

УДК 616-002.77:615.276

О.В. МАШКУНОВА^{1,2}, А.Ш. СЕЙСЕНБАЕВ^{1,2,3}, Г.С. ЕСИРКЕПОВА³, Н.Б. ТУРДАЛИН³¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы²Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы,³Городской ревматологический центр, г. Алматы

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ



Машкунова О.В.

Одним из методов уменьшения развития побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) является применение локальных методов терапии заболеваний суставов, к которым относится применение НПВП-содержащих мазей, кремов или гелей. Местная терапия позволяет достигнуть эффективных концентраций препарата непосредственно в месте его аппликации более высоких, чем при пероральном или внутримышечном пути его введения. Использование мазей и гелей позволяет снизить дозу принимаемых перорально и парентерально НПВП.

Цель исследования. Изучить эффективность, переносимость и побочные эффекты НПВП-содержащей мази Ортофлекс для снятия боли и воспаления у пациентов с активным суставным синдромом.

Материал и методы. Проведено клиническое исследование по изучению эффективности и переносимости мази ортофлекс у 62 пациентов с ОА различной локализации, но преимущественно с ОА коленных суставов, с реактивным синовитом. Средний возраст пациентов составил $51,8 \pm 14,7$ года. Мазь (полоска 3–5 см) наносилась на область наиболее пораженного сустава 3 р./сут в течение 14 дней. Все пациенты принимали хондропротекторы и нестероидные противовоспалительные средства перорально. Пациентам первой группы в терапию добавлялась мазь ортофлекс. Эффективность проводимой терапии до и после оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по следующим параметрам: боль при пальпации, в покое и при движении.

Результаты и обсуждение. Выраженное уменьшение боли в покое по индивидуальной оценке пациентами выявлено у 44 (72%) пациентов, при пальпации – у 60 (98,3%), при движении – у 58 (95%) в обеих группах. Но в первой группе время наступления эффекта в среднем на 3 дня раньше, чем во второй группе. Противоотечное действие наблюдалось в виде уменьшения отечности сустава, т.е. явлений синовита в коленных суставах на 5 дней раньше, чем у пациентов 2 группы.

Выводы. Мазь ортофлекс обладает выраженным обезболивающим и противовоспалительным действием, и этот эффект сохранялся в течение нескольких дней после окончания локальной терапии. Для мази характерны хорошая переносимость и низкая частота развития побочных эффектов.

Ключевые слова: локальная, трансдермальная терапия, диклофенак натрия, остеоартроз, реактивный синовит, ортофлекс.

Системное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) чревато развитием большого спектра нежелательных явлений (НЯ), которые характерны для всего класса этих препаратов [1, 5]. Они способствуют развитию гастроинтестинальных, почечных, печеночных, кардиоваскулярных, аллергических и других реакций, причем они встречаются у 12–19% больных, а их выраженность колеблется в широких пределах – от довольно легких до несовместимых с жизнью. Лучшая переносимость наблюдается у селективных ингибиторов ЦОГ-2: целекоксиба, нимесулида, мелоксикама [5, 6, 7]. Однако большинство авторов отмечает, что новые НПВП, с одной стороны, менее эффективны, чем традиционные, а с другой – для них характерны такие осложнения, как повышение артериального давления и тромбозы, хотя возможны и любые другие НЯ, присущие неселективным НПВП [1, 2, 6].

Одним из методов уменьшения вероятности развития НЯ является применение локальных методов терапии заболеваний суставов, к которым относится, в первую очередь, применение НПВП-содержащих мазей, кремов или гелей [6, 7]. Не вызывает сомнений, что наружные формы НПВП более безопасны по сравнению с таблетированными, т. к. при этом концентрация лекарственного вещества в сыворотке крови намного ниже, чем при системном назначении [8, 9]. В то же время местная терапия позволяет достигнуть эффективных концентраций препарата непосредственно в месте его аппликации, порой намного более высоких, чем при пероральном или внутримышечном пути его введения. Использование мазей и гелей позволяет снизить дозу принимаемых перорально и парентерально НПВП, при этом значительно уменьшается поступление препарата в общий кровоток и, следовательно, уменьшается его на-

Контакты: Машкунова Ольга Васильевна, канд. мед. наук, доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, врач-ревматолог высшей категории, г. Алматы. Тел. + 7 705 209 32 22, e-mail: omashkun@mail.ru

Contacts: Olga Vasilievna Mashkunova, Candidate of Medical Sciences, Associate professor of outpatient therapy KazNMU n.a. S.D. Asfendiyarov, rheumatologist highest category, Almaty c. Ph. + 7 705 209 32 22, e-mail: omashkun@mail.ru

копление в органах, чувствительных к отрицательному воздействию НПВП [10, 11].

