

Локальные формы диклофенака в лечении острой и хронической боли при заболеваниях суставов

Г.Р. Имамединова ✉, e-mail: imametdinova@mail.ru

Е.В. Иголкина, e-mail: mmirevmdok@yandex.ru

Н.В. Чичасова, e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Резюме

По современным представлениям, боль является мультидисциплинарной проблемой, имеющей серьезное медицинское и социально-экономическое значение. Наиболее часто боль возникает в различных структурах опорно-двигательного аппарата. Отмечено, что универсальным механизмом развития острой и хронической боли является воспаление, что требует проведения терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Представлены данные об эффективности и хорошей переносимости локальных форм НПВП. Приведены последние рекомендации международного комитета ESCEO 2019 по ведению больных остеоартритом (ОА), в которых подтверждается эффективность и безопасность локальных форм НПВП, в связи с чем ESCEO рекомендует их использование у пациентов пожилого возраста, с коморбидными состояниями и при высоком риске развития нежелательных реакций. Предусмотрено также использование этих препаратов для лечения ОА до назначения НПВП системного действия. Представлены результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов, подтверждающих клиническую эффективность и безопасность при лечении острой и хронической боли одним из представителей локальных НПВП – гелем диклофенака натрия. Показано, что гель диклофенака натрия был эффективнее плацебо при лечении острой и хронической боли. Отмечена хорошая переносимость препарата у пациентов в различных возрастных группах, включая пациентов старше 65 лет, и у пациентов с коморбидными состояниями. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости геля диклофенака натрия, в т. ч. в длительные сроки, и позволяют широко использовать препарат в качестве симптоматической терапии для лечения острой и хронической боли, в т. ч. у пожилых пациентов и пациентов с коморбидными состояниями.

Ключевые слова: локальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов, острая боль, хроническая боль, диклофенак, гель диклофенака натрия

Для цитирования: Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В., Чичасова Н.В. Локальные формы диклофенака в лечении острой и хронической боли при заболеваниях суставов. *Медицинский совет*. 2019;(18):104-108. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-104-108.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Local forms of diclofenac in the treatment of acute and chronic pain

Gyuzel R. Imametdinova ✉, e-mail: imametdinova@mail.ru

Elena V. Igolkina, e-mail: mmirevmdok@yandex.ru

Natalia V. Chichasova, e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

According to modern ideas, pain is a multidisciplinary problem with serious medical and socio-economic importance. The most common pain occurs in various structures of the musculoskeletal system. It is noted that the universal mechanism of acute and chronic pain is inflammation, which requires therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Data on the effectiveness and good tolerability of local NSAIDs are presented. The latest recommendations of the international Committee ESCEO 2019 on the management of patients with osteoarthritis (OA), which confirms the effectiveness and safety of local forms of NSAIDs, in connection with which, ESCEO recommends their use in elderly patients, in patients with comorbid conditions and at high risk of adverse reactions. It is also envisaged to use these drugs for the treatment of OA before the appointment of systemic NSAIDs. The results of randomized clinical trials (RCTs) and meta-analyses confirming clinical efficacy and safety in the treatment of acute and chronic pain by one of the representatives of local NSAIDs-diclofenac sodium gel are presented. Diclofenac sodium gel has been shown to be more effective than placebo in the treatment of acute and chronic pain. Good tolerability of the drug was observed in patients in different age groups, including patients older than 65 years, and in patients with comorbid conditions. The results obtained indicate the effectiveness and good tolerability of diclofenac sodium gel, including long-term, and allow the drug to be widely used as symptomatic therapy for the treatment of acute and chronic pain, including in elderly patients and patients with comorbid conditions.

