

Топические формы НПВП с позиции доказательной медицины

Данилов Ан. Б., д-р мед наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

Шугурова И. М., канд. биол. наук, ИМГ РАН, г. Москва

Топические НПВП могут стать препаратами первого выбора в том случае, если требуется снизить риск системного воздействия медикаментов на организм и необходимо непосредственное терапевтическое действие на очаг боли [1].

19,2 млн человек в России имеют заболевания скелетно-мышечной системы, среди которых наиболее распространенными являются неспецифическая боль в спине, остеоартрит и ревматологическая патология околоуставных мягких тканей [1]. Эти заболевания сопровождаются развитием скелетно-мышечной боли, которая является одним из ведущих клинических симптомов и главным направлением обезболивающей и противовоспалительной терапии, так как в патогенезе этого болевого синдрома всегда присутствуют элементы воспалительного процесса.

НПВП — ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ БОЛИ

НПВП являются основной фармакологической группой средств для лечения скелетно-мышечной боли. Это отражено в междисциплинарном консенсусе «Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли» [2] и в клинических рекомендациях по «Рациональному использованию нестероидных противовоспалительных препаратов», совместно разработанных Ассоциацией ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциацией, Российской научным медицинским обществом терапевтов, Ассоциацией травматологов-ортопедов России и Российской ассоциацией паллиативной медицины (2018) [1]. Особое внимание в этих официальных руководствах уделяется необходимости рационального выбора НПВП, который должен осуществляться индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, длительности применения и соотношения «риск — польза». Аналогичный индивидуальный подход рекомендован и при выборе оптимальной лекарственной формы НПВП.

ПРЕИМУЩЕСТВА ТОПИЧЕСКИХ ФОРМ НПВП

Практически все НПВП представлены в виде нескольких лекарственных форм — для внутреннего, инъекционного, ректального и наружного применения. По статистике, 75 % пациентов при назначении этого класса препаратов предпочитают локальное нанесение лекарственного средства пероральному приему, так как в этом случае снижается риск развития системных побочных эффектов, улучшается профиль безопасности, и, как следствие, выше комплаенс [1–3].

В недавно опубликованном обзоре Choi E с соавт. (2020) приводятся статистически достоверные данные, подтверждающие, что местные анальгетики являются отличной альтернативой системного обезболивания и неотъемлемой частью мультимодальной анальгезии. Суммарная системная абсорбция НПВП при местном применении составляет всего 3–5 % от перорального, практически полностью предотвращая риск возникновения системных нежелательных явлений, но обеспечивая эффективность, аналогичную пероральному приему [3].

Основное требование к любому топическому агенту — это свойство проникать через наружный слой эпидермиса, так называемый роговой слой, образованный кератиноцитами (рис. 1) [3]. Этот слой функционирует как барьер для защиты низлежащих тканей от обезвоживания, инфекции и химического / механического стресса. Пройдя через этот относительно непроницаемый барьер, препарат получает доступ к кожным ноцицепторам: немиелинизированным Аδ и С-волокнам. Проникновение в роговой слой определяется следующими основными параметрами препарата: коэффициентом распределения масло / вода, размером и поверхностными свойствами. Роговой слой в основном гидрофобный, а эпи-

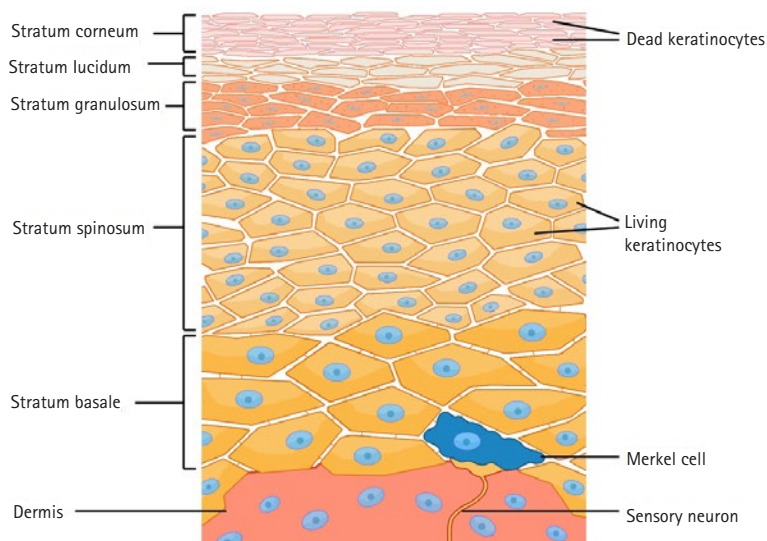


Рис. 1. Схематическое строение кожи. Роговой слой представляет собой наружный слой эпидермиса, образованный плотными уплощенными кератиноцитами. Препарат для местного применения должен пройти через роговой слой эпидермиса, чтобы проявить эффект [3].

