

ТОПИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ДИКЛОФЕНАКА

В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Лечение заболеваний опорно-двигательного аппарата до настоящего времени остается не только серьезной медицинской, но и социально-экономической проблемой. Хронические заболевания суставов и позвоночника являются одной из наиболее частых причин инвалидизации пациентов. Основными клиническими проявлениями большинства заболеваний опорно-двигательного аппарата являются боль и воспаление, что требует проведения адекватной противовоспалительной терапии. Представлены данные о многообразных механизмах действия нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) диклофенак (Вольтарен), а также результаты клинических исследований и метаанализов, подтверждающих его эффективность и хорошую переносимость. Представлены данные экспериментальных и клинических исследований эффективности и безопасности локальных форм диклофенака – Вольтарен Эмульгель (диклофенака диэтиламин). Приводятся данные о форме Вольтарен Эмульгель 2% 12 часов. Показано, что широкий спектр анальгетического и противовоспалительного действия диклофенака (Вольтарен) и хорошая переносимость позволяют использовать его в качестве симптоматической терапии в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, заболевания опорно-двигательного аппарата, диклофенак, Вольтарен, Вольтарен Эмульгель.

G.R. IMAMETDINOVA, PhD in medicine, E.V. IGOLKINA, PhD in medicine

Federal budgetary state institution «Scientific research Institute of rheumatology named after V. A. Nasonova», Moscow

TOPICAL DICLOFENAC FOR THE TREATMENT OF THE MUSCULOSKELETAL DISEASES

Treatment of diseases of the musculoskeletal system to date remains not only a serious medical, but also socio-economic problem. Chronic diseases of the joints and spine are one of the most common causes of disability in patients. The main clinical manifestations of most diseases of the musculoskeletal system are pain and inflammation, which requires adequate anti-inflammatory therapy. The data on various mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) diclofenac (Voltaren), as well as the results of clinical studies and meta-analyses confirming its effectiveness and good tolerability are presented. The data of experimental and clinical studies of the efficacy and safety of local forms of diclofenac-Voltaren Emulgel (diclofenac-diethylamine) – are presented. Provides information about the form of the Voltaren Emulgel 2% for 12 hours. It is shown that a wide range of analgesic and anti-inflammatory effects of diclofenac (Voltaren), and good tolerance can be used as symptomatic therapy in the treatment of diseases of the musculoskeletal system.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, diseases of the musculoskeletal system, diclofenac, Voltaren, Voltaren Emulgel.

Лечение заболеваний опорно-двигательного аппарата до настоящего времени остается не только серьезной медицинской, но и социально-экономической проблемой. Хронические заболевания суставов и позвоночника являются одной из наиболее частых причин инвалидизации пациентов, уступая по этому показателю только кардиоваскулярной и онкологической патологии [1]. Кроме того, частота поражения суставов резко увеличивается с возрастом, что связано с наличием многих коморбидных состояний, особенно у больных с остеоартрозом (ОА), в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2, 3], и проблемой переносимости лекарственных средств.

Хорошо известно, что ведущее место в клинической картине большинства заболеваний опорно-двигательного аппарата занимают боль и воспаление, в связи с чем препаратами «первой линии» для симптоматической терапии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1]. Несмотря на успешное применение селективных и умеренно селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (с-НПВП) в рев-

матологии, которое позволило повысить безопасность лечения при сохранении анальгетического и противовоспалительного эффектов, проблема выбора эффективного препарата не потеряла актуальности. Это связано с тем, что ЦОГ-1 – зависимый синтез простагландинов (ПГ) также имеет существенное значение в развитии боли и воспаления [4].

В соответствии с данными доказательной медицины, в 2015 г. отечественными экспертами был представлен проект рекомендаций по рациональному использованию НПВП, включающий алгоритм выбора лекарства с учетом наличия факторов риска нежелательных явлений (НЯ) со стороны ССС и ЖКТ [5].

В 2017 г. были опубликованы дополнения к предыдущей версии рекомендаций в связи с накоплением новых данных, касающихся эффективности и безопасности НПВП [6]. Отмечено, что все НПВП могут вызывать НЯ со стороны ЖКТ, ССС, негативно влиять на функцию почек и печени, повышать риск кровотечения при хирургических вмешательствах и травматичных медицинских манипуляциях, вызывать гематологические осложнения, кожные аллергические реакции и бронхо-

спазм. При этом риск развития НЯ со стороны ЖКТ и ССС существенно различается при использовании различных НПВП [6].

При назначении НПВП клиницисту следует учитывать, что больные, страдающие заболеваниями опорно-двигательного аппарата, зачастую нуждаются в многолетнем постоянном приеме этих лекарственных средств. В связи с чем они должны обладать не только высокой эффективностью, но и хорошей переносимостью как в короткие, так и в длительные сроки применения. Кроме того, следует принимать во внимание возраст пациента, наличие факторов риска развития НЯ, совместимость НПВП с другими лекарственными средствами.

