

## Современная локальная терапия ревматических заболеваний

Е. И. Шмидт, Е. С. Цветкова, Л. Н. Денисов, Н. А. Шостак

Болезни костно-мышечной системы широко распространены во всем мире. При этом остеоартроз (ОА) занимает лидирующее место среди всех заболеваний данной группы и является основной причиной временной нетрудоспособности. В среднем ОА страдают почти 10% всего населения и почти 50% из них имеют возраст старше 50 лет.

По данным Министерства здравоохранения РФ за период с 2015 по 2016 г. в России было 3646,3 больного ОА на 100 тыс. населения. Первичная заболеваемость ОА составляет 683,4 случая на 100 тыс. населения. В России насчитывается 4 285 464 человека с установленным диагнозом ОА [1, 2].

Основные клинические симптомы ОА — это боли в суставах разной интенсивности, что ограничивает не только функциональную активность, но и приводит к полной потере трудоспособности. У пожилых пациентов продолжительность жизни в большей степени зависит от интенсивности боли, чем от сопутствующих заболеваний [3].

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неясной этиологии, которое характеризуется хроническим эрозивным артритом (синовитом) с полиартикулярным поражением и вовлечением внутренних органов. Распространенность РА в популяции — от 0,2% до 1%. Заболевание встречается во всех возрастных категориях. Только в России по статистике за 2015–2016 гг. официально зарегистрирован 298 221 пациент с РА, а по данным эпидемиологического исследования — около 800 000 пациентов [2, 4]. Первичная заболеваемость РА в России — 253,7 случая на 100 тыс. взрослого населения. Причина повышенного внимания к заболеванию в том, что уже в течение первых 3–5 лет от его начала у половины пациентов развивается стойкая нетрудоспособность с существенным сокращением продолжительности жизни [5].

Хроническая боль в области позвоночника — одна из наиболее актуальных медицинских проблем. Наиболее частый вариант — боль в нижней части спины (БНЧС). Она встречается у 9,4% населения земного шара [6]. В Западной Европе ее частота достигает 15%. В США этот показатель с 1992 г. до 2006 г. увеличился с 3,2% до 10,2% [7]. БНЧС нередко возникает как в пожилом, так и в молодом возрасте. У пожилых людей частота БНЧС, по данным разных авторов, колеблется от 15% до 50% [8].

Также несомненный интерес врачей вызывает патология периартикулярных структур, которая может быть самостоятельной нозологической формой или развиваться в рамках других ревматических заболеваний (ОА и РА). В основе этих нарушений лежит поражение сухожильно-связочного аппарата, приводящее к возникновению локальных болевых синдромов. До 60% первых визитов к ревматологу составляют обращения по поводу поражения внесуставных мягких тканей [9].

В связи с вышеизложенным задача терапии ревматических заболеваний состоит в минимизация болей и воспаления в суставах и восстановлении их функций.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — наиболее часто используемые лекарственные средства при лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата. Применение классических НПВП, подавляющих выработку как провоспалительных, так и физиологических простагландинов, сопряжено с высоким риском развития серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (НПВП-гастропатии, эрозии, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения), сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда), почек (лекарственная нефропатия) и др. [10, 11].

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние годы в лечении ревматических болезней, проблема безопасности применяемых лекарственных средств, особенно у больных пожилого возраста, выходит на первый план. Наряду с системной фармакотерапией, в ревматологии широко используются средства локального воздействия на болевые зоны, а появление новых лекарственных средств местной анестезии вызывает законный интерес.

Далее представлен перечень ревматических заболеваний, при которых рекомендуется назначение локальной терапии:

- синовиты (ОА, реактивный артрит, болезнь Бехтерева, псoriатическая артропатия, кристаллическая артропатия, травматический синовит);
- боли в нижней части спины;
- теносиновиты, тендовагиниты, эпикондилиты;
- миозиты;
- периартриты;

- флебиты;
- посттравматические болевые синдромы;
- непереносимость перорального приема НПВП.

Местно применяемые НПВП в виде мазей, кремов и гелей должны обладать быстрым и длительным обезболиванием, выраженным терапевтическим действием, ощущением охлаждения или согревания. Препарат для локального использования также должен иметь приятный запах, быстро всасываться, не оставлять следов после применения и не требовать согревания.