дермис преимущественно водный. Следовательно, идеальное средство для местного применения должно иметь низкую молекулярную массу (< 500 Да) и обладать как гидрофобными, так и гидрофильными характеристиками для прохождения через роговой слой и водный слой эпидермиса [3].

ТОПИЧЕСКИЙ ДИКЛОФЕНАК: ОБНОВЛЕННЫЕ ДАННЫЕ О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ

Диклофенак, неселективный ингибитор циклооксигеназы, одно из наиболее широко применяемых лекарственных средств группы НПВП. Оригинальный (референтный) препарат диклофенака в препаратах линейки Вольтарен является наиболее изученным среди всех НПВП: опубликовано более 3600 статей, посвященных изучению эффективности и безопасности Вольтарена, в клинических исследованиях по его применению приняли участие более 200 тысяч пациентов. Вольтарен зарегистрирован в 140 странах. Он производится в пероральной и инъекционной формах, в виде Эмульгеля для наружного применения, трансдермального пластыря, а также в ректальных суппозиториях.

В 2020 г. Revel F.V., Fayet M. и Hagen M. опубликовали обзор, в котором привели обновленные данные о механизмах действия (рис. 2) и клинической эффективности топического диклофенака у пациентов с остеоартритом [5]. Авторы обосновали предположение, что снижение маркеров воспаления под воздействием местной терапии может быть лучшим предиктором эффективности, чем концентрация в плазме. На основании опубликованных данных можно рекомендовать топический диклофенак как препарат первой линии у пожилых пациентов

с остеоартритом, особенно при наличии сопутствующих заболеваний и факторов риска для развития нежелательных явлений, особенно при использовании высоких доз в течение длительного времени. При полиартрикулярном остеоартрите возможно локальное применение топического диклофенака на нескольких суставах одновременно при соблюдении максимальной суточной дозы [5].

СРАВНЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕЛЯ ДИКЛОФЕНАКА 2,23 % ДВА РАЗА В ДЕНЬ И ГЕЛЯ ДИКЛОФЕНАКА 1,16 % 4 РАЗА В ДЕНЬ

В 2022 г. Yin F. с соавт. опубликовали результаты рандомизированного, двойного слепого, многоцентрового исследования [6]. Целью этой работы было сравнение эффективности геля диклофенака диэтиламина (ДДЭА) у пациентов с растяжением связок голеностопного сустава в двух концентрациях с различной кратностью применения — **2,23 % гель ДДЭА два раза в день** и **1,16 % гель ДДЭА 4 раза в день**. В исследовании приняли участие 302 пациента в возрасте от 18 до 75 лет, которые перенесли острое растяжение связок голеностопного сустава I–II степени в течение последних 24 часов и испытывали боль при движении (БПД) не менее 50 мм по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), не получая обезболивающих препаратов течение 24 часов до рандомизации [6].

Первичной конечной точкой эффективности было изменение БПД, по сравнению с исходным уровнем, на 5-й день лечения по оценке пациента с использованием 100-мм ВАШ. Оценки БПД также проводились в дни 1, 3 и 8 (± 1 день) при выполнении манипуля-

