

Местное применение нестероидных противовоспалительных средств в травматологии и ортопедии

С.С.Копенкин, К.А.Талицкий
Кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ РГМУ, Москва

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются одними из самых распространенных лекарственных средств, применяемых при лечении заболеваний и травм опорно-двигательного аппарата. Наиболее широко они используются при терапии воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, поражений периартикулярных тканей, миофасциального болевого синдрома, диффузных заболеваний соединительной ткани, а также для снятия болевого синдрома и ускорения реабилитации при травмах опорно-двигательного аппарата. В подострой и хронической стадиях этих процессов формирование болевого ощущения обусловлено раздражением болевых рецепторов – ноцицепторов неинкапсулированных нервных окончаний А-дельта и С-афферентных волокон, широко представленных в мышечных волокнах, фасциях и сухожилиях, околоуставных сумках и синовиальных оболочках. Эти сенсорные единицы активируются механическими воздействиями, температурой или химическими раздражителями, что сопровождается появлением диффузной слабокалолизованной боли (В.А.Насонова, 2004). Повышение чувствительности первичного ноцицептора в пораженной периферической ткани приводит к повышению активности нейронов, посылающих сигнал в задние рога спинного мозга и центральную нервную систему. Простагландины, активно синтезируемые в периферическом очаге воспаления (см. рисунок), снижают порог чувствительности ноцицепторов, делая их легко возбудимыми под влиянием индукторов болевой чувствительности, каковыми являются различные биологически активные компоненты, как правило, обнаруживаемые в очаге воспаления (брадикинин, нейрокины, гистамин и др.). Назначение НПВС при данных состояниях является патогенетически обоснованным и клинически эффективным воздействием.

Однако системное применение НПВС сопряжено с риском развития многочисленных нежелательных явлений (В.А.Насонова и соавт., 2003). Наиболее часто наблюдаются проявления НПВС-гастропатии в виде диспепсии, эрозивного гастрита и дуоденита, язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочных кровотечений. Описаны такие осложнения терапии НПВС, как энтеропатия, колит, рецидивирующий синдром раздраженной кишки, язвы, прободения, стриктуры тонкой и толстой кишки и кишечные кровотечения. Кроме того, НПВС в ряде случаев обладают нефро- и гепатотоксичностью, при сердечной недостаточности способствуют задержке жидкости, снижают эффективность гипотензивной терапии при артериальной гипертензии. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) могут повысить риск острых коронарных эпизодов у больных,отягощенных по сердечно-сосудистой патологии. Торможение агрегации тромбоцитов под влиянием НПВС может приводить к кровотечениям при профилактике венозных тромбозомболических осложнений с помощью прямых и непрямых антикоагулянтов или имеющих коагулопатиях. В редких случаях возможны гематологические нарушения вплоть до тяжелых цитопений, аллергические реакции с развитием кожных высыпаний и бронхообструктивный синдром ("аспириновая" астма), что связано с влиянием НПВС на продукцию лейкотриенов.

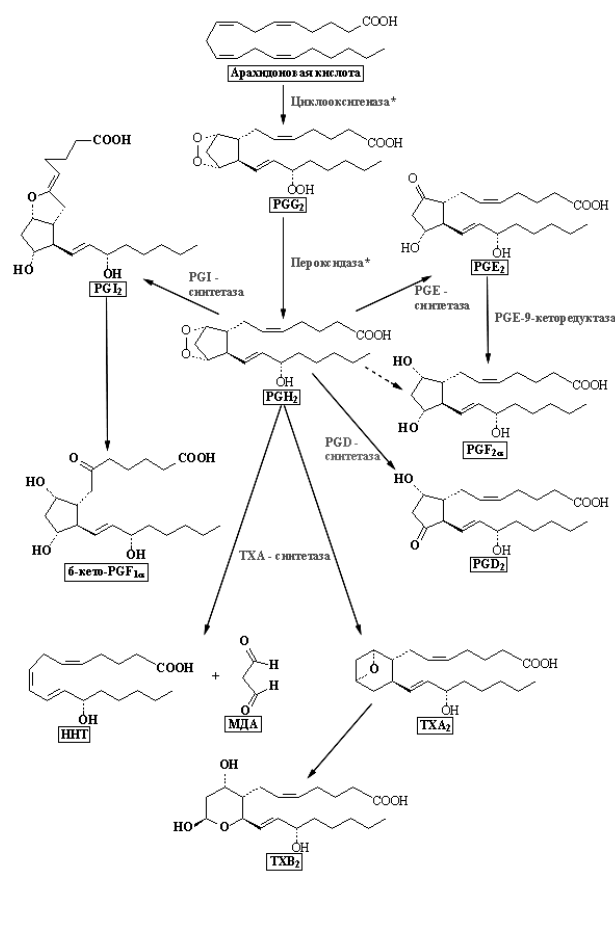
Лекарственные формы НПВС для местного применения (крем, гель, аэрозоль, пластырь) сочетают хороший локальный противовоспалительный и анальгетический эффект с благоприятным профилем безопасности за счет минимизации системного всасывания. Это также позволяет снизить дозу принимаемых перорально и парентерально НПВС при комбинированной терапии. В составе местных лекарственных форм успешно применяются такие НПВС, как диклофенак, кетопрофен, ибупрофен, нимесулид, пироксикам, индометацин, фенилбутазон (см. таблицу). Кроме того, в состав местных лекарственных форм иногда включают ментол и скипидар, оказывающие местное раздражающее и анальгетическое действие, а также эфиры никотиновой кислоты, вызывающие расширение кровеносных сосудов.

