

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

препарат, обладающий хондропротективной активностью. Преимущественное влияние на ЦОГ 2 обеспечивает хорошую переносимость и высокую безопасность лечения. Число нежелательных явлений при длительном приеме ацеклофенака достоверно меньше, чем при лечении классическими НПВП

и примерно такое же, как при лечении селективными ингибиторами ЦОГ 2. Высокая противовоспалительная и анальгезирующая активность Аэртала, а также его хорошая переносимость значительно повышают уровень завершенности лечения по сравнению со стандартными НПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mastbergen S.C., Jansen N.W.D., Bijlsma J.W.J. et al. Differential direct effects of cyclo-oxygenase-1/2 inhibition on proteoglycan turnover of human osteoarthritic cartilage: an in vitro study. *Arthritis Research & Therapy* 2006;8:R2doi:10.1186/ar1846.
2. Brandt K.D. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. *Professional communications* 2000;304 p.
3. Насонов Е.Л. Современные направления в фармакотерапии остеоартроза. *Consilium medicus* 2001;3:408–15.
4. Ding C. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation* 2002;26:139–42.
5. Dingle J.T. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on human articular cartilage glycosaminoglycan synthesis. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:313–4.
6. Bort R., Ponsoda X., Carrasco E. et al. Comparative metabolism of the nonsteroidal antiinflammatory drug, aceclofenac, in the rat, monkey, and human. *Drug Metab Dispos* 1996;24:969–75.
7. Aceclofenac. *Almirall Prodespharma S.A. Barcelona*, 2003;120 p.
8. Murherjee P., Rachita C., Aisen P.S. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(Suppl. 22):7–11.
9. Насонова В.А. Ацеклофенак (аэртал) в практике ревматолога. *Тер архив* 2005;5:87–90.
10. Grau M., Guash J., Montero J.I. et al. Pharmacology of the potent new non-steroidal inflammatory agent aceclofenac. *Arzneimittelforschung* 1991;41:1265–76.
11. Alvarez-Soria M.A., Largo R., Santillana J. et al. Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. *Ann Rheum Dis* 2006;65:998–1005.
12. Henrotin Y., De Leval X., Mathy-Hartet M. et al. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflamm Res* 2001;50:391–9.
13. Blanco F.J., Maneiro E., de Toro F.J. et al. Effect of NSAIDs on synthesis of IL-1 receptor by human articular chondrocytes. *Lab Invest Rheumatol* 2000;THO17.
14. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.-P. et al. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmac* 2000;131:1413–21.
15. Batlle-Gualda E., Roman Ivorra J., Martin-Mola E. et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:900–8.
16. Ward D.E., Veys E.M., Bowdler J.M. et al. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1995;14:656–62.
17. Diaz C., Rodriguez A., Geli C. et al. Efficacy and tolerability of aceclofenac versus diclofenac in the treatment of knee osteoarthritis. A multicenter study. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1996;16:17–22.
18. Korsanoff D., Frerick H., Bowdler J. et al. Aceclofenac is well-tolerated alternative to naproxen in the treatment osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1997;16:32–8.
19. Perez Busquer M., Calero E., Rodriguez M. et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1997;16:154–9.
20. Calin A., Murrey F.E. Aceclofenac: side effects and safety. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1996;16:13–6.
21. Zabala Gamarra M. Efficacy and tolerability of aceclofenac in a 3-month open trial in the treatment of gonarthrosis. *Dolor Inflammacion* 1993;1:3–7.
22. Huskisson E., Irani M., Murray F. A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm* 2000;7:1–7.
23. Peris F., Bird H.A., Serni U. et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus NSAIDs in patients with common arthritis disorders: a meta-analysis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1996;16:37–45.
24. Lemmel E.-M., Leeb B., De Bast J. et al. Patient and Physician Satisfaction with Aceclofenac: Results of the European Observational Cohort Study (Experience with Aceclofenac for Inflammatory Pain in Daily Practice). *Curr Med Research Opin* 2002;18:146–53.

Место Вольтарена в клинической практике: акцент на переносимость препарата

Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова

ММА им. И.М. Сеченова

Рассматривается проблема переносимости Вольтарена в сравнении с другими нестероидными противовоспалительными препаратами, в том числе генерическими. Большой клинический опыт использования Вольтарена позволяет сделать вывод о его хорошей переносимости и выраженной противовоспалительной и анальгетической активности.