В течение целого ряда десятилетий при лечении острой и хронической боли врачи многих специальностей используют оригинальный препарат на основе диклофенака Вольтарен. Популярность Вольтарена обусловлена наличием выраженного анальгетического и противовоспалительного эффектов и хорошей переносимостью, сопоставимой с переносимостью с-НПВП [7]. Диклофенак обладает оптимальными физико-химическими и структурными характеристиками, способностью проникать и накапливаться в очагах воспаления, совместимостью с лекарственными средствами других классов [8], что особенно актуально у пожилых пациентов.

Молекула является слабой липофильной органической кислотой с низкой рН. Она активно (на 95–98%) связывается с белками плазмы, в основном с альбумином, и накапливается в очаге воспаления, в котором, в отличие от невоспаленной ткани, наблюдается повышение сосудистой проницаемости и сравнительно низкая рН [9–11].

Хронические заболевания суставов и позвоночника являются одной из наиболее частых причин инвалидизации пациентов, уступая по этому показателю только кардиоваскулярной и онкологической патологии

Диклофенак относится к короткоживущим НПВП. Исследование фармакокинетических особенностей препарата показало, что период полужизни в плазме крови составляет 1–2 часа, в синовиальной жидкости – 200 мин, а это способствует уменьшению частоты развития НЯ препарата [9]. Он хорошо проникает в полость сустава, максимальная концентрация в синовиальной жидкости наблюдается на 2–4 часа позже, чем в плазме крови. Период полувыведения из синовиальной жидкости – 3–6 часов (концентрация активного вещества в синовиальной жидкости через 4–6 часов после введения выше, чем в плазме, в течение 12 часов), что позволяет добиваться выраженного клинического эффекта при 3-кратном назначении непролонгированных форм [10, 11]. Биодоступность диклофенака при пероральном введении достигает 50%. После перорального приема 50 мг препарата максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 2–3 часа [10].

Парентеральное введение диклофенака (Вольтарен) позволяет достигнуть максимальной концентрации через 20 мин, ректальное – через 30 мин [10].

Ведущее место в клинической картине большинства заболеваний опорно-двигательного аппарата занимают боль и воспаление, в связи с чем препаратами «первой линии» для симптоматической терапии являются нестероидные противовоспалительные препараты

У пролонгированных форм препарата в результате замедленного высвобождения активного вещества пиковая концентрация в плазме ниже, чем при введении препарата короткого действия, однако она определяется на терапевтическом уровне в течение длительного времени [10]. При использовании 100 мг ретардированной формы максимальная концентрация в плазме достигается в среднем через 4–5 часов и сохраняется 24 часа [10]. Прием пищи замедляет скорость абсорбции вольтарена, однако биодоступность его не снижается. Фармакокинетика диклофенака на фоне многократного введения не меняется, и при соблюдении рекомендуемого интервала (2–3 раза в сутки) между приемами отдельных доз препарат не кумулирует системно, в том числе у пациентов пожилого возраста, что особенно актуально при проведении комплексной лекарственной терапии [10].

Диклофенак обладает многообразными механизмами действия. Хорошо известно, что основным механизмом его действия является подавление активности ЦОГ. Однако в отличие от большинства известных в настоящее время н-НПВП, которые в большей степени подавляют активность ЦОГ-1, чем ЦОГ-2, диклофенак оказывает влияние на обе изоформы ЦОГ, с чем связана его высокая анальгетическая и противовоспалительная активность [9], а также более низкая частота развития поражения ЖКТ, включая тяжелые осложнения, по сравнению с другими н-НПВП [9, 12, 13].

По данным целого ряда экспериментальных исследований, препарат подавляет синтез простагландина E₂ (ПГЕ₂) как в клетках синовиальной оболочки суставов [14–16], так и в плазме крови [17], сдерживает миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [18], влияет на баланс цитокинов, снижая концентрацию интерлейкина-6 и повышая содержание интерлейкина-10 [19], обладает антиоксидантной активностью [20]. Получены убедительные данные о наличии не только периферического, но и центрального действия диклофенака [21–23], что позволяет влиять на элементы патогенеза хронической боли, связанной с активацией центральных ноцицептивных структур. Кроме того, результаты экспериментальных исследований дают основание предполагать, что анальгетический эффект также реализуется и в результате воздействия на проведение возбуждения на спинальном и супраспинальном уровнях [24, 25].

Эффективность диклофенака была доказана в целой серии многоцентровых сравнительных двойных слепых клинических исследований еще в 70-е годы XX века, результаты которых показали, что прием таблетированной формы Вольтарена в суточной дозе 150 мг оказывает более выраженный противовоспалительный эффект по сравнению с индометацином в аналогичной дозе и ибупрофеном (1200 мг/с) [26–28], при лучшей переносимости Вольтарена по сравнению с таковой индометацина (отсутствие реакций со стороны ЖКТ и ЦНС) и ибупрофена (меньшая частота гастралгий). На основании результатов многоцентровых сравнительных двойных слепых клинических исследований, проведенных в 166 клиниках 21 страны, в том числе и в России (более 6500 пациентов), было показано, что Вольтарен обладает выраженной анальгетической, противовоспалительной активностью и хорошей переносимостью при лечении таких заболеваний, как ревматоидный артрит (РА), ОА, заболевания периартикулярных тканей, микрокристаллический артрит [26, 29–31]. При этом число больных, положительно «отвечающих» на прием Вольтарена, по данным различных авторов, варьировал от 75 до 82%. Было показано, что применение Вольтарена уменьшает выраженность боли уже в первые сутки, а стойкая противовоспалительная активность препарата проявляется через 7–15 дней применения [32]. Следует отметить, что противовоспалительный эффект диклофенака (Вольтарен) подтвержден и результатами повторных морфологических исследований биоптатов синовиальной оболочки у больных РА [32].

