

Локальная противовоспалительная терапия при остеоартрите у пациентов с высокой коморбидностью

И.Г. Красивина^{1✉}, ORCID: 0000-0002-0592-2616, ikrasivina@yandex.ru

Л.Н. Долгова^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0244-9699, L.Dolgova@dkb.yar.ru

Н.В. Долгов², ORCID: 0000-0003-2181-9325, dolgov64942@yandex.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21

Резюме

Остеоартрит является широко распространенным заболеванием, ведущий симптом которого – боль в нагрузочных суставах, а частота встречаемости увеличивается с возрастом. Многие пациенты с ОА имеют несколько сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. В настоящее время различаются подходы к лечению ОА с коморбидностью и без таковой. В частности, при ОА с высокой коморбидностью не рекомендовано применение пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов. В обзоре литературы обсуждается перспективность и популярность применения локальных форм НПВП, объясняющаяся их сопоставимой анальгетической эффективностью с пероральными препаратами и при этом меньшим риском нежелательных явлений. Анализируются данные о трансдермальных формах диклофенака, которые могут обеспечивать по крайней мере эквивалентную пероральным препаратам анальгезию, улучшение физических функций и уменьшение скованности при ОА кистей и коленных суставов, но при этом обладают более благоприятным профилем безопасности. Такая особенность топических НПВП позволяет рассматривать их как эффективный вариант терапии 1-й линии, особенно у пожилых пациентов и лиц с тяжелой коморбидностью. Лекарственные препараты для местного применения, содержащие в качестве основного действующего вещества диклофенак, популярны как среди пациентов, так и среди врачей, а их использование имеет обширную доказательную базу. Этилендиаминовая соль диклофенака имеет преимущества перед натриевой солью по своим проникающим свойствам, а форма эмульсионного геля, содержащего гидрофобную фазу, замедляющую высыхание нанесенной на кожу субстанции, обеспечивает удобство применения и улучшает потребительские свойства средств для локальной противовоспалительной терапии ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, топические НПВП, диклофенак, коморбидность, диклофенака этилендиамин

Для цитирования: Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Долгов Н.В. Локальная противовоспалительная терапия при остеоартрите у пациентов с высокой коморбидностью. *Медицинский совет*. 2021;(4):155–162. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-155-162.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Local anti-inflammatory therapy for osteoarthritis with high comorbidity

Irina G. Krasivina^{1✉}, ORCID: 0000-0002-0592-2616, ikrasivina@yandex.ru

Lidiya N. Dolgova^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0244-9699, L.Dolgova@dkb.yar.ru

Nikolay V. Dolgov², ORCID: 0000-0003-2181-9325, dolgov64942@yandex.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Clinical Hospital RZD-Medicine of the city of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a widespread disease, the leading symptom of which is pain in the load-bearing joints, and the incidence increases with age. Many patients with OA have several comorbidities, such as arterial hypertension, coronary heart disease, diabetes mellitus, gastric and duodenal ulcers. Currently, there are different approaches to the treatment of OA with and without comorbidity. In particular, oral non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are not recommended for OA with high comorbidity. The literature review discusses the prospects and popularity of the use of local forms of NSAIDs associated with their equal analgesic efficacy relative to oral drugs, but with a smaller number of adverse events. Data on transcutaneous forms of diclofenac are analyzed, which can provide at least oral equivalent analgesia, improved physical function and reduced stiffness in osteoarthritis of the hands and knee joints, while showing fewer systemic adverse events. This feature of topical NSAIDs allows them to be considered as an effective first-line treatment option, especially in elderly patients and those with severe comorbidity. Topical medications containing diclofenac as the main active ingredient are popular among both patients and doctors, and their use has an extensive evidence base. Diclofenac ethylenediamine salt has advantages over sodium salt

in its penetrating properties, and the form of an emulsion gel containing a hydrophobic phase that slows down the drying of the substance applied to the skin provides ease of use and improves the consumer properties of agents for local anti-inflammatory therapy of osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis, topical NSAIDs, diclofenac, comorbidity, diclofenac ethylenediamine

For citation: Krasivina I.G., Dolgova L.N., Dolgov N.V. Local anti-inflammatory therapy for osteoarthritis with high comorbidity. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):155–162. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-155-162.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) на сегодняшний день многими авторами рассматривается не просто как нарушение морфофункционального состояния суставов, а как заболевание, связанное с нарушением обмена веществ, при котором развиваются метаболические расстройства, способствующие возникновению и прогрессированию системного патологического процесса [1, 2].

ОА занимает 13–26,9% в структуре заболеваний костно-мышечной системы (КМС), располагаясь на лидирующих позициях распространенности многие десятилетия [3–6], при этом часто сочетается с хроническими неинфекционными заболеваниями из круга метаболического синдрома, которые имеют тенденцию накапливаться с возрастом.

С 2014 г. OARSI предложено выделять фенотипические типы ОА (т.е. вариант ОА с определенным набором клинических признаков):

1. По количеству пораженных суставов:
 - ОА коленных суставов;
 - генерализованный ОА.
2. По наличию коморбидных состояний:
 - ОА без коморбидности;
 - ОА с коморбидностью:
 - умеренный коморбидный риск (пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД2), артериальная гипертензия (АГ) и другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), эрозии и язвы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе);
 - высокий коморбидный риск (перенесенный инфаркт миокарда и/или мозга, хроническая почечная недостаточность, хроническая болезнь почек, кровотечения из острых эрозий и язв слизистой оболочки ЖКТ) [7, 8].