Локальное (местное) назначение НПВП является существенным дополнением к системно назначаемым НПВП и одним из компонентов комплексной терапии ревматических заболеваний, сопровождающихся воспалительным процессом в суставах и периартикулярных мягких тканях. Для него разработаны требования, которые включают следующие положения [12]:

- местно применяемый препарат должен быть эффективен при подлежащей лечению патологии;
- должен достигать ткани-мишени;
- не должен вызывать местных токсических и аллергических реакций;
- концентрация препарата в сыворотке крови не должна достигать уровня, приводящего к зависимым от дозы неблагоприятным эффектам;
- метаболизм и выведение препарата должны быть такими же, как при системном применении.

НПВП являются наиболее универсальным средством для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата [13, 14]. Центральное место в клинической картине таких болезней занимает болевой синдром, который сопровождается значительной функциональной недостаточностью и существенным снижением качества жизни больных. Такие нарушения очень широко распространены в популяции, и потребность в обезболивающих средствах огромна. НПВП позволяют эффективно купировать боли, связанные с патологией позвоночника, периферических суставов и околоуставных мягких тканей. Однако такое лечение связано со значительным риском нежелательных явлений, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [5, 11, 13]. Транспорт препарата через кожу НПВП для наружного применения наносится в виде аппликаций на кожу в непосредственной близости от пораженных структур, что позволяет создавать эффективную концентрацию препарата в патологическом очаге, не прибегая к системному введению, сопряженному с риском побочных реакций [15, 16]. Это отличает накожное применение НПВП как от приема внутрь, так и от парентерального введения, связанного с поступлением большого количества препарата в циркуляцию. При наружном применении НПВП его системная концентрация минимальна и не создает реальной угрозы для больного [17, 18]. Прежде чем нанесенный на кожу препарат достигнет целевой зоны в мягких тканях и попадет в системную циркуляцию, он должен преодолеть эпидермис, базальную мембрану и дерму. Лишь после этого он может накапливаться в очаге поражения и поступать в кровоток [19, 22, 23, 25].

Роговой слой эпидермиса в целом отличается липофильностью, и через него лучше проникают липофильные неионизированные формы препаратов. В то же время в живом эпидермисе преобладает водная среда. Поэтому для оптимального прохождения через оба слоя препарат должен обладать как гидрофильными, так и гидрофобными свойствами. Высокогидрофильные и высокогидрофобные соединения без соответствующей оптимизации абсорбируются плохо [22, 24]. НПВП в основном представляют собой липофильные соединения [2]. Они являются слабыми кис-

лотами и при физиологических значениях pH ионизированы более чем на 99%. Роль молекулярной массы в процессе абсорбции через кожу изучена пока недостаточно, но, судя по всему, оптимальная молекулярная масса не превышает 500 Да [26, 27, 28]. Молекулярный вес большинства НПВП колеблется от 200 до 400 Да. и между отдельными препаратами существуют определенные физико-химические различия. Эти различия влияют на фармакокинетику препарата, нанесенного на кожу. Фармакокинетика также зависит и от используемой лекарственной формы, которая во многом определяет абсорбцию и транспорт через кожу [29, 30, 32].

Различия между отдельными препаратами могут быть связаны с их типом (раствор, гель, крем, пластырь), использованием различных солей одной и той же молекулы (например, диклофенак натрия и диклофенак калия), особенностями носителя (использование липидных эмульсий или твердых наночастиц), а также методами повышения проницаемости, к которым относятся применение химических реактивов, повышающих проницаемость, таких как диметилсульфоксид (ДМСО) или ментол, или физических факторов – тепловые процедуры или электропроцедуры (ионофорез), ультразвук (фонофорез) [33, 34, 35]. Так, при сравнении разных вариантов геля одного и того же препарата было показано, что водный гель на основе алкоголя давал более высокую концентрацию НПВП в плазме, чем гель на липидной основе. В то же время биодоступность препарата при его назначении в виде пластыря составляет лишь 30% его биодоступности при назначении в виде геля. В эксперименте ментол обеспечивал дозозависимое увеличение проникновения НПВП через кожу. ДМСО в концентрации до 10%, полисорбат 20 в концентрации до 5% и олеиновая кислота в концентрации до 5% не вызывали увеличения проницаемости. В то же время 45,5% раствор ДМСО обеспечивал постоянное и длительное прохождение препарата через кожу, и его концентрация в плазме достигала максимума через 30 ч. S.Gungor и соавт. изучали влияние этилового и изопропилового спирта, полипропиленгликоля, транскутола, твин 80 и олеиновой кислоты на проникновение через кожу нимесулида [37, 38, 39]. Диффузия препарата через кожу существенно усиливалась при использовании 40% изопропилового спирта, а также комбинации 3% олеиновой кислоты и транскутола. Применение особых носителей НПВП в форме микро-частиц и наночастиц также может существенно повлиять на фармакокинетику. Такие носители значительно увеличивают продолжительность пребывания препарата в коже, что может способствовать более эффективному воздействию на расположенные в данной области мягкие ткани [34, 35, 36].