Keywords: local forms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acute pain, chronic pain, diclofenac, diclofenac sodium gel

For citation: Imametdinova G.R., Igolkina E.V., Chichasova N.V. Local forms of diclofenac in the treatment of acute and chronic pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):104-108. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-104-108.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

По современным представлениям, боль является мультидисциплинарной проблемой, имеющей серьезное медицинское и социально-экономическое значение. Наиболее часто боль возникает в различных структурах опорно-двигательного аппарата (скелетно-мышечная боль – СМБ) и является одним из основных симптомов ревматических заболеваний (РЗ), к которым относят воспалительные, дегенеративные заболевания суставов, позвоночника и периартикулярных тканей. Боль, сопровождающая поражение суставов и периартикулярных тканей при ревматоидном артрите, остеоартрите (ОА), анкилозирующем спондилоартрите, серонегативных спондилоартритах, чаще носит хронический характер. При травмах, микрокристаллических артропатиях может развиваться артрит, характеризующийся острой болью.

Результаты современных исследований показывают, что универсальным механизмом развития острой и хронической боли является воспаление [1–3], что подтверждается данными ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [4]. В связи с этим основными симптоматическими препаратами для лечения боли и воспаления являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1]. Однако к настоящему времени четко показано, что НПВП могут вызывать ряд класс-специфических нежелательных реакций (НР), особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС) [5]. Поэтому особый интерес отечественных и международных исследователей вызывает использование локальных форм НПВП для лечения боли в различных структурах опорно-двигательного аппарата.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛОКАЛЬНЫХ ФОРМ НПВП

На основании целого ряда исследований и метаанализов установлено, что локальные формы НПВП обладают доказанной анальгетической и противовоспалительной эффективностью у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата при низком риске развития системных НР в сравнении с пероральными формами и могут назначаться пациентам с коморбидной патологией [1, 5, 6]. Согласно рекомендациям российских экспертов локальные формы НПВП (мази, гели, спреи) могут использоваться в качестве дополнительного анальгетика или самостоятельного анальгетического препарата при слабой или умеренно выраженной СМБ, а также в случае невозможности системного применения этих препаратов из-за высокого риска осложнений [1].

По данным системного обзора T. Massey et al., использование локальных форм НПВП для лечения острой боли, обусловленной заболеваниями опорно-двигательного аппарата, было эффективнее плацебо. По обобщенным данным, на 3455 больных уменьшение интенсивности боли более чем на 50% было отмечено у 7 из 10 пациен-

тов, получавших действующий препарат, по сравнению с плацебо – у 4 из 10 больных [7].

В 2016 г. Derry S. et al. представили результаты метаанализа 39 РКИ (n = 10631), посвященных оценке клинической эффективности и безопасности местного применения НПВП для лечения хронической боли. Оказалось, что локальные формы НПВП, в частности диклофенак, были статистически эффективнее плацебо, при этом индекс NNT (number needed to treat – число больных, которых надо пролечить для получения одного эпизода улучшения >50% от исходного уровня) через 6–12 нед. лечения для локальных форм диклофенака у 2343 пациентов составил 9,8 (95% ДИ 7,1–16), кетопрофена (2573 пациента) – 6,9 (5,4–9,3). При этом переносимость препаратов была хорошей, отмечалось развитие преимущественно слабовыраженных местных НР на фоне применения диклофенака [7].

Совсем недавно международным комитетом ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) были опубликованы обновленные рекомендации по лечению больных ОА. Подтверждено, что локальные формы НПВП являются средствами с доказанной эффективностью и безопасностью [9]. Предлагается использование локальных НПВП для лечения остеоартрита до назначения НПВП системного действия, а также использование именно локальных форм у пациентов с ОА в возрасте старше 75 лет, у пациентов с коморбидностью, при повышенном риске развития НР со стороны ЖКТ, ССС и почек [9].