По данным Федеральной службы государственной статистики, в настоящее время отмечается значительный рост болезней «старения», в частности, в период 2010–2018 гг. количество страдающих болезнями КМС и соединительной ткани увеличилось в 1,07 раза (2010 г. – 18 306,2 тыс., 2018 г. – 19 611,6 тыс. человек), СД – в 1,44 раза (2010 г. – 3 378,0 тыс., 2018 г. – 4 880,6 тыс.), ожирением – в 1,74 раза (2010 г. – 1 161,7 тыс., 2018 г. – 2 026,7 тыс.), АГ – в 1,37 раза (2010 г. – 11 787,2 тыс., 2018 г. – 16 157,2 тыс.). В 2018 г. уровень первичной заболеваемости болезнями КМС (2 984,7 на 100 тыс. населения) превышал данный показатель над болезнями, сопровождающимися

повышенным артериальным давлением, в 2,9 раза (1 047,9 на 100 тыс. населения), эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ – в 2,3 раза (1 312,2 на 100 тыс. населения), язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки – в 41,5 раза (1 047,9 на 100 тыс. населения). В структуре общей заболеваемости в 2018 г. болезни системы кровообращения составляли 15,2%, эндокринной системы – 5,1%, органов пищеварения – 7,0%, КМС – 8,2%. По числу дней нетрудоспособности заболеваемость при болезнях КМС превышает данный показатель над ССЗ (в 2014 г. – в 1,35 раза, в 2013 г. – в 1,3 раза, в 2012 г. – в 1,28 раза) [9, 10]. Общие экономические потери, связанные с заболеваемостью ОА в 2002 г. в Санкт-Петербурге, составили 3,3–6,1% всего бюджета территориального фонда ОМС города. Причем только по первичным случаям ОА недополучение общественного продукта было не менее 2,75 млн руб. в год, расходы на оплату больничных листов – в среднем в 5,26 млн руб. в год, общая сумма расходов на госпитализацию больных ОА – 8,6–20,2 млн руб. в год [11]. Расходы на одного больного ОА в год для работающих граждан-неинвалидов составили 178 300,9 руб., неработающих инвалидов – 1 211 185,8 руб. [12]. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. №900н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю “Ревматология”» первичная медико-санитарная помощь больным ОА мелких и средних суставов, а также ОА крупных суставов без синовита, не нуждающимся в эндопротезировании, оказывается врачом-терапевтом участковым, врачом общей практики (семейным врачом) после консультации врача-ревматолога. Показания для консультации ревматолога при первичном обращении в поликлинику: более месяца существующий синовит; подозрение на воспалительные заболевания суставов или системные заболевания соединительной ткани (длительное припухание сустава, повышенная СОЭ, высокий уровень СРБ); положительный симптом сжатия кистей и/или стоп (при сжатии кисти или стопы возникает резкая боль) [13]. Диспансерное наблюдение больных с АГ, преддиабетом, СД, язвенной болезнью желудка, ГЭРБ также возложено на участкового врача-терапевта в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 марта 2019 г. №173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми».

Наиболее частой причиной обращений пациентов с ОА в учреждения первичной медико-санитарной помощи является боль – неотъемлемый, важный признак заболевания, существенно ухудшающий качество жизни [14–16]. Значимое облегчение хронической боли при ОА может быть достигнуто различными методами, которые могут включать (вмешательства перечислены по убыванию эффекта): упражнения, внутрисуставные кортикостероиды, антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, глюкозамин, пероральные и местные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хондроитин, вискозиметрические добавки и опиоиды [17]. Совершенно очевидно, что доступность их назначения врачом-терапевтом или врачом общей практики серьезно различается.

Наиболее распространенным терапевтическим подходом к облегчению боли при ОА является назначение НПВП. В повседневной практической деятельности врача терапевтического профиля наиболее часто встречается сочетание патологии КМС, сердечно-сосудистой (АС), эндокринной (ожирение, СД) и гастроинтестинальной систем (гастродуоденальные язвенные поражения). Язвы желудка или двенадцатиперстной кишки выявляются у 15–25% лиц, регулярно получающих НПВП. При длительном (более 6 нед.) использовании НПВП гастро- и дуоденальной патологии формируются у 70% пациентов. Риск желудочно-кишечных кровотечений у принимающих НПВП возрастает в 3–5 раз, прободений язв – в 6 раз, риск смерти от осложнений, связанных с поражением ЖКТ, – в 8 раз [18]. Пероральные НПВП рекомендуются при боли пациентам с ОА, но высокая вероятность их неблагоприятных воздействий в отношении коморбидной патологии часто перевешивает ожидаемый анальгетический эффект [19]. Лечение больных ОА, имеющих коморбидную отягощенность, сопряжено с достижением оптимального баланса между безопасностью, эффективностью применения лекарственных препаратов и вынужденной полипрагмазией [20].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТОПИЧЕСКИХ НПВП ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОА

В современных аналитических и обзорных работах широко освещается популярность и перспективность применения топических НПВП. Это обусловлено их сопоставимой с пероральными формами клинической эффективностью, но при этом меньшим риском желудочно-кишечных кровотечений и острых почечных повреждений [21, 22]. Пожилые пациенты Великобритании при ОА чаще используют парацетамол и локальные формы НПВП в соответствии с рекомендациями NICE ОА (2008), недостаточно уделяя внимания физическим упражнениям [23]. Консультативный совет экспертов по местным анальгетикам в Азиатско-Тихоокеанском регионе разработал консенсус по применению местных НПВП, согласно которому было