Противовоспалительные пути действия топического диклофенака

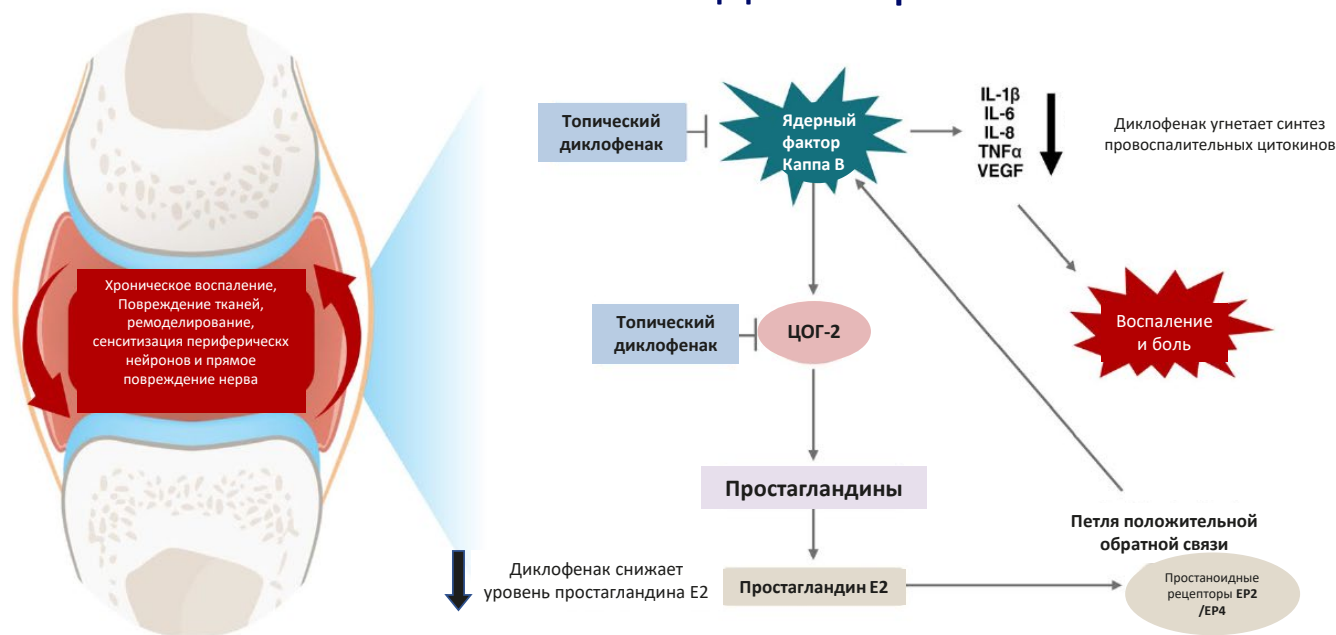


Рис. 2. Топический диклофенак проникает через кожу и далее в синовиальную оболочку, где преимущественно накапливается в воспаленных тканях сустава и снижает уровень простагландина E2 (PGE2) и провоспалительных биомаркеров: фактор некроза опухоли альфа — TNF α , ядерный фактор каппа B — NF- κ B, интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8).

ции на лодыжке, когда испытуемый лежал на ровной горизонтальной поверхности. Вторичные точки эффективности включали: уровень боли, измеренный с помощью калиброванных альгометров на площади 1 см² в центре поврежденной области, оценку функции голеностопного сустава с использованием шкалы Карлсона и выраженность отека голеностопного сустава с использованием метода восьмерки. Пациенты также заполняли дневник боли, оценивая интенсивность боли по 4-балльной шкале (0 = отсутствие боли, до 3 = сильная боль) и спонтанное облегчение боли по 5-балльной шкале (0 = отсутствие облегчения, до 4 = полное облегчение). Измерения проводились непосредственно перед применением первой дозы и каждые 2 часа (\pm 30 минут) в день 1 и день 5, пока пациент не ложился спать. Данные о нежелательных явлениях собирали на протяжении всего исследования и в течение 28 дней после последнего введения исследуемого препарата [6]. Полученные результаты: 95,4 % пациентов завершили исследование. Среднее изменение показателя БПД от исходного уровня до 5-го дня с использованием 100-мм ВАШ составило в группе ДДЭА 2,32 % гель два раза в день — 42,8 мм (19,7 мм); в группе ДДЭА 1,16 % гель четыре раза в день — 43,1 мм (18,1 мм). Статистическая оценка результатов с использованием методов доверительных интервалов (ДИ) при анализе

первичных и вторичных конечных точек подтвердила достоверность полученных данных. Средняя разница значений по методу наименьших квадратов (гель ДДЭА 2,32 % — гель ДДЭА 1,16 %) составила 1,11 мм (95 % ДИ — 3,00, 5,22; $p = 0,595$) при значении верхней границы показателя (5,22 мм). 95 % ДИ был меньше границы эффективности в 13 мм, демонстрируя, что ДДЭА 2,32 % гель два раза в день не уступает ДДЭА 1,16 % гель четыре раза в день [6].

На основании результатов проведенного исследования был сделан вывод о равной обезболивающей эффективности **2,23 % геля ДДЭА два раза в день** и **1,16 % геля ДДЭА 4 раза в день**. ДДЭА 2,32 % при применении два раза в день представляет собой удобную альтернативу ДДЭА 1,16 % с кратностью применения четыре раза в день, обеспечивая выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие при благоприятном профиле безопасности, увеличивая комплаенс (рис. 3) [6].