В отличие от однокомпонентных кремов и гелей, Эмульгель одновременно сочетает в себе липофильную и гидрофильную фазы. Благодаря такой структуре препарат легко преодолевает физиологические барьеры и концентрируется в региональных мягких тканях, синовиальной оболочке и синовиальной жидкости суставов

Чрезвычайно важным представляется вопрос о безопасности диклофенака. Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) оригинального препарата Вольтарен свидетельствуют о его хорошей переносимости, в том числе и со стороны ЖКТ [33–35].

По данным обобщенного анализа РКИ, включившего большую группу больных (24 196), хотя только малая часть этих больных была прослежена более 60 дней, было показано отсутствие различий в частоте осложнений со стороны ЖКТ между мелоксикамом 15 мг/с и диклофенаком 100–150 мг/с ($p = 0,9$) [33]. Интересные результаты были получены в ходе многоцентрового плацебо-контролируемого 12-недельного исследования эффективности и переносимости различных доз мелоксикама и диклофенака [34]. Не выявлено различий в частоте различных осложнений со стороны ЖКТ между группами больных, получавших различные дозы мелок-

сикама или 150 мг/с диклофенака по сравнению с плацебо (23,2–32,0%). Частота отмен из-за НЯ со стороны ЖКТ во всех группах, получавших лекарственные средства, также не различалась (4,3–5,7%). Весьма показательны данные метаанализа трех международных многоцентровых двойных слепых рандомизированных исследований, посвященных сравнительной оценке осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, характера и частоты кардиоваскулярных осложнений у 34 701 больного ОА и РА при применении эторикоксиба (60 и 90 мг/сут) и диклофенака (150 мг/сут) [35]. Пациенты обеих групп не различались по исходной клинической и демографической характеристике, по частоте факторов риска осложнений со стороны ЖКТ и приему низких доз аспирина или антиязвенных препаратов в анамнезе. Длительность исследований составила более 3 лет (42 месяца). Оказалось, что общее число клинических симптомов непереносимости со стороны верхних отделов ЖКТ было достоверно ниже при приеме эторикоксиба (соотношение шансов – HR 0,69, 95%, доверительный интервал – CI 0,57–0,83; $p = 0,0001$), однако частота серьезных осложнений оказалась равной в обеих группах (HR 0,91, 95% CI 0,67–1,24; $p = 0,561$) [35].

Весьма интересным является факт, что невысокую частоту осложненных поражений ЖКТ при приеме диклофенака связывают с его недостаточным антитромбоцитарным эффектом. Существует мнение, что повреждение слизистой ЖКТ развивается как результат умеренного подавления активности ЦОГ-1, тогда как развитие желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) является результатом выраженного подавления тромбоцитарной ЦОГ-1 [36]. Показано, что более чем 95%-ная ингибция тромбоксана, опосредованная ЦОГ-1, приводит к значительному повреждению функции тромбоцитов [37, 38]. Между тем максимальное подавление тромбоксана диклофенаком составляет 87% [39], из чего следует, что степень подавления ЦОГ-1 является достаточной, чтобы вызвать изъязвление слизистой ЖКТ [40, 41], но недостаточной, чтобы значимо подавить функцию тромбоцитов у большинства больных [42]. Следует отметить, что еще в период внедрения диклофенака в клиническую практику в эксперименте на животных и при исследовании его фармакологических свойств у человека была показана минимальная возможность возникновения оккультных кровопотерь [43], а в клинических испытаниях оригинального препарата всеми авторами отмечалась его хорошая переносимость, в том числе и со стороны ЖКТ.

Таким образом, результаты исследований и большой клинический опыт использования оригинального препарата Вольтарен свидетельствуют о его хорошей переносимости и выраженной противовоспалительной и анальгетической активности.

Несомненным достоинством препаратов линейки Вольтарен является многообразие лекарственных форм, включающих таблетки и капсулы (быстрого и ретардированного действия), раствор для парентерального введения, суппозитории, а также формы, используемые для локальной терапии: Вольтарен Эмульгель, Вольтарен пла-

стырь, что создает удобство при подборе индивидуальной дозы и способе применения препарата, а также дает возможность комбинации различных путей введения, создавая предпосылки для достижения положительного эффекта при уменьшении возможности развития НЯ.