показано, что местные НПВП оказывают умеренное влияние на облегчение боли при ОА, сравнимое с эффектом от пероральных НПВП, но с лучшим соотношением риска и пользы, в связи с чем их рекомендуют назначать наравне с пероральными НПВП или перед ними для обезболивания у пациентов с ОА коленных суставов и кистей рук, а также в качестве препаратов 1-й линии для лиц в возрасте ≥ 75 лет [24]. Систематический обзор методов лечения ОА кистей показал, что местные и пероральные НПВП оказались одинаково эффективными, но при этом местные НПВП приводили к меньшему количеству побочных эффектов. Лишь единичные испытания продемонстрировали положительные результаты для хондроитинсульфата и внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов в межфаланговые суставы. Фармакологические методы лечения, для которых не было показано явного положительного эффекта, включали парацетамол, внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов или гиалуроновой кислоты в основание большого пальца, низкие дозы пероральных глюкокортикоидов, гидроксихлорхин и ингибиторы фактора некроза опухоли α [25]. В одноэтапном метаанализе индивидуальных данных пациента, проведенном на основе 15 РКИ ($n = 1\ 951$), для топических НПВП при ОА обнаружена несколько более выраженная эффективность у женщин по сравнению с мужчинами ($p = 0,008$), а различий в эффективности в зависимости от возраста, индекса массы тела, особенностей воспаления, продолжительности жалоб или степени тяжести ОА на рентгенограммах не наблюдалось. Поправка на исходную боль в многофакторном анализе сделала влияние пола незначительным ($p = 0,162$), а связь между исходной болью и эффектом лечения оставалась значительной ($p < 0,001$). Таким образом, пациенты с более сильной болью на начальном этапе могут испытывать более высокий общий уровень обезболивания, что оправдывает попытку местного применения НПВП, прежде чем подниматься по лестнице обезболивания [26]. Кокрановский обзор 2016 г., суммируя результаты 39 РКИ, охватившие в общей сложности более 10 000 участников, демонстрирует достаточную эффективность НПВП для местного применения, содержащих диклофенак или кетопрофен, при отсутствии серьезных системных нежелательных явлений (НЯ). Подавляющее большинство анализируемых в этом обзоре РКИ выполнено на пациентах с гонартрозом [27]. Анализ 13 систематических обзоров, опубликованных до февраля 2017 г. в Кокрановской базе данных и посвященных оценке эффективности и безопасности применения некоторых местных анальгетиков (всего 206 исследований с участием около 30 700 пациентов), показал, что доказательства умеренной силы для терапии ОА коленных суставов и кистей имеют такие топические НПВП, как диклофенак эмульгель, гель кетопрофена, гель пироксикама, пластыри с диклофенаком, препараты диклофенака и кетопрофена для местного применения (всего

30 исследований с участием 8 366 человек). Доказательства эффективности других методов лечения (гелей и кремов ибупрофена, не полностью указанных составов препаратов диклофенака и гелей диклофенака, отличных от эмульгеля, и ряда других) были очень низкого качества и, как правило, ограничивались отдельными исследованиями или сравнениями с немногочисленными данными. Важным показателем качества доказательств авторы выбрали долю отказов от участия в исследовании по причине развития НЯ, и оказалось, что по данному показателю лишь у препарата для местного применения диклофенака имелись доказательства средней силы (6% – отмена для диклофенака и 9% для плацебо – 11 исследований, 3 455 участников). Остальные препараты по данному критерию имели доказательства очень низкого качества [28]. НПВП для местного применения статистически превосходили плацебо в отношении обезболивания на протяжении 4 нед. и более [-6 (95% ДИ -9 – -4)]. Участники, использовавшие НПВП для местного применения, достигали в среднем 25-балльное (95% ДИ -31 – -19) уменьшение боли в ближайшие 4 нед. Возраст, индекс массы тела, воспаление, продолжительность симптомов и рентгенологическая тяжесть не влияли на достижение эффекта при применении местных НПВП. Статистически значимая взаимосвязь ($p = 0,023$) наблюдалась между достижением анальгезии и полом в модели специфического эффекта: женщины сообщали о более значительном уменьшении боли, чем мужчины (женщины: -7 (95% ДИ -10 – -5), мужчины: -3 (95% ДИ -6 – -1)). Предиктором эффективности для обоих полов оказался исходный уровень боли. Лица с более высоким уровнем боли на старте терапии сообщали о значительно более выраженном обезболивании после лечения местными НПВП (большой общий эффект лечения, $p < 0,001$). На каждое увеличение исходной (базовой) боли на 1 пункт участники испытали уменьшение боли на 0,53 больше [29–31].

