

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ЛОКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОАРТРОЗА

Н.Г. Кашеварова, Л.И. Алексеева
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Остеоартроз (ОА) — заболевание, развивающееся в результате взаимодействия различных механических и биологических факторов, нарушающих существующее в норме равновесие между процессами деградации и синтеза всех компонентов матрикса, прежде всего в суставном хряще. Однако в процесс вовлекаются и все другие ткани сустава: субхондральная кость, синовиальная мембрана, капсула, связки и периапартулярные мышцы, определяя эту патологию как органное поражение. При прогрессировании болезни происходит истончение хряща, развиваются склероз субхондральной кости, хронический синовит и утолщение суставной капсулы, изменения периапартулярных тканей, а на более поздних стадиях наблюдается разрушение суставных поверхностей [1].

Основными клиническими признаками ОА являются болевой синдром и нарушение функциональной способности суставов, требующие приема симптоматических лекарственных средств быстрого действия, к которым относятся анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП — наиболее широко применяемые в клинической практике лекарственные средства. Однако их использование часто ограничивается из-за развития различных нежелательных явлений, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Установленные факторы риска НПВП — индуцированных поражений ЖКТ: женский пол, возраст старше 65 лет, язвенная болезнь в анамнезе, высокая доза НПВП или одновременный прием глюкокортикоидов, антикоагулянтов или нескольких НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты) [2], встречаются достаточно часто. Это неудивительно, поскольку эпидемиологические исследования свидетельствуют о большей частоте ОА среди лиц женского пола, о существенном увеличении его распространенности с возрастом, особенно после 60 лет, не говоря уже о значительном числе сопутствующих заболеваний и необходимости одновременного приема других лекарственных средств. В связи с этим применение локальной противовоспалительной терапии представляется весьма перспективным.

Местные средства в виде мазей, кремов, гелей на основе НПВП используются либо при невозможности их перорального приема, либо при изолированном суставном поражении, что позволяет избежать системных побочных реакций, особенно у пожилых больных [3].

Локальная терапия, включенная наряду с другими средствами в рекомендации по лечению ОА крупных суставов, подразделяется на аппликационные, внутрисуставные и физиотерапевтические методы. В данном обзоре основное внимание будет уделено аппликационной терапии, представляющей собой широко распространенный способ лечения мышечных и суставных болей, характеризующийся простотой и безболезненностью процедур, при которых не повреждаются кожные покровы [4, 5].

Существует 3 вида применяемых наружно лекарственных форм: твердые в виде присыпок, мягкие — самая большая группа средств, включающая в себя мази, гели, линименты, эмульсии, кремы, пасты, пластыри (табл. 1); и жидкие — растворы, рапы.

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ МЯГКИХ НАРУЖНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Классификация мазей	
По назначению	Медицинские и косметические
По области применения	Накожные и чрескожные
По консистенции	Мази, мазевые карандаши, пасты, гели, линименты
По составу	Простые и сложные
По типу дисперсной системы	Гомогенные и гетерогенные

Мазевые основы могут быть липофильными (мази, линименты, пасты), гидрофильными (гели) и липофильно-гидрофильными (эмульсии).

Действующие компоненты, входящие в состав гелей и мазей, условно можно разделить на две группы: местно-раздражающие и противовоспалительные [6] (табл.2).

Местно-раздражающие средства оказывают эффект практически сразу при нанесении на кожу. Вызывая раздражение кожных рецепторов, препараты приводят к образованию и выбросу в кровь большого количества биологически активных веществ, регулирующих болевую чувствительность.

Таблица 2
ДЕЙСТВУЮЩИЕ КОМПОНЕНТЫ, ВХОДЯЩИЕ В
СОСТАВ ГЕЛЕЙ И МАЗЕЙ

Местно-раздражающие:	Противовоспалительные:
ментол салицилаты скипидар эфирь никотиновой кислоты камфора пчелиный яд экстракт перца (капсаицин) и др	мази, кремы и гели, содержащие НПВП

Так, например, ментол при нанесении на кожу (рекомендуемая концентрация 0,1-1,0%) стимулирует холодовые рецепторы, что приводит к уменьшению боли. Первоначальное чувство холода вскоре сменяется ощущением тепла, при этом снижается чувствительность кожных рецепторов и оказывается противозудное действие. Необходимо помнить, что при повышенной чувствительности к ментолу могут возникать сыпь, покраснение кожи, контактный дерматит, редко — нарушения дыхания. Скипидар оказывает сильное раздражающее действие (рекомендуемые концентрации 6-50%) и в больших концентрациях может вызвать ожоги, желудочно-кишечные расстройства и нарушения дыхания у больных бронхиальной астмой. Камфора подавляет чувствительность кожных рецепторов и применяется в качестве местного анальгезирующего, анестезирующего и противозудного средства. В концентрациях более 3%, особенно в сочетании с другими раздражающими средствами, стимулирует нервные окончания в коже и способствует уменьшению болевых ощущений. Экстракт перца (капсаицин) в концентрациях около 1,5% при нанесении на кожу вызывает ощущение тепла. Эвкалиптовое масло обладает невысокой раздражающей активностью и включается в состав многих местных средств благодаря приятному запаху. Эфирь никотиновой кислоты вызывают расширение кровеносных сосудов. Пчелиный яд оказывает сильное местное раздражающее действие, стимулируя периферические нервные окончания, и обладает прямым сосудорасширяющим эффектом. Метилсалицилат, применяемый в концентрациях 10-60%, улучшает процессы микроциркуляции, уменьшает отек и инфильтрацию воспаленных тканей. Однако следует соблюдать особую осторожность при его применении в случаях повышенной чувствительности больных к аспирину и при тяжелом течении бронхиальной астмы.