При назначении локальной терапии клиницистам следует учитывать, что в состав мази, крема или геля должны входить наиболее эффективные НПВП. Таким препаратом, в частности, является диклофенак натрия [10]. Кроме того, необходимо учитывать концентрацию действующего вещества в препарате. Низкая концентрация, слабое накопление в зоне воспаления требуют многократного нанесения мази, крема или геля на пораженный участок в течение суток [11]. В связи с этим большая концентрация действующего вещества может обеспечить более выраженный и продолжительный анальгетический и противовоспалительный эффекты. Большинство известных локальных препаратов на основе диклофенака имеют концентрацию 1–2% действующего вещества. В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке представлен гель, содержащий 5% диклофенака натрия (производство ОАО «Синтез»).

Как было показано выше, гель является одной из форм НПВП для локальной терапии. Наличие спиртовых растворителей, используемых при приготовлении геля, обеспечивает быстрое впитывание лекарственного средства в кожу. Поэтому применение геля является более гигиеничным и экономным, чем применение мазей или кремов, т. к. большее количество наносимого препарата проходит через кожный барьер.

Результаты целого ряда РКИ и данные метаанализов продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость геля диклофенака натрия [12–18].

Так, в коротком (5 дней) рандомизированном исследовании проводилось сравнение эффективности локального применения гелей, содержащих диклофенак натрия в концентрациях 1% и 5%, и геля ибупрофена у 163 пациентов с травмами мягких тканей. Было показано, что на фоне применения 5% геля диклофенака отмечалось уменьшение выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по сравнению с исходными показателями на 3-й и 5-й день лечения – в среднем на 2,8 и 3,1 пункта соответственно. Использование геля диклофенака 1% было менее эффективно и позволило уменьшить выраженность боли на 3-й и 5-й дни лечения только на 1,6 и 1,9 пункта соответственно [12]. По данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного R.D. Altman et al., 1% гель диклофенака натрия при четырехкратном нанесении в сутки был эффективнее плацебо у 385 больных остеоартритом кистей старше 40 лет. Наиболее частой НР была парестезия на месте аппликации геля [13].

H. Barthel et al. представили результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по оценке эффективности и безопасности геля диклофенака натрия, включавшего 492 пациента с ОА коленного сустава. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациенты 1-й группы (n = 254) получали аппликации 1% геля диклофенака 4 г, пациенты 2-й группы (n = 238) – плацебо 4 р/сут в течение 12 нед. Показано, что на фоне использования геля диклофенака в сравнении с плацебо было зарегистрировано статистически достоверное уменьшение выраженности боли (WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) (p = 0,001), улучшение функционального статуса (WOMAC) (p = 0,001), улучшение состояния здоровья (p < 0,001). Локальные НР отмечались у 5,1% и 2,5% пациентов, получающих гель диклофенака натрия и плацебо соответственно [14].

В 2011 г. H. Baraf et al. [15] опубликовали результаты обобщенных данных трех 12-недельных многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследований у больных с ОА коленного сустава в возрасте от 25 до 64 лет (n = 602) и ≥65 лет (n = 374) для оценки эффективности и безопасности геля диклофенака натрия. Пациенты получали 1% гель диклофенака натрия 4 г 4 р/сут на область коленного сустава или плацебо. Результаты исследования продемонстрировали, что через 12 нед. у пациентов в возрасте 25–64 лет, получавших гель диклофенака, в сравнении с плацебо отмечено достоверное уменьшение выраженности боли (WOMAC) (-5,8 [0,3] -4,7 [0,3] соответственно, p = 0,007), улучшение функции (WOMAC) (-17,9 [0,9] -14,2 [0,9] соответственно, p = 0,002), достоверное улучшение состояния здоровья (-29,5 [1,6] и -23,8 [1,6] соответственно, p = 0,01). Также отмечено уменьшение выраженности боли при движениях по ВАШ (-37,3 [1,8] -29,0 [1,8] соответственно, p < 0,001). Аналогичные данные получены в старшей возрастной группе (≥65 лет). Так, показано достоверное уменьшение боли (WOMAC) (-5,3 [0,3] -4,1 [0,4] соответственно, p =

