

# Анальгетическая терапия воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов

Кундер Е.В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

Kunder E.V.

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

## Analgetic treatment of inflammatory and degenerative joint diseases

**Резюме.** Локальная противовоспалительная терапия является неотъемлемой частью комплексного медикаментозного лечения воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов. Она включает главным образом применение нестероидных противовоспалительных препаратов в виде кремов, гелей и мазей, а также глюкокортикоидов в виде внутрисуставных и периартикулярных введений. Локальная терапия, с одной стороны, эффективно купирует воспаление и болевой синдром, с другой стороны, практически не имеет противопоказаний и может применяться в любом возрасте и при наличии коморбидных состояний. В начале 2015 г. в Республике Беларусь появилась новая лекарственная форма оригинального препарата ацеклофенак – Аэртал крем (производство ОАО «Геден Рихтер»). Высокое качество действующего вещества, микронизированная форма препарата, его физико-химические свойства обеспечивают высокую эффективность препарата в отношении купирования болевого синдрома и воспаления при заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

**Ключевые слова:** боль, воспаление, нестероидные противовоспалительные препараты, крем, заболевания суставов.

Медицинские новости. – 2015. – №1. – С. 17–20.

**Summary.** Local anti-inflammatory therapy is an integral part of the complex medical treatment of inflammatory and degenerative joint disease. It includes mainly the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the form of creams, gels and ointments, and glucocorticoids intraarticular and periarticular injections. Local therapy, on the one hand, the method is effective relief of pain and inflammation, but on the other hand, has practically no contraindications and may be used at any age and in the presence of comorbid conditions. At the beginning of 2015 in Belarus, we have a new form of the original drug aceclofenac – Aertal cream (production of «Gedeon Richter»). The high quality of the active ingredient, micronized form of the drug, its physical and chemical properties provide high efficacy with respect to the relief of pain and inflammation in diseases of the musculoskeletal system.

**Keywords:** pain, inflammation, non-steroidal anti-inflammatory drugs, cream, joints diseases.

Meditsinskie novosti. – 2015. – N1. – P. 17–20.

Большинство воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата сопровождается хроническим болевым синдромом. Боль – ведущий клинический симптом, она определяет качество жизни пациентов и их функциональную активность. Основными причинами боли являются воспалительные заболевания суставов (артриты), энтезов (энтезиты), периартикулярных тканей (дактилиты, теносиновиты), мышц (миозиты), а также дегенеративные процессы (остеоартроз, остеохондроз, спондилоартроз, спондилез). Болевой синдром в ревматологии требует непрерывной многолетней терапии, которая зачастую сопровождается нежелательными побочными эффектами.

Основной метод лечения воспаления и боли при заболеваниях суставов – использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающих выраженным противовоспалительным, обезболивающим, жаропонижающим эффектом благодаря способности подавлять синтез изоформ циклооксигеназы (ЦОГ) в каскаде превращения арахидоновой кислоты. Однако наряду с несомненными положительными эффектами большинство НПВП оказывают нежелательное воздействие на желудочно-кишечный тракт,

печень, почки, сердечно-сосудистую систему, агрегацию тромбоцитов и т.д. Установлено, что при наличии патологии костно-мышечной системы увеличивается частота развития побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта [4].

Один из основных неблагоприятных эффектов НПВП – гастро- и энтеротоксичность, способность индуцировать эрозивные и язвенные повреждения слизистой желудочно-кишечного тракта, вызывать язвенные кровотечения. При блокировании ЦОГ-1 происходит подавление синтеза простаноидов, угнетаются защитные свойства слизистой оболочки желудка, повышается чувствительность к воздействию кислоты и пепсина. Патология желудка и двенадцатиперстной кишки, связанная с приемом НПВП, сопровождающаяся повреждением слизистой оболочки с развитием эрозий, язв и их осложнений, называется НПВП-индуцированной гастропатией. Парентеральный и ректальный пути введения уменьшают симптомы поражения слизистой ЖКТ, но не снижают риск развития этих поражений. Пациентам с факторами риска НПВП-гастропатии необходимо назначать, прежде всего, селективные НПВП, а также с целью профилактики гастроинтестинальных осложнений – блокаторы протонной помпы.