Традиционно в состав локальных лекарственных форм входят разные НПВП, часто используемые в клинической практике, — ибuproфен, диклофенак, пиroxикам, кетопрофен в концентрации от 0,5% до 5%. В отдельные лекарственные препараты для местного применения к НПВП добавляют ментол, метилсалицилат, капсаицин (табл. 1).

Перечень препаратов, используемых в реальной клинической практике		
Название препарата	Активное вещество	Лекарственная форма
Дип Рилиф	Ментол 3%, ибuproфен 5%	Гель
Финалгель	Пироксикиам 0,5%	Гель
Фастум	Кетопрофен 2,5%	Гель
Вольтарен	Диклофенак 1%	Эмульгель
Долгит	Ибuproфен 5%	Крем, гель
Диклоран Плюс	Диклофенак 1%, метилсалицилат 10%, ментол 5%	Гель
Матарен Плюс	Мелоксикиам, капсаицин	Мазь

Топические НПВП можно использовать в качестве дополнения к основному режиму терапии у пациентов с базовой фармакологической терапией SYSADOA больных с ОА и иммуносупрессивным лечением препаратами метотрексата, арапов и др. Топические НПВП рекомендуют раньше пероральных НПВП. Из-за меньшей системной абсорбции и лучшего профиля переносимости они могут быть предпочтительным методом лечения, особенно в возрасте  $\geq 75$  лет, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями или повышенным риском нежелательных лекарственных реакций (НЛР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) или почек. Выбор топических НПВП может быть принципиальным, поскольку хорошая адсорбция через кожу и накопление активного агента в ткани мишени важны для повышения эффективности, а низкий уровень в плазме — для минимизации системных НЛР и улучшения переносимости препарата [12].

Локальные НПВП широко применяются при ОА, однако риск развития системных (желудочно-кишечных и кардиоваскулярных) нежелательных явлений достаточно высок [13]. В связи с этим поиск средств для локальной анальгезии продолжается, поскольку оптимальный лекарственный препарат (или метод) ни прямо, ни косвенно не должен представлять опасность для пациента и требовать постоянного медицинского наблюдения.

Особый интерес представляют лечебные пластыри, созданные на основе нанотехнологий, в частности Нанопласт форте (НФ), который содержит магнитный слой из редкоземельных металлов и нанопорошок — индуктор длинноволнового инфракрасного излучения и обладает болеутоляющим, миорелаксирующим действием.

В связи с этим целью работы была оценка эффективности системной и локальной переносимости НФ в сопоставлении с пластырем-плацебо (ПЛ) у больных остеоартрозом коленных суставов (ОА КС).

## Материалы и методы исследования

В двойное слепое двухнедельное проспективное сравнительное рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование было включено 120 пациентов с ОА КС I–III рентгенологической стадии по Kellgren и Lawrence. Условием включения в исследование было подписание пациентом информированного согласия, а критериями — интенсивность боли в анализируемом («целевом») суставе  $\geq 40$  мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), отсутствие клинически значимых нарушений функции печени и почек, прием НПВП в стабильной дозе не менее 4 недель до исследования, адекватная стабильная терапия сопутствующих заболеваний. В исследование не включали пациентов с вторичным ОА, иными ревматическими заболеваниями (РА, болезнью Бехтерева и др.), синовитом коленных суставов, требующим введения кортикостероидов, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, поражением кожных покровов в области коленного сустава.

Первичным критерием эффективности являлось уменьшение боли в «целевом» коленном суставе (индекс WOMAC, раздел А) на  $\geq 50\%$  от исходного уровня. Кроме того, в процессе исследования проводилась в динамике оценка разделов В и С индекса WOMAC; общая оценка лечебного эффекта раздельно больным и врачом в мм по ВАШ, ежедневная оценка пациентом интенсивности боли в мм по ВАШ.

Суммарная эффективность НФ оценивалась на 14-й день раздельно врачом и больным по следующим градациям: 1 — значительное улучшение, 2 — улучшение, 3 — отсутствие эффекта, 4 — ухудшение. Потребность в приеме НПВП контролировалась на протяжении всего исследования: рассчитывалась суточная доза, фиксировалось уменьшение дозы или полная отмена НПВП в связи с уменьшением интенсивности болевого синдрома.