Активные компоненты лекарственных форм проникают через кожу и накапливаются в терапевтических концентрациях в мягких тканях и суставных структурах вблизи места нанесения. В экспериментальном исследовании через 1,5 ч после нанесения Вольтарена Эмульгеля на кожу кисти высокие концентрации действующего вещества обнаруживаются в подкожной клетчатке, фасциях, сухожилиях, связках и мышцах и несколько меньше (в 1,4 раза) – в суставной капсуле и синовиальной жидкости. При этом системная абсорбция остается низкой: концентрация диклофенака в плазме в 38 раз меньше, чем в мягких тканях (Jondolph-Zink и соавт., 1996). При пероральном приеме концентрация НПВС в тканях в среднем в 10 раз меньше, чем в крови (Chlud, 1991).

Компоненты лекарственной формы, обеспечивающие проникновение действующего вещества через кожные структуры, принято называть переносчиками (Рокорович и соавт., 2007). Переносчик облегчает проникновение активного вещества через кожу за счет изменения вязкости липидных компонентов эпидермиса и в то же время обеспечивает физико-химическую стабильность активной молекулы (Ozguney и соавт., 2006). Для облегчения диффузии НПВС через кожные барьеры наиболее широко используются водно-спиртовые гели и микроэмульсии, поскольку в составе мази препараты плохо проникают за пределы кожи. Лекарственные формы на основе водно-спиртовых гелей широко используются с начала 1980-х годов, необходимым условием успешной абсорбции является хорошая растворимость препарата в спиртах. В состав микроэмульсии, помимо масла и воды, входит сурфактант, часто в комбинации с косурфактантом, для обеспечения стабильности частиц смеси. Жирные кислоты, входящие в состав липидной фазы, служат энхансерами, облегчающими диффузию через роговые слои эпидермиса. Для этой цели используют олеиновую кислоту, эфиры насыщенных жирных кислот, среднецепочечные триглицериды, диметилсульфоксид. Среди сурфактантов наиболее популярны фосфолипиды (α -фосфотидилхолин, диолеилфосфотидилэтаноламин), которые, помимо стабилизирующего действия, эффективны и как энхансеры. Низшие спирты часто используются как косурфактанты, а высшие – как энхансеры. Применение микроэмульсий значительно повышает биодоступность активных компонентов. Дальнейшие успехи в этом направлении связывают с разработкой новых энхансеров, гелей с изменяющейся структурой (так называемые органогели), со-

Биосинтез простагландинов (PG) и тромбоксанов.

Названия соединений указаны в рамках. Звездочки (*) показывают, что ЦОГ и пероксидазные пути катализируются одним и тем же ферментом – простагландин-эндопероксидазой. ННТ – гидроксигептадекатриеновая кислота, МДА – малоновый диальдегид.



зданием липосомальных структур и уменьшением размеров частиц (создание наноэмульсий).

Безопасность и эффективность клинического применения местных форм НПВС при локализованной патологии и повреждениях опорно-двигательного аппарата продемонстрированы во многих клинических испытаниях.