Таким образом, включение ингредиентов, обладающих местно-раздражающими свойствами, в состав мазей оказывает дополнительный положительный эффект благодаря быстрому действию, приятному запаху и ощущению тепла или холода, однако, как и другие лекарственные средства, они могут вызывать различные нежелательные явления. Кроме того, они не рекомендуются при ОА с выраженной местной активностью суставного процесса

(наличие синовита), поскольку обладают длительным согревающим эффектом, что может усилить признаки воспаления в пораженном суставе.

Противовоспалительные мази, кремы и гели, содержащие НПВП, используются для лечения заболеваний суставов и периартикулярных тканей. Существуют специальные требования для локальных НПВП: применяемый препарат должен быть эффективен при подлежащей лечению патологии; не должен вызывать местных токсических и аллергических реакций; должен достигать «органа-мишени»; концентрация препарата в сыворотке не должна достигать уровня, при котором возникают зависящие от дозы побочные эффекты; метаболизм и выведение препарата должны быть такими же, как при системном применении. При аппликационном применении НПВП предполагается создание терапевтической концентрации препарата в тканях в месте нанесения, при этом в общий кровоток поступает лишь незначительное количество вещества, что позволяет практически исключить системные побочные эффекты [7]. При использовании местного лечения НПВП необходимо учитывать состояние кожи на участке нанесения препарата. Наличие ран, ссадин, мокнущих дерматозов, экзем служит противопоказанием для применения этих средств. Относительным недостатком аппликационного метода является невысокая концентрация лекарственного средства, проникающего в ткани (в среднем до 5% используемого количества). Степень проникновения препарата зависит от его липофильности и степени увлажнения рогового слоя эпидермиса, а также от барьерной функции кожных покровов (перепад градиентов pH) [4].

В настоящее время имеется большое разнообразие противовоспалительных препаратов с различной концентрацией НПВП (табл.3).

Основными показаниями для применения этих форм являются артриты, теносиновиты, миозиты. Необходимо учитывать, что клинический эффект при использовании локальных НПВП определяется концентрацией действующего вещества, оптималь-

Таблица 3
ЛОКАЛЬНЫЕ ФОРМЫ НПВП

Действующее вещество	Препарат, концентрация (%)	Лекарственная форма
Пироксикам	Финалгель 0,5%	Гель
Диклофенак	Вольтарен	
	Эмульгель 1%	Гель
	Диклофенак 1%	Гель
	Дикловит 1%	Гель
	Диклоран плюс 1%	Гель
Кетопрофен	Ортофен 2%	Мазь
	Фастум 2,5%	Гель
	Флексен 2,5%	Гель
	Кетонал 5%	Крем
Ибупрофен	Долгит 5%	Крем
	Бруфен 10%	Гель
Нимесулид	Нимулид 1%	Гель

ной терапевтической дозой, обеспечивающей анальгетический и противовоспалительный эффекты. Так, количество наносимого препарата зависит от величины сустава: на область крупных суставов (т/бедренные, коленные, плечевые) наносится полоска мази или геля длиной от 5 до 10 см (3–4 г), на область средних суставов (голеностопные, лучезапястные, локтевые) — от 3 до 5 см (1,5–2 г) и на область мелких суставов кистей и стоп — 1–2 см (0,5–1 г). Важна также длительность применения препарата и соблюдение кратности аппликаций. Данные многих клинических исследований [8–11] показали, что минимальным является 4-х кратное нанесение локального средства в день, а при активном воспалении частота нанесения препарата может увеличиваться до 5–6 раз в день. Лучшее всасывание происходит через кожу, имеющую температуру чуть выше физиологической, поэтому для более быстрого поступления препарата, особенно у лиц пожилого возраста со сниженной проницаемостью кожи, рекомендуется в течение 3–5 мин согреть участок кожи над суставом перед нанесением мази.

В терапевтической практике наиболее широко представлены гели и мази на основе диклофенака. К настоящему времени накоплен обширный клинический материал по локальному применению вольтарена. С. Mucha [12] исследовал эффективность препарата у 6000 амбулаторных больных с болями в суставах, мягких тканях, радикулалгиях и др. Сильные боли в начале терапии отмечались у 2500 больных, к 3-му дню лечения интенсивные боли сохранялись у 500 чел., а на 8-й день лечения отличные и хорошие результаты были отмечены у 81% больных. Вольтарен-эмульгель (в 100 г содержащий 1,6 г активного диклофенака диэтиламина, что соответствует 1 г диклофенака натрия) оказался наиболее эффективным при посттравматических воспалениях (ушибы, растяжения), бурситах, тендовагинитах, периаартритах, дегенеративных заболеваниях суставов и позвоночника, разнообразной патологии мягких тканей [13]. В последние годы доказано, что Вольтарен-эмульгель достаточно быстро всасывается и обнаруживается в подлежащих тканях, синовиальной оболочке и синовиальной жидкости, например, при нанесении геля на кожу коленного сустава, при этом в плазме крови присутствуют только небольшие концентрации диклофенака [14]. В Институте ревматологии РАМН [15] в 2004г в открытом клиническом исследовании изучались эффективность и переносимость геля Диклоран Плюс (1 % Диклофенак) у 62 больных с различной суставной патологией [в основном, ревматоидный артрит (РА) и ОА] в возрасте от 18 до 77 лет. Полоску геля длиной 3–5 см наносили на область воспаленного сустава 3 раза в день в течение 10 дней. Анальгетическое действие геля развивалось в среднем через 22,9±9,9 мин после его нанесения и сохранялось в ряде случаев до 6 часов (в среднем 2,3±1,1 часа). Примене-