Переносимость НФ и ПЛ оценивалась по частоте и выраженности (в баллах от 1 до 3) локальных и/или системных нежелательных явлений. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием прикладных программ Statistica.

## Результаты и их обсуждение

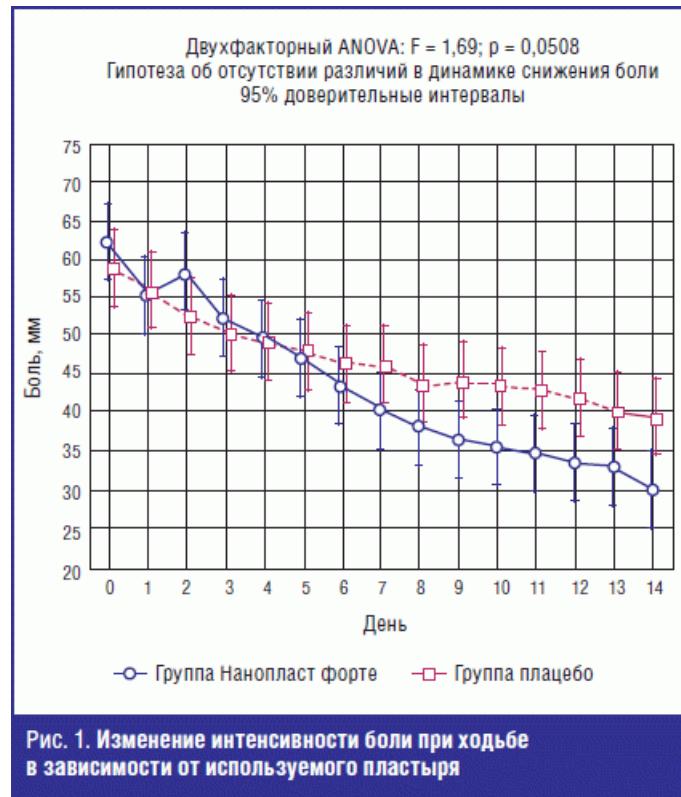
В исследование в соответствии с кодом рандомизации включено 120 пациентов с ОА КС, по 60 больных в обеих группах. По возрасту, продолжительности ОА, длительности обострения, индексу массы тела (ИМТ), интенсивности боли в коленных суставах, другим клиническим параметрам и общей активности болезни обе группы были полностью сопоставимы (табл. 2).

Начальная характеристика WOMAC и общей оценки пациента и врача	
Показатель	Начальные значения у 120 пациентов. Среднее $\pm$ SD (медиана (верхний и нижний квартили))
WOMAC боль, мм	237,0 $\pm$ 87,3 (219 [175–294])
WOMAC скованность, мм	96,5 $\pm$ 48,3 (104 [58–133])
WOMAC функция, мм	973,7 $\pm$ 312,9 (861 [688–1030])
WOMAC суммарно, мм	1208,3 $\pm$ 393,1 (1 159 [978–1406])
Общая оценка пациентом, мм	58,9 $\pm$ 15,2 (58 [48–67])
Общая оценка врачом, мм	46,8 $\pm$ 16,2 (58 [37–57])