Согласно результатам исследования гель ДДЭА 2,32 % с кратностью применения два раза в день обеспечивал 12-часовое обезболивание и уменьшение интенсивности боли аналогично таковому у геля ДДЭА 1,16 % с кратностью применения четыре раза в день. Наблюдалась статистически значимая разница между группами в отношении отеков в пользу применения ДДЭА 2,32 % на 5-й и 8-й дни. Оба состава геля ДДЭА заметно улучши-

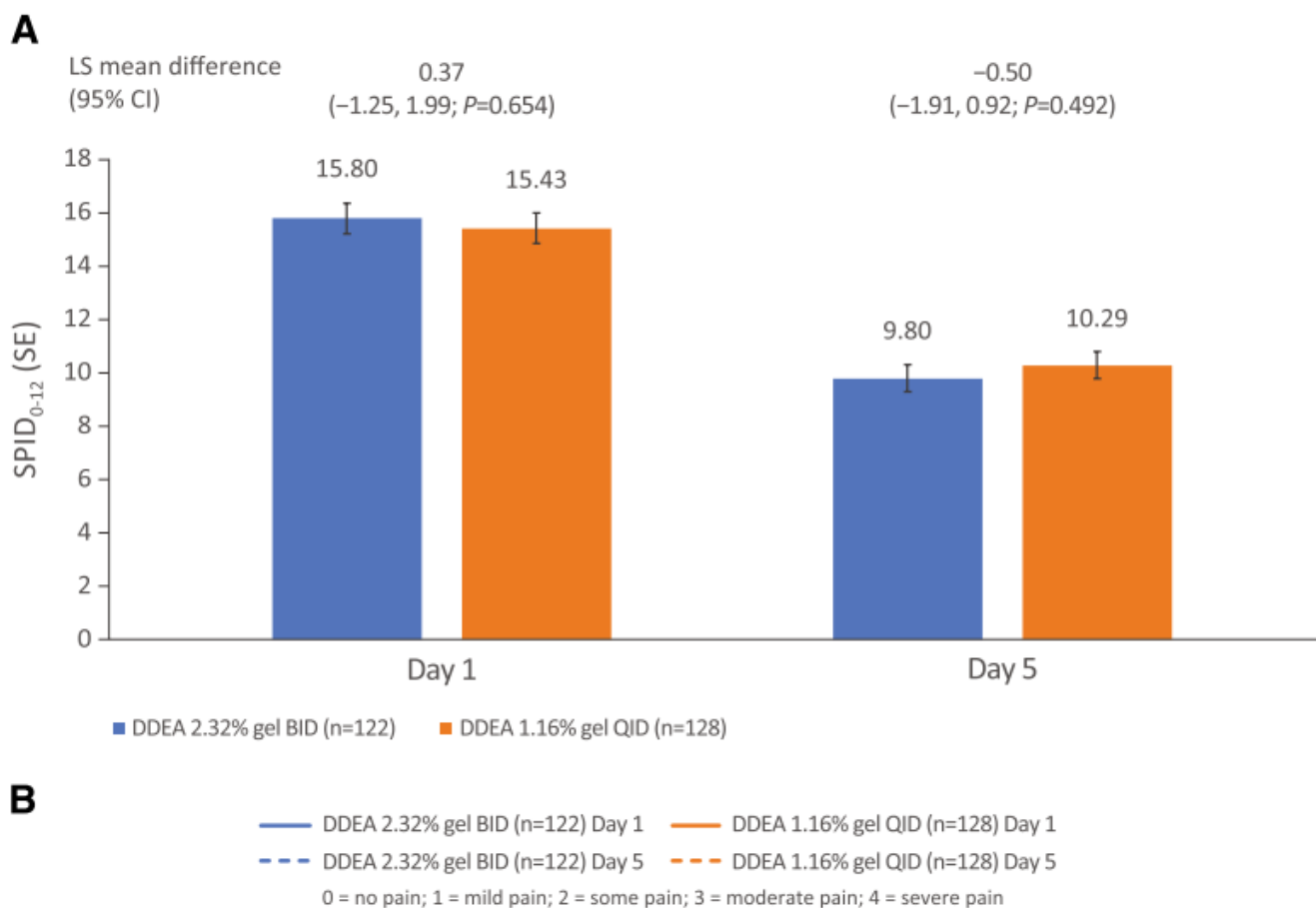


Рис. 3. Показатели интенсивности боли. Сумма различий интенсивности боли в течение 12-часового интервала после первой дозы (SPID0-12) в дни 1 и 5. В Интенсивность боли — оценки в различные моменты времени после введения первой дозы в дни 1 и 5. Интенсивность боли регистрировали в дневнике пациента: 4-балльная шкала (0 = отсутствие боли до 3 = сильная боль). BID — дважды в день; CI — интервал соответствия; DDEA — диклофенак диэтиламин; LS — наименьшие квадраты; QID — четыре раз в день; SD — стандартное отклонение; SE — стандартная ошибка; SPID0-12 — сумма показателей различий интенсивности боли от 0 до 12 часов после первой дозы.