Локальные формы НПВП очень хорошо переносятся и не вызывают серьезных побочных эффектов, нередко осложняющих применение этого класса анальгетиков. Речь идет о так называемых «класс-специфических» осложнениях НПВП, возникающих со стороны ЖКТ (НПВП–гастропатия, диспепсия, НПВП–энтеропатия) и сердечно-сосудистой системы (дестабилизация артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, кардиоваскулярные катастрофы) [33, 34, 38, 39]. Частота этих

побочных эффектов, реально угрожающих жизни больных, колеблется в зависимости от наличия соответствующих факторов риска и может достигать 1 эпизода на 100 больных в год [11, 16, 18]. Таким образом, локальные формы, содержащие НПВП, обеспечивают лишь минимальное поступление препарата в системный кровоток, а значит, при их использовании опасность «класс-специфических» осложнений у пациентов группы риска (пожилые люди, пациенты с хронической соматической патологией) весьма невысока.

Это принципиальное преимущество, поскольку локальные формы НПВП могут использоваться даже у больных с серьезными ЖКТ- и кардиоваскулярными факторами риска, когда системное применение этих препаратов становится опасным [12, 15, 25].

Интересные результаты получены в двойном слепом исследовании с двойным плацебо-контролем при оценке эффективности наружного применения ибупрофена, и таблеток с ибупрофеном в дозе 400 мг (1200 мг ежедневно) у пациентов с острыми повреждениями мягких тканей. Пациенты получали либо гель, содержащий активное вещество, с таблетками-плацебо (n=50), либо таблетки, содержащие активное вещество, с гелем-плацебо (n=50) в течение не менее 7 дней. Обе схемы лечения проявили одинаковую эффективность [24, 35]. Однако наружная форма лекарственного средства при локализованном болевом процессе предпочтительней, так как имеет следующие преимущества: способствует проникновению активного вещества в наиболее глубокие ткани; эффект наступает в 2 раза быстрее, чем при использовании других форм (мази, кремы); вызывает дополнительный охлаждающий эффект; безопасна для кожи и удобна в применении.

Таким образом, наружное применение НПВП, проникая через кожные покровы, адсорбируется тканью, где накапливается с максимальной концентрацией, ингибирует ферменты ЦОГ, вызывая при этом обезболивающий и противовоспалительный эффект [40, 41]. В связи с этим основанием для наружного применения НПВП в форме мазей, геля, кремов, являются мышечные боли, боли в спине, артриты, повреждения связок, растяжения, спортивные травмы, воспаления, невралгии и артралгии [42, 43, 45].

Одним из наружных средств, содержащих НПВП, является мазь ортофлекс. Основным действующим веществом мази ортофлекс является диклофенак натрия в 2%-ной концентрации. Вспомогательными веществами мази являются бензилбензоат, который выполняет роль переносчика действующего вещества в более глубокие ткани, и мочевины в качестве противоотечного действия. Кроме того, мазь имеет уникальную мазевую основу – «масло в воде», т.е. образует эмульсию, благодаря которой поры кожных покровов не закупориваются. Применяется как болеутоляющее средство, противовоспалительное и противоотечное средство для наружного применения от боли в суставах и мышцах [44, 45, 46].

Ортофлекс® – нестероидное противовоспалительное лекарственное средство, которое, ингибируя активность энзимов циклооксигеназы и липооксигеназы, тормозит синтез простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов [47, 48]. Уменьшаются боль и отеки, вызванные воспалением. Ди-

клофенак натрия хорошо всасывается через кожу, в среднем, в течение 5 минут, анальгетический эффект наступает в течение 30-60 минут после нанесения мази, максимальное действие достигается через 1-2 часа и сохраняется в течение 2,5-5 часов. Связывание с белками плазмы – до 99%. Конъюгированные метаболиты выделяются, в основном, через почки, в меньшей мере, с калом. Диклофенак натрия всасывается в синовиальную жидкость, где его концентрация остается неизменной на протяжении 7 часов.

2-4 г мази наносят тонким слоем на болезненный участок тела 3-4 раза в сутки. Максимальная разрешенная суточная доза – 8 г мази. Продолжительность курса лечения индивидуальная (1-14 дней). При назначении дозы следует учитывать, что на участок кожи размером 1 дм² расходуется примерно 0,5 г мази, на курс лечения расходуется в среднем 2-3 тубы мази. Для изучения эффективности трансдермальной терапии на примере мази ортофлекс было проведено исследование у ревматологических пациентов с остеоартрозом.

Цель и задачи исследования

- изучить эффективность мази ортофлекс для снятия боли и воспаления
- изучить переносимость и побочные эффекты мази ортофлекс
- сравнить результаты лечения в опытной и контрольных группах
- определить средний объем мази ортофлекс для однократного применения.