ние геля позволило снизить дозу пероральных НПВП у 8 и полностью отменить препарат у 1 больного. Подавляющее большинство больных (91,9%) отметили хорошую переносимость препарата. Нежелательные явления наблюдались только у 5 пациентов: у 1-го развилась местная аллергическая реакция в виде крапивницы, в связи с чем препарат был отменен, остальные указали на наличие резкого запаха в первые минуты нанесения геля, вызывающего першение в горле, что не потребовало отмены лечения. Другие ранее проведенные исследования этого препарата у больных с различной суставной патологией тоже свидетельствуют об эффективности геля, а именно его способности уменьшать болевой синдром и число болезненных и припухших суставов [16,17]. Одно из наиболее эффективных средств локальной терапии при воспалительных заболеваниях суставов — гель Дикловит фармацевтической компании ОАО «Нижфарм», содержащий в качестве активного компонента 1 г диклофенака натрия. Применение его у 30 больных РА в течение 14 дней подтвердило высокую анальгетическую эффективность и локальное противовоспалительное действие препарата в сочетании с хорошей переносимостью, достоверно уменьшались боли при движении, оцениваемой по ВАШ (54,0±16,9 мм в начале терапии и 45,0±19,3 мм в конце лечения) и боли при ходьбе по лестнице (61,8±20,3мм и 53,2±21,7 мм соответственно) [18].

Результаты рандомизированного, двойного слепого плацебо контролируемого исследования длительностью 12 нед подтвердили эффект раствора диклофенака по сравнению с плацебо у 326 пациентов с гонартрозом. Частота побочных эффектов была примерно одинаковой в обеих группах [19].

P.S. Tugwell с соавт. [20] сравнили эффект локальной терапии раствором диклофенака с приемом диклофенака внутрь в рандомизированном контролируемом исследовании длительностью 12 нед у 622 больных с гонартрозом. Одна группа больных получала местно раствор диклофенака и плацебо капсулы, другая группа — плацебо раствора и диклофенак в капсулах. Раствор содержал 1,5% диклофенака натрия и 45,5% ДМСО, плацебо раствор — замаскированный небольшой дозой ДМСО (2,3%) без диклофенака. Эффект лечения оценивался по функциональному индексу WOMAC. Результаты исследования показали равную эффективность местного и системного лечения в отношении болевого синдрома, функционального состояния суставов и общей оценки эффекта больным. В группе больных, получавших локальную терапию, ответивших на лечение было 66%, а среди больных, принимавших диклофенак перорально, — 71%. При использовании диклофенака местно наблюдалось большее количество локальных нежелательных явлений (27%): сухость и раздражение кожи, сыпь; но значительно меньше системных. Наоборот, при приеме

диклофенака в таблетках больше побочных реакций фиксировалось со стороны ЖКТ (48% по сравнению с 35% при местном лечении). Эти нежелательные явления классифицировались как тяжелые у 10% больных, получавших пероральный диклофенак, и только у 2,6% больных на местной терапии. Авторы заключили, что применение диклофенака местно вызывает равнозначное с приемом препарата внутрь ослабление симптомов заболевания. Локальная терапия может сопровождаться незначительным местным раздражением кожи, но вызывает значимо меньшую частоту поражения ЖКТ и изменений лабораторных показателей (10% и 2% соответственно).

J. Sandelin и соавт. [21] провели рандомизированное, двойное слепое, 4-х недельное изучение эффективности Эльтенак — геля (1 % диклофенак) у 290 больных с гонартрозом по сравнению с пероральным диклофенаком и плацебо гелем. Оказалось, что в целом статистических различий между активной терапией и плацебо нет. Однако у больных с сильными болями эффективность геля и диклофенака была достоверно выше, чем плацебо. Общие нежелательные явления в 3 раза чаще наблюдались в группе больных, получавших диклофенак, по сравнению с локальной терапией Эльтенак — гелем, местные кожные реакции встречались в 2 раза чаще у больных на активной локальной терапии, чем в контрольной группе. Авторы заключили, что для купирования хронической боли при ОА наиболее эффективным средством был Эльтенак — гель по сравнению с диклофенаком и плацебо. Однако другие исследователи не нашли подтверждения эффективности Эльтенак — геля в лечении ОА [22].

Не все авторы подтверждают высокую безопасность локальной терапии. Так, А.А. Bookman с соавт. [23] отметили значительное число местных побочных эффектов при использовании раствора диклофенака по сравнению с группой контроля. Похожие результаты были получены в другом 6-ти недельном исследовании, которое провели Р.А. Вагс с соавт. [24] у 216 больных с ОА коленных суставов.