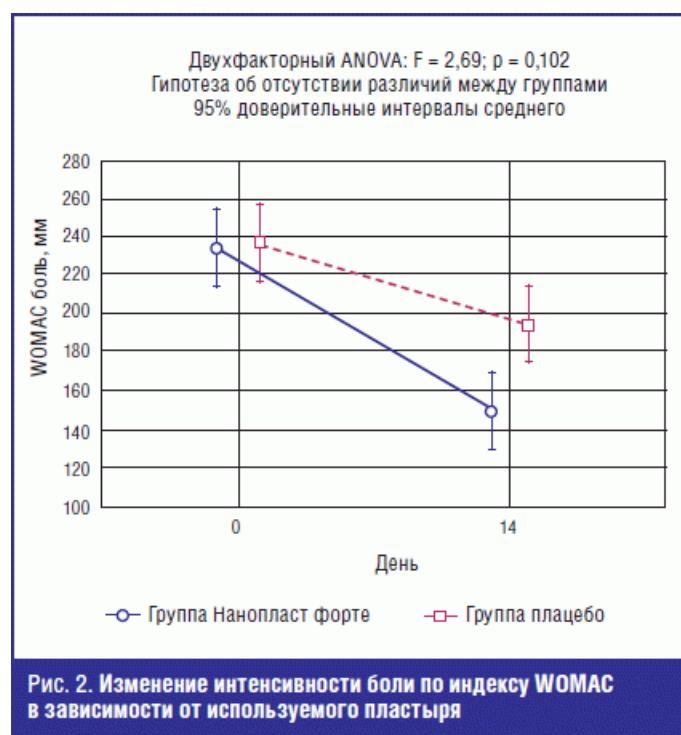
В целом в анализируемых группах преобладали женщины (97 больных) с ОА КС II–III стадии (93,3%), продолжительностью ОА — 7,7 года и длительностью обострения — 8,9 недели. Среднее значение ИМТ составило 29,5 кг/м<sup>2</sup>. У 55 (73%) больных диагностирован двухсторонний ОА КС. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто (57,5%) отмечалась артериальная гипертензия.

Частота достижения 50%-го уменьшения боли (подшкала А индекса WOMAC) в группе активного НФ была достоверно выше, чем в группе ПЛ (38,2% и 16,7% соответственно,  $p = 0,013$ ; точный критерий Фишера).

Интенсивность боли при ходьбе уменьшилась только при использовании активного НФ ( $p = 0,05$ ; двухфакторный анализ ANOVA), причем достоверное уменьшение боли было отмечено уже на 4-й день применения НФ (рис. 1).



**Рис. 1. Изменение интенсивности боли при ходьбе в зависимости от используемого пластиря**



**Рис. 2. Изменение интенсивности боли по индексу WOMAC в зависимости от используемого пластиря**

Суммарный показатель боли по индексу WOMAC в основной группе также достоверно уменьшился с 237,0 до 149,4 мм, что свидетельствует о выраженным анальгетическом эффекте НФ (рис. 2). На фоне лечения в основной группе достоверно уменьшилась утренняя скованность (рис. 3) и увеличилась функциональная активность (рис. 4).

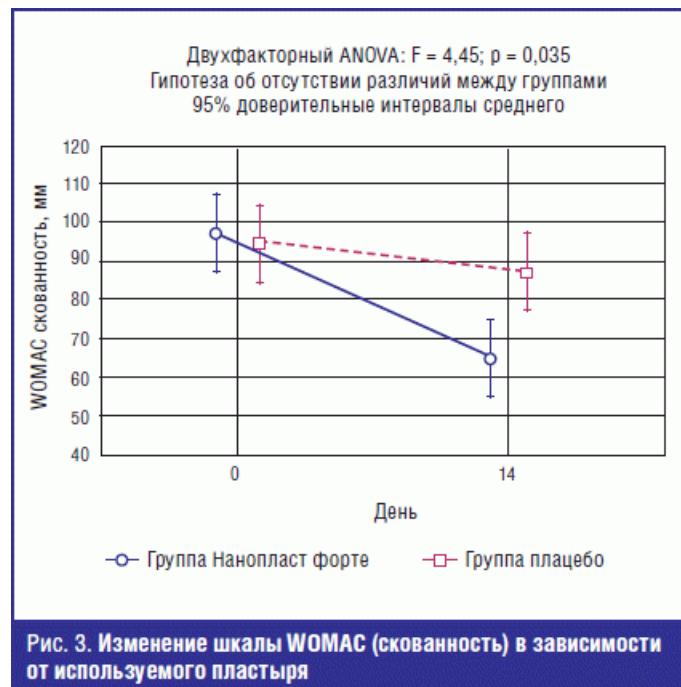


Рис. 3. Изменение шкалы WOMAC (скованность) в зависимости от используемого пластыря