Материал и методы

Проведено клиническое исследование по изучению эффективности и переносимости мази ортофлекс у 62 пациентов с ОА различной локализации, но преимущественно с ОА коленных суставов. Средний возраст пациентов составил 51,8±14,7 года. Мазь (полоска 3–5 см) наносилась на область наиболее пораженного сустава 3 р./сут в течение 14 дней. Все пациенты принимали хондропротекторы и нестероидные противовоспалительные средства перорально. Пациентам первой группы в терапию добавлялась мазь ортофлекс. Эффективность проводимой терапии до и после оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по следующим параметрам: боль при пальпации, в покое и при движении.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и стадии болезни, а также по числу пораженных суставов. Следует подчеркнуть, что в обе группы были включены пациенты с диагнозом ОА, установленным впервые, не применявшие до исследования НПВП. В основной группе у 19 пациентов и в контрольной у 12 выявлены признаки синовита. Включение пациентов в исследование осуществлялось на первом визите, далее визиты назначались на 7-й и 14-й дни лечения. Оценка эффективности проводилась по ВАШ в максимально болезненном суставе при пальпации, в покое и при движении, на 1-й, 7-й и 14-й дни. Фиксировались быстрота всасывания препарата, начало и продолжительность в минутах. Эффективность и переносимость оценивались с точки зрения пациента и врача.

Регистрировались время наступления анальгетического эффекта после нанесения мази и его продолжительность. Перед началом исследования каждый пациент заполняет

опросник, включая анамнез, ранее проводившиеся исследования, а также вопросы скрининга для включения в группу исследования. Лабораторные и инструментальные исследования проводятся в соответствии с диагнозами.

Результаты

В таблицах 1 и 2 представлены результаты проведенной терапии и динамика оцениваемых показателей. Отмечена статистически достоверная положительная динамика всех анализируемых клинических параметров в обеих группах. По мнению пациентов лечебное действие мази начиналось в среднем через 10–20 мин. и продолжалось в течение 180 мин.

Выраженное уменьшение боли в покое по индивидуальной оценке пациентами выявлено у 44 (72%) пациентов, при пальпации – у 60 (98,3%), при движении – у 58 (95%) в обеих группах. Но в первой группе время наступления эффекта в среднем на 3 дня раньше, чем во второй группе. Кроме этого, противоотечное действие наблюдалось в виде уменьшения отечности сустава, т.е. явлений синовита в коленных суставах на 5 дней раньше, чем у пациентов 2 группы, не применявших мазь ортофлекс.

Анальгезирующее действие мази ортофлекс начиналось в среднем через 22,9±9,9 мин. после нанесения и сохранялось в отдельных случаях до 6 ч (в среднем 2,3±1,1 ч). На фоне проводимой локальной терапии 8 пациентов 1 группы снизили дозу перорально принимаемых НПВП, 1 пациент полностью отменил ибупрофен. Переносимость препарата была хорошей у большинства пациентов – 57 (91,9%) человек. Терапия гелем была прервана у 1 пациента в связи с развитием местной аллергической реакции в виде крапивницы. Клиническая симптоматика в целом характеризовалась болью в покое и движении; при поражении суставов кистей – припухлостью суставов и скованностью, коленных и плечевых – крепитацией и ограничением движений пораженных суставов.

При первом визите боль при пальпации в среднем в обеих группах составила 36,8±11,4 мм, в покое – 46,4±12,2 мм, при движении – 57,4±16,7 мм.

На фоне проводимой терапии уменьшение боли при пальпации к 7-м суткам отметили все пациенты, но стойкий обезболивающий эффект сохранялся в течение 1–1,5 ч, и только к 10–14 сут лечения наблюдалось сохранение терапевтического эффекта геля между его применениями до 4–5 ч при снижении боли до 17,4±7,6 мм ($p<0,05$). Постепенное уменьшение боли в покое до 38,2±11,3 мм наблюдалось на 7-й день, до 26,6±6,8 мм – на 14-й день лечения ($p<0,05$). Боли при движении у большинства пациентов снижались на 7–10-е сут до 50,6±14,8 мм, на 14-е сут – до 40,2±10,4 мм ($p<0,05$). Только одному пациенту дополнительно был назначен диклофенак перорально в дозе 100 мг, т.к. сохранялся выраженный болевой синдром.