Другим часто используемым препаратом в ревматологической практике является Финалгель (пироксикам 0,5%). При нанесении геля на кожу сустава концентрация пироксикама в синовиальной жидкости составляет около 40 нг/мл, повторные аппликации немного повышают ее [25]. При этом организм поступает примерно 5% от перорального приема 20 мг пироксикама, что сводит к минимуму риск развития побочных реакций. Это дает возможность широко использовать Финалгель при РА, ОА, тендовагинитах, синдроме «плечо-кость», а также спортивных травмах с явлениями отека и воспаления [26].

При нанесении противовоспалительных мазей или гелей на кожу концентрация действующего ве-

щества в подлежащих тканях различна. Обычно максимальная концентрация препарата отмечается в жировой ткани и значительно меньшая в синовиальной жидкости. Так, R. Ballerini с соавт. [27] исследовали концентрацию геля кетопрофена в различных тканях сустава после его местного применения. Больным с предстоящим хирургическим вмешательством на коленном суставе наносили 10-см полоску геля на сустав и втирали по всей его поверхности. Образцы тканей из различных участков сустава (жировая ткань, ткань капсулы сустава, синовиальная жидкость) забирали во время операции. Оказалось, что в жировой ткани накапливается в 4 раза больше препарата, чем в синовиальной жидкости. Концентрация кетопрофена в плазме крови была почти в 100 раз меньше, чем в синовиальной жидкости, что, по-видимому, обуславливает низкий риск развития побочных эффектов препарата. Чрескожная проницаемость геля кетопрофена в 2 раза превышает проницаемость геля диклофенака (соответственно 21,9% и 11,2%) [28]. Гель кетопрофена быстрее впитывается, имеет хорошие органолептические свойства, после его втирания отсутствуют жировые остатки на коже по сравнению с гелями, содержащими диклофенак и пироксикам [29]. При исследовании эффективности геля кетопрофена при РА и ОА болевой синдром уменьшался уже в первые дни лечения, а к концу второй недели терапии эффект наблюдался у 67% и 80 % больных соответственно. Использование препарата в виде компресса при ОА повышало эффект до 93% [30]. S. Waikukul с соавт. [31] провели сравнительное 4-х недельное изучение эффективности гелей, содержащих кетопрофен и диклофенак, у 85 больных с гонартрозом. Оценка эффекта проводилась перед исследованием и после каждой недели лечения. На фоне лечения в обеих группах больных отмечены сходные по уменьшению болевого синдрома и улучшению функциональной способности суставов результаты. Существенных различий по частоте нежелательных явлений не наблюдалось. Другое исследование [32] также подтверждает эффективность и хорошую переносимость геля кетопрофена.

Эффективность и переносимость крема Долгит (ибупрофен 5%) изучались в многоцентровом 2-х недельном исследовании, проведенном в России [8], в которое были включены 76 больных с ОА в возрасте от 42 до 81 года и длительностью болезни от 6 мес до 20 лет. Эффект лечения оценивался в баллах по динамике боли в покое, при движении, местного суставного индекса и местного индекса припухлости. Лечебное действие крема начиналось в среднем через 43,1 мин (15-150 мин) и продолжалось в среднем 2,7 час (от 1 до 7,5 час). В конце исследования наблюдалось достоверное уменьшение всех количественных показателей суставного синдрома: боль в покое уменьшилась на $0,8 \pm 0,2$ балла, при движении — на $0,9 \pm 0,3$, местный суставной ин-

декс — на $1,2 \pm 0,3$, местный индекс припухлости — на $0,8 \pm 0,15$ балла. У большинства больных (70,1%) отмечалось значительное уменьшение болей в суставах. Нежелательные явления, в основном кожный зуд, наблюдались только у 6 пациентов с ОА. Очень редко аналогичные побочные реакции фиксировались при лечении больных РА. Так, из 130 больных РА, применявших крем Долгит, нежелательные явления отметили лишь трое: одна больная сообщила о локальном жжении в месте нанесения крема, еще двое — о появлении зудящей сыпи. После отмены локальной терапии эти реакции прошли, специального лечения не потребовалось [9]. 5% ибупрофен крем существенно превосходил плацебо по клинической эффективности и имел равную с ним безопасность [33,34]. Важным показателем лечебного эффекта локальной терапии в этих исследованиях явилась возможность уменьшить дозу применяемых больными НПВП. Согласно данным литературы, у 40 000 больных, применявших этот крем, отмечена его хорошая переносимость. Нежелательные явления зарегистрированы в 2% случаев, крайне редко наблюдались системные эффекты: тяжесть в области желудка, головная боль, лейкопения [35].

Несмотря на довольно большое число исследований по эффективности локальной терапии, до сих пор обсуждается вопрос: истинное ли это фармакологическое действие или это плацебо-эффект?

Мета-анализ 86 исследований (более 10160 больных), проведенный R.A. Moog с соавт. [36], показал, что локальные НПВП значимо превосходят плацебо по эффективности. При острых болях они эффективнее плацебо уже на первой нед лечения, при хронических — через 2 нед терапии. Нежелательные явления, как местные (3,6%), так и системные (0,5%), встречались редко и были сопоставимы с плацебо. К таким же выводам в 2004 г пришли авторы систематического обзора по локальной терапии хронической боли [37].

