SD – стандартное отклонение

Лечебные группы по демографическим показателям пациентов были гомогенны. Женщины составляли 88% от общего числа пациентов, включенных в исследование; средний возраст женщин составлял 62 года. Такая пропорция женщин в постменопаузальном периоде соответствует эпидемиологическим данным.

В исследовании разрешалось использование

парацетамола в качестве так называемого средства скорой помощи для анагетических целей, в случае лихорадки и т. п. На протяжении исследования воспользовались парацетамолом только 10 пациентов (7 из группы применявших диклофенак и 3 из группы получавших 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 больных, соответствующий протоколу, принимал парацетамол во время оценки эффекта; этот пациент (из группы получавших ибупрофен) был отнесен в категории эффективного лечения.

#### Степень выраженности и длительность болезни

Исходное обследование показало, что у большинства пациентов наблюдалось хроническое рецидивирующее течение болезни: у 69 (42%) пациентов, получавших диклофенак-эмульгель, и у 64 (41%), получавших ибупрофен. Диагноз ОА межфаланговых суставов кистей был установлен впервые только у 34 пациентов [в группе Д у 14 (9%); в группе И у 20 (13%) пациентов]. У остальных пациентов, примерно в равной пропорции в обеих лечебных группах, отмечалось хроническое стабильное течение или обострение хронически протекавшего заболевания. Во время исходного обследования число болезненных суставов с узлами Гебердена или Бушара у пациентов, получавших диклофенак-эмульгель, составляло в среднем  $7,7 \pm 3,7$ , а у пациентов, получавших ибупрофен,  $7,9 \pm 3,8$ . I стадия болезни была диагностирована у 64 (40%) пациентов, получавших диклофенак, и у 46 (30%) пациентов, получавших ибупрофен. У большинства пациентов отмечалась II стадия болезни: у 98 (60%) пациентов, получавших диклофенак-Эмульгель, и у 109 (70%) пациентов, получавших ибупрофен.

#### Эффективность диклофенака-эмульгеля и ибупрофена

В РР-популяции (296 пациентов) к категории «эффективное лечение» отнесено 116 (39%) пациентов, из них 66 чел. (44%) получали диклофенак и 50 чел. (34%) - ибупрофен. При использовании подтверждающей статистики с помощью поэтапного иерархического анализа с нижней границей эквивалентности, составляющей 5%, было установлено, что полученный результат свидетельствовал об отсутствии у диклофенака-эмульгеля меньшего эффекта по сравнению с ибупрофеном ( $p = 0,007$ ). Проведенный анализ не выявил превосходства местного применяемого диклофенака ( $p = 0,055$ ). Этот результат был подтвержден в ИТТ-популяции (311 пациентов): к категории «эффективное лечение» отнесено в общей сложности 119 (38%) пациентов. 66 (42%) из них получали диклофенак и 53 (35%) пациента - ибупрофен. Статистический анализ (при нижней границе эквивалентности, составляющей 5%) также показал, что местная терапия диклофенаком не уступает ибупрофену, принимавшемуся внутрь ( $p = 0,026$ ).

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

Рисунок 1

#### УМЕНЬШЕНИЕ БОЛИ В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ (РР-ПОПУЛЯЦИЯ): ЕЖЕДНЕВНАЯ ОЦЕНКА ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ ПАЦИЕНТАМИ (ВАШ)



Уменьшение боли в обеих группах было сопоставимо. За время лечения боль (ВАШ) уменьшилась на 24,5 мм в группе Д и на 21 мм в группе И.

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

Рисунок 2

#### ЧАСТОТА ЭФФЕКТИВНОСТИ В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ (РР-ПОПУЛЯЦИЯ)



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

К моменту завершения лечения все пациенты отметили снижение активности болезни и болей в

покое. Судя по оценке пациентов, суммарная боль через одну и через две недели лечения уменьшилась в обеих группах сравнимо. Положительная динамика «активности болезни» и «болезненности при движениях» в ходе лечения наблюдалась и по мнению врачей. В начале лечения отмечались значительные различия в силе сжатия кисти, варьировавшие от 0,0 до 0,850 бар. Во время 5<sup>го</sup> 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 счет качества жизни в обеих лечебных группах был сопоставим. В процессе лечения в обеих группах наблюдалось повышение качества жизни, счет HAQ у пациентов, получавших ибупрофен, снизился на 2,7 балла, а у пациентов, получавших диклофенак-эмульгель, на 1,6 балла.

Во время 1<sup>го</sup> и 5<sup>го</sup> 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.