Припухлость пораженных суставов у 5 из 6 пациентов полностью исчезла при

терапии гелем. В группе контроля выявлена умеренная положительная динамика боли в покое (с 48,5±11,6 до 40,1±8,4 мм на 7-й день; до 34,8±7,4 мм на 14-й день). Боль при пальпации к 7 сут уменьшилась у всех пациентов до 32,8±8,8 мм, однако статистически недостоверно по сравнению с исходным уровнем – 38,4±8,6 мм, и только к 14 сут снижение боли достигло 28,6±8,4 мм. Однако следует отметить, что практически все пациенты отмечали наличие боли в период между использованием препарата. Боль при движении на 1-м визите составила 59,8±10,2 мм, на 7-й день – 53,4±10,8 мм ($p>0,05$), на 14-й день – 48,6±11,2 мм, но положительная динамика имела нестойкий характер. Двум больным с синовитом коленного сустава на 9-й день был дополнительно назначен перорально диклофенак в дозе 100 мг, т.к. сохранялся болевой синдром.

По оценке пациентов в основной группе очень хороший результат получен у 7 человек, хороший – у 8, удовлетворительный – у 3; по оценке врачом – у 9, 5 и 4 соответственно. В группе пациентов, применявших гель диклофенак, у 18 из 20 отмечался положительный эффект, однако степень обезболивающего эффекта была меньшей, что выражалось в сохранении болевого синдрома при пальпации, в покое и движении как к 7-му, так и 14-му дню лечения. Мазь ортофлекс, по мнению пациентов, всасывается очень быстро, ее лечебное обезболивающее действие начиналось через 3–7 мин. и сохранялось до 1,5 ч, а к концу исследования продолжительность эффекта достигала 12–14 ч, что позволяло снизить кратность его использования до 1–2 р./сут.

Проведенный опрос после завершения клинического исследования показал, что у пациентов первой группы анальгетическое и противовоспалительное действие мази ортофлекс сохранялось в течение около 14 дней, тогда как в группе, не получавшей ортофлекс, пациенты отмечали возобновление и усиление боли на 7-8 день сразу же после прекращения лечения.

Таблица 1 – Динамика показателей суставного синдрома в I группе пациентов

Клинический признак	До лечения	После лечения (через 14 дней)
Боли в покое (ВАШ мм)	33,5±12,3	23,5±9,2* $p<0,01$
Боли при движении (ВАШ мм)	73,5±12,3	46,5±11,7* $p<0,01$
Боль при пальпации (ВАШ мм)	83,5±12,3	23,5±14,3* $p<0,01$
Остаточные боли (ВАШ мм)	-	13,5±8,4* $p<0,01$
Регистрация побочных явлений (отмена препарата)	-	1

Таблица 2 – Динамика показателей суставного синдрома во II группе пациентов

Клинический признак	До лечения	После лечения (через 14 дней)
Боли в покое (ВАШ мм)	32,5±14,3	28,5±10,2
Боли при движении (ВАШ мм)	78,5±12,3	54,5±13,8* $p<0,01$
Боль при пальпации (ВАШ мм)	86,5±12,3	29,5±16,3* $p<0,01$
Остаточные боли (ВАШ мм)	-	23,5±9,5* $p<0,01$
Регистрация побочных явлений (отмена препарата)	-	-

Обсуждение

Многокомпонентный состав и разнообразный механизм действия мази ортофлекс послужили основанием для его применения в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата. Результаты клинических исследований доказали значимое обезболивающее и противовоспалительное действие геля, что выражалось в статистически достоверном снижении болевого синдрома в покое, при пальпации и движении, увеличении функциональной активности суставов, а также в обратном развитии синовита у пациентов с ОА. Лечебный анальгетический эффект наступал быстро – в течение 15–30 мин., сохранялся у пациентов в течение 6–12 ч.

У 9 пациентов удалось снизить дозы и отменить принимаемые перорально НПВП. Даже после завершения клинического исследования анальгетическое и противовоспалительное действие мази ортофлекс сохранялось в течение 14–15 дней, в группе контроля пациенты отмечали возобновление и усиление болей через 7–8 дней сразу после прекращения локальной терапии. Из 35 пациентов на локальной терапии ортофлексом только у 1 развились нежелательные явления из-за местной аллергической реакции в виде крапивницы.

Выводы

Мазь ортофлекс обладает выраженным обезболивающим и противовоспалительным действием, и этот эффект сохранялся в течение нескольких дней после окончания локальной терапии. Для мази характерны хорошая переносимость и низкая частота развития побочных эффектов.