ли показатели БПД, болезненность лодыжки, нарушение функционирования суставов, отек пораженной лодыжки. Для показателя БПД эти изменения начались уже на 1-й день, стали клинически значимыми на 3-й день и продолжали улучшаться на 5-й и 8-й дни.

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПРОНИКНОВЕНИЯ И УДЕРЖАНИЯ В КОЖЕ ПРЕПАРАТОВ ДДЭА 2,23 % (ВОЛЬТАРЕН ЭМУЛЬГЕЛЬ) И ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ 5 %

Результаты фармакологических исследований свидетельствуют о том, что на развитие и сохранение действия препарата влияет не только концентрация активной фармацевтической субстанции, но и ее физико-химические свойства, место и путь введения, присутствующие в составе вспомогательные вещества и ряд других факторов.

В 2021 г. были опубликованы результаты исследования Zolnay P. с соавт., целью которого было сравнить ex

vivo проникновение через кожу и удержание в тканях ДДЭА (Диклофенак, гель 2,32 %) и диклофенака натрия (Диклофенак, гель 5 %). То есть препараты отличались по концентрации активной фармацевтической субстанции и по химическому составу компонентов [7].

У 4 пациентов были взяты образцы кожи брюшной стенки методом пластической хирургии после получения предварительного одобрения Этического комитета хирургического центра Sanus (04.05.2018) и информированного согласия в полном соответствии с Хельсинкской конвенцией. После тщательного удаления подкожной жировой ткани оставшийся образец кожи замачивали в физиологическом солевом растворе, высушивали и хранили при температуре -20 °С, а затем брали образцы толщиной 400 мкм с помощью инструмента Acculan3TI (Aescular, США).

В образцы кожи размером примерно 0,5 × 0,5 см, всего 6 штук, индивидуально вводили 10 мкг, 50 мкг и 100 мкг активной фармацевтической субстанции (ДДЭА и диклофенака натрия) и инкубировали

Таблица 1. Количество диклофенака, проникшего через кожу, после применения препаратов Диклофенак, гель 2,32 % (Вольтарен Эмульгель), и Диклофенак, гель 5 % [7].

| Время (ч) | Диклофенак, гель 2,32 %* | Относительное количество диклофенака по сравнению с Диклофенак, гель 5 % | Диклофенак, гель 5 %* |
|--|---|--|---|
| | количество диклофенака (мкг/см ²) | | количество диклофенака (мкг/см ²) |
| 6 | 0,35 (0,20–0,60) | 5,83 | 0,06 (0,03–0,13) |
| 12 | 0,81 (0,44–1,47) | 8,10 | 0,10 (0,05–0,18) |
| 18 | 1,39 (0,98–1,97) | 10,69 | 0,13 (0,09–0,19) |
| 24 | 1,70 (1,29–2,25) | 9,44 | 0,18 (0,13–0,27) |
| Среднее относительное количество диклофенака по сравнению с другими препаратами Диклофенак, гель 5 % (все временные точки) | — | 8,31 | — |

* Данные представляют собой средние значения, 95 % ДИ (n = 12)