Вместе с тем иные результаты получили J. Lin с соавт. [38] на основании мета-анализа рандомизированных контролируемых сравнительных исследований локальных НПВП с плацебо или с пероральными НПВП. Анализировались работы по лечению больных с клиническими и рентгенологическими проявлениями ОА. В большинстве из них длительность лечения составляла только 2 нед, и совсем не было работ с длительностью терапии более 4-х нед. Мета-анализ показал, что лечебный эффект локальных НПВП был ярко выражен в течение первых двух нед их применения, в дальнейшем — он сохранялся на том же уровне, а через месяц — был сопоставим с плацебо. Возможно, эффективность локального НПВП может зависеть либо от длительности его применения, либо, что более вероятно, от вида используемого препарата (диклофенак, ибупрофен или др.). Авторы мета-анализа

заключили, что в настоящее время данных о том, что длительное использование локальной терапии будет эффективно, недостаточно. Для оценки эффективности локальной терапии необходимы длительные исследования в течение месяцев, а не недель, и желательно использование для сравнения одного и того же препарата.

За последние десятилетия создана форма НПВП в виде пластыря (трансдермальные терапевтические системы — ТТС), который применяется обычно один раз в день, либо через день-два, при этом сохраняется одинаковый уровень препарата в плазме крови в промежутках между аппликациями [39], что отличает эту форму НПВП от мазей и гелей. Пластырь тоже используется для лечения суставной и мышечной боли. Так, G. Gallacchi с соавт. [40] показали хорошую эффективность и переносимость пластыря с диклофенаком (180 мг) у больных с гонартрозом. Концентрации препарата в плазме и синовиальной жидкости были низкими, что, по мнению авторов, сокращает риск возможных системных побочных эффектов. M. Rosenthal с соавт. [41] провели 2-х недельное открытое сравнительное исследование по оценке эффективности и переносимости пластыря с диклофенаком (180 мг) у 190 пациентов с различными воспалительными заболеваниями суставов, 96 из которых назначили пластырь, а 94 — диклофенак — гель. В обеих группах наблюдалось быстрое уменьшение боли, достоверно более выраженное в группе больных, использующих пластырь. Оба вида лечения хорошо переносились, местные нежелательные явления (зуд или эритема легкой интенсивности) отмечались у пяти больных (2,6 %): у 2-х — на пластыре и у 3-х — на геле. R.L. Dreiser с соавт. [42] сравнили эффективность пластыря, содержащего 180 мг диклофенака, с плацебо в 2-х недельном, двойном слепом плацебо контролируемом исследовании у 155 больных гонартрозом. Всем больным для уменьшения боли в суставах разрешался сочетанный прием парацетамола. По оценке пациентов болевой синдром уменьшался уже в первый день использования пластыря по сравнению с плацебо ($p < 0,005$). Аналогичные данные были получены при оценке ночной боли ($p < 0,005$). Следует заметить, что положительная динамика наблюдалась при одновременном уменьшении суточной потребности парацетамола у больных, применявших НПВП пластырь, по сравнению с группой плацебо ($p < 0,01$). Практически у всех больных переносимость препаратов была хорошей, за исключением единичных легких местных нежелательных явлений: у одного больного на лечебном пластыре и у 4-х — в группе плацебо.

M. Galeazzi с соавт. [43] показали эффективность пластыря в 2-х недельном двойном слепом рандомизированном, плацебо контролируемом исследовании у 60 больных, страдающих воспалительными заболеваниями суставов. Более быстрое

снижение болевого синдрома наблюдалось в группе больных, применявших лечебный пластырь, чем в контроле ($p < 0,01$). Местное воспаление, определяемое по телетермографическому индексу, уменьшалось постепенно и, начиная с 3-го дня лечения, было достоверно ниже у этих больных тоже по сравнению с группой контроля. Эффект лечения по оценке врача и больного уже на 7-й день терапии оценивался как «хороший» и «отличный» — у 70% больных на ТТС. Аналогичное по дизайну исследование Р. Bruhlmann и соавт. [44] у 103 амбулаторных больных с гонартрозом подтвердило эффективность ТТС по сравнению с плацебо. Положительные результаты получены и в работе Р. Jenuise с соавт. [45], где лечебные пластыри применялись при спортивных травмах.

Мы провели открытое исследование по изучению эффективности и переносимости ТТС «Ортоперкутен» (144 мг диклофенака натрия) у 40 больных ОА коленных суставов II — III стадий по Kellgren и Lawrence, в возрасте от 45 до 79 лет (средний возраст — $62,9 \pm 8,9$ лет) и средней длительностью заболевания $12,5 \pm 9,4$ лет. Больные получали аппликации ТТС «Ортоперкутена» (площадь аппликации составляла 30 см^2) на один коленный сустав в течение 10 дней со сменой пластыря каждые 2 дня. Оценка эффективности проводилась по функциональному индексу WOMAC. Обезболивающий эффект наступал в среднем через $85,5 \pm 102,7$ мин (от 3 до 360 мин), длительность его в среднем составляла 13,8 часа. В результате работы выявлено достоверное уменьшение боли в покое, при ходьбе и функционального индекса WOMAC ($p < 0,01$). У 6-и больных удалось снизить дозу применявшегося НПВП в 2 раза. Переносимость препарата, как местная, так и общая, была хорошей у всех пациентов.