Диклофенак обладает оптимальными физико-химическими и структурными характеристиками, способностью проникать и накапливаться в очагах воспаления, совместимостью с лекарственными средствами других классов, что особенно актуально у пожилых пациентов

К настоящему времени известно, что локальные формы НПВП обладают доказанной анальгетической и противовоспалительной эффективностью у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата при низком риске развития системных НЯ в сравнении с пероральными формами и могут назначаться пациентам с коморбидной патологией [44]. Локальные формы НПВП могут сочетаться с пероральными, что позволяет уменьшить дозировки последних [45], уменьшая, таким образом, риск возникновения НЯ. Отличительной особенностью локальных НПВП является достижение высокой концентрации активного вещества в пораженном участке при более низкой его концентрации в плазме крови, что объясняет меньший риск развития системных НЯ при их использовании [46].

Согласно современным представлениям эффективность локальной терапии во многом зависит от способности лекарственного средства преодолевать кожный барьер. Показано, что молекулы лекарственного препарата для наружного применения, с одной стороны, должны быть водорастворимыми, с другой – обладать липофильными свойствами [47].

В связи с этим большой интерес вызывает форма для локального использования Вольтарен Эмульгель (Voltaren Emulgel). Препарат содержит диклофенак диэтиламин в виде патентованной формы, сочетающей свойства эмульсии и геля. В отличие от однокомпонентных кремов и гелей эмульгель одновременно сочетает в себе липофильную и гидрофильную фазы. Липофильная основа является эмульсией и включает в себя жировые компоненты, которые способствуют быстрому проникновению Вольтарена к очагу боли и воспаления. Гидрофильная основа является гелем, которая включает в себя водные и спиртовые компоненты, и обладает местным охлаждающим и успокаивающим действием. [48, 49]. Благодаря такой особой структуре препарат легко проходит физиологические барьеры и концентрируется в региональных мягких тканях [49], синовиальной оболочке и в синовиальной жидкости суставов [50]. Следует особо подчеркнуть, что при этом концентрация диклофенака в плазме крови примерно в 100 раз ниже, чем после перорального приема сопоставимых доз диклофенака [49]. Позднее эти данные были подтверждены результатами исследования

Jondolph-Zink В. и соавт. [51], показавших, что при местном нанесении Вольтарена Эмульгеля на суставы кисти его концентрация в синовиальной оболочке составила в среднем 1065 нг/г (121–2552 нг/г), в синовиальной жидкости – 770 нг/мл (110–2960), а в плазме крови – 27,6 нг/мл [51].

Результаты серии РКИ и данные метаанализов продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость Вольтарена Эмульгеля при лечении как острой, так и хронической боли [52, 56–58].

По данным двойного слепого сравнительного исследования в параллельных группах, проведенного R. Garcia-Miranda и соавт. [52], у 50 спортсменов с травмами различной локализации эффективность Вольтарена Эмульгеля 1% была сопоставима с пероральным приемом НПВП [52]. В свою очередь, Вольтарен Эмульгель 2% при двух- и трехкратном нанесении в сутки был эффективнее плацебо у 242 больных с острым растяжением связок голеностопного сустава [53]. Более высокий анальгетический эффект был показан при применении Вольтарена Эмульгеля 1% в сравнении с плацебо у 72 пациентов с острой болью в области шеи [54] и по сравнению с Траумелем у 449 больных при повреждении связок голеностопного сустава [55].

В 2015 г. Derry S. и соавт. обобщили и представили данные анализа 61 РКИ, посвященных оценке клинической эффективности и безопасности местного применения НПВП (Эмульгель, спрей, гель) [56]. Результаты 2 исследований (n = 314) показали, что индекс NNT (Numbers Needed to Treat – число больных, которых надо пролечить для получения одного эпизода улучшения >50% от исходного уровня) составил для диклофенака в форме Эмульгель 1,8 по сравнению с таковым для кетопрофена 2,5 и ибупрофена 3,9 [56]. Полученные данные можно трактовать как более высокую вероятность положительного клинического эффекта для диклофенака в форме Эмульгеля.

Фармакокинетика диклофенака на фоне многократного введения не меняется, и при соблюдении рекомендуемого интервала (2–3 раза в сутки) между приемами отдельных доз препарат не кумулирует системно, в том числе у пациентов пожилого возраста, что особенно актуально при проведении комплексной лекарственной терапии

Особый интерес вызывают данные РКИ, посвященные оценке эффективности и безопасности Вольтарена Эмульгеля у пациентов с хроническими заболеваниями суставов.