Мазь ортофлекс широко рекомендуется использовать в реальной клинической практике как в виде монотерапии, так и в комплексном лечении разных заболеваний опорно-двигательного аппарата при синовитах, как оказывающая быстрое противовоспалительное и противоотечное действие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Brand K.D., Doherty M., Lohmander L.S. Osteoarthritis – Oxford Univ Press, 1998
- Reginster J.V. The prevalence and burden of arthritis // *Rheumatology*. – 2002. – Vol. 41. – P. 3–6
- Фоломеева О.М., Лебедева Л.С., Ушакова М.А. Инвалидность, обусловленная ревматическими заболеваниями, среди жителей РФ // *Научно-практич. ревматол.* – 2001. – №1. – С. 15–21
- Эрдес Ш., Фоломеева О.М. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения РФ // *Научно-практич. ревматол.* – 2007. – №4. – С. 4–10
- Ревматология: Клини. рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР, – 2010.
- Олюнин Ю.А. Заболевания внесуставных мягких тканей. Патогенез, клиника, лечение // *РМЖ*. – 2007. – №15(26). – С. 1–5
- Asbill CS, Michniak BB. Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity // *Pharm Sci Technol Today*. – 2000. – Vol. 3 (1). – P. 36–41
- Singh P, Roberts MS. Skin permeability and local tissue concentrations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after topical application // *J Pharmacol Exp Ther*. – 1994. – Vol. 268 (1). – P. 144–51
- Tashiro Y, Shichibe S, Kato Y et al. Effect of lipophilicity on in vivo iontophoretic delivery. I. NSAIDs // *Biol Pharm Bull*. – 2001. – Vol. 24 (3). – P. 278–83
- Seth BL. Comparative pharmacokinetics and bioavailability study of percutaneous absorption of diclofenac from two topical formulations containing drug as a solution gel or as an emulsion gel // *Arzneimittelforschung*. – 1992. – Vol. 42 (2). – P. 120–2
- Jantharaprapap R, Stagni G. Effects of penetration enhancers on in vitro permeability of meloxicam gels // *Int J Pharm*. – 2007. – Vol. 343 (1–2). – P. 26–33
- Güngör S, Berçişadi N. Effect of penetration enhancers on in vitro percutaneous penetration of nimesulide through rat skin // *Pharmazie*. – 2004. – Vol. 59 (1). – P. 39–41
- Asbill CS, Michniak BB. Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity // *Pharm Sci Technol Today*. – 2000. – Vol. 3 (1). – P. 36–41
- Alves MP, Scarrone AL, Santos M et al. Human skin penetration and distribution of nimesulide from hydrophilic gels containing nanocarriers // *Int J Pharm*. – 2007. – Vol. 341 (1–2). – P. 215–20
- Puglia C, Trombetta D, Venuti V et al. Evaluation of in-vivo topical anti-inflammatory activity of indometacin from liposomal vesicles // *J Pharm Pharmacol*. – 2004. – Vol. 56 (10). – P. 1225–32
- Каратеев А.Е., Яхно М.Н., Лазебник Л.Б. и др. Клинические рекомендации. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. – М: ИМА-ПРЕСС, – 2009
- Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Филатова Е.В. и др. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. – М: ИМА-ПРЕСС, 2013.
- Федина Т.П., Гришаева Т.П., Шекшина Е.В. и др. Опыт клинического применения геля «Диклофенак Плюс» в комплексной терапии ревматических заболеваний // *РМЖ*. – 2004. – №12 (20). – С. 1156–1158
- Egloff C., Hügler T., Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis // *Swiss Med Wkly*. – 2012. – N 142: w13583. doi: 10.4414/sm.w.2012.13583
- Очертяная Н. Хондропротекторы при заболеваниях суставов: здоровье, которое дарит природа // *Здоровья Украины*. – 2012. – вересень. – С. 78
- Busija L., Bridgett L., Williams S.R. et al. Osteoarthritis // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. – 2010 Dec. – Vol. 24 (6). – P. 757–768
- Pivec R., Johnson A.J., Mears S.C., Mont M.A. Hip arthroplasty // *Lancet*. – 2012. – No 17. – Vol. 380 (9855). – P. 1768–1777
- Solignac M. COART France 2003 report on new socio-economic data on osteoarthritis in France // *Presse Med*. – 2004. – Vol. 33 (9Pt 2). – P. 4–6
- Долгова Е.А., Ракита Д.Р. Фармакоэпидемиология остеоартрита в Рязанской области // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – №6. URL: www.science-education.ru/106-7403
- McAlindon T.E., Driban J.B., Lo G.H. Osteoarthritis year 2011 in review: clinical // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2012 Mar. – Vol. 20(3). – P. 197–200
- Pinals RS. Pharmacologic treatment of osteoarthritis // *Clin Ther*. – 1992. May–Jun. – Vol. 14(3). – P. 336–346

27 Muniyappa R., Karne R.J., Hall G. et al. Oral glucosamine for 6 weeks at standard doses does not cause or worsen insulin resistance or endothelial dysfunction in lean or obese subjects // *Diabetes*. – 2006 Nov. – Vol. 55 (11). – P.3142–3150

28 Jawahar R., Yang S., Eaton C.B. et al. Gender-specific correlates of complementary and alternative medicine use for knee osteoarthritis // *J Womens Health (Larchmt)*. – 2012. – Vol. 21(10). – P. 1091–1099

29 Ершова О.Б., Белова К.Ю., Назарова А.В. Применение препаратов хондроитина в лечении остеоартроза: фокус на Хондроксид® // *РМЖ*. – 2009. – №17(3). – С.186–189