Таким образом, ТТС являются весьма перспективными средствами для лечения болевого синдрома. При их применении отмечается постоянная концентрация активного вещества в крови между аппликациями и более низкое содержание препарата в плазме, чем при его пероральном применении, что обуславливает хорошую переносимость и отсутствие системных нежелательных реакций [46,47].

Все описанные виды локальных лекарственных средств содержат НПВП, которые относятся к группе препаратов, влияющих на симптомы ОА. Вместе с тем появились мази, в состав которых входят хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат, относящиеся к препаратам замедленного действия, обладающие способностью уменьшать боль, скованность, улучшать функциональное состояние суставов и, кроме того, имеющие определенные доказательства того, что они могут рассматриваться как болезнь модифицирующие средство, т.е. замедляющие прогрессирование ОА [48]. Исследования

по изучению таких мазей пока немногочисленны. Так, М. Сопег с соавт. [49] решили оценить, обладает ли локальное использование хондроитин сульфата и глюкозамин сульфата равной эффективностью с их пероральным приемом. Проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование крема, содержащего следующие ингредиенты: глюкозамин сульфат (30 мг/г), хондроитин сульфат (50 мг/г), хрящ акулы (140 мг/г, из которых 10-30% составлял хондроитин сульфат), камфора (32 мг/г) и мята (9 мг/г). В исследовании участвовали 63 больных с ОА коленных суставов в течение 8 нед. В качестве плацебо применялся обычный косметический крем. Оценка эффективности проводилась по функциональному индексу WOMAC (с использованием ВАШ) и по анкете качества жизни SF-36. В среднем на коленные суставы наносили по 300 мг глюкозамина и 780 мг хондроитина сульфата в день. Полученные результаты свидетельствовали об эффективности мази, поскольку уменьшение боли отмечалось уже после 1-го дня лечения, а статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо отмечалось на 4-ой и на 8-ой нед терапии. Однако быстрота снижения боли и длительность обезболивающего эффекта в этом исследовании были неожиданно хорошими. Возможно, быстрое обезболивание было связано с наличием в креме местно-раздражающих средств: мяты и камфоры, которые, как известно, оказывают анальгетический эффект практически сразу после нанесения на кожу. Однако длительное снижение боли (более 8-ми нед), скорее всего, связано с действием самого препарата, поскольку местно-раздражающие средства обладают коротким периодом действия. Эти данные косвенно подтверждаются другим исследованием, в котором была дана сравнительная оценка эффективности глюкозамина сульфата с ибупрофеном, применявшихся *per os* в двойном слепом исследовании у 40 больных с гонартрозом в течение 8 нед. Результаты показали, что боль быстрее уменьшалась в группе с ибупрофеном в течение первых 2-х нед, однако через 8 нед степень снижения боли оказалась более выраженной в группе больных, получающих глюкозамин сульфат [50].

В 2000 г было проведено исследование эффективности отечественной 5% мази «Хондроксид» (1 г мази содержит: 50 мг хондроитина сульфата, 100 мг диметилсульфоксида) у 28 больных первичным ОА коленных суставов в возрасте от 42 до 63 лет. В течение 2,5 нед пациенты наносили по 4 см мази на пораженные суставы 3 раза в день. Группу сравнения составили больные с ОА, не применявшие мази. Обе группы пациентов получали НПВП внутрь. На фоне проводимой терапии у всех больных отмечалось уменьшение интенсивности боли в пораженных суставах (боль в покое, при движении, при пальпации, оцениваемые по 5 — балльной шкале),

исчез синовит. Более выраженный положительный эффект наблюдался в основной группе — 76,2% по сравнению с контрольной — 64,5%. Нежелательных местных явлений отмечено не было [51]. Положительные результаты были получены и при лечении нейродистрофической формы люмбаишалгии на фоне спондилоартроза. Изучение эффективности 5% мази Хондроксид проводилось двойным слепым методом по сравнению с 5% кремом ибупрофена у 64 пациентов в возрасте от 35 до 46 лет в течение 2-х нед. Эффективность лечения оценивалась по индексу мышечного и коэффициенту вертебрального синдромов. Исследование показало, что болевой синдром после применения мази Хондроксид уменьшился в 2,2 раза, после применения ибупрофен крема в 1,5 раза [52]. В 1993 г в нескольких клинических центрах г. Москвы проходили исследования по оценке эффективности мази Хондроксид у 250 больных с ОА. Результаты исследования тоже показали, что препарат обладает хо-

рошим анальгетическим и противовоспалительным эффектом и является достаточно безопасным.

Кроме того, необходимо иметь в виду, что в состав мази входит ДМСО, который обеспечивает не только проведение действующего препарата через дерму и подлежащие ткани, но и обладает некоторым противовоспалительным действием. Было показано, например, что добавление ДМСО к локально применяемому НПВП заметно увеличивает их местное противовоспалительное действие [53].