ПРЕИМУЩЕСТВА ТОПИЧЕСКИХ НПВП, СОДЕРЖАЩИХ ДИКЛОФЕНАК

НПВП для местного действия, включая транскутаные формы диклофенака, могут обеспечивать по крайней мере эквивалентную анальгезию, улучшение физических функций и уменьшение скованности по сравнению с пероральными препаратами при ОА кистей и коленных суставов, но при этом демонстрируют меньше системных НЯ, в связи с чем могут рассматриваться как эффективный вариант терапии 1-й линии, особенно у пожилых пациентов и лиц с тяжелой коморбидностью [32]. При проведении сравнительного анализа 36 РКИ и 7 наблюдательных исследований, опубликованных в период с 1966 по 2017 г., сделан вывод о максимальной анальгетической активности/эффективности пластырей с диклофенаком среди всех топических НПВП при ОА [33]. Анонимное анкетирова-

ние посетителей аптек города Волгограда показало, что 76,9% опрошенных используют НПВП для наружного применения, при этом предпочтение отдают гелям с диклофенаком или нимесулидом (по 38,5%), реже используют Фастум гель (32,7%), Пенталгин Экстрагель (21,2%), Кетонал (19,2%), Быструм гель и Долгит (по 15,4%) [34]. Эффективность комбинированной консервативной терапии ОА кистей, включающей помимо немедикаментозных терапевтических мероприятий (обучение пациентов самоконтролю и эргономическим принципам) и локальную терапию гелем, содержащим диклофенак, продемонстрирована в РКИ COMBO, включившем 204 жителя Австралии. Исследование проводилось в параллельных группах (1:1) среди людей в возрасте 40 лет и старше с симптоматическим и рентгенографическим ОА первого запястно-пястного сустава. Группа вмешательства ($n = 102$) получила образовательные мероприятия по самоконтролю и эргономическим принципам, а также обучение наложению шины на основание большого пальца, упражнениям для рук и рекомендации по локальному использованию 1% геля диклофенака натрия. Группа сравнения ($n = 102$) получила только образование по принципам самоконтроля и эргономики. Длительность использования предложенных больным вмешательств была на усмотрение участников от 6 до 12 нед. Через 12 нед. исследование завершили 194 (95%) участника (средний возраст $65,6 \pm 8,1$ года, доля женщин 76,0%). Преимущества комбинированной (немедикаментозной и топической медикаментозной) терапии выражались в статистически значимом улучшении функции рук через 6 ($p = 0,002$) и 12 ($p < 0,001$) нед., уменьшении боли ($p = 0,01$) через 12 нед. Отмечалось 34 несерьезных нежелательных явления в группе комбинированной терапии (кожные реакции и обострения боли, связанные с физической нагрузкой). Позже этот же авторский коллектив в РКИ RADIANT показал отсутствие эффекта от приема пищевых растительных добавок на симптомы ОА кистей [35–37].

У здоровых добровольцев исследовали концентрацию НПВП в плазме крови после применения их топических форм по сравнению с внутримышечным введением: выявлена относительная (по сравнению с соответствующим внутримышечным введением) биодоступность на уровне $0,22 \pm 0,04\%$ для диклофенака и $1,15 \pm 0,06\%$ для флуфенамовой кислоты, что свидетельствует о значительном снижении риска системных нежелательных явлений при транскутанном применении данных препаратов [38].

Наблюдение за 947 пациентами, получавшими гель с 1% диклофенака натрия от 12 нед. до 12 мес., продемонстрировало сравнимое количество побочных эффектов у больных в возрасте < 65 лет (68,2%) и ≥ 65 лет (67,2%). Процент пациентов, у которых возникли какие-либо побочные эффекты, был одинаковым у пациентов с гипертензией и без нее (65,5% против 69,7% соответственно), СД2 (64,0% против 68,2%), цереброваскулярными или ССЗ (61,9% против 68,5%). Среди

15 пациентов со всеми тремя сопутствующими заболеваниями процент пациентов с любым НЯ (53,3%) был меньше, чем у пациентов, у которых не было всех трех сопутствующих заболеваний (68,0%). Авторы предполагают, что длительное лечение гелем с диклофенаком натрия безопасно для подгрупп пациентов с повышенным риском НЯ, связанных с НПВП, таких как пожилые люди и люди с сопутствующими заболеваниями – АГ, СД2, цереброваскулярными или ССЗ [39, 40].

ОСОБЕННОСТИ ТОПИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ДИКЛОФЕНАКА ДИЭТИЛАМИН

Диклофенак, относящийся к производным фенилуксусной кислоты, впервые синтезирован в 1973 г. В настоящее время это один из наиболее широко прописываемых во всем мире НПВП. Используются натриевая, калиевая и эполаминовая (этилендиаминовая) соли диклофенака. Натриевая соль универсальна для любого введения, включая внутривенное, калиевая применяется исключительно перорально, а эполаминовая (этилендиаминовая) используется в трансдермальных формах диклофенака [41]. Более высокая концентрация активного ингредиента в препарате для местного применения не обязательно приводит к большей абсорбции по сравнению с продуктом с более низкой концентрацией активного ингредиента, но с отличными физико-химическими характеристиками. Эти наблюдения подчеркивают важность рассмотрения параметров, выходящих за рамки концентрации лекарства, таких как состав основы, который может влиять на растворимость лекарства и проникновение местных НПВП. В сравнительном исследовании проникающих свойств 1,16% диклофенака диэтиламина (Вольтарен Эмульгель) и 5% геля диклофенака натрия установлено, что при использовании эмульгеля (в 2,4 раза менее вязкий, чем гель) абсолютная концентрация диклофенака в тканях через 24 ч была в 1,5 раза выше. Пересчет процентов проникновения диклофенака от количества нанесенного на кожу препарата продемонстрировал 7-кратное преимущество 1,16% эмульгеля диклофенака диэтиламина (0,54%) над 5% гелем диклофенака натрия (0,077%) [42].