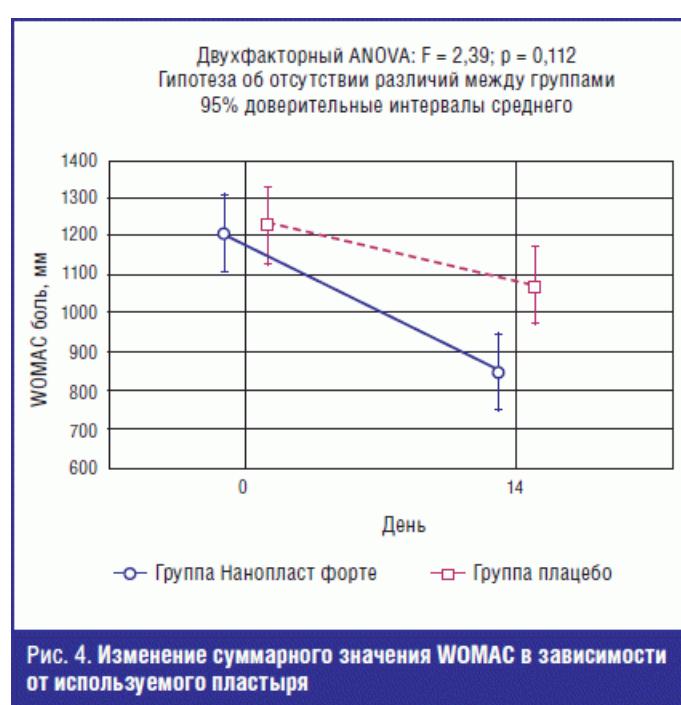


Рис. 4. Изменение суммарного значения WOMAC в зависимости от используемого пластыря

Общее состояние больных по субъективной оценке ( $p = 0,05$ ) и оценке врача ( $p = 0,01$ ) улучшилось статистически значимо. Отмена и уменьшение дозы НПВП происходили достоверно ( $p = 0,007$ ; точный критерий Фишера) чаще в группе больных, применявших активный НФ, чем в группе ПЛ: у 23 и 7 пациентов соответственно, т. е. почти у половины больных.

При общей оценке эффективности НФ в основной группе у 82% пациентов отмечалось значительное улучшение. На фоне применения ПЛ в 52% случаев эффекта от лечения не было, 5% больных оценили свое состояние как ухудшившееся. На фоне проводимой терапии в основной группе снижение дозы НПВП зарегистрировано у 41 пациента (68,3%), в группе сравнения — только у 18 (30%).

В группе активного лечения все пациенты полностью завершили исследование. НЛР, связанных с применением НФ, не выявлено. У 1 пациента зарегистрировано обострение хронического гастрита, что исследователи не связали с использованием НФ. В группе плацебо отмечались ОРВИ (1), гипертонический криз (1), не связанные с применением пластыря-плацебо. Зарегистрированы два локальных НЛР — кожный зуд слабой выраженности и аллергический дерматит, в связи с этим пластырь-плацебо был отменен на 4-й день.

Результаты применения НФ при БНЧС представлены в открытом проспективном рандомизированном двойном слепом контролируемом сравнительном исследовании в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности пластыря НФ и пластыря ПЛ для купирования болевого синдрома. В исследование включено 60 больных с БНЧС, разделенных на две группы: 30 основная, 30 — группа плацебо. Аппликация пластыря обеих

форм проводилась один раз в день на 12 часов. Курс терапии составил 9 дней.

#### **Критерии включения:**

- острый/обострившийся хронический первичный болевой синдром в нижней части спины, имеющий рентгенологическое подтверждение диагноза;
- пациенты обоего пола в возрасте от 20 до 65 лет;
- небеременные, некормящие;
- понимание устной и письменной речи;
- интенсивность боли в спине по ВАШ при движении ≥ 50 мм;
- подписанное пациентом информированное согласие.

#### **Методы оценки эффективности:**

- оценка интенсивности болевого синдрома в спине по ВАШ в покое, мм;
- оценка интенсивности болевого синдрома в спине по ВАШ при движении, мм.

#### **Критерии эффективности:**

- изменение боли в спине не менее чем на 50% от исходного уровня по шкале ВАШ в покое и при движении;
- доля пациентов, у которых удалось купировать болевой синдром после курсового применения пластыря;
- доля пациентов, у которых удалось снизить интенсивность болевых ощущений после курсового применения пластыря;
- доля пациентов, которым потребовалось/не потребовалось дополнительное назначение НПВП для снижения интенсивности болевых ощущений после курсового применения пластыря.