Таким образом, локальная терапия является хорошим дополнительным методом лечения ОА, а в некоторых случаях даже основным, например у больных с отягощенным язвенным анамнезом. Вместе с тем для получения более четких доказательств эффективности этого метода лечения необходимы более многочисленные и длительные наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Остеопороз и остеоартроз: взаимоотношения или взаимодополняющие болезни? *Consilium medicum*, 2000, 2, 6-8
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения. *Русс. мед. журн.*, 2001, 9, 7-8, 265-270
3. Алексеева Л.И. Современные представления о диагностике и лечении остеоартроза. *Русс. мед. журн.*, 2000, 8, 9, 377-379
4. Хитров Н.А., Цурко В.В., Семочкина Е.Н. Локальная терапия остеоартроза. *Лечащий врач*, 2002, 3, 54-58
5. Цурко В.В. Локальная терапия остеоартроза. *Фармацевтич. вест.*, 2004, 36, 357-359
6. Даниленко С.М. Наружные обезболивающие средства. *Consilium provisorum*, 2001, 1, 4, 12-16
7. Насонова В.А., Муравьев Ю.В., Кузьмина Н.Н. Локальная терапия суставного синдрома кремом «Долгит» или системное применение нестероидных противовоспалительных препаратов. *Тер. архив*, 1998, 11, 65-66
8. Насонова В.А., Муравьев Ю.В., Насонов Е.Л. и соавт. Многоцентровая оценка эффективности и переносимости локальной терапии кремом долгит у больных остеоартрозом. *Тер. архив*, 1995, 6, 48-50
9. Насонова В.А., Муравьев Ю.В., Насонов Е.Л. Локальная терапия кремом Долгит больных ревматоидным артритом и остеоартрозом. *Клинич. ревматол.*, 1995, 1, 20-23
10. Чичасова Н.В., Каневская М.З., Слободина Г.А., Крель А.А. Место мазевых форм негормональных противовоспалительных средств в терапии больных ревматоидным артритом (сравнительный анализ эффективности и переносимости). *Тез. докл. Всесоюз. Конфер. ревматологов «Локальная терапия при ревматических заболеваниях»*, М., 1988, 7-9, 13-14
11. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л., Алекберова З.С. и соавт. Efficacy and tolerability of various ketoprophen forms in short-term and long-term treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, Abstr. of XIV EULAR Congress, 201(835)
12. Mucha C. Perkutane application von Diclofenac multizentrische studie aus klinik und Praxis. *Med. Welt.*, 1987, 38, 1206-1209
13. Насонова В.А. Вольтарен (диклофенак натрия) в ревматологии в начале XXI века. *Русс. мед. журн.*, 2004, 12, 6, 392-395
14. Jondolf-Zink B., Ironwold U. Wirkstoffkonzentratione in artikularen und periartikularen gewebe des Kneegelenkes hat kutane Anwendung von Diclofenac-Diethylammonium Emulgel. *Act. Rheumatol.*, 1996, 21, 298-304
15. Федина Т.П., Гришаева Т.П., Шекшина Е.В., Балабанова Р.М. Опыт клинического применения геля Диклоран плюс в комплексной терапии ревматических больных. *Русс. мед. журн.*, 2004, 12, 20, 1156-1158
16. Горячев Д.В. Возможности локального применения диклофенака при заболеваниях суставов: гель Диклоран Плюс. *Русс. мед. журн.*, 2002, 10, 22, 1031-1033
17. Балабанова Р.М., Горячев Д.В. Боли в мышцах и суставах: как облегчить свое состояние. Применение обезболивающих мазей и гелей при болях