Несмотря широкий ассортимент средств с диклофенаком, большинство препаратов для местного применения имеют составы на основе его натриевой соли, в то время как формула Вольтарен Эмульгель содержит

диклофенака диэтиламин в концентрациях 1 и 2% [43]. Высокая клиническая эффективность топических препаратов Вольтарен ассоциирована также с особенностями формы Эмульгель, которая представляет собою систему доставки активного вещества для более глубокого проникновения через кожу [44, 45]. Наличие гидрофобной фазы (парафина) и эмульгаторов меняет структуру средства с обычного на эмульсионный гель, тем самым предотвращая такие явления, как ощущение сухости и стянутость кожи после их высыхания, а в случае неоднократных аппликаций на один и тот же участок кожи – развитие зуда и раздражения. Вольтарен Эмульгель 2% содержит дополнительно усилитель проникновения молекул диклофенака – олеиловый спирт, который позволяет активному компоненту проникать глубже в ткани суставов [43]. Исследование 2,32% диэтиламиновой соли диклофенака у больных гонартрозом перед эндопротезированием продемонстрировало накопление препарата в синовиальной жидкости и синовиоцитах, сохраняющееся более 12 ч после аппликации на кожу, при этом концентрация в синовиальной жидкости была в 1,5 раза выше, чем в тканях сустава. Это позволяет применять Вольтарен Эмульгель 2% в удобном режиме 1 раз в 12 ч – всего 2 раза в день. Системных НЯ, связанных с топическим применением диклофенака диэтиламина, зарегистрировано не было [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Топические НПВП при лечении ОА широко доступны в использовании, обладают оптимальным профилем эффективности и безопасности, в т. ч. для пациентов с высокой степенью коморбидности.

2. Лекарственные препараты для местного применения, содержащие в качестве основного действующего вещества диклофенак, популярны как среди пациентов, так и среди врачей, а их использование имеет обширную доказательную базу.

3. Диклофенака диэтиламин в форме эмульгеля, имеющего гидрофобную и гидрофильную фазы, обладает улучшенной проникающей способностью, что улучшает потребительские качества и повышает compliance при проведении локальной противовоспалительной терапии ОА.



Поступила / Received 02.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2021
Принята в печать / Accepted 17.03.2021

Список литературы

1. Березняков И.Г., Корж И.В. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности. *Международный медицинский журнал*. 2012;(4):78–81. Режим доступа: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/53463/14-Berezniakov.pdf?sequence=1>.
2. Velasquez M.T., Katz J.D. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8(4):295–305. doi: 10.1089/met.2009.0110.
3. Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит - патоморфоз названия и прогресс знаний о болезни. *ПМЖ*. 2011;(25):1525. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteoartroz_i_osteoartrit_patomorfoz_nazvaniya_i_progress_znaniya_o_bolezni/.
4. Дыдыкина И.С., Арутюнова Е.В., Коваленко П.С., Зоткин Е.Г. Клиническое значение и перспективы применения инъекционных форм биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля в терапии остеоартрита. *Современная ревматология*. 2020;16(4): 132–137. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-132-137.
5. Наумов В.А., Алексеева Л.И. *Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: клинические рекомендации*. М.; 2016. 37 с. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/REK-osteo2016.pdf>.

6. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):120–124. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124.
7. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Стребкова Е.А. и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):157–163. doi: 10.14412/1995-4484-2018-157-163.
8. Courtney A., Gualillo O., Berenbaum F., Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1955–1965. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.016.
9. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А., Поликарпов А.В. *Общая заболеваемость взрослого населения России в 2019 году*. Ч. IV. М.; 2020. 140 с. Режим доступа: <http://miaseao.ru/medicinskaya-statistika/>.
10. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А., Поликарпов А.В. *Заболеваемость взрослого населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни*. М.; 2020. Ч. III, 140 с. Режим доступа: <http://miaseao.ru/medicinskaya-statistika/>.
11. Лила А.М., Карпов О.И. Остеоартроз: социально-экономическое значение и фармакоэкономические аспекты патогенетической терапии. *РМЖ*. 2003;(28):1558. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteoartroz_sotsialno-ekonomicheskoe_znachenie_i_farmaekonomicheskie_aspekty_patogeneticheskoy_terapii/.
12. Петрунько И.Л., Меньшикова Л.В., Голубева П.С., Цыренжапова Т.М. Остеоартроз: финансовые затраты на одного больного. *Сибирский медицинский журнал*. 2010;97(6):163–165. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteartroz-finansovye-zatraty-na-odnogo-bolnogo/viewer>.
13. Алексеева Л.И., Наумов А.В. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации). *Доктор.Ру*. 2017;(5):51–69. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29229025>.
14. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9–21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
15. Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности. *Consilium Medicum*. 2009;(2):5–8. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=202250>.
16. Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Долгов Н.В. Стартовая терапия боли при гонартрозе у больных сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2020;(7):72–79. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-72-79.
17. Ton J., Perry D., Thomas B., Allan G.M., Lindblad A.J., McCormack J. et al. PEER umbrella systematic review of systematic reviews: Management of osteoarthritis in primary care. *Can Fam Physician*. 2020;66(3):e89–e98. Available at: <https://www.cfp.ca/content/66/3/e89>.
18. Власова Т.В., Шкарин В.В., Соловьева Е.В., Романова С.В., Макарова Т.Ю. Кардиоваскулярные и гастроинтестинальные связи: прогностическая значимость для коморбидного больного. *Медицинский совет*. 2017;(7):98–101. doi: 10.21518/2079-701X-2017-7-98-101.
19. Zeng C., Wei J., Persson M.S.M., Sarmanova A. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018;52(10):642–650. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043.
20. Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А., Блинов Д.В., Бугорский Е.В., Кадырова Л.Р. и др. Трудный выбор НПВП для терапии боли у мультиморбидных пациентов. *РМЖ*. 2020;(8):16–22. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Trudnyy_vybor_NPVP_dlya_terapii_boli_u_mulytimorbidnyh_pacientov/#ixzz6qmq1L8kOh.
21. Гайдукова И.З., Мазуров В.И. Топические нестероидные противовоспалительные препараты в лечении остеоартрита. *Терапия*. 2020;(8):186–190. doi: therapy.2020.8.186-190.
22. Чичасова Н.В., Имаметдинова Г.Р., Лила А.М. Безопасная терапия остеоартрита: место топических нестероидных противовоспалительных препаратов. *Медицинский совет*. 2020;(8):128–164. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-128-134.
23. Healey E.L., Afolabi E.K., Lewis M., Edwards J.J., Jordan K.P., Finney A. et al. Uptake of the NICE osteoarthritis guidelines in primary care: a survey of older adults with joint pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):295. doi: 10.1186/s12891-018-2196-2.
24. Rafanan B.S. Jr., Valdecañas B.F., Lim B.P., Malairungsakul A., Tassanavipas W., Shiyi C. et al. Consensus recommendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific. *Pain Manag*. 2018;8(2):115–128. doi: 10.2217/pmt-2017-0047.
25. Kroon F.P.B., Carmona L., Schoones J.W., Kloppenburg M. Efficacy and safety of non-pharmacological, pharmacological and surgical treatment for hand osteoarthritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *RMD Open*. 2018;4(2):e000734. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000734.
26. Persson M.S.M., Stocks J., Varadi G., Hashempour M.H., van Middelkoop M., Bierma-Zeinstra S. et al. Predicting response to topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2207–2216. doi: 10.1093/rheumatology/keaa113.
27. 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(4):CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
28. Derry S., Wiffen P.J., Kalso E.A., Bell R.F., Aldington D., Phillips T. et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD008609. doi: 10.1002/14651858.CD008609.pub2.
29. Barnett A.G., van der Pols J.C., Dobson A.J. Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *Int J Epidemiol*. 2005;34(1):215–220. doi: 10.1093/ije/dyh299.
30. Glymour M.M., Weuve J., Berkman L.F., Kawachi I., Robins J.M. When is baseline adjustment useful in analyses of change? An example with education and cognitive change. *Am J Epidemiol*. 2005;162(3):267–278. doi: 10.1093/aje/kwi187.
31. Schedlowski M., Enck P., Rief W., Bingel U. Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacol Rev*. 2015;67(3):697–730. doi: 10.1124/pr.114.009423.
32. Bariguan Revel F., Fayet M., Hagen M. Topical Diclofenac, an Efficacious Treatment for Osteoarthritis: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020;7(2):217–236. doi: 10.1007/s40744-020-00196-6.
33. Zeng C., Wei J., Persson M.S.M., Sarmanova A., Doherty M., Xie D., Wang Y. et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018;52(10):642–650. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043.
34. Кумячова Н.А., Вышемирская Е.В. Анализ результатов анкетирования посетителей аптек с целью получения информации об удовлетворенности ассортиментом нестероидных противовоспалительных средств для наружного применения. В: *Актуальные вопросы и перспективы развития науки и образования. Минск, Беларусь, 27 ноября 2020 года*. Нефтекамск: Мир науки; 2020. С. 153–156. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44320898>.
35. Deveza L.A., Robbins S.R., Duong V., Bennell K.L., Vicenzino B., Hodges P.W. et al. Efficacy of a Combination of Conservative Therapies vs an Education Comparator on Clinical Outcomes in Thumb Base Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(4):429–438. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.7101.
36. Liu X., Robbins S., Eyles J., Fedorova T., Virk S., Deveza L.A. et al. Efficacy and safety of a supplement combination for hand osteoarthritis pain: protocol for an internet-based randomised placebo-controlled trial (The RADIANT study). *BMJ Open*. 2020;10(2):e035672. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035672.
37. Liu X., Robbins S., Eyles J., Fedorova T., Virk S., Deveza L.A. et al. Efficacy and safety of a supplement combination on hand pain among people with symptomatic hand osteoarthritis: an internet-based, randomised clinical trial the RADIANT study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;(February 18). (In press) doi: 10.1016/j.joca.2021.01.011.
38. Drago S., Imboden R., Schlatter P., Buylaert M., Krähenbühl S., Drewe J. Pharmacokinetics of Transdermal Etofenamate and Diclofenac in Healthy Volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;121(5):423–429. doi: 0.1111/bcpt.12818.
39. 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/CI.A.S35416.
40. Имаметдинова Г.Р., Иголкина Е.В. Топические формы диклофенака в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата. *Медицинский совет*. 2018;(12):98–104. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-98-104.
41. Alfaro R.A., Davis D.D. Diclofenac. 2020. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491802/>.
42. Pradal J., Vallet C.M., Frappin G., Bariguan F., Lombardi M.S. Importance of the formulation in the skin delivery of topical diclofenac: not all topical diclofenac formulations are the same. *J Pain Res*. 2019;12:1149–1154. doi: 10.2147/JPR.S191300.
43. Смирнова Е.С., Шерстюк Р.А., Молдавер Б.Л. Анализ составов лекарственных препаратов с диклофенаком натрия для местного применения. *Ремедиум*. 2011;(10):43–47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17030495>.
44. Ajazuddin, Alexander A., Khichariya A., Gupta S., Patel R.J., Giri T.K., Tripathi D.K. Recent expansions in an emergent novel drug delivery technology: Emulgel. *J Control Release*. 2013;171(2):122–132. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.06.030.
45. Massey T., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub2.
46. Seefried L., Blyth M., Maheshwari R., McDonnell S.M., Frappin G., Hagen M. et al. Penetration of topical diclofenac into synovial tissue and fluid of osteoarthritic knees: a multicenter, randomized, placebo-controlled, pharmacokinetic study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1–13. doi: 10.1177/1759720X20943088.