30 Альтман Р.Д. Лечение остеоартрита коленного сустава глюкозаминном: вопросы фармакокинетики // *Клиническая фармакология*. – 2009. – №2 (4). – С. 359–371

31 Носков С., Лаврухина А., Широкова К., Пряничникова А., Заводчиков А. Стратегия применения хондропротекторов при остеоартрозе // *Врач*. – 2012. №10. – С. 14–15

32 Алексеева Л.И. Фармакотерапия остеоартроза: роль и место хондроитин сульфата // *Трудный пациент*. – 2007. – №5. – С. 43–47

33 Bruyere O., Pavelka K., Rovati L.C. et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2008 Feb. – Vol. 16(2). – P. 254–60

34 Monfort J., Pelletier J.P., Garcia-Giralt N., Martel-Pelletier J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulphate on osteoarthritis articular tissues // *Ann Rheum Dis*. – 2008. – Vol. 67(6). – P. 735–740

35 Setnikar I., Rovati L.C. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate. A review // *Arzneimittelforschung*. – 2001. – N 51 (9). – P. 699–725

36 Persiani S., Roda E., Rovati L.C. et al.: Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2005. – Vol.13. – P. 1041–1049

37 Persiani S., Locatelli M., Fiorentino S. et al. Absolute bioavailability of glucosamine after administration of crystalline glucosamine sulfate in rats // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2005. – Vol.13 (Suppl. A). – P. 161.

38 Persiani S., Rotini R., Trisolino G. et al. Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2007 Jul. – Vol. 15 (7). – P. 764–772

39 Meulyzer M., Vachon P., Beaudry F. et al. Comparison of pharmacokinetics of glucosamine and synovial fluid levels following administration of glucosamine sulphate or glucosamine hydrochloride // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2008. – Vol. 16 (9). – P. 973–979

40 Барышев Д.С., Хохлов А.Л., Чугунная С.М. Остеоартроз коленных и тазобедренных суставов. Фармакоэпидемиологический анализ // *Научно-практическая ревматология*. – 2006. – №2. – С. 77

41 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. – Vol. 30. – P. 523–528

42 Боровков Н.Н. Лекарственные средства в виде мазей в комплексной терапии остеоартроза // *Тер. архив*. – 2000. – №10. – P. 72–73

43 Хабиров Ф.А., Девликамова Ф.И. Некоторые аспекты терапии спондилоартрозов // *РМЖ*. – 2002. – №10(25). – С. 1187–1190

44 Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Шарапова Е.П. и соавт. Оценка эффективности и безопасности препарата «Хондроксид» гель в сравнении с препаратом «Финалгель» у больных с остеоартрозом коленных суставов // *Научно-практическая ревматология*. – 2008. – №3. – С. 80–84

45 Горячев Д.В. Место препаратов хондроитина сульфата (Хондроксид и др.) в арсенале средств для лечения остеоартроза // *РМЖ*. – 2008. – №10. – С. 693–696

46 Notman R., den Otter W.K., Noro M.G., Briels W.J., Anwar J. The permeability enhancing mechanism of DMSO in ceramide bilayers simulated by molecular dynamics // *Biophys J*. – 2007 Sep 15. – Vol. 93(6). – P. 2056–2068

47 Eberhardt R., Zwingers T., Hofmann R. DMSO in patients with active gonarthrosis. A double-blind placebo controlled phase III study // *Fortschr Med*. – 1995 Nov 10. – Vol. 113 (31). – P. 446–450

ТҰЖЫРЫМ

О.В. МАШКУНОВА^{1,2}, А.Ш. СЕЙСЕНБАЕВ^{1,2,3},
Г.С. ЕСІРКЕПОВА³, Н.Б. ТҰРДАЛИН³

¹С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті,

²ҚР ДС ӘДМ К және ІА ҒЗИ, Алматы қ,

³Қалалық ревматология орталығы, Алматы қ

ТРАНСДЕРМАЛДЫ ҚАБЫНУҒА ҚАРСЫ ТЕРАПИЯНЫҢ РЕВМАТОЛОГИЯЛЫҚ НАУҚАСТАРДА ТИІМДІЛІГІ

Буын ауруларының емінде қолданылатын стероидты емес қабынуға қарсы препараттардың (СЕКҚП) жанама әсерлерінің даму қаупін азайтуға мүмкіндік беретін әдістердің бірі, жергілікті қолданылуға арналған әдістер болып табылады. Оған құрамында СЕКҚП бар майлар мен гелдер жатады. Жергілікті терапия СЕКҚП ішке немесе парентеральды қабылдағанға қарағанда, препараттың тікелей қолданылған аймағында жеткілікті концентрацияда әсер етілуін қамтамасыз етеді.

Зерттеу мақсаты. Майлар мен гелдерді жергілікті қолдану ішке және парентеральды қолданылатын СЕКҚП мөлшерін азайтуға мүмкіндік береді.