0,02), улучшение функции (WOMAC) (-15,5 [1,1] -11,0 [1,1] соответственно, p = 0,004), уменьшение боли при движениях (-33,7 [2,2] -26,4 [2,2] соответственно, p = 0,02). Эффективность геля достоверно не отличалась у пациентов более молодого и пожилого возраста. Развитие НР было несколько выше в группе геля диклофенака в сравнении с плацебо как у пациентов более молодого возраста (56,6% и 50,8% соответственно), так и у пожилых пациентов (55,8% и 43,9% соответственно). Наиболее распространенной НР был контактный дерматит, частота которого была выше в группе геля в сравнении с плацебо как у пациентов от 25 до 64 лет (4,0% и 0,7% соответственно), так и у пациентов ≥65 лет (5,8% и 0,4% соответственно). НР со стороны ЖКТ при применении геля встречались редко, а их частота не отличалась от таковой в группе плацебо.

Большой интерес представляет еще одна работа H. Baraf et al., которые представили анализ 5 РКИ, включавших 1426 пациентов с ОА коленных суставов и 783 пациента с ОА кистей различных возрастных категорий, без коморбидности и с коморбидными состояниями, включающими артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД) 2 типа, цереброваскулярные (ЦЗ) или кардиоваскулярные заболевания (КЗ). Пациенты наносили 4 г 1% геля диклофенака натрия или плацебо на коленные суставы 2 р/сут в течение 12 нед. или 2 г геля или плацебо 2 р/сут на суставы кистей в течение 8 нед. Процент пациентов с ОА коленных суставов с одним НР или более был сопоставим у больных моложе 65 лет и старше 65 лет в (56,6% и 55,8% соответственно), а также был сопоставим при сравнении с пациентами с АГ и без АГ (53,4% и 59,0% соответственно), с СД и без СД (50% и 57,2% соответственно), с ЦЗ или КЗ и без таковых (53,8% и 56,5% соответственно). Аналогичные данные получены у пациентов с ОА кистей. Процент пациентов с одним НР или более был сопоставим с таковым у больных моложе и старше 65 лет (39,1% и 42,7% соответственно), был сопоставим у пациентов с АГ и без АГ (39,6% и 41,7% соответственно), несколько ниже – у пациентов с СД и без такового (28% и 41,6% соответственно), несколько выше – у пациентов с с ЦЗ или КЗ и без таковых (48,5% и 39,2% соответственно). Основными НР при использовании геля диклофенака были местные реакции. НР со стороны ЖКТ, ССС и почек встречались редко, и частота их была сопоставимой с таковой в группе плацебо [16].

Аналогичные данные были получены J.H. Peniston et al. [17], проводивших ретроспективный анализ безопасности 1% геля диклофенака натрия при длительном (9–12 мес.) применении у 575 пациентов < 65 лет и 372 пациентов ≥65 лет с ОА коленных суставов и коморбидными состояниями, включающими АГ, СД, ЦЗ или КЗ. Процент пациентов, у которых возникали любые НР, был сопоставим в обеих возрастных группах: < 65 лет и ≥65 лет (68,2% и 67,2% соответственно), также был сопоставим у пациентов с АГ и без АГ (65,5% и 69,7% соответственно), с СД и без такового (64,0% и 68,2% соответственно), с ЦЗ или КЗ и без таковых (61,9% и 68,5% соответственно).

