

УДК 616.72-018.3-007.17/.18-007.248-085.276

ЧЕРНЫШ В.Ю.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Кафедра травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных ситуаций

ВОЗМОЖНОСТИ ДИКЛОФЕНАКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ С ПОЗИЦИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко известны как эффективное средство терапии острых и хронических форм болезней суставов (остеоартроз, спондилоартроз и др.). В большинстве исследований они расцениваются как препараты первого ряда симптоматического лечения остеоартроза [1]. В течение последних десятилетий разработан целый ряд препаратов, относящихся к данному классу, что делает актуальным вопрос об их систематизации, сравнительном анализе эффективности, определении показаний к выбору в конкретных клинических ситуациях.

Как известно, основной механизм действия НПВП связан с их способностью ингибировать циклооксигеназу (ЦОГ) [9, 10]. При этом выделяют так называемые селективные ингибиторы ЦОГ-2 и препараты, влияющие как на ЦОГ-2, так и на ЦОГ-1. Разработка селективных ингибиторов ЦОГ-2 связана с надеждой уменьшить частоту осложнений и побочных эффектов, которые ряд исследователей связывают с ингибированием ЦОГ-2 [1]. Следует признать, что задача сокращения частоты осложнений сохраняет свою актуальность. Так, при применении даже самых современных препаратов в ряде случаев продолжают наблюдаться осложнения со стороны как желудочно-кишечного тракта, так и сердечно-сосудистой системы [3, 5, 11]. Это требует учета противопоказаний, особого внимания к пациентам с сопутствующей патологией, создания новых препаратов со сниженной вероятностью возникновения побочных эффектов.

С учетом этого в более широком смысле проблема выбора НПВП связана с достижением оптимального сочетания «польза/риск» [2]. Иными словами, разработка новых, нередко высокоселективных препаратов, наряду с уменьшением вероятности побочных эффектов, не должна приводить к снижению клинической эффективности применения НПВП. В этом смысле представляет интерес, в какой мере традиционные, хорошо зарекомендовавшие себя препараты группы НПВП, не обладающие селективными свойствами, сохраняют в наше время, по данным публикаций, свое значение в клинической практике. К таким препаратам относится,

в частности, диклофенак, который используется более 30 лет благодаря своей эффективности, многообразию лекарственных форм и вариативности дозировок.

Принимая во внимание значительный опыт применения, вполне удовлетворительное соотношение «польза/риск», диклофенак в настоящее время признают своего рода золотым стандартом при проведении сравнительного анализа эффективности и переносимости различных НПВП, в том числе селективных [2].

В ходе этих исследований установлено, что, не будучи селективным, диклофенак, тем не менее, в дозе 50 мг 3 раза в сутки блокирует продукцию провоспалительного ПГЕ₂ на 93,9 %, что является достаточно высоким показателем даже для селективных НПВП [6].

В пользу эффективности диклофенака как противовоспалительного препарата при остеоартрозе свидетельствует также то, что при сравнении результатов его применения с коксибами степень снижения болевого синдрома была вполне сопоставима [5, 11]. Высокая эффективность диклофенака при лечении пациентов с остеоартрозом в определенной степени может быть объяснена тем, что его концентрация в синовиальной жидкости значительно превышает концентрацию в плазме уже через 12 часов после приема. Причем этот эффект значительно усиливается через неделю терапии [4]. Относительно небольшой период полувыведения препарата из плазмы крови способствует сокращению частоты осложнений, а высокая концентрация в синовиальной жидкости обеспечивает надежный и продолжительный противовоспалительный и обезболивающий эффект. При этом исследования *in vitro* показали [8], что в терапевтических дозах диклофенак не только не подавляет, но и стимулирует хондроциты суставного хряща, что очень важно в плане влияния на темпы прогрессирования артрозного процесса.

Приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности диклофенака. Однако, как было сказано выше, другой стороной проблемы является безопасность, то есть снижение вероятности побочных эффектов и осложнений. В этом плане следует помнить о важном факте, который состоит в том, что если инги-

біруюче вплив на ЦОГ-1 дійсно сприяє підвищенню частоти гастроінтестинальних ускладнень, то при високоселективному інгібуванні ЦОГ-2 відзначається зростання частоти ускладнень з боку серцево-судинної системи. Так, в літературі приводяться дані про те, що якщо при застосуванні традиційних НПВП, до яких відносяться, зокрема, диклофенак, ризик гастроінтестинальних ускладнень становить 7–10 : 10 000, то ризик розвитку серцево-судинної патології, зокрема, інфаркту міокарда, при застосуванні високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 становить 13–15 : 10 000, що також повинно враховуватися при аналізі протипоказань, і при виборі препарату в конкретному клінічному випадку [12].