**Переносимость**

В ходе исследования 78 (24%) пациентов сообщили в общей сложности о 161 неблагоприятном явлении. 36 (22%) из них отмечены у пациентов группы Д и 42 (27%) в группе И. Неблагоприятные явления со стороны ЖКТ наблюдались в группе пациентов, получавших диклофенак-Эмульгель, реже, чем у пациентов, получавших ибупрофен, соответственно у 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%), принимавших ибупрофен, и 5 (3,0%), получавших диклофенак. Связь с изучаемым лечением предполагалась в 13 (8,3%) случаях выбывания пациентов, принимавших ибупрофен, и в 2 (1,2%) случаях выбывания 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 2

**ИЗМЕНЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНО ОЦЕНИВАЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ. ДАННЫЕ ОЦЕНКИ ВО ВРЕМЯ ВИЗИТА 1 (ИСХОДНО) И ВИЗИТА 5**

| Дополнительно оцениваемые показатели                              | Диклофенак-Эмульгель |                                  | Ибупрофен (прием внутрь) |                                  |
|---|----------------------|----------------------------------|--------------------------|----------------------------------|
|   | Исходно: средняя/SD  | Сравнение «до-после»: средняя/SD | Исходно: средняя/SD      | Сравнение «до-после»: средняя/SD |
| Активность болезни (оценка пациентом) (ВАШ, см)                   | 5,51 ± 1,83          | -2,04 ± 2,22                     | 5,90 ± 1,62              | -2,62 ± 2,05                     |
| Боль в покое (оценка пациентом) (ВАШ, см)                         | 4,99 ± 2,00          | -2,00 ± 2,33                     | 5,16 ± 2,05              | -2,10 ± 2,06                     |
| Утренняя скованность (минуты)                                     | 31,9 ± 31,6          | 14,5 ± 24,3                      | -36,0 ± 36,4             | -16,6 ± 23,2                     |
| Активность болезни (оценка врачом) (ВАШ, см)                      | 5,37 ± 1,47          | -2,40 ± 1,96                     | 5,62 ± 1,41              | -2,54 ± 1,89                     |
| Болезненность при движениях (оценка врачом) (ВАШ, см)             | 5,8 ± 1,19           | -2,50 ± 2,04                     | 5,91 ± 1,18              | -2,60 ± 1,90                     |
| Сила сжатия кисти, левая рука (бар)                               | 0,310 ± 0,150        | +0,030 ± 0,085                   | 0,306 ± 0,143            | +0,020 ± 0,085                   |
| Сила сжатия кисти, правая рука (бар)                              | 0,334 ± 0,151        | +0,023 ± 0,082                   | 0,314 ± 0,141            | +0,036 ± 0,093                   |
| Суммарная боль в конце первой недели (оценка пациента) (ВАШ, см)  | 5,82 ± 1,71          | -1,24 ± 1,79                     | 5,83 ± 1,68              | -1,34 ± 1,70                     |
| Суммарная боль в конце второй недели (оценка пациентом) (ВАШ, см) | 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                       |

Таблица 3

**ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ ПРИЗНАКОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПОРАЖЕННЫХ СУСТАВОВ ВРАЧОМ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ (ВИЗИТ 1) И РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ИСХОДНЫМ И КОНЕЧНЫМ ЗНАЧЕНИЕМ (ВИЗИТ 5)**

| Симптомы воспаления, (ВАШ, см) | Диклофенак-Эмульгель  |                                  | Ибупрофен (прием внутрь) |                                  |
|--------------------------------|-----------------------|----------------------------------|--------------------------|----------------------------------|
|                                | Исходно: средняя / SD | Сравнение «до-после»: средняя/SD | Исходно: средняя/SD      | Сравнение «до-после»: средняя/SD |
| Болезненность                  | 7,8 ± 3,8             | -2,6 ± 3,6                       | 8,0 ± 3,8                | -3,1 ± 4,0                       |
| Выпот                          | 0,5 ± 1,4             | -0,3 ± 1,5                       | 0,7 ± 1,7                | -0,3 ± 1,4                       |
| Покраснение                    | 1,5 ± 2,8             | -0,6 ± 2,5                       | 1,9 ± 3,1                | -1,1 ± 2,6                       |
| Припухлость                    | 5,5 ± 4,0             | -2,8 ± 4,0                       | 5,8 ± 4,2                | -2,5 ± 4,0                       |
| Гипертермия                    | 1,7 ± 3,1             | -1,2 ± 2,6                       | 1,5 ± 2,8                | -1,0 ± 2,3                       |

### Обсуждение

Прямые сопоставления между применяемыми внутрь и местно НПВП редки; небольшое число таких исследований было проведено несколько лет тому назад; это особенно относится к исследованиям местной терапии при узлах Гебердена и Бушара [19]. Представленное в этой статье исследование, в котором участвовал 321 пациент, насколько нам известно, является самым масштабным среди проводившихся ранее работ по изучению результатов чрезкожного лечения при активном ОА межфаланговых суставов кистей. В этом многоцентровом исследовании, которое было выполнено в соответствии с современными требованиями, предъявляемыми к клиническим исследованиям, установлена эффективность местной терапии диклофенаком, по крайней мере, эквивалентная терапии ибупрофеном внутрь в дозе 1200 мг в день. Этот результат был статистически значим ( $p = 0,007$ ) для основного 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.