J. Zacher и соавт. [57] представили результаты сравнительного двойного слепого контролируемого рандомизированного 3-недельного исследования, включавшего пациентов с узелковым ОА (узлы Бушара и Гебердена) (n = 321). Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациенты первой группы (n = 165) получали Вольтарен

Таблица 1. Оценка эффективности Вольтарен Эмульгель в сравнении с ибупрофеном 1200 мг/с [57]

Показатели	Вольтарен Эмульгель		Ибупрофен 1200 мг/с	
	Исходно (средняя/SD)	Сравнение «до-после» (средняя/SD)	Исходно (средняя/SD)	Сравнение «до-после» (средняя/SD)
Боль при движениях (ВАШ, см)	5,8 ± 1,19	-2,50 ± 2,04	5,91 ± 1,18	-2,60 ± 1,90
Сила сжатия левой кисти (бар)	0,310 ± 0,150	+0,030 ± 0,085	0,306 ± 0,143	+0,020 ± 0,085
Сила сжатия правой кисти (бар)	0,334 ± 0,151	+0,023 ± 0,082	0,314 ± 0,141	+0,036 ± 0,093
Оценка активности заболевания пациентом (ВАШ, см)	5,51 ± 1,83	-2,04 ± 2,22	5,90 ± 1,62	-2,62 ± 2,05
Оценка активности заболевания врачом (ВАШ, см)	5,37 ± 1,47	-2,40 ± 1,96	5,62 ± 1,41	-2,54 ± 1,89
Утренняя скованность (мин)	31,9 ± 31,6	-14,5 ± 24,3	36,0 ± 36,4	-16,6 ± 23,2
Боль в покое (ВАШ, см)	4,99 ± 2,00	-2,00 ± 2,33	5,16 ± 2,05	-2,10 ± 2,06

Эмульгель (активный препарат) и плацебо ибупрофена в таблетках, пациенты второй группы (n = 156) – плацебо Вольтарена Эмульгеля и ибупрофен в таблетках (активный препарат). Эмульгель в виде 10-сантиметровой полоски наносился на кожу 4 раза в день, ибупрофен использовали перорально – по 400 мг 3 раза в день. Эффективность оценивали по динамике боли в покое и при движении по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), продолжительности утренней скованности, силе сжатия кистей. Положительная динамика исследуемых параметров была сопоставима в обеих группах (табл. 1). В ходе исследования было отмечено, что НЯ со стороны ЖКТ возникали у пациентов, получавших Эмульгель, реже, чем в группе ибупрофена, – 9 и 14% соответственно. Преждевременно выбыли из исследования из-за развития различных НЯ (к сожалению, автор не указал, каких именно) 5 (3%) пациентов 1-й группы и 16 (10,3%) – 2-й группы. При оценке лабораторных параметров не было выявлено отрицательной динамики по сравнению с исходными данными [57].

Еще в одном 3-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании проводилась оценка эффективности и безопасности 1,16% геля диклофенака диэтиламина (Вольтарен Эмульгель 1%) при 4-кратном нанесении (n = 117) и геля-плацебо (n = 120) у больных с ОА коленного сустава старше 45 лет [58]. Достоверное уменьшение боли (ВАШ) было зарегистрировано через неделю от начала исследования в группе больных, получавших Эмульгель, по сравнению с плацебо (разница 6 мм, p = 0,03). Тенденция к уменьшению боли сохранялась при продолжении лечения, достигнув максимальных значений ко 2-й неделе терапии (разница 11 мм, p = 0,0002), и оставалась на стабильном уровне до окончания периода исследования (табл. 2). Также отмечено достоверное уменьшение индекса WOMAC через 2 и 3 недели терапии на 35 и 47% соответственно в группе больных, получавших активный препарат, в группе плацебо – на 20 и 29% соответственно. Оценка эффективности препарата проводилась пациен-

тами в конце исследования. Положительный эффект от проводимой терапии отметили 70% пациентов, получавших Эмульгель, по сравнению с плацебо – 58% пациентов.

При сравнении частоты развития НЯ статистически достоверной разницы между обеими группами больных не было, включая данные лабораторных параметров. В основном преобладали локальные НЯ: в группе Эмульгеля у 1 пациента – аллергический контактный дерматит, у 2 – раздражение на месте нанесения препарата. Тем не менее у 1 пациента было зарегистрировано раз-

Таблица 2. Оценка эффективности геля диклофенака диэтиламина (Вольтарен Эмульгель) в сравнении с плацебо [58].

Неделя	Диклофенака диэтиламин (n = 117)	Плацебо (n = 120)	Разница	P
Отклонение от исходных значений показателей интенсивности боли в среднем (S)				
1	18 (20)	12 (18)	6	0,03
2	27 (23)	17 (21)	11	0,0002
3	34 (26)	25 (24)	9	0,006
Отклонение от исходных значений индекса WOMAC (боль) в среднем (S)				
1	11 (14)	8 (14)	3	0,22
2	17 (18)	9 (18)	8	<0,0001
3	22 (21)	14 (23)	9	0,0002
Показатели физической активности в среднем (S)				
1	11 (13)	8 (12)	3	0,12
2	18 (17)	11 (15)	7	0,0002
3	23 (21)	16 (22)	8	0,001
Показатели тугоподвижности сустава в среднем (S)				
1	11 (18)	8 (12)	3	0,12
2	17 (21)	11 (20)	7	0,002
3	22 (23)	14 (34)	9	0,0004

вите отека Квинке; в группе плацебо – у 3 пациентов (раздражение на месте нанесения геля, чувство жжения в этой области и аллергический контактный дерматит) [58].