Внедрение диклофенака в клиническую практику началось еще в 1972 г., когда Koshiish и соавт. показали его эффективность при цервикобрахиальном синдроме. До настоящего времени препарат остается золотым стандартом среди НПВС. Одним из наиболее эффективных местных НПВС является Вольтарен Эмульгель. Он представляет собой масляную эмульсию 1,16% диклофенака диэтиламина в водно-спиртовом геле. Благодаря водно-спиртовой основе при нанесении на кожу препарат оказывает охлаждающее действие, а после испарения спирта с поверхности кожи диклофенак концентрируется в жировых мицеллах, что облегчает его трансдермальное проникновение к очагу боли и воспаления. Еще в начале введения в практику Вольтарена Эмульгеля было показано, что при повторных аппликациях диклофенак хорошо всасывается через кожу и подлежащие ткани и обнаруживается в синовиальной оболочке и синовиальной жидкости сустава. Аппликация Эмульгеля наносится на пораженную область 3–4 раза в день в количестве, соответствующем размеру вишни или грецкого ореха, которого достаточно для лечебного воздействия в пределах зоны площадью в 400–800 см².

Эффективность диклофенака в форме геля у 288 больных остеоартрозом коленного сустава была изучена в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Niethard и соавт. (2005 г.). Гель диклофенака

Наиболее распространенные НПВС для местного применения**I. Действующее вещество – диклофенак****1. Препараты монокомпонентного состава:**

- Вольтарен Эмульгель
- Дикловит
- Диклак
- Диклобене
- Диклонат П гель
- Диклоран
- Диклофенак
- Диклофенак-Акри
- Мазь Ортофена

2. Препараты комбинированного состава, содержащие диклофенак:

- Диклофенакол
- Диклоран плюс

II. Действующее вещество – ибупрофен

- Нурофен гель
- Долгит
- Долгит крем

III. Действующее вещество – индометацин**1. Препараты монокомпонентного состава:**

- Индометацин
- Индометацин Софарма мазь
- Индометацин-Акри

2. Препараты комбинированного состава, содержащие индометацин:

- Индовазин

IV. Действующее вещество – кетопрофен

- Артрозилен
- Быструмгель
- Кетонал
- Кетопрофен Врамед
- Фастум
- Фебротид
- Флексен

V. Действующее вещество – нимесулид

- Найз

VI. Действующее вещество – пироксикам

- Финалгель

1,16% наносился на область пораженного сустава в течение 3 нед по 4 г 4 раза в день. Больные контрольной группы получали гель, не содержащий активного компонента. В дневнике пациенты отмечали интенсивность болей в покое и при движениях до и после нанесения геля и дополнительный прием анальгетиков (разрешался прием парацетамола – до 2 г/сут при болях); еженедельно во время визитов к врачу заполняли опросники WOMAC для оценки болевого синдрома, скованности и объема движений в суставе. Статистически значимые различия между группами по приведенным показателям регистрировались с 5-го дня терапии, максимальные различия – на 2-й неделе. Средний уровень боли при движении и показатели по шкалам WOMAC были достоверно лучше в группе диклофенака при отсутствии каких-либо побочных эффектов и динамики лабораторных показателей. При сравнении действия геля диклофенака с таковым при пероральном приеме препарата у больных с остеоартрозом коленного сустава оба пути введения были одинаково эффективны по сравнению с плацебо в отношении интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и клинического индекса, однако в группе локальной терапии нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались в 3 раза реже (Sandelin и соавт., 1997). Сходные результаты были получены в другом сравнительном исследовании при оценке эффективности геля ибупрофен 5% и перорального приема ибупрофена по 1200 мг/сут (Whitefield и соавт., 2002).

В многоцентровом исследовании Sprass и соавт. (2005 г.) у 158 больных периаартритом плеча и лучевым эпикондилитом исследовали эффективность диклофенака в форме 1,3% геля, в который дополнительно был добавлен лецитин в качестве эмульгатора. В течение 10 дней больные наносили активный гель либо гель-плацебо по 5 раз в день на область поражения. Критериями

эффективности были интенсивность боли при выполнении стандартных движений, оцениваемая по ВАШ, потребность в дополнительном приеме парацетамола и степень нарушения функций верхней конечности по опроснику DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand). На 3-й день интенсивность боли снизилась в обеих группах, причем в группе диклофенака редукция боли была в 2 раза больше (20,1 против 9,9 мм в группе плацебо; $p < 0,001$). Динамика показателей DASH также отражала хорошую эффективность местного применения диклофенака при данной патологии. В другом исследовании при лучевом эпикондилите у спортсменов применение 2% диклофенака в форме липосомального органогеля способствовало не только уменьшению выраженности боли по ВАШ, но и улучшению восстановления функции конечности: значения мышечной силы при разгибании запястья на фоне терапии были на 40% выше, чем на фоне плацебо (Burnham и соавт., 1998). Удобство применения и отсутствие значимого системного действия делают местные формы НПВС крайне актуальными для спортивной медицины.