Place of Voltaren in clinical practice: emphasis on its tolerability

N.V. Chichasova, G.R. Imametdinova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

The paper considers the tolerability of Voltaren versus other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, including generics. A wealth of clinical experience in using Voltaren leads to the conclusion on its good tolerability and significant anti-inflammatory and analgesic activities.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) прочно занимают одно из первых мест среди лекарственных средств, используемых врачами различных специальностей. Это связано как с высокой частотой патологии суставов и позвоночника, так и с основными эффектами НПВП — анальгетическим, противовоспалительным, жаропонижающим [1, 2].

Все современные НПВП обладают перечисленными свойствами, их эффективность примерно одинакова, а индивидуальная эффективность скорее связана с особенностями ответа на НПВП конкретного пациента [2]. Тем не менее, Вольтарен прочно занял лидирующее место по частоте назначения при острых и хронических болевых синдромах. Это связано со многими аспектами. Во-первых, Вольтарен является слабой липофильной органической кислотой с низким рН. Он активно (на 95—99,7%) связывается с белками плазмы, в основном с альбумином, что обеспечивает его транспорт к очагу воспаления, в котором в отличие от невоспаленной ткани наблюдаются повышение сосудистой проницаемости и сравнительно низкий рН [3, 4]. Во-вторых, короткий период полужизни в плазме крови (1—2 ч), хорошее проникновение в полость сустава с достижением максимальной концентрации в синовиальной жидкости через 2—4 ч и период полувыведения из синовиальной жидкости 3—6 ч позволяют добиваться выраженного клинического эффекта при 3-кратном назначении непродолжительных форм препарата и обеспечивают хорошую его переносимость, особенно у пожилых пациентов [3, 4]. При парентеральном введении диклофенака максимальная концентрация наблюдается через 20 мин, при ректальном введении — через 30 мин [3]. Прием пищи замедляет скорость абсорбции диклофенака натрия, однако количество всасывающегося препарата не меняется. Фармакокинетика диклофенака остается стабильной на фоне многократного введения. При соблюдении рекомендуемого интервала между приемами отдельных доз (2—3—4 раза в день) препарат не кумулируется [3].

Кроме того, Вольтарен выпускается в различных лекарственных формах (таблетки, таблетки пролонгированного действия, суппозитории, раствор для внутримышечных инъекций, саше) и дозировках (25; 50; 75 и 100 мг), что позволяет индивидуально подбирать максимально эффективную и переносимую дозу [5, 6].

Эффективность Вольтарена доказана в многоцентровых сравнительных двойных слепых испытаниях еще в 70-е годы XX века. Было установлено, что препарат оказывает более выраженное противовоспалительное действие в суточной дозе 150 мг по сравнению с индометацином в дозе 150 мг/сут (рис.1) и ибупрофеном в дозе 1200 мг/сут [7, 8]. При этом переносимость Вольтарена была явно лучше, чем индометацина (отсутствие реакций со стороны ЦНС — головокружение, головная боль), и лучше, чем ибупрофена (меньшая частота гастроуденоскопии (ЭГДС) в ряде зарубежных исследований [9] было прове-

дено исследование вероятности оккультных кровопотерь из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) под влиянием Вольтарена с помощью эритроцитов, меченных ^{51}Cr . Все авторы пришли к выводу, что при лечении Вольтареном существует минимальная вероятность оккультных кровопотерь.

С первых лет использования в клинической практике Вольтарен зарекомендовал себя как высокоэффективный НПВП: при патологии опорно-двигательного аппарата эффект наблюдался в 78—88% случаев, в то время как частота развития субъективных симптомов непереносимости со стороны ЖКТ варьировала от 5 до 7% [9—11]. В этот период Вольтарен активно использовался, его клиническая эффективность и хорошая переносимость были зарегистрированы в многочисленных клинических исследованиях, проведенных в 166 клиниках 21 страны (всего более 6500 больных) [7].

Противовоспалительный эффект Вольтарена подтвержден результатами повторных морфологических исследований биоптатов синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом (РА) [12]. По данным повторных биопсий синовиальной оболочки, выполненных у 25 больных, до и через 4 мес приема 100—150 мг/сут Вольтарена, были показаны достоверное ($p < 0,01$) подавление воспалительно-экссудативных проявлений ревматоидного синовита (отложения фибрина, отек и нейтрофильная инфильтрация), лимфоцитарной, плазмноклеточной инфильтрации, а также статистически значимая нормализация слоя синовиоцитов ($p < 0,05$; рис. 2, а, б; 3, а, б).