Получены убедительные данные о наличии не только периферического, но и центрального действия диклофенака, что позволяет влиять на элементы патогенеза хронической боли, связанной с активацией центральных ноцицептивных структур

Проанализировав данные, полученные в ходе собственного исследования, и результаты ранее проведенного исследования Zacher J. и соавт. [57], авторы предложили использовать Вольтарен Эмульгель как препарат первого выбора при лечении боли у больных ОА крупных и мелких суставов [58].

Результаты исследований и применения в клинической практике Вольтарена Эмульгеля свидетельствуют о его хорошей переносимости. На фоне использования препарата могут возникать локальные НЯ: аллергический и неаллергический контактный дерматит, в отдельных случаях – генерализованная кожная сыпь, аллергические

реакции (в т. ч. бронхоспазм, ангионевротический отек), возможно усиление действия препаратов, вызывающих фотосенсибилизацию, что указано в инструкции по применению препарата [59].

В последние годы при лечении боли в структурах опорно-двигательного аппарата широкое применение получила форма Вольтарена Эмульгеля (Voltaren Emulgel) 2% – 12 часов. Отличительной особенностью препарата является пролонгированное действие однократной дозы до 12 часов, что позволяет уменьшить частоту нанесения до 2 раз в сутки и создает пациенту удобный режим применения. Показано, что при нанесении 2% геля Вольтарена Эмульгеля 2 раза в сутки концентрация действующего вещества в плазме крови соответствует его концентрации при использовании 1% геля при четырехкратном нанесении [59].

Таким образом, широкий спектр анальгетического и противовоспалительного действия, хорошая переносимость позволяют использовать Вольтарен Эмульгель в качестве симптоматической терапии в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и соавт. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*, 2016, (54) 3: 247-65. Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment of musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2016, (54) 3: 247-65.
- Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *PMЖ*, 2008, 16(7): 33-7. Vertkin AL, Alekseeva LI, Naumov AV. Osteoarthritis in the practice of a physician. *RMI*, 2008, 16 (7): 33-7.
- van Dijk GM, Veenhof C, Schellevis F, et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMS Musculoskelet Disord*, 2008, Jun 26, 9: 95. doi: 10.1186/1471-2474-9-95.
- Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы. *PMЖ*, 2002, 4(148): 206. Nasonov EL. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: therapeutic prospects. *RMI*, 2002, 4 (148): 206.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т. и соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. Клинические рекомендации. М., ИМА-Пресс, 2015./ Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, Ivashkin VT, et al. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice. Clinical guidelines. IMA-Press, Moscow, 2015.
- Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Междисциплинарный консенсус экспертов (основные положения) по результатам совещания группы экспертов 01.04.2017. М., *Терапия*, 2017, (4): 9-14. /Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, interdisciplinary consensus of experts (main provisions) following the results of the expert group meeting 01/04/2017. Moscow. *Terapiya*, 2017, (4): 9-14
- Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P. et al. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum*, 2000, 43: 4-13.
- Насонова В.А. Вольтарен® (диклофенак натрия) в ревматологии в начале XXI века. *PMЖ*, 2004, 12(6): 1380-1385. Nasonova VA. Voltaren® (diclofenac sodium) in rheumatology at the beginning of the 21st century. *RMI*, 2004, 12 (6): 1380-1385.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты. Москва, 2000. Nasonov EL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Moscow, 2000.
- Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний под редакцией В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова, 2003. Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases edited by Nasonova VA, Nasonova EL, 2003.
- Рисс В., Крупп П.И. Фармакокинетика диклофенака у животных и человека. В кн.: Новые возможности клинического применения нестероидных противовоспалительных средств в ревматологии. М., 1976: 19-38. Riss V, Krupp PY. Pharmacokinetics of diclofenac in animals and humans. In the book: New possibilities of the clinical use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology. M., 1976: 19-38.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения. *PMЖ*, 2001, 9(7-8): 265-270. Nasonov EL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatic diseases: standard of treatment. *RMI*, 2001, 9 (7-8): 265-270.
- Warner T, Mitchell J. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lesson from the clinic. *The FASEB J*, 2004, 18: 790-804.
- O'Neill LA, Lewis GP. Inhibitory effects of diclofenac and indomethacin on interleukin-1-induced changes in PGE2 release. A novel effect on free arachidonic acid levels in human synovial cells. *Biochem Pharmacol*, 1989 Nov 1, 38(21): 3707-11.
- Meyer FA, Yaron I, Mashiah V, Yaron M. Effect of diclofenac on prostaglandin E and hyaluronic acid production by human synovial fibroblasts stimulated with interleukin-1. *Br J Clin Pharmacol*, 1989 Aug, 28(2): 193-6.
- Moilanen E. Effects of diclofenac, indomethacin, tolfenamic acid and hydrocortisone on prostanoid production in healthy and rheumatic synovial cells. *Agents Actions*, 1989 Mar, 26(3-4): 342-9.
- Giagoudakis G, Markantonis SL. Relationships between the concentrations of prostaglandins and the nonsteroidal antiinflammatory drugs indomethacin, diclofenac, and ibuprofen. *Pharmacotherapy*, 2005 Jan, 25(1): 18-25.
- Martinez LL, Aparecida De Oliveira M, Fortes ZB. Influence of verapamil and diclofenac on leukocyte migration in rats. *Hypertension*, 1999 Oct, 34(4 Pt 2): 997-1001.
- Gonzalez E, de la Cruz C, de Nicolas R, Egidio J, Herrero-Beaumont G. Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the