Материал және әдістері. Ортофлекс майының тиімділігі мен көтерімділігін зерттеу мақсатында остеоартрозбен ауыратын 62 науқасты зерттеді. Ол науқастар негізінен тізе буындарының артрозымен зардап шегетіндер, сондай-ақ реактивті синовит белгілері де бар. Кейбірінде басқа буындарында да өзгерістер байқалған. Науқастардың орта жасы 51,8±14,7 жас. Май 3–5 см (сызықша) ең көбірек зақымдалған буынға күніне 3 рет 14 күн бойы жағылды. Барлық науқастар хондропротекторлар мен қабынуға қарсы дәрілерді ішке қабылдады. Бірінші топтағы науқастарға еміне ортофлекс майы қосылды. Емнің тиімділігі терапияның алдында және соңында визуалды аналогты шкала (ВАШ) арқылы келесі параметрлер бойынша бағаланды: ол пальпация кезіндегі, тыныштықтағы және қимыл кезіндегі ауырсыну.

Нәтижелері және талқылауы. Тыныштықтағы ауру сезімінің науқастардың жеке бағасы бойынша тыныштық кезінде 44 (72%) науқаста, пальпацияда – 60 (98,3%) да, қимыл-қозғалыс кезінде – 58 (95%) екі топта да азайғандығы байқалған. Бірақ бірінші топта тиімді әсері екінші топтағыға қарағанда 3 күнге ертерек байқалған. Ісікке қарсы әсері буындағы ісінудің азаюымен, яғни тізе буындарының синовитінің екінші топқа қарағанда 5 күнге ертерек басылуымен байқалды.

Қорытынды. Ортофлекс майының айқын ауру сезімін, қабынуды басатын қабілеті бар және оның әсері жергілікті емді тоқтатқаннан соң да бірнеше күнге дейін сақталып тұрды. Майға жақсы көтерімділік пен жанама әсерлерінің даму жиілігінің төмендігі тән.

Негізгі сөздер: жергілікті, трансдермальды терапия, диклофенак натрий, остеоартроз, реактивті синовит, ортофлекс.

SUMMARY

O.V. MASHKUNOVA^{1,2}, A.Sh. SEISENBAYEV^{1,2,3},
G.S. ESIRKEPOVA³, N.B. TURDALIN³

¹Kazakh National Medical University n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c.,

²Research Institute of Cardiology and Internal Medicine of Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty c.,

³Municipal Rheumatology Center, Almaty c.

EFFICIENCY OF TRANSDERMALANTI-INFLAMMATORY THERAPY IN RHEUMATIC PATIENTS

One way to reduce the side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is the use of local therapies diseases of the joints, which include the use of NPVP-containing ointments, creams or gels. Local therapy allows to reach effective concentrations of the drug directly to the site of its application higher than the oral or intramuscular route of administration. The use of ointments and gels can reduce the dose of oral and parenteral NSAIDs.

Objective. To study the efficacy, tolerability and side effects NPVP – Ortofleks containing ointments for the treatment of pain and inflammation in patients with active articular syndrome.

Material and methods. A clinical study on the efficacy and tolerability of the ointment ortofleks in 62 patients with OA of the various sites, but mainly with knee OA, with a reactive synovitis. The average age of patients was $51,8 \pm 14,7$ years. Ointment (a strip of 3-5 cm) was applied to the area most affected joint 3 p. / Day for 14 days. All patients received hondroprotektory and nonsteroidal antiinflammatory drugs orally. Patients in the first group therapy ointment ortofleks added. The efficacy of the therapy was assessed before and after the visual analog scale (VAS) for the following: pain on palpation, at rest and in motion.

Results and discussion. The marked decrease in pain at rest on an individual assessment of the patients was found in 44 (72%) patients, palpation – in 60 (98.3%), while driving – 58 (95%) in both groups. But in the first group of the timing of the effect on the average for 3 days it occurs earlier than the second group. Anti-edema effect was observed as a decrease in swelling of the joint, ie, phenomena of synovitis in the knee joints 5 days earlier than the 2 groups of patients.

Conclusions. Ortofleks ointment has a pronounced analgesic and anti-inflammatory effect, and this effect was maintained for a few days after local therapy. For ointments characterized by good tolerability and a low incidence of side effects.

Key words: local, transdermal therapy, diclofenac sodium, osteoarthritis, reactive synovitis ortofleks.

Для ссылки: Машкунова О.В., Сейсенбаев А.Ш., Есиркепова Г.С., Турдалин Н.Б. Эффективность трансдермальной противовоспалительной терапии у ревматологических пациентов // J. Medicine (Almaty). – 2015.– No 11(161). – P. 48-54

Статья поступила в редакцию 20.10.2015 г.

Статья принята в печать 13.11.2015 г.