Местные формы НПВС – быстро развивающаяся высокотехнологичная область фармакологии, дающая врачу эффективное лечебное средство с минимальным числом побочных эффектов. При этом анальгетический эффект нередко развивается быстрее, чем при пероральном приеме, особенно при свежих травмах, а концентрация активного вещества в воспалительном очаге, синовиальных оболочках и синовиальной жидкости оказывается выше. Поэтому современные местные лекарственные формы НПВС должны занять важное место в лечебном арсенале ортопеда и травматолога.

Литература

1. Насонова В.А. Диклофенак натрия при болезнях мягких тканей плечевого пояса. *Consilium Medicum*. 2004; 6 (2): 68–71.
2. Насонова В.А., Алексеева Л.И., Насонов Е.Л. Остеоартроз тазобедренного сустава: течение, лечение и профилактика. *Consilium Medicum*. 2003; 5 (8): 121–4.
3. Burnham R, Gregg R, Healy P, Steadward R. The effectiveness of topical diclofenac for lateral epicondylitis. *Clin J Sport Med* 1998; 8 (2): 78–81.
4. Erdogan F, Ergun H, Gökay NS et al. The diffusion of nimesulide gel into synovial fluid: a comparison between administration routes. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44 (6): 270–5.
5. Esparza F, Cobián C, Jimenez JF et al. Working group for the acute pain study of SÉTRADE. Topical ketoprofen TDS patch versus diclofenac gel: efficacy and tolerability in benign sport related soft-tissue injuries. *Br J Sports Med* 2007; 41 (3): 134–9.
6. Ergun H, Kulcu D, Kutlay S et al. Efficacy and safety of topical nimesulide in the treatment of knee osteoarthritis. *J Clin Rheumatol* 2007; 13 (5): 251–5.
7. Fioravanti A, Cicero MR, Nerucci F et al. Double-blind controlled clinical study of the efficacy and tolerability of diclofenac-N-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidine lecithin gel compared with diclofenac-N-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidine gel in patients with peri and extraarticular inflammatory diseases. *Drugs Exp Clin Res* 1999; 25 (5): 235–40.
8. Mabler P, Mabler F, Duruz H et al. Double-blind, randomized, controlled study on the efficacy and safety of a novel diclofenac epolamine gel formulated with lecithin for the treatment of sprains, strains and contusions. *Drugs Exp Clin Res* 2003; 29 (1): 45–52.
9. Nietbard FU, Gold MS, Solomon GS et al. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2005; 32 (12): 2384–92.
10. Patel RK, Leswell PF. Comparison of ketoprofen, piroxicam, and diclofenac gels in the treatment of acute soft-tissue injury in general practice. *General Practice Study Group. Clin Ther* 1996; 18 (3): 497–507.
11. Prokopowicz M. Silica-polyethylene glycol matrix synthesis by sol-gel method and evaluation for diclofenac diethylammonium release. *Drug Deliv* 2007; 14 (3): 129–38.
12. Roitber M, Lavins BJ, Kneer W et al. Efficacy and safety of epicutaneous ketoprofen in Transfersome (IDEA-033) versus oral celecoxib and placebo in osteoarthritis of the knee: multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (9): 1178–83.
13. 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): 287–92.
14. Sarigüllu Özgüney I, Yesim Karasulu H, Kantarci G. Transdermal delivery of diclofenac sodium through rat skin from various formulations. *AAPS PharmSciTech* 2006; 7 (4): 88.
15. Sengupta S, Velpandian T, Kabir SR, Gupta SK. Analgesic efficacy and pharmacokinetics of topical nimesulide gel in healthy human volunteers: double-blind comparison with piroxicam, diclofenac and placebo. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54 (7): 541–7.
16. Spacca G, Cacchio A, Forgács A et al. Analgesic efficacy of a lecithin-vebuculated diclofenac epolamine gel in shoulder periarthritis and lateral epicondylitis: a placebo-controlled, multicenter, randomized, double-blind clinical trial. *Drugs Exp Clin Res* 2005; 31 (4): 147–54.
17. Waikakul S, Penkitti P, Soparat K, Boonsanong W. Topical analgesics for knee arthritis: a parallel study of ketoprofen gel and diclofenac emulgel. *J Med Assoc Thai* 1997; 80 (9): 593–7.
18. Whitefield M, O'Kane CJ, Anderson S. Comparative efficacy of a proprietary topical ibuprofen gel and oral ibuprofen in acute soft tissue injuries: a randomized, double-blind study. *J Clin Pharm Ther* 2002; 27 (6): 409–17.