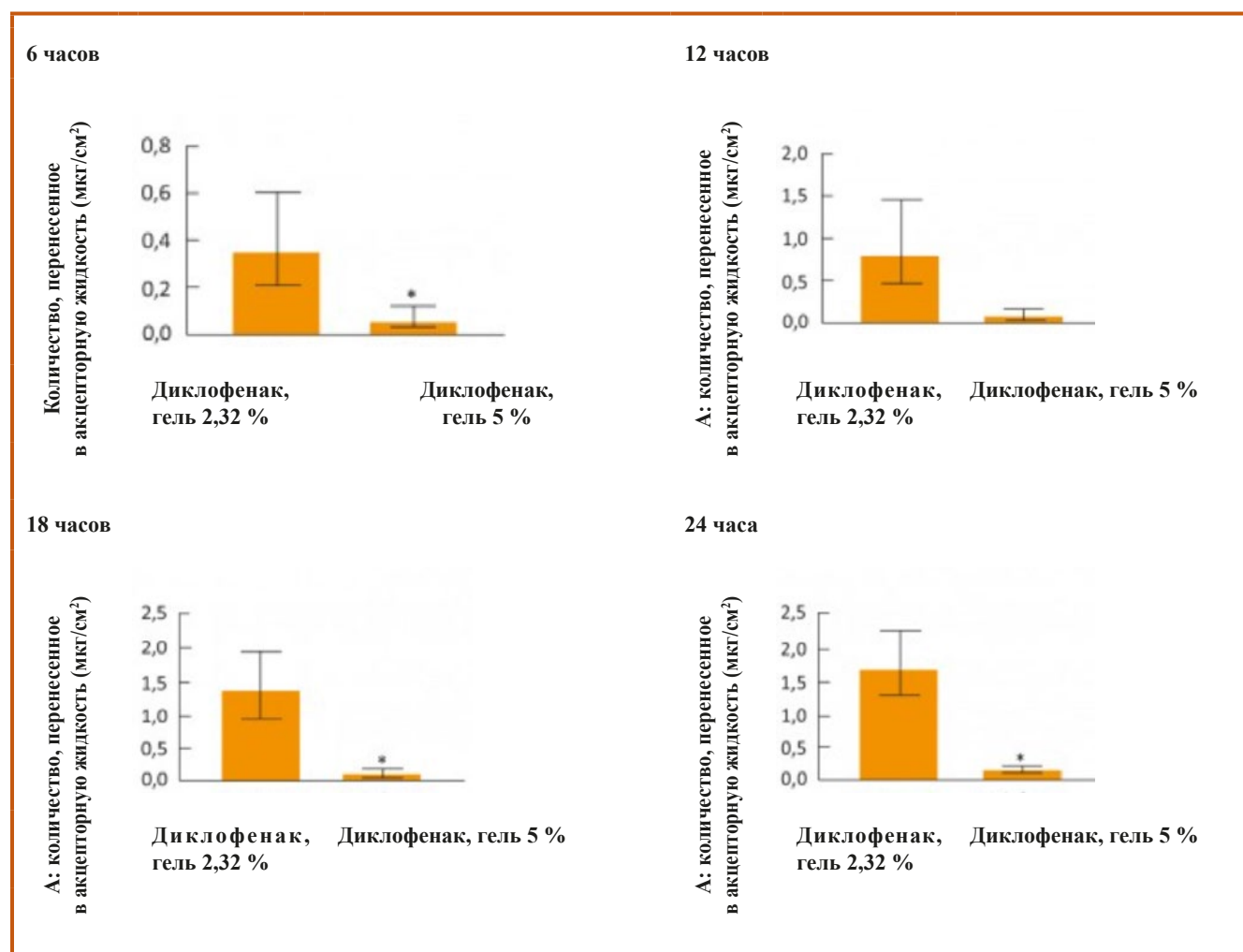


Рис. 4. Проникновение диклофенака через кожу (мкг/см²) для препаратов Диклофенак, гель 2,32 % (Вольтарен Эмульгель), и Диклофенак, гель 5 %, через 6, 12, 18, 24 часа. Данные представляют собой геометрические средние, 95 % ДИ (n = 12). Звездочки указывают на значимую разницу для препарата Диклофенак, гель 2,32 %, p < 0,05 [7].

Таблица 2. Показатели удержания в коже препаратов Диклофенак, гель 2,32 % (Вольтарен Эмульгель), и Диклофенак, гель 5 %. Данные представляют собой геометрические средние и 95 % ДИ (n = 12) [7].

| Время (ч) | Диклофенак, гель 2,32 % | | Диклофенак, гель 5 % |
|--|---|---|---|
| | количество диклофенака (мкг/см ²) | Относительное количество диклофенака (мкг/см ²) по сравнению с Диклофенак, гель 5 % | количество диклофенака (мкг/см ²) |
| 6 | 14,74 (13,44–16,16) | 2,31 | 6,39 (5,34–7,63) |
| 12 | 13,16 (12,08–14,34) | 3,46 | 3,80 (3,18–4,55) |
| 18 | 13,33 (11,41–15,58) | 2,71 | 4,92 (4,32–5,61) |
| 24 | 26,94 (24,63–29,46) | 2,86 | 9,41 (7,84–11,30) |
| Относительное количество диклофенака по сравнению с Диклофенак, гель 5 % (все временные точки) | — | 2,81 | — |

при температуре 32 °С в течение 12 часов. После вымачивания образцов кожи в 1 мл смеси метанола / воды / уксусной кислоты (80:20:0,5 о/о/о) в течение 12 ч, экстракт фильтровали и исследовали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии через различные временные интервалы (6, 12, 18 и 24 ч). Полученные результаты представлены на рис. 4 и табл. 1, 2. [7].