- в мышцах и суставах. *Consilium medicum*, 2004, 3, 1-3
18. Балабанова Р.М., Шекшина Е.В. Ревматоидный артрит: новые подходы к старой проблеме. Приложение к журналу «Здоровье», 2005, 6, 25-26
19. Roth S.H., Shainhouse J.Z. Efficacy and safety of a topical diclofenac solution (pennsaid) in the treatment of primary osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Arch. Intern. Med.*, 2004, 11, 164(18), 2017-2023
20. Tugwell P.S., Wells G.A., Shainhouse J.Z. Equivalence study of a topical diclofenac solution compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: randomized controlled trial. *J. Rheumatol.*, 2004, 31(10), 2002-2012
21. Sandelin J., Harilainen A., Crone H. et al. Local NSAID gel (eltenac) in the treatment of osteoarthritis of the knee. A double blind study comparing eltenac with oral diclofenac and placebo gel. *Scand. J. Rheumatol.*, 1997, 26(4), 287-292
22. Ottilinger B., Gomor B., Michel B.A. et al. Efficacy and safety of eltenac gel in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.*, 2001, 9(3), 273-280
23. Bookman A.A., Williams K.S., Shainhouse J.Z. Effect of a topical diclofenac solution for relieving symptoms of primary osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *CMAJ*, 2004, 17, 171(4), 333-338
24. Baer P.A., Thomas L.M., Shainhouse J.Z. Treatment of osteoarthritis of the knee with a topical diclofenac solution: a randomised controlled, 6-week trial. *BMC Musculoskelet. Dis.*, 2005, 8, 6(1), 44-49
25. Sugawara S., Ohno H., Ueda R. et al. Studies of percutaneous absorptions and tissue distribution of piroxicam gel. *J. Med. Pharm. Sci.*, 1984, 12, 1233-1238
26. Балабанова Р.М. Запрягаева М.Е. Финалгель — новая лекарственная форма пироксикама для локальной терапии. *РМЖ*, 2002, 10, 6, 329-330
27. Ballerini R., Casini A., Chinol M. et al. Study on the absorption of ketoprofen topically administration in man: comparison between tissue and plasma levels. *Int.J.Clin. Pharmacol.*, 1986, 1, 1, 69-72
28. Montastier P., Poiraud T., Poelman M.G. Etude de la cinetique de diffusion in vitro de quart(TM) oAINS destins la voile percutane. *Extrait. Rev. Medicinedu Sport*, 1994, 68, 17-21
29. Vroninks P., Poiraud T. Compared cosmetic acceptability of four non-steroid local anti-inflammatory. *Sport. Med.*, 1994, 59, 21-23
30. Муравьев Ю.В. Фастум гель в локальной терапии больных ревматоидным артритом и остеоартрозом. *Клинич. ревматол.*, 1997, 4, 33-35
31. Waikukul S., Penkitti P., Soparat K., Boonsanong W. Topical analgesics for knee arthrosis: a parallel study of ketoprofen gel and diclofenac emulgel. *J. Med. Assoc. Thai.*, 1997, 80(9), 593-597
32. Matucci-Cerinic M., Casini A. Ketoprofen vs etofenamate in a controlled double-blind study: evidence of topical effectiveness in soft tissue rheumatic pain. *Int.J.Clin. Pharmacol.*, 1988, 8, 3, 157-160
33. Rovinsky J., Micekova D., Gubzova Z. et al. Treatment of knee osteoarthritis with a topical non-steroidal antiinflammatory drug. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of a 5% ibuprofen cream. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 2001, 27(5-6), 209-221
34. Trnavsky K., Fischer M., Vogtle-Junkert U., Schreyger F. Efficacy and safety of 5% ibuprofen cream treatment in knee osteoarthritis. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Rheumatol.*, 2004, 31(3), 565-572
35. Braun J. *Therapiewoche.*, 1993, 43, 49, 1-14
36. Moore R.A., Tramer M.R., Carroll D. et al. Quantative systemic review of topically applied NSAIDs. *BMJ*, 1998, 316, 333-338
37. Mason L., Moore R.A., Derry S. et al. Systematic review of topical for the treatment of chronic pain. *BMJ*, 2004, 328, 991-994
38. Lin J., Zhang W., Jones A., Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*, 2004, 329, 324 — 326
39. Assandri A., Canali S., Giachetti C. Local tolerability and pharmacokinetic profile of a new transdermal delivery system, diclofenac hydroxyethylpyrrolidine plaster. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 1993, 19(3), 89-95
40. Gallacchi G., Marcolongo R. Pharmacokinetics of diclofenac hydroxyethylpyrrolidine (DHEP) plasters in patients with monolateral knee joint effusion. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 1993, 19 (3), 95-97
41. Rosenthal M., Bahous I. A controlled clinical study on the new topical dosage form of DHEP plasters in patients suffering from localized inflammatory diseases. *Drugs Exp. Clin. Res.* 1993, 19(3), 99-105
42. Dreiser R.L., Tisne-Camus M. DHEP plasters as a topical treatment of knee osteoarthritis--a double-blind placebo-controlled study. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 1993, 19 (3), 117-123
43. Galeazzi M., Marcolongo R. A placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of a non-steroidal anti-inflammatory drug, DHEP plaster, in inflammatory peri- and extra-articular rheumatological diseases. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 1993, 19 (3), 107-115
44. Bruhlmann P., Michel B.A. Topical diclofenac patch in patients with knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2003, 21 (2), 193-198

45. Jenoure P., Segesser B., Luhti U., Gremion G. A trial with diclofenac HEP plaster as topical treatment in minor sport injuries. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 1993, 19(3), 125-131
46. Mako S., Stampf G. Transdermal therapeutic systems. *Acta. Pharm. Hung.*, 2001, 71 (3), 293-299
47. Berti J.J., Lipsky J.J. Transcutaneous drug delivery: a practical review. *Mayo Clin. Proc.*, 1995, 70 (6), 581-586
48. Leeb B.F., Schweitwer H., Montag K. et al. A meta-analysis of chondroitin sulfate in treatment of osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, 205-211
49. Coner M., Wolfe R., Mai T., Lewis D. A randomized, double blind, placebo controlled trial of a topical cream containing glucosamine sulfate, chondroitin sulfate, and camphor for osteoarthritis of the knee. *J. Rheumatol.*, 2003, 30, 523-528
50. Lopes V.A. Double – blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis of the knee in out- patients. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1982, 8, 145-149
51. Боровков Н.Н. Лекарственные средства в виде мазей в комплексной терапии остеоартроза. *Тер. архив*, 2000, 10, 72-73
52. Хабилов Ф.А., Девликамова Ф.И. Некоторые аспекты терапии спондилоартрозов. *Русс. мед. журн.*, 2002, 10, 25, 1187-1190
53. Муравьев Ю.В., Сигидин Я.А., Алябьева А.П. Местная нестероидная противовоспалительная терапия и стандартные методы ее оценки. Тез. докл. Всесоюз. конф. ревматологов. «Локальная терапия при ревматических заболеваниях», М., 1988, 7-9, 17

Поступила 15.09.05