Факторы риска НПВП-индуцированной гастропатии: пожилой возраст (старше 65 лет); поражение ЖКТ в анамнезе (язвы, кровотечения); прием высоких доз НПВП; сочетанный прием нескольких НПВП, включая низкие дозы аспирина; коморбидные состояния (сопутствующая патология, в том числе сердечно-сосудистая); прием глюкокортикоидов и антикоагулянтов; инфекция *Helicobacter pylori*.

Пристального внимания из побочных эффектов НПВП заслуживают и сердечно-сосудистые проблемы. Актуальность последних объясняется значительным числом пожилых лиц среди пациентов, особенно страдающих остеоартритом. НПВП могут вызывать повышение артериального давления в результате задержки жидкости в организме. Сочетанное применение НПВП снижает антигипертензивную эффективность ингибиторов АПФ, бета-адреноблокаторов, диуретиков. Препараты из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 могут способствовать тромбообразованию у больных с атеросклерозом и ИБС. Чтобы этого не происходило, их применяют вместе с малыми дозами аспирина. В то же время, например, ибупрофен и индометацин подавляют антиагрегантное действие аспирина. Следует помнить, что все НПВП

уменьшают выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью.

*Факторы риска сердечно-сосудистых катастроф при приеме НПВП:* артериальная гипертензия; гипертрофия левого желудочка; ИБС и другие проявления атеросклероза; атерогенные дислиппротеинемии; сахарный диабет; хроническая сердечная недостаточность; курение; сердечно-сосудистые катастрофы у лиц репродуктивного возраста в семейном анамнезе.

**Таким образом, в ревматологической практике актуальна проблема выбора НПВП, обладающего минимальным риском побочных реакций при высокой противовоспалительной и анальгетической эффективности.**

**Локальная терапия при заболеваниях опорно-двигательной системы** включает внутрисуставное или периартикулярное введение лекарственных средств (глюкокортикоидов) и применение НПВП местно в виде гелей, кремов и мазей. Преимущество локальной терапии состоит во введении глюкокортикоидов непосредственно в очаг воспаления. Терапия обладает выраженным противовоспалительным действием не только в непосредственном очаге воспаления, но и производит небольшой системный эффект. Однако положительное влияние локальной терапии на прогрессирование деструкции суставов не доказано.

*Показания для локальной терапии глюкокортикоидами:* выраженные артриты (синовиты) крупных суставов при ревматоидном артрите, псориатическом артрите, реактивном артрите, анкилозирующем спондилите, подагре, дегенеративных заболеваниях (остеоартрите). Локальная терапия показана при необходимости быстро подавить активный воспалительный процесс в суставах в дебюте заболевания или при выраженном обострении.

Наиболее часто для локальной терапии используются следующие препараты: триамсинолона гексацетонид; триамсинолона ацетонид (кеналог); метилпреднизолона ацетат (метипред); бетаметазона дипропионат (входит в состав дипроспана); бетаметазона ацетат; гидрокортизона ацетат. Доза вводимого препарата определяется размером пораженного сустава и составляет, например, при использовании кеналога 40 мг для коленного сустава, 20 мг для плечевого, локтевого, голеностопного или лучезапястного сустава. В настоящее время предпочтение отдается дипроспану, представляющему собой комбинацию двух солей – бетаметазона натрия фосфата и дипропионата, одна из которых обладает

быстрым анальгетическим эффектом, вторая – длительным действием (30 дней и более). Дипроспан в зависимости от размера сустава вводится в дозе от 0,25 до 2 мл. Максимальный эффект после локального введения глюкокортикоидов наступает на 2–3-й день, сохраняется в течение 2–4 недель.