Хорошая переносимость геля диклофенака продемонстрирована в работе R. Taylor et al., которые провели метаанализ слепых рандомизированных контролируемых исследований профиля безопасности препаратов для наружного применения. В анализ было включено 37 РКИ, в которых суммарно участвовал 7661 пациент с поражением мягких тканей, ревматическими заболеваниями, включая ОА. Наиболее часто используемой формой был диклофенак гель (26 РКИ). Было показано, что применение диклофенака геля ассоциировалось с меньшим риском развития местных НР (ОР 1,20, ДИ 0,73–1,98), в то время как применение раствора диклофенака – с максимальным риском развития местных НР (ОР 1,45, ДИ 1,17–1,79), при этом количество пациентов с одним НР или более составило 32,5% при использовании диклофенака геля в сравнении с использованием раствора диклофенака – 64,5% пациентов. При сравнении геля диклофенака с другими гелями (кетопрофен, напроксен, пироксикам, индометацин, гель ДМСО, гель с содержанием бифе-

нилуксусной кислоты), а также с пластырем кетопрофен и экстрактом окопника оказалось, что риск развития НР был существенно ниже при использовании диклофенака геля по сравнению с другим активным средством для наружного применения (ОР 0,53, 95% ДИ 0,32–0,89; $p = 0,018$) [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости геля диклофенака натрия, в т. ч. в длительные сроки, и позволяют широко использовать препарат в качестве симптоматической терапии для лечения острой и хронической боли, в т. ч. у пожилых пациентов и пациентов с коморбидными состояниями.



Поступила / Received 05.10.2019
 Отрецензирована / Review 23.10.2019
 Принята в печать / Accepted 29.10.2019

Список литературы

- 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):247-265. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265.
- Autokarala I., Kwah C., Guerrazi A. et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):3905. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205894.
- Haugen I.K., Boyesen P., Slatowsky-Chritensen B. et al. Comparison of features by MRI and radiographs of the interphalangeal finger joints in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):345-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200028.
- Glimm A.M., Werner S.G., Burmester G.R. et al. Analysis of distribution and severity of inflammation in patients with osteoarthritis compared to rheumatoid arthritis by IGG-enhanced fluorescence optical imaging and musculoskeletal ultrasound: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):566-570. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207345.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И., Карпов Ю.А., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Данилов А.Б., Воробьева О.В., Амелин А.В., Новикова Д.С., Драпкина О.М., Коленкин С.С., Абузарова Г.Р. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;9(1):4-23. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
- McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- Massey T. et al. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD007402. doi:10.1002/14651858.CD007402.pub2.
- Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A., Wiffen P.J., Moore R.A. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
- Bruyère O., Honvo G., Veronesi N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019. pii: S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- Насонов В.А. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии. *ПМЖ*. 2002;10(6):302-306. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Racionalnoye_primenenie_nesteroidnyh_protivovospalitelnykh_preparatov_v_revmatologii.
- Чичасова Н.В. Место локальной терапии суставов, периартикулярных тканей и позвоночника в клинической практике. *Consilium Medicum*. 2001;3(9):426-428.
- Balcioğlu H., Tufan F. Efficacy assessment of three non-steroidal anti-inflammatory gels with three different ingredients in patients with soft tissue trauma. *Biomedical Research*. 2017;28(2):639-643. Available at: https://www.researchgate.net/publication/312553381_Efficacy_assessment_of_three_non-steroidal_anti-inflammatory_gels_with_three_different_ingredients_in_patients_with_soft_tissue_trauma.
- Altman R.D., Dreiser R.L., Fisher C.L. et al. Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2009;36(9):1991-1999. doi: 10.3899/jrheum.081316.
- Barthel H.R., Haselwood D., Longley S. et al. Randomized controlled trial of diclofenac sodium gel in knee osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(3):203-212. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.09.002.
- Baraf H.S., Gloth F.M., Barthel H.R. et al. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. *Drugs Aging*. 2011;28(1):27-40. doi: 10.2165/11584880-000000000-00000.
- Baraf H.S., Gold M.S., Petruschke R.A., Wieman M.S. Tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(1):47-60. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.12.002.
- Peniston J.H., Gold M.S., Wieman M.S., Alwine L.K. Long-term tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Clin Interv Aging*. 2012;7:517-523. doi: 10.2147/CIA.S35416.
- Taylor R.S., Fotopoulos G., Maibach H. Safety profile of topical diclofenac: a meta-analysis of blinded, randomized, controlled trials in musculoskeletal conditions. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(3):605-22. doi: 10.1185/03007995.2010.550606.