Будучи неселективним, але достатньо сбалансованим в відношенні інгібування ЦОГ-1 і ЦОГ-2, диклофенак, безумовно, не позбавлений названих ускладнень. Однак за ступенем ймовірності їх розвитку він повністю сопоставим з сучасними НПВП, зокрема, з активно використовуваним в даний час мелоксикамом, а також при застосуванні в комбінації з аспірином [3].

Суттєве значення має також різноманітність лікарських форм диклофенаку і варіабельність допустимих дозувань, що розширює терапевтичні можливості, дозволяє врахувати наявність супутньої патології, так і взаємодію з іншими лікарськими препаратами. Розумний вибір лікарської форми, дозування і кратності застосування сприяє зменшенню частоти спостережуваних ускладнень.

Особливий інтерес в плані запобігання гастроінтестинальних ускладнень представляє ретардна форма препарату, створеного на основі диклофенаку, диклоберл ретард. Її характерною особливістю є відсутність так званого двохфазного ефекту, коли засвоєння препарату йде рівномірно, без виникнення піка концентрації в плазмі в перші 1–2 години після прийому, що дозволяє знизити, з однієї сторони, ймовірність ефекту кумуляції, а з іншої — частоту виникнення гастроінтестинальних ускладнень [7].

Таким чином, опубліковані дані різних досліджень свідчать про те, що диклофенак є сбалансованим інгібітором ЦОГ, при цьому високоефективним в відношенні інгібування ЦОГ-2. Препарат сопоставим за переносимістю з сучасними селективними НПВП, не впливає при цьому в терапевтичних дозах на метаболізм хряща. Різноманітність лікарських форм і можливих дозувань дає можливість вибору способу застосування диклофенаку, сприяючи підвищенню ефективності проведеної терапії.

Все це говорить про те, що такий препарат, як диклофенак, давно і повністю успішно використовується в практиці при лікуванні цілого ряду гострих і хронічних форм захворювань суглобів, залишаючись ефективним і в сучасних умовах. Можливості його застосування, судячи за кількістю публікацій, продовжують викликати

інтерес і активно вивчаються. Видімо, подальші дослідження з позицій доказової медицини, в тому числі в порівняльному аспекті з іншими НПВП, в перспективі будуть сприяти більш чіткому визначенню місця даного препарату в загальному спектрі терапевтичних можливостей.

Список літератури

1. Балабанова Р.М., Егорова О.Н. Мелоксикам — препарат вибору при лікуванні остеоартрозу // *Здоров'я України*. — 2011. — № 1 (4). — С. 22–23.
2. Насонова В.А. Вольтарен — ефективність і переносимість. Прошлое, настоящее и будущее // *Український медичний часопис*. — 2004. — № 1 (39). — С. 61–64.
3. Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M.T. et al. Пуск кровотечений из верхнего отдела пищеварительной системы при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2, традиционных НПВП, ацетилсалициловой кислоты и их комбинаций // *Здоров'я України*. — 2009, березень. — С. 1–8. — Режим доступу до журн.: <http://www.health-ua.com>.
4. Benson M.D., Aldo-Benson M., Brandt K.D. Synovial fluid concentrations of diclofenac in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis // *Semin. Arthritis. Rheum.* — 1985. — 15 (Suppl 1). — 65–7.
5. McKenna F., Borenstein D., Wendt H. et al. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee // *Scand. J. Rheumatol.* — 2001. — V. 30 (1). — P. 11–18.
6. Schwartz J.I., Van Hecken A., De Lepeleire I. et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib (MK-0966), meloxicam, diclofenac, ibuprofen and naproxen on COX-2 VS COX-1 in healthy female volunteers. Poster EULAR 1999 // *Ann. Rheum. Dis.* — 1998. — V. 57. — P. 206.
7. Janicki S.T., Fiebig A. // *Farmacja Stosowana — WL PZWL*. — 2000. — № 3. — С. 194–196.
8. Knokher V.A., Jasani M.K., Dandona P. In vitro effect of diclofenac versus other NSAIDs on human chondrocytes // *Clin. Sci.* — 1993. — V. 84 (3). — 13 p.
9. Biaco F., Guitian R., Moreno I. et al. NSAIDs effect on COX-1 and COX-2 activity in human articular chondrocytes // *Arthr. Rheum.* — 1997. — V. 40. — P. 88.
10. Reginster J.Y., Pelletier J.P., Martel-Pellecher J., Henrotin Y. Osteoarthritis. Clinical and experimental aspects. — 1999. — P. 370–387.
11. Cannon G.W., Caldwell J.R., Holt P. et al. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rofecoxib Phase III Protocol 035 Study Group // *Arthritis Rheum.* — 2000. — V. 43 (5). — P. 978–987.
12. Solomon D.H., Glynn R.J., Rothman K.J. et al. Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs and coxibs in specific patient groups // *Arthritis Rheum. (Arthritis Care Res)*. — 2008. — 59. — 1097–104.

Получено 12.04.11 □