сообщали об обнаружении фармакологически эффективных концентраций активного вещества в «тканях-мишенях» после местной аппликации диклофенака на лучезапястные и межфаланговые суставы кистей.

Переносимость лечения диклофенаком и ибупрофеном была хорошей. Обращало на себя внимание, однако, то, что большее число пациентов, получавших ибупрофен, прекращали лечение вследствие неблагоприятных явлений; местное применение диклофенака сопровождалось меньшей частотой нежелательных реакций со стороны ЖКТ, чем прием ибупрофена внутрь.

Чрезкожное применение НПВП в целом переносится хорошо, и системные или кожные побочные эффекты наблюдаются редко [6]. Ожидается также, что 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, учитывая более низкий риск осложнений и сопоставимую эффективность чрезкожного способа применения препарата, этому методу лечения (при соответствующих показаниях) должно отдаваться предпочтение перед системным применением.

Таблица 4

ПЕРЕНОСИМОСТЬ (ИТОГОВЫЕ ДАННЫЕ; ПОПУЛЯЦИЯ ПАЦИЕНТОВ, ОТБИРАВШИХСЯ 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 |
| преждевременно выбывшие вследствие неблагоприятных явлений, связывавшихся с изучаемым лечением   | 2                    | 1,2  | 13                       | 8,3  |
| преждевременно выбывшие вследствие неблагоприятных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта | 1                    | 0,6  | 8                        | 5,1  |

Одновременно с большей частотой эффективности, составлявшей при использовании диклофенака 44%, а при назначении ибупрофена - 34%, была 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 активность диклофенака [15, 18], можно предполагать, что чрезкожное применение этого препарата при ОА межфаланговых суставов кистей приводит к достижению терапевтических концентраций активного вещества в «тканях-мишенях». W. Riess с соавт. [17] ранее

Полученные в настоящем исследовании результаты дополнительно обосновывают местное применение диклофенака-эмульгеля в качестве эффективной и удобной альтернативы оральной терапии больных с ОА межфаланговых суставов кистей (с узлами Гебердена и/или Бушара).

Результаты этого клинического исследования также подтверждаются недавно опубликованными данными канадских исследователей, в которых использовался гель диклофенака: D. Grace с соавт. [9] сообщили, что при активном ОА коленного сустава наблюдалось статистически достоверное превосходство местно применявшегося активного препарата над местно использовавшимся плацебо в отношении индекса WOMAC (Western Ontario

McMaster Arthritis scale), использовавшегося для оценки эффективности. 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].

В исследовании диклофенака-эмульгеля принимали участие следующие центры (в алфавитном порядке):

Drs 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), Rößler (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)