**Основные принципы локальной терапии глюкокортикоидами при ревматоидном артрите:** введение в сустав должно осуществляться по строгим показаниям и только при активном артрите; при подозрении на наличие сопутствующей инфекции локальная терапия противопоказана; введение глюкокортикоидов в сустав должно осуществляться в асептических условиях; перед введением препарата производится эвакуация избыточного количества синовиальной жидкости, сустав промывается физиологическим раствором; повторные введения в один и тот же сустав проводятся не чаще чем 3 раза в год; введение в протезированный сустав противопоказано; в течение 24 часов после введения необходимо исключить физическую нагрузку на данный сустав; от введения глюкокортикоидов в тазобедренный сустав целесообразно воздерживаться в связи со сложностью техники артроцентеза и высоким риском развития осложнений, прежде всего остеонекроза головки бедренной кости; частая потребность в локальной терапии должна стать поводом для коррекции проводимого системного (прежде всего базисного) лечения ревматоидного артрита.

Необходимо помнить, что локальная терапия ни в коем случае не является эквивалентом базисного лечения, а назначается и проводится ревматологом в качестве дополнения к системной базисной и противовоспалительной терапии по строгим показаниям.

При остеоартрите глюкокортикоиды для локальной терапии уменьшают боли в суставах и улучшают их функциональное состояние. Эффект сохраняется в течение 2–3 недель. Как правило, этого периода достаточно, чтобы развился эффект от хондропротективных препаратов, назначенных одновременно с локальной терапией, и необходимости в повторных внутрисуставных введениях глюкокортикоидов не возникает. К этому методу лечения прибегают при наличии синовиального выпота в суставе, а также при неэффективности неинвазивной терапии. Предпочтение отдается триамсинолону (кеналогу) и метилпреднизолону.

В один и тот же сустав вводить препарат более 3 раз в год противопоказано.

Совершенно недопустимо при остеоартрите применение «курсового» лечения инъекционными глюкокортикоидами. Если однократное введение глюкокортикоидов в сустав при остеоартрите приводит лишь к кратковременному и незначительному эффекту, необходимо исключить повреждение хряща как возможную причину усиления болевого синдрома, которое может усугубиться при повторных введениях глюкокортикоидов в сустав.

**Локальная терапия гелями, кремами и мазями, содержащими НПВП,** – перспективный метод лечения воспаления и боли при минимальном риске побочных эффектов. **Преимущества локальной терапии НПВП:** безопасность и простота применения, возможность использования как местного, так и резорбтивного действия, слабо выраженное системное действие, минимизация побочных эффектов, обеспечение высокой концентрации препарата в очаге воспаления, возможность сочетания в одном препарате нескольких веществ, различных по механизму и направленности лечебного воздействия, возможность пролонгированного действия. **Локальная терапия гелями, кремами или мазями при заболеваниях суставов, с одной стороны, является эффективным методом купирования воспаления и болевого синдрома, с другой стороны, практически не имеет противопоказаний и может применяться в любом возрасте и при наличии коморбидных состояний.**

**Основные показания для локальной терапии НПВП:** воспалительные заболевания суставов и периартикулярных тканей, миозиты, флебиты. Для локальной терапии болевых синдромов и воспаления, связанных с механическим повреждением нервных корешков и периферических нервов, наряду с НПВП используются препараты, обладающие раздражающими и отвлекающими свойствами.

**Эффективность лекарственного средства для локальной терапии определяется рядом факторов.** Наибольшее значение имеют наименование и концентрация действующего вещества, лекарственная форма и ее состав, физико-химические свойства препарата, размер его молекулы, рН лекарственной формы.

**Состав лекарственного средства должен включать НПВП, обладающий доказанной высокой эффективностью** в отношении воспаления и болевого синдрома. **Действующее вещество должно содержаться в лекарственной форме в достаточной концентрации для реализации эффекта.** Большинство гелей, кремов и мазей имеют 1–2% концентрацию.

Лекарственная форма (гель, крем, мазь) также влияет на эффективность средства для локальной терапии.