References

- Berezniakov I.G., Korzh I.V. Osteoarthritis, arterial hypertension, and obesity: comorbidity problem. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal = International Medical Journal*. 2012;(4):78–81. (In Russ.) Available at: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/53463/14-Berezniakov.pdf?sequence=1>.
- Velasquez M.T., Katz J.D. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8(4):295–305. doi: 10.1089/met.2009.0110.
- Khitrov N.A. Osteoarthritis and osteoarthritis-pathomorphosis of the name and progress of knowledge about the disease. *RMZh = RMJ*. 2011;(25):1525. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteoartroz_i_osteoartrit_patomorfoz_nazvaniya_i_progress_znaniya_o_bolezni/.
- Dydykina I.S., Arutyunova E.V., Kovalenko P.S., Zotkin E.G. The clinical significance of and prospects for the use of biopolymerbased micro-heterogeneous collagen-containing injectable hydrogel in the therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;16(4):132–137. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-132-137.
- Naumov V.A., Alekseeva L.I. *Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in General medical practice: clinical recommendations*. Moscow; 2016. 37 p. (In Russ.) Available at: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/REK-osteo2016.pdf>.
- Balabanova R.M., Erdes S.F. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120–124. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124.
- Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Sharapova E.P., Anikin S.G., Strebkova E.A. et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):157–163. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-157-163.
- Courties A., Gualillo O., Berenbaum F., Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1955–1965. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.016.
- Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A., Polikarpov A.V. *Total morbidity of the adult population of Russia in 2019*. Moscow; 2020. Part IV, 140 p. (In Russ.) Available at: <http://miaceao.ru/medicinskaya-statistika/>.
- Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A., Polikarpov A.V. *Morbidity of the adult population of Russia in 2019 with a diagnosis established for the first time in life*. Moscow; 2020. Part III, 140 p. (In Russ.) Available at: <http://miaceao.ru/medicinskaya-statistika/>.
- Lila A.M., Karpov O.I. Osteoarthritis: social and economic significance and pharmacoeconomic aspects of pathogenetic therapy. *RMZh = RMJ*. 2003;(28):1558. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteoartroz_sotsialno-ekonomicheskoe_znachenie_i_farmakonicheskije_aspekty_patogeneticheskoy_terapii/.
- Petrunko I.L., Menshikova L.V., Golubeva P.S., Tsyrenzhapova T.M. Osteoarthritis: financial expenses for one patient. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2010;97(6):163–165. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteoartroz-finansovye-zatraty-na-odnogo-bolnogo/viewer>.
- Alekseyeva L.I., Naumov A.V. Management of comorbid osteoarthritis: clinical recommendations for general practitioners. *Doctor.Ru*. 2017;(5):51–69. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29229025>.
- Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9–21. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
- Nasonova V.A. Osteoarthritis – the problem of polymorbidity. *Consilium Medicum*. 2009;(2):5–8. (In Russ.) Available at: <http://ffesmu.ru/elib/Article.aspx?id=202250>.
- Krasivina I.G., Dolgova L.N., Dolgov N.V. Start therapy of pain at gonarthrosis in patients with diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):72–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-72-79.
- Ton J., Perry D., Thomas B., Allan G.M., Lindblad A.J., McCormack J. et al. PEER umbrella systematic review of systematic reviews: Management of osteoarthritis in primary care. *Can Fam Physician*. 2020;66(3):e89–e98. Available at: <https://www.cfp.ca/content/66/3/e89>.
- Vlasova T.V., Shkarin V.V., Solovieva E.V., Romanova S.V., Makarova T.Y. Cardiovascular and gastrointestinal communication: predictive value for comorbid patient. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(7):98–101. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-7-98-101.
- Zeng C., Wei J., Persson M.S.M., Sarmanova A. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018;52(10):642–650. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043.
- Akarachkova E.S., Artemenko A.R., Belyaev A.M., Blinov D.V., Bugorkii E.V., Kadyrova L.R. et al. Difficult choice of therapy with NSAIDs to relieve pain in multimorbid patients. *RMZh = RMJ*. 2020;(8):16–22. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Trudnyy_vybor_NPVP_dlya_terapii_boli_u_mulytimorbidnyh_pacientov/#ixzz6qm1L8kOh.
- Gaydukova I.Z., Mazurov V.I. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of osteoarthritis. *Terapiya = Therapy*. 2020;(8):186–190. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2020.8.186-190.
- Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Lila A.M. Safe therapy of osteoarthritis: place of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):128–164. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-128-134.
- Healey E.L., Afolabi E.K., Lewis M., Edwards J.J., Jordan K.P., Finney A. et al. Uptake of the NICE osteoarthritis guidelines in primary care: a survey of older adults with joint pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):295. doi: 10.1186/s12891-018-2196-2.
- Rafanan B.S. Jr., Valdecañas B.F., Lim B.P., Malairungsakul A., Tassanawipas W., Shiyi C. et al. Consensus recommendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific. *Pain Manag*. 2018;8(2):115–128. doi: 10.2217/pmt-2017-0047.
- Kroon F.P.B., Carmona L., Schoones J.W., Kloppenburg M. Efficacy and safety of non-pharmacological, pharmacological and surgical treatment for hand osteoarthritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *RMD Open*. 2018;4(2):e000734. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000734.
- Persson M.S.M., Stocks J., Varadi G., Hashempur M.H., van Middelkoop M., Bierma-Zeinstra S. et al. Predicting response to topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2207–2216. doi: 10.1093/rheumatology/keaa115.
- 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(4):CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
- Derry S., Wiffen P.J., Kalso E.A., Bell R.F., Aldington D., Phillips T. et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD008609. doi: 10.1002/14651858.CD008609.pub2.
- Barnett A.G., van der Pols J.C., Dobson A.J. Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *Int J Epidemiol*. 2005;34(1):215–220. doi: 10.1093/ije/dyh299.
- Glymour M.M., Weuve J., Berkman L.F., Kawachi I., Robins J.M. When is baseline adjustment useful in analyses of change? An example with education and cognitive change. *Am J Epidemiol*. 2005;162(3):267–278. doi: 10.1093/aje/kwi187.
- Schedlowski M., Enck P., Rief W., Bingel U. Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacol Rev*. 2015;67(3):697–730. doi: 10.1124/pr.114.009423.
- Bariguan Revel F., Fayet M., Hagen M. Topical Diclofenac, an Efficacious Treatment for Osteoarthritis: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020;7(2):217–236. doi: 10.1007/s40744-020-00196-6.
- Zeng C., Wei J., Persson M.S.M., Sarmanova A., Doherty M., Xie D., Wang Y. et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018;52(10):642–650. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043.
- Kumyachyova N.A., Vyshemirskaya E.V. Analysis of data of a questionnaire survey of pharmacy visitors to obtain information on satisfaction with the range of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: *Topical issues and prospects for the development of science and education*. Minsk, Belarus, November 27, 2020. Neftekamsk: Mir nauki; 2020, pp. 153–156. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44320898>.
- Deveza L.A., Robbins S.R., Duong V., Bennell K.L., Vicenzino B., Hodges P.W. et al. Efficacy of a Combination of Conservative Therapies vs an Education Comparator on Clinical Outcomes in Thumb Base Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(4):429–438. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.7101.
- Liu X., Robbins S., Eyles J., Fedorova T., Virk S., Deveza L.A. et al. Efficacy and safety of a supplement combination for hand osteoarthritis pain: protocol for an internet-based randomised placebo-controlled trial (The RADIANT study). *BMJ Open*. 2020;10(2):e035672. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035672.