Данное исследование *ex vivo* Zolnay P. с соавт. трансдермального проникновения препарата *диклофенак 2,32 %* (Вольтарен Эмульгель 2 %), по сравнению с гелем *диклофенака 5 %*, достоверно подтвердило, что количество действующего вещества, проникшего через кожу из **диклофенак 2,32 % гель**, было выше по сравнению с гелем *диклофенака 5 %*, во всех временных точках. В среднем, **в 8,31 раз большее проникновение диклофенака было зарегистрировано для препарата Диклофенак, гель 2,32 % (Вольтарен Эмульгель)**, по сравнению с препаратом *Диклофенак, гель 5 %*, за полный 24-часовой период. Такая разница может быть обусловлена инновационной лекарственной формой эмульгель у препарата ДДЭА 2,32 % [7, 8].

После применения препарата *Диклофенак, гель 2,32 %*, количество удержанного диклофенака превышало таковое после применения препарата *Диклофенак, гель 5 %*, во всех исследуемых временных точках (табл. 2). Более высокая степень удержания у препарата *Диклофенак, гель 2,32 %*, по сравнению с препаратом *Диклофенак, гель 5 %*, подтверждает, что первый образует большее депо в коже, обеспечивая тем самым более длительное высвобождение [7, 8].

Полученные данные подтверждают, что ряд параметров лекарственной формы для наружного применения, такие как растворимость, рН, кислотность, тип основы, влияют на проникновение через кожу и высвобождение действующего вещества в целевые ткани.

ФОРМИРОВАНИЕ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО РЕЗЕРВУАРА ПРЕПАРАТА ВОЛЬТАРЕН ЭМУЛЬГЕЛЬ

В 2020 г. была опубликована работа Zhang Q. с соавт., в которой оценивалась проникающая способность действующего вещества из препарата Вольтарен Эмульгель 2 % методом рамановской спектроскопии. Этот метод визуализации позволяет идентифицировать молекулы диклофенака, которые пересекли кожный барьер, собрались в качестве резервуара в области дермо-эпидермального соединения и проникли дальше в нижележащие слои кожи (рис. 5) [10].

Исеченные образцы кожи человека обрабатывали тремя гелями диклофенака для местного применения (гель диклофенака натрия 1 %, Вольтарен Эмульгель 1,16 % и Вольтарен Эмульгель 2,32 %) *ex vivo* и инкубировали при температуре 37 °С в течение 24 часов, а затем исследовали с помощью рамановской микроскопии поперечных микротомированных срезов. Относительную концентрацию диклофенака в слоях кожи рассчитывали как отношение интегральных площадей полос, характерных для диклофенака (~445 см⁻¹) и кожи (Амид I). Индивидуальный алгоритм маскирования гарантировал, что в результирующих изображениях комбинационного рассеяния картировался только специфический для диклофенака сигнал. Неоднородное пространственное распределение диклофенака было четко видно как в эпидермисе, так и в дерме во всех образцах, с заметно более высоким относительным содержанием диклофенака и количеством пикселей выше предела обнаружения в эпидермисе, по сравнению с дермой. Результаты визуализации свидетельствовали о том, что исследуемые гели для местного применения доставляют диклофенак через кожный барьер рогового слоя и формируют депо лекарственного средства, локализованное в эпидермисе. Данные согласуются с более ранними



Данные рамановской спектроскопии позволяют идентифицировать молекулы диклофенака, которые пересекли кожный барьер, собрались в качестве резервуара в области дермо-эпидермального соединения и проникли дальше в нижележащие слои кожи¹

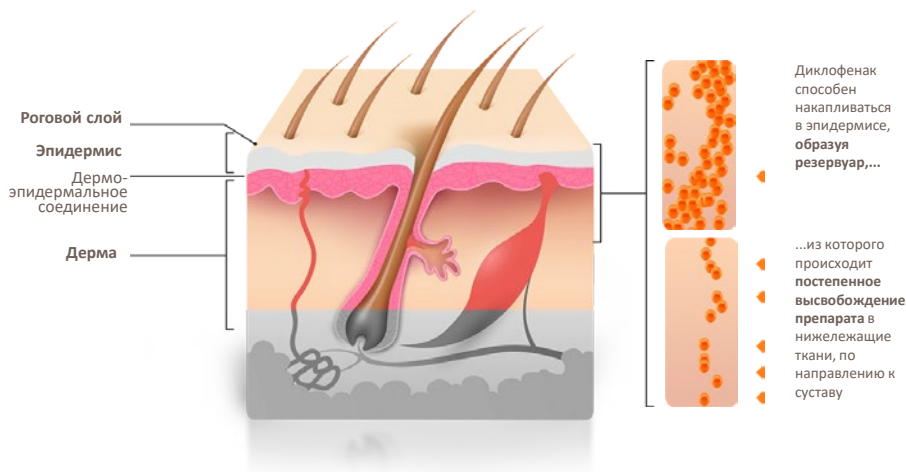


Рис. 5. Визуализация формирования эпидермального резервуара из гелей диклофенака для местного применения с помощью рамановской спектроскопии [10].