References

- Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E., et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-265. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265.
- Autokarala I., Kwah C., Guerrazi A. et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):3905. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205894.
- Haugen I.K., Boyesen P., Slatowsky-Chritensen B. et al. Comparison of features by MRI and radiographs of the interphalangeal finger joints in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):345-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200028.
- Glimm A.M., Werner S.G., Burmester G.R. et al. Analysis of distribution and severity of inflam-

- mation in patients with osteoarthritis compared to rheumatoid arthritis by IGG-enhanced fluorescence optical imaging and musculoskeletal ultrasound: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):566-570. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207345.
5. Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I., Karpov Y.A., Evseev M.A., Kukushkin M.L., Danilov A.B., Vorobyeva O.V., Amelin A.V., Novikova D.S., Drapkina O.M., Kopenkin S.S., Abuzarova G.R. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(1):4-23. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
 6. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
 7. Massey T. et al. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(6):CD007402. doi:10.1002/14651858.CD007402.pub2.
 8. Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A., Wiffen P.J., Moore R.A. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
 9. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019. pii: S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
 10. Nasonova V.A. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology. *RMZH = RMJ.* 2002;10(6):302-306. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Racionalnoye_primenenie_nesteroidnyh_protivovospalitelnykh_preparatov_v_revmatologii.
 11. Chichasova N.V. Place of local therapy of joints, periarticular tissues and spine in clinical practice. *Consilium Medicum.* 2001;3(9):426-428. (In Russ.)
 12. Balcioglu H., Tufan F. Efficacy assessment of three non-steroidal anti-inflammatory gels with three different ingredients in patients with soft tissue trauma. *Biomedical Research.* 2017;28(2):639-643. Available at: https://www.researchgate.net/publication/312553381_Efficacy_assessment_of_three_non-steroidal_anti-inflammatory_gels_with_three_different_ingredients_in_patients_with_soft_tissue_trauma.
 13. Altman R.D., Dreiser R.L., Fisher C.L. et al. Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2009;36(9):1991-1999. doi: 10.3899/jrheum.081316.
 14. Barthel H.R., Haselwood D., Longley S. et al. Randomized controlled trial of diclofenac sodium gel in knee osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39(3):203-212. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.09.002.
 15. Baraf H.S., Gloth F.M., Barthel H.R. et al. Gold MS Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. *Drugs Aging.* 2011;28(1):27-40. doi: 10.2165/11584880-000000000-00000
 16. Baraf H.S., Gold M.S., Petruschke R.A., Wieman M.S. Tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(1):47-60. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.12.002.
 17. Peniston J.H., Gold M.S., Wieman M.S., Alwine L.K. Long-term tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Clin Interv Aging.* 2012;7:517-523. doi: 10.2147/CIA.S35416.
 18. Taylor R.S., Fotopoulos G., Maibach H. Safety profile of topical diclofenac: a meta-analysis of blinded, randomized, controlled trials in musculoskeletal conditions. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(3):605-22. doi: 10.1185/03007995.2010.550606.

Информация об авторах:

Имаметдинова Гюзель Рашидовна, к.м.н., доцент, преподаватель учебно-методического отдела, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: imametdinova@mail.ru

Иголкина Елена Валентиновна, к.м.н., доцент, преподаватель учебно-методического отдела, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: mmirevmdok@yandex.ru

Чичасова Наталья Владимировна, профессор, старший преподаватель учебно-методического отдела, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Information about the authors:

Guzel R. Imametdinova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Lecturer of Curriculum and Instruction, Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: imametdinova@mail.ru

Elena V. Igolkina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Lecturer of Curriculum and Instruction, Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: mmirevmdok@yandex.ru

Natalia V. Chichasova, Professor, Senior Lecturer of Curriculum and Instruction, Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: kafedrarheum@yandex.ru