При создании лекарственной формы учитывается анатомия и физиология кожи, поскольку эффективность локальной терапии определяется транспортом препарата через кожные барьеры (роговой слой, эпидермис, базальную мембрану, дерму). Следовательно, препарат должен быть дифильным [5]. Для лучшего проникновения через базальную мембрану оптимальная атомная единица массы препарата должна составлять не более 500 Да [3].

**Уровень pH лекарственного средства для локального применения должен быть приближен к pH кожи.** Сухой коже свойствен pH в диапазоне 3–5,5, у жирной кожи он достигает 6. Наиболее кислую реакцию можно зафиксировать на поверхности головы, где pH=5,5. На ладонях и подошвах значение этого показателя может достигать 6,5. Щелочная реакция наблюдается на коже паховых складок, а также подмышечных впадин.

Правильное использование лекарственной формы имеет большое значение для повышения эффективности локальной терапии. Наиболее правильным считается четырехкратное нанесение препарата на область воспаления. При выраженном болевом синдроме и высокой активности воспаления рекомендуется увеличить кратность нанесения до 5–6 раз в сутки. На область крупных суставов наносится полоска крема/геля/мази длиной 5–10 см, на область средних по размеру суставов – 3–5 см, на область суставов кистей и стоп – 1–2 см [2].

У пожилых людей снижена способность проникновения мазевых форм через кожу [1], что обуславливает необходимость увеличения дозы наносимого препарата или кратности его использования.

На глубину проникновения вещества в ткани влияют следующие вещества: йод, эфирные масла, альфа-гидроксикислоты, мочевины, проводники (диметилсульфоксид), ПАВы, чрескожные пенетраторы. В частности, повысить проведение действующего вещества в ткани можно, добавив в лекарственную форму диметилсульфоксид (ДМСО), смешав с лекарственным препаратом в соотношении 1:10 или перед использованием крема/геля/мази нанести на кожу аппликацию димексида с лидокаином в разведении 1:10 – 1:5.

Глубину проникновения локальных форм НПВП можно повысить путем использования их в процедуре фонофореза.

При использовании локальных форм НПВП максимальная концентрация дей-

ствующего вещества создается в жировой ткани (4,7 мкг/г), а в синовиальной жидкости она меньше и составляет лишь 1,31 мкг/г. В крови при этом концентрация составляет 0,0018 мкг/г, исключая системный эффект препарата и, соответственно, развитие нежелательных побочных эффектов.

Эффективность местного использования лекарственных форм, содержащих НПВП, оценивают по выраженности обезболивания, уменьшению припухлости и улучшению функции суставов.

В начале 2015 г. в Республике Беларусь появилась новая лекарственная форма оригинального препарата ацеклофенак – **Аэртал крем (производство ОАО «Гедеон Рихтер»)**. Таблетированная форма Аэртала используется в отечественной практике уже 5 лет и зарекомендовала себя как высокоэффективное и безопасное средство противовоспалительной и анальгетической терапии.

**Действующее вещество крема – ацеклофенак, концентрация активного ингредиента составляет 1,5%.** Крем содержит такие вспомогательные вещества, как пропиленгликоль, метилпарагидроксибензоат, парафин жидкий, эмульсионный воск, вода очищенная.

Эмульсионный воск представляет собой смесь солей эфиров фосфорной кислоты с высшими жирными спиртами. Это один из самых удобных и простых в применении эмульгаторов. Отлично взаимодействует с другими эмульгаторами и активными веществами. Усиливает стабильность и улучшает консистенцию продукта. Помимо эмульгирующих свойств, хорошо увлажняет и смягчает кожу. Предотвращает потерю воды, не оставляет ощущения жирности на коже. Наличие фосфорных групп делает его близким к лецитину и кефалину, входящим в состав кожного жира, поэтому достаточно комфортно воспринимается кожей в составе различных косметических средств. Воск не вызывает аллергии, может использоваться в детской косметике.

Жидкий парафин является синтетическим препаратом, представляет собой очищенную фракцию нефти, получаемую после отгонки керосина. При наружном применении не раздражает кожу, не вызывает аллергии, не всасывается, стойкий, не разлагается, создает окклюзионную пленку.