#### **Оценка безопасности:**

- оценивалась частота и выраженность локальных и системных НЛР;
- оценка переносимости локальной терапии пластырем Нанопласт форте/Нанопласт форте плацебо по градации переносимости: очень хороший эффект, хороший эффект, удовлетворительный эффект, отсутствие эффекта;
- суммарная оценка эффекта лечения по следующим градациям: значительное улучшение, улучшение, отсутствие эффекта.

#### **Статистика**

Для количественных переменных проводился тест на соответствие распределения нормальному закону с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка.

Для оценки динамики изменения данных, выраженных количественными показателями, использованы методы статистического анализа: непарный t-критерий Стьюдента, непараметрические критерии Манна–Уитни и Вилкоксона, критерий  $\chi^2$  Пирсона.

#### **Результаты исследования**

В исследовании участвовало 60 больных БНС, по 30 пациентов в обеих группах. Сравнительная характеристика больных представлена в табл. 3, из которой следует, что по основным демографическим и клиническим параметрам обе группы были сопоставимы.

Таблица 3

Клиническая характеристика	Группа Нанопласт форте, n = 30	Группа Плацебо, n = 30
Пол (муж./жен., %)	27/73	33/67
ИМТ	30 ± 9	29 ± 8
Продолжительность болевого эпизода, дни	4 (2–10)	4 (2–10)
Количество эпизодов боли за 12 месяцев	3 (2–6)	2 (1–10)
С какого возраста беспокоит боль в спине?	34 ± 10*	40 ± 10*
Возраст	47 ± 13	50 ± 11
Примечание. * p < 0,05.		

В целом в анализируемых группах преобладали женщины (70% больных) в среднем возрасте 49 лет с медианой продолжительности болевого эпизода — 4 дня. Среднее значение ИМТ составило 29 кг/м<sup>2</sup>.

### **Сравнительный анализ эффективности**

Уменьшение боли в спине более чем на 50% в покое было выше в группе НФ, чем в группе ПЛ: 96,6% и 23,3% соответственно ( $p = 0,001$ , критерий Пирсона  $\chi^2$ ). Частота достижения не менее чем 50% уменьшения боли в спине при движении выше в группе НФ, чем в группе ПЛ — 93,3% и 40% соответственно ( $p = 0,001$ , критерий Пирсона  $\chi^2$ ).

При общей оценке эффективности лечения пациентом в группе НФ у 36,7% больных отмечался очень хороший эффект и у 56,7% — хороший эффект, у 6,6% — удовлетворительный. При общей оценке эффективности лечения пациентом в группе ПЛ только у 13,3% больных отмечался очень хороший эффект и у 30% хороший эффект, у 40% — удовлетворительный, 16,7% больных не отмечали эффекта. Согласно критерию Пирсона  $\chi^2$  группы НФ и ПЛ имели статистически значимые различия ( $p = 0,001$ ).

При общей оценке эффективности лечения врачом в группе НФ у 40% больных отмечался очень хороший и у 60% — хороший эффект. Соответственно в группе ПЛ у 6,7% больных эффект был очень хороший, у 46,7% — хороший, у 33,3% — удовлетворительный, а 13,3% пациентов не отмечали эффекта. Согласно критерию Пирсона  $\chi^2$  группы НФ и ПЛ имели статистически значимые различия ( $p = 0,001$ ).

Интенсивность боли при ходьбе статистически значимо уменьшилась к 10-му дню в группе НФ и в группе ПЛ до медиан 20 и 40 баллов по шкале ВАШ соответственно ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона). Необходимо отметить, что более выраженные изменения произошли в группе НФ ( $p < 0,05$ , критерий Манна–Уитни).

Интенсивность боли в покое также статистически значимо уменьшилась к 10-му дню в группе НФ и группе ПЛ до медиан 17 и 35 баллов по шкале ВАШ соответственно ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона). Более выраженные изменения произошли во второй группе ( $p < 0,05$ , критерий Манна–Уитни).

Статистические результаты изменения интенсивности боли в покое и при ходьбе представлены в табл. 4.