клиническими данными о том, что это депо действует как настоящий резервуар и обеспечивает устойчивое высвобождение лекарственного средства [10].

СРАВНЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ 1,16 % ДИКЛОФЕНАКА, 5 % ИБУПРОФЕНА, КОМБИНАЦИИ 5 % ИБУПРОФЕНА С 3 % ЛЕВОМЕНТОЛОМ

В 2019 г. Wade A. с соавт. провели одноцентровое, рандомизированное, слепое, параллельное клиническое исследование [9]. Основной целью исследования было определить время значительного облегчения боли у пациентов с повреждениями мягких тканей, которые получали лечение с использованием: геля ибупрофена 5 %, геля на основе комбинации 5 % ибупрофена и 3 % левоментола и геля 1,16 % диклофенака. Значительное облегчение боли (первичная конечная точка исследования) было определено как снижение на 2 балла по 11-балльной числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) оценки боли. В общей сложности 182 пациента с острыми повреждениями мягких тканей приняли участие в исследовании с использованием однократной дозы для оценки эффективности и безопасности трех местных обезболивающих гелей.

Согласно результатам исследования среднее время значительного облегчения боли при применении геля, содержащего комбинацию ибупрофена и левоментола, а также геля, содержащего 1,16 % диклофенака, составило 20 минут, при этом для геля, содержащего 5 % ибупрофена, время облегчения боли составило 25 минут [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что наиболее востребованным инструментом обезболивающей и противовоспалительной терапии являются НПВП.

Их отличают ясный механизм действия, клинически доказанная эффективность, удобство применения и доступность. Особого внимания заслуживают топические формы диклофенака в лекарственной форме эмульгель, которые имеют ряд несомненных преимуществ, таких как высокий уровень проникновения через кожный барьер, достижение эффективных концентраций активного компонента конкретно в очаге воспаления (периартикулярные ткани, синовиальная ткань и синовиальная жидкость), низкая системная биодоступность менее 6 %, и как следствие, благоприятный профиль безопасности, что особенно важно у коморбидных пациентов пожилого возраста. В ряду представителей топических НПВП наиболее изучены препараты линейки Вольтарен Эмульгель, эффективность и безопасность которых продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях, продолжающихся до настоящего времени, доказывая правомерность рекомендаций для их более широкого клинического применения у пациентов со скелетно-мышечной болью различной этиологии.

Литература

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. (По результатам совещания группы экспертов, г. Москва, 01.04.2017). Научно-практическая ревматология. 2018, 56 (прил. 1), 1-29.
2. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Баринов А.Н. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016(54):3:247–265.
3. Bruyere O., et al. A consensus statement of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45 (4 Suppl): S3–S11.
4. Choi E., Nahm F.S., Han W.K. et al. Topical agents: a thoughtful choice for multimodal analgesia. *Korean J Anesthesiol.* 2020 Oct; 73(5): 384–393.
5. Revel F.B., Fajet M., Hagen M. Topical Diclofenac, an Efficacious Treatment for Osteoarthritis: A Narrative Review. *Reumatol Ther* (2020) 7:217–236.
6. Yin F., Ma J., Xiao H. et al. Randomized, double-blind, noninferiority study of diclofenac diethylamine 2.32% gel applied twice daily versus diclofenac diethylamine 1.16% gel applied four times daily in patients with acute ankle sprain. *BMC Musculoskeletal Disorders* (2022) 3:1125.
7. Zolnau P. Сравнительное исследование *ex vivo* трансдермального проникновения и удержания в коже препаратов Диклофенак, 2,32 % гель и 5 % гель. *Moegászservi Továbbképző Szemle* (2021), 4 (1).
8. Kopečna M, Kovacik A, Vavrova K. Comparative study of *ex vivo* transdermal permeation and skin retention of diclofenac from Diclofenac 2.32 % gel and Diclofenac 5 % gel. *GSK Data On File.*
9. Wade A.G., Crawford G.M., Young D. Comparison of diclofenac gel, ibuprofen gel, and ibuprofen gel with levomenthol for the topical treatment of pain associated with musculoskeletal injuries. *J Int Med Res.* 2019. DOI: 10.1177/0300060519859146
10. Zhang Q. et al. Visualisation of epidermal reservoir formation from topical diclofenac gels; *J pain Res.* 2020. vol. 31, no. 10, pp. 2762-2773.