**Несомненное достоинство крема Аэртал – его микронизированная форма, в состав препарата входят ≥60% частиц размером ≤5 микрон, ≥90% размером ≤10 микрон и 100% размером ≤15 микрон. Микронизация (уменьше-**

**ние размера частиц) осуществляется для увеличения степени растворимости лекарственного вещества и площади всасывания. Микронизированная форма обеспечивает оптимальную биодоступность препарата, которая зависит от размера его частиц в суспензии, характера масел, входящих в состав в качестве вспомогательных веществ. Микронизация частиц лекарства позволяет увеличить площадь всасывания, степень проникновения препарата в десятки раз, при одновременном уменьшении дозы препарата (следовательно, уменьшается риск развития побочных эффектов). По некоторым гормональным препаратам разница в площади всасывания между обычным и микронизированным веществом составляет 56 раз.**

В ходе микронизации в результате физического воздействия на лекарственную субстанцию в условиях сохранения активности при оптимальной температуре и других параметрах производится процедура измельчения продукта. Количество частиц с заданным размером становится больше, уменьшается число частиц малого или чрезмерного диаметра. **Важно отметить, что производство высокотехнологичных продуктов, к числу которых относятся микронизированные формы, соответствует требованиям GMP.**

**Фармакокинетическое моделирование может свидетельствовать о том, что при использовании форм с дополнительными преимуществами во всасывании, в том числе микронизированных, не только возрастают время достижения насыщения препаратом и накопление в зоне всасывания, но и существенно уменьшается время наступления эффекта.**

Крем Аэртал представляет собой 10% водную дисперсию и имеет pH 3,9–4,8, что соответствует уровню pH кожи человека.

**Показания для применения крема Аэртал – лечение всех типов локальной боли и воспаления вследствие любых поврежденных опорно-двигательного аппарата, в том числе спортивных травм. Препарат может использоваться для уменьшения воспаления сухожилий, связок, мышц и суставов в случаях растяжения, перенапряжения или ушибов, а также для лечения люмбаго, кривошеи и периартрита.**

**Ацеклофенак всасывается из зоны нанесения, быстро достигая насыщения. Он накапливается в зоне всасывания, что способствует увеличению противовоспалительной активности, и постепенно поступает в системный кровоток в небольших концентрациях, в связи с чем**

риск побочных эффектов, в том числе желудочно-кишечных, минимизируется. Метаболизируется в печени и выводится медленно, частично в неизмененном виде, с мочой и калом.

**Крем Аэртал** предназначен только для наружного применения, его следует наносить на поврежденную зону 3 раза в день легкими втирающими движениями. Количество наносимого крема зависит от размера пораженного участка: 1,5–2 г крема соответствует примерно 5–7 см поверхности тела. Детям препарат про-

тивопоказан, коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется.

Крем Аэртал практически не ожиривает кожу, смывается водой, создает на поверхности кожи тонкий жировой слой, не имеет запаха.

**Таким образом, новая лекарственная форма ацеклофенака (Аэртала) крем Аэртал является перспективным средством локальной терапии боли и воспаления при воспалительных и дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Цветкова Е.С., Алекберова З.С., Балабанова Р.М. и др. // *Терапевт. архив.* – 1994. – №5. – С.69–72.
2. Чичасова Н.В., Каневская М.З., Слободина Г.А., Крель А.А. // Тез. докл. всесоюз. конф. «Локальная терапия при ревматических заболеваниях». – М., 1988. – С.13–14.
3. Brown M.B., Martin G.P., Jones S.A., Akomeah F.K. // *Drug Deliv.* – 2006. – Vol.13(3). – P.175–187.
4. Janssen M., Dijkmans M., van der Sluijs F.A. // *Br. J. Rheum.* – 1992. – Vol.31. – P.747–752.
5. Singh P., Roberts M.S. // *J. Pharm. Sci.* – 1994. – Vol.83, N6. – P.774–779.

## ДЛЯ ЗАМЕТОК