37. Liu X., Robbins S., Eyles J., Fedorova T., Virk S., Deveza L.A. et al. Efficacy and safety of a supplement combination on hand pain among people with symptomatic hand osteoarthritis an internet-based, randomised clinical trial the RADIANT study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;(February 18). (In press) doi: 10.1016/j.joca.2021.01.011.
38. Drago S., Imboden R., Schlatter P., Buylaert M., Krähenbühl S., Drewe J. Pharmacokinetics of Transdermal Etofenamate and Diclofenac in Healthy Volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;121(5):423–429. doi: 0.1111/bcpt.12818.
39. 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.
40. Imametdinova G.R., Igolkina E.V. Topical diclofenac for the treatment of the musculoskeletal diseases. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2018;(12):98–104. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-98-104.
41. Alfaro R.A., Davis D.D. Diclofenac. 2020. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491802/>.
42. Pradal J., Vallet C.M., Frappin G., Bariguan F., Lombardi M.S. Importance of the formulation in the skin delivery of topical diclofenac: not all topical diclofenac formulations are the same. *J Pain Res*. 2019;12:1149–1154. doi: 10.2147/JPR.S191300.
43. Smirnova E.S., Sherstyuk R.A., Moldaver B.L. Analysis of composition of drugs for external use containing diclofenac sodium. *Remedium*. 2011;(10):43–47. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17030495>.
44. Ajazuddin, Alexander A., Khichariya A., Gupta S., Patel R.J., Giri T.K., Tripathi D.K. Recent expansions in an emergent novel drug delivery technology: Emulgel. *J Control Release*. 2013;171(2):122–132. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.06.030.
45. Massey T., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub2.
46. Seefried L., Blyth M., Maheshwari R., McDonnell S.M., Frappin G., Hagen M. et al. Penetration of topical diclofenac into synovial tissue and fluid of osteoarthritic knees: a multicenter, randomized, placebo-controlled, pharmacokinetic study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1–13. doi: 10.1177/1759720X20943088.

Информация об авторах:

Красивина Ирина Геннадьевна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с профпатологией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ikrasivina@yandex.ru

Долгова Лидия Николаевна, д.м.н., заместитель главного врача, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21; ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; L.Dolgova@dkb.yar.ru

Долгов Николай Владимирович, терапевт, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21; dolgov64942@yandex.ru

Information about the authors:

Irina G. Krasivina, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Hospital Therapy with Occupational Pathology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; ikrasivina@yandex.ru

Lidiya N. Dolgova, Dr. Sci. (Med.), Teaching Assistant of Chair for Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnosis and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Deputy Chief Physician, Clinical Hospital RZD-Medicine of the city of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia; L.Dolgova@dkb.yar.ru

Nikolay V. Dolgov, Therapist, Clinical Hospital RZD-Medicine of the city of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia; dolgov64942@yandex.ru