Таблица 4		
Оценка боли	Группа Нанопласт форте, $n = 30$	Группа плацебо, $n = 30$
При движении, исходно	$70 \pm 11$	$68 \pm 9$
При движении, 10-й день	$20 \pm 9$	$40 \pm 14$
В покое, исходно	$62 \pm 13$	$52 \pm 15$
В покое, 10-й день	$17 \pm 9$	$35 \pm 12$

Потребность в приеме НПВП дополнительно была статистически значимо меньше в группе НФ по сравнению с группой ПЛ. Медиана количества возвращенных таблеток составила 30 — в первой группе и 24 — во второй ( $p < 0,05$ , критерий Пирсона  $\chi^2$ ).

Нежелательных явлений не отмечалось как в основной группе, так и в группе сравнения.

### **Заключение**

Результаты проведенных исследований показали, что НФ обладает выраженным анальгезирующими эффектом и способствует улучшению функциональной активности у пациентов с болями в суставах и позвоночнике. На фоне использования пластыря статистически значительно снизилась суточная потребность в НПВП.

Отмечалась отличная и хорошая переносимость пластиря при отсутствии в его составе лекарственных компонентов, потенциально способных вызывать системные нежелательные явления, по сравнению с пластирями, содержащими анестетики и НПВП. НФ оказался эффективным и безопасным средством в комплексной терапии болезней суставов и позвоночника, в особенности для пожилых пациентов, имеющих факторы риска развития нежелательных явлений со стороны ССС и ЖКТ и противопоказания для применения НПВП.

### **Литература**

- Балабанова Р. М., Эрдес Ш. Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. //

- Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 120–124.
2. Балабанова Р. М., Дубинина Т. В., Дёмина А. Б., Кричевская О. А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. // Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (1): 15–21.
  3. Денисов Л. Н., Цветкова Е. С., Голубев Г. Ш. и др. Алгоритм лечения остеоартроза коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеоартроза и остеоартрита // Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (6): 641–653.
  4. Галушко Е. А., Большая Т. В., Виноградова И. Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные данные) // Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (Прил. 1): 1–29.
  5. Насонов Е. Л., Карапеев Д. Е. Ревматоидный артрит. В кн.: Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: Стар-Медиа, 2017. С.17–57.
  6. Hoy D., March L., Brooks P. et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study // Ann Rheum Dis. 2014, Jun, 73 (6): 968–974.
  7. Freburger J. K., Holmes G. M., Agans R. P. et al. The rising prevalence of chronic low back pain // Ann Intern Med. 2009, Feb 9; 189 (3): 251–258.
  8. Leopoldino A. A., Diz J. B., Martins V. T. et al. Prevalence of low back pain in older Brazilians: a systematic review with meta-analysis // Rev Bras Rheumatol Engl Ed. 2016, May-Jun; 56 (3): 258–269.
  9. Олюнин Ю. А. Заболевания внесуставных мягких тканей — патогенез, клиника, лечение // РМЖ. 2007; 15 (26): 1–5.
  10. Карапеев А. Е., Алексеева Л. И., Филатова Е. Г. и др. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. М.: ИМА ПРЕСС; 2013. С. 136.
  11. Карапеев А. Е., Насонов Е. Л., Иващенко В. Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (Прил. 1): 1–29.
  12. Evans J. M., MacDonald T. M. Tolerability of topical NSAIDs in the elderly: do they really convey a safety advantage? // Drugs Aging. 1996. V. 9. P. 101–108.
  13. Lin J., Zhang W., Jones A., Doherty M. Efficacy of topical NON-Steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled trials // Drugs Aging. 1996. V. 9. P. 101–108.

**Л. Н. Денисов\***,<sup>1</sup> доктор медицинских наук

**Е. С. Цветкова**, кандидат медицинских наук

**Н. А. Шостак\*\***, доктор медицинских наук, профессор

**Е. И. Шмидт\*\*\***, кандидат медицинских наук

\*ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

\*\*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

\*\*\*ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова, Москва

<sup>1</sup> Контактная информация: [Lev-denisov1941@mail.ru](mailto:Lev-denisov1941@mail.ru)

DOI: 10.26295/OS.2020.84.16.004

Современная локальная терапия ревматических заболеваний/ Л. Н. Денисов, Е. С. Цветкова, Н. А. Шостак, Е. И. Шмидт

Для цитирования: Лечащий врач № 4/2020; Номера страниц в выпуске: 22-27

Теги: ревматические заболевания, трансдермальная терапия, болевой синдром