- production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis. *Agents Actions*, 1994 May, 41(3-4): 171-8.
20. Bell AL, Adamson H, Kirk F, McCaigue MD, Rotman H. Diclofenac inhibits monocyte superoxide production ex vivo in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 1991, 11(1): 27-30.
 21. Ortiz MI, Granados-Soto V, Castaneda-Hernandez G. The NO-cGMP-K⁺ channel pathway participates in the antinociceptive effect of diclofenac, but not of indomethacin. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003 Aug, 76(1): 187-95.
 22. Bjorkman RL, Hedner T, Hallman KM, Henning M, Hedner J. Localization of the central antinociceptive effects of diclofenac in the rat. *Brain Res*, 1992 Sep 11, 590(1-2): 66-73.
 23. Edwards SR, Mather LE. Diclofenac increases the accumulation of kynurenate following tryptophan pretreatment in the rat: a possible factor contributing to its antihyperalgesic effect. *Inflammopharmacology*. 2003, 11(3): 277-92.
 24. Lee HM, Kim HI, Shin YK, Lee CS, Park M, Song JH. Diclofenac inhibition of sodium currents in rat dorsal root ganglion neurons. *Brain Res*, 2003 Nov 28, 992(1): 120-7.
 25. Lin Y, Mather LE, Power I, Cousins MJ. The effect of diclofenac on the expression of spinal cord c-fos-like immunoreactivity after ischemia-reperfusion-induced acute hyperalgesia in the rat tail. *Anesth Analg*, 2000 May, 90(5): 1141-5.
 26. Durigl T, Vitaus M, Pucar I, Mico M. Diclofenac sodium (Voltaren): Results of a multicenter comparative trial an adult-onset rheumatoid arthritis. *J Int Med Res*, 1975, 3: 139-144.
 27. Bijlsma A. The long-term efficacy and tolerability of Voltaren (diclofenac sodium) and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 1978, 22: 74-80.
 28. Rossi FA, Baroni L. A double-blind comparison between diclofenac sodium and ibuprofen in osteoarthritis. *J Int Med Res*, 1975, (3): 267-269.
 29. Смоленский В.С., Крель А.А., Янкин В.В. и соавт. Клиническая оценка эффективности вольтарена у больных ревматоидным артритом в сравнении с аспирином с применением слепого перекрестного метода. Новые возможности клинического применения нестероидных противовоспалительных средств в ревматологии. Доклады, представленные на симпозиуме, проходившем 9 июня 1976 года в Москве, 59-69. Smolensky VS, Krel AA, Yankin VV, et al. Clinical evaluation of the efficacy of voltaren in patients with rheumatoid arthritis in comparison with aspirin using a blind cross method. New possibilities of the clinical use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology. The papers presented at the symposium held on June 9, 1976 in Moscow, 59-69.
 30. Чиколунги С.Н., Шубигер Б.И. Результаты клинических испытаний Вольтарена в различных странах. Новые возможности клинического применения нестероидных противовоспалительных средств в ревматологии. Доклады, представленные на симпозиуме, проходившем 9 июня 1976 года в Москве, 39-53. /Chikolungi SN, Shubiger BI Results of the clinical trials of Voltaren in different countries. New possibilities of the clinical use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology. The papers presented at the symposium held on June 9, 1976 in Moscow, 39-53.
 31. Комаров Ф.И., Савельев А., Шatrova И.Л. и соавт. Вольтарен в лечении заболеваний суставов. Новые возможности клинического применения нестероидных противовоспалительных средств в ревматологии. Доклады, представленные на симпозиуме, проходившем 9 июня 1976 года в Москве, 71-77. Komarov FI, Saveliev A, Shatrova IL, et al. Voltaren in the treatment of joint diseases. New possibilities of the clinical use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology. The papers presented at the symposium held on June 9, 1976 in Moscow, 71-77.
 32. Крель А.А., Шехтер А.Б., Болотин Е.В. и соавт. Влияние вольтарена на некоторые лабораторные показатели активности ревматоидного артрита и морфологические проявления синовита. Новые возможности клинического применения нестероидных противовоспалительных средств в ревматологии. Доклады, представленные на симпозиуме, проходившем 9 июня 1976 года в Москве, 87-95. /Krel AA, Shekhter AB, Bolotin EV, et al. The effect of voltaren on some laboratory indicators of the rheumatoid arthritis activity and the morphological manifestations of synovitis. New possibilities of the clinical use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology. The papers presented at the symposium held on June 9, 1976 in Moscow, 87-95.
 33. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*, 2004 Jul 15, 117(2): 100-6.
 34. Furst DE, Kolba KS, Fleischmann R. et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22,5 mg daily in rheumatoid arthritis, a 12 week multicenter, double-blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheum*, 2002, 2: 436-446.