**ЛИТЕРАТУРА**

- 1 Bertsch K., Abberger H. Topical NSAID-Preparations: Systemically or non-systemically available drugs? Symposium on Quality and Interchangeability of Topical Products for Local Action, (1995) 2nd EUFEPS Nuremberg Conference (Abstracts)
- 2 Dickson D.J. A double-blind evaluation of topical piroxicam gel with oral ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Curr. Ther. Res.*, 1991, 49, 199–207
- 3 Eccles M., Freemantle N., Mason J. 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. *BMJ*, 1998; 317, 526–530
- 4 Evans J.M.M., McMahon A.D., McGilchrist M.M. et al. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case-control study. *BMJ*, 1995, 311, 22–26
- 5 Fries J.E. The hierarchy of quality-of-life assessment, the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and issues mandating development of a toxicity index. *Control. Clin. Trials*, 1991, 12, 106S–117S
- 6 Gebhardt M., Wollina U. Kutane Nebenwirkungen nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAID). *Z. Rheumatol.*, 1995, 54, 405–412
- 7 Gondolph-Zink B., Gronwald U. Wirkstoffkonzentrationen in artikulären und periartikulären Geweben des Kniegelenkes nach kutaner Anwendung von Diclofenac-Diethylammonium Emulgel. *Akt. Rheumatol.*, 1996, 21, 298–304
- 8 Getzsche P.C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*, 2000, 320, 1058–1061
- 9 Grace D., Rogers J., Skeith K., Anderson K. Topical diclofenac versus placebo: a double-blind, randomized clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee. *J.Rheumatol.*, 1999, 26, 2659–2663
- 10 Grahame R. Transdermal non-steroidal anti-inflammatory agents. *BJCP*, 1995. 49, 33–35
- 11 Hellenbrecht D. Nutzen und Risiken von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSA) bei systemischer und lokaler Anwendung. *Med. Klin.*, 1993. 88, 532–539
- 12 Henry D., Lim LL., Garcia Rodriguez L.A. et al. Variability in risk or gastrointestinal complications with individual non-steroidal and-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*, 1996, 312, 1563–1566
- 13 Hernandez-Dias S., Rodriguez L.A. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch. Intern. Med.*, 2000. 160, 2093–2099
- 14 Hosie G. The topical NSAID, felbinac, versus oral ibuprofen: a comparison of efficacy in the treatment of acute lower back injury. *Br. J. Clin. Res.*, 1993. 4, 5–17
- 15 Patrignani P., Panara M.R., Sciulli M.G. et al. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide synthase-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J.Physiol. Pharmacol.*, 1997, 48, 623–631
- 16 Radermacher J., Jentsch D., Schall M.A. et al. Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease. *Br. Clin. Pharmacol.*, 1991, 31, 537–541
- 17 Riess W., Schmid K., Botta L. et al. Die perkutane Resorption von Diclofenac. *Arzneim. Forsch. Drug. Res.*, 1986, 36, 1092–1096
- 18 Schunack W. Gastrointestinale Nebenwirkungen nichtsteroidaler Antirheumatika, *Z. Allg. Med.*, 1988, 64, 146–150
- 19 Talke M. Therapie von Heberden- und Bouchard-Arthrosen Ergebnisse einer Doppelblindstudie mit dem Lokaltherapeutikum Etofenamat im Vergleich zu einem oralen Indometacingabe. *Therapiewoche*, 1985, 35, 3948–3954
- 20 Vanderstraeten C., Schuermans P. Study on the effect of etofenamate 10% cream in comparison with an oral NSAID in strains and sprains due to sports injuries. *Medica Physica*, 1990, 13, 139–141

Э  
б

*Abstract*

*J. Zacher, K.J. Burger, L. Farber, M. Grave, H. Abberger, K. Bertsch*

**Comparison of diclofenac-emulgel local application with oral ibuprofen administration for the treatment of active interphalangeal hand joints osteoarthritis (Heberden and/or Bushar nodules)**

**Objective.** To assess efficacy and tolerability of diclofenac-emulgel local application in comparison with oral ibuprofen administration for the treatment of active interphalangeal hand joints osteoarthritis (Heberden and/or Bushar nodules).

**Material and methods.** 321 pts were randomized into two groups. Diclofenac-emulgel (active drug) and placebo ibuprofen tablets were administered in one of them, placebo diclofenac-emulgel and ibuprofen tablets (active drug) – in the other. Diclofenac was administered as 10 cm strip locally 4 times a day and 400 mg of ibuprofen were given 3 times a day. Frequency of improvement was used as the main outcome measure. Improvement was registered if pain on 100 mm visual analog scale decreased at least by 40%. Disease activity, pain at rest, pain at movement, morning stiffness, grip strength and quality of life were used as additional outcome measures.

**Results.** To the end of treatment according to 5% lower equivalency limit local therapy was at least as effective as oral administration of ibuprofen ( $p=0,007$ ). Administration of both treatment methods provided also comparable improvement of all additional outcome measures. Both treatment methods showed good tolerability but more pts with receiving ibuprofen experienced serious adverse events than those using diclofenac (9 and 4 pts respectively). There was also similar proportion of pts prematurely withdrawn due to side effects ( $n=21$ ): 5 (3%) from them received diclofenac and 16 (10%) – ibuprofen. Similar ratio of adverse events attributed to study treatment was revealed. Such events were present in 2 pts using diclofenac and in 13 (8,3%) receiving ibuprofen. Most of these events applied to gastrointestinal tract (in 1 pt using diclofenac and in 8 pts receiving ibuprofen).

**Conclusion.** Local treatment of active interphalangeal hand joints osteoarthritis (Heberden and/or Bushar nodules) with diclofenac is at least as effective as systemic administration of ibuprofen. Tolerability of local therapy with diclofenac probably exceeds tolerability of systemic treatment with ibuprofen. This applies to gastrointestinal safety and frequency of adverse events leading to treatment withdrawal.

**Key words:** *osteoarthritis, local therapy, diclofenac, ibuprofen*