 35. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etorocoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etorocoxib and Diclofenac Arthritis Long Term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*, 2007, 369: 465-473.
 36. Patrono C, Patrignani P, Garcia Rodriguez LA. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoïd formation transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest*, 2001, 108: 7-13.
 37. Reilly IAG, FitzGerald GA. Inhibition of thromboxane formation in vivo and ex vivo: implications for therapy with platelet inhibitory drugs. *Blood*, 1987, 69: 180-186.
 38. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*, 2006, 116: 4-15.
 39. Gatella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1809-1817.
 40. Emery P, Zeidler H, Kiven KT, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet*, 1999, 354: 2106-2111.
 41. Sikes DH, Agrawal NM, Zhao WW, et al. Incidence of gastroduodenal ulcers associated with valdecoxib compared with that of ibuprofen and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Eur J Gastroent Hepat*, 2002, 14: 1101-1111.
 42. Pavelka K, Recker DP, Verburg KM. Valdecoxib is as effective as diclofenac in the management of rheumatoid arthritis with a lower incidence of gastrointestinal ulcers: results of a 26-week trial. *Rheum (Oxford)*, 2003, 42: 1207-1215.
 43. Shiokawa Y, Takatori M, Sakuma A. Multi-center trial of Voltaren (GP 45,840) on rheumatoid arthritis by double-blind technique. *J Jap Rheum Ass*, 1972, 12: 271-275.
 44. Российские клинические рекомендации. Ревматология под редакцией академika РАН Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с. Russian clinical guidelines. Rheumatology edited by academician of the Russian Academy of Sciences Nasonov EL. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 464 p.
 45. Бадокин В.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в локальной терапии ревматических заболеваний. *Лечащий врач*, 2010, (4): 72-74. /Badokin VV. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in local therapy for rheumatic diseases. *Lechashchiy Vrach*, 2010, (4): 72-74.
 46. Massey T, Derry S, Moore R, McQuay H. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 6: CD007402.
 47. Jorge L. Topical analgesics. *Journal of Pain Research*, 2011, 4: 11-24.
 48. Sintov AC, Botner S. Transdermal drug delivery using microemulsion and aqueous systems: influence of skin storage conditions on the in vitro permeability of diclofenac from aqueous vehicle systems. *Int J Pharm*, 2006, 311(1-2): 55-62.
 49. Riess W, Schmid K, Botta L. et al. The percutaneous absorption of diclofenac. *Arzneimittelforschung*, 1986, 36(7): 1092-6.
 50. Radermacher J, Jentsch D, Scholl MA, Lustinetz T, Frolich JC. Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease. *Br J Clin Pharmacol*, 1991, 31(5): 537-541.
 51. Jondolph-Zink B, Gronwold U. *Rheumatol*, 1996, 6: 412-9.
 52. Garcia-Miranda R. Treatment of musculo-skeletal lesions in athletes with a new topic anti-inflammatory: diethylammonium diclofenac, comparative double-blind study. *Compend invest clin Latinoam*, 1987, 7(3): 9-24.
 53. Predel HG, Hamelsky S, Gold M, Giannetti B. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 2.32% gel in acute ankle sprain. *Med Sci Sports Exerc*, 201, 44(9): 1629-36. doi: 10.1249/MSS.0b013e318257ed41.
 54. Predel HG, Giannetti B, Pabst H, Schaefer A, Hug AM, Burnett I. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 1.16% gel in acute neck pain: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14(1): 250. https://doi.org/10.1186/14712474-14-250.
 55. González de Vega C, Speed C, Wolfarth B, González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicenter, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract*, 2013, 67(10): 979-989. https://doi.org/10.1111/ijcp.12219.
 56. Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ. Topical NSAIDs for acute musculo-skeletal pain in adults. *Cochrane Database of Syst Rev*, 2015, 6: CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub3.
 57. Zacher J, Burger KJ, Farber L, Grave M, Abberger H, Bertsch K. Topisches Diclofenac Emulgel versus orales Ibuprofen in der Therapie der aktivierten Arthrose der Fingergelenke (Heberden- und/oder Bouchard-Arthrose). *Akt Rheumatol*, 2001, 26(1): 7-14. https://doi.org/10.1055/s-2001-11369.
 58. Niethard FU, Gold MS, Solomon GS, Liu JM, Unkauf M, Albrecht HH, Eltkik F. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*, 2005 Dec, 32(12): 2384-92.
 59. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Вольтарена Эмульгеля. Гель для наружного применения 2%. Пер. № ЛП 002267-281116 от 28.11.2016 г. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7427.htm. /Patient Information Leaflet for a medicinal product for human use Voltaren Emulgel. Topical gel 2%. Reg. No. LP 002267-281116 dated 11/28/2016. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7427.htm