За последние 25 лет появилось огромное количество генерических препаратов оригинального диклофенака натрия. В настоящее время в Российской Федерации их зарегистрировано более 300. Многие из этих препаратов регистрируются без контрольных исследований, только по данным документации, предоставляемой фирмой-производителем. В результате стало регистрироваться и большое количество побочных реакций при использовании генерических препаратов: повышение АД, отеки, изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и т.д. Столь выраженные отличия в переносимости генерических препаратов и оригинального могут быть обусловлены меньшей степенью очистки, меньшей биодоступностью, изменением фармакокинетики. Хорошо известно сравнительное исследование фармакодинамики

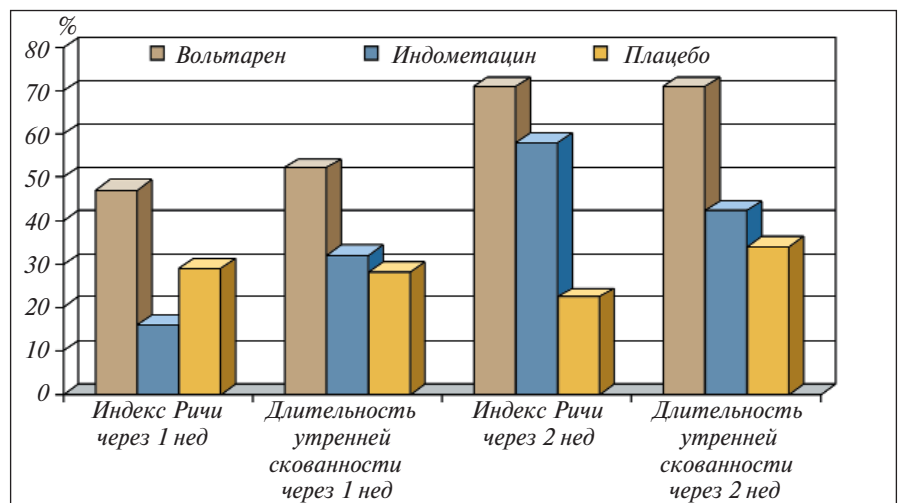


Рис. 1. Количество больных (в %) с улучшением через 1 и 2 нед лечения Вольтареном и индометацином, по данным РКИ [7]

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

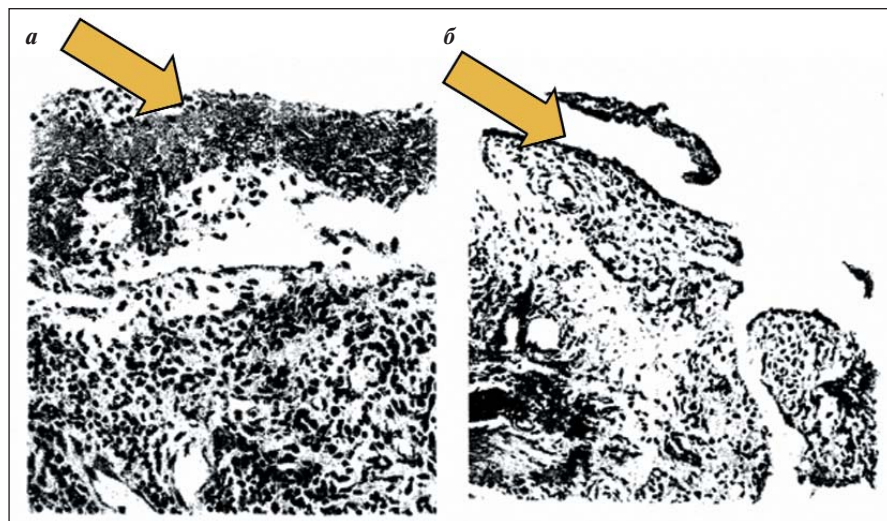


Рис. 2. Биоптат синовиальной оболочки коленного сустава до (а) и после (б) 4 мес лечения Вольтареном в дозе 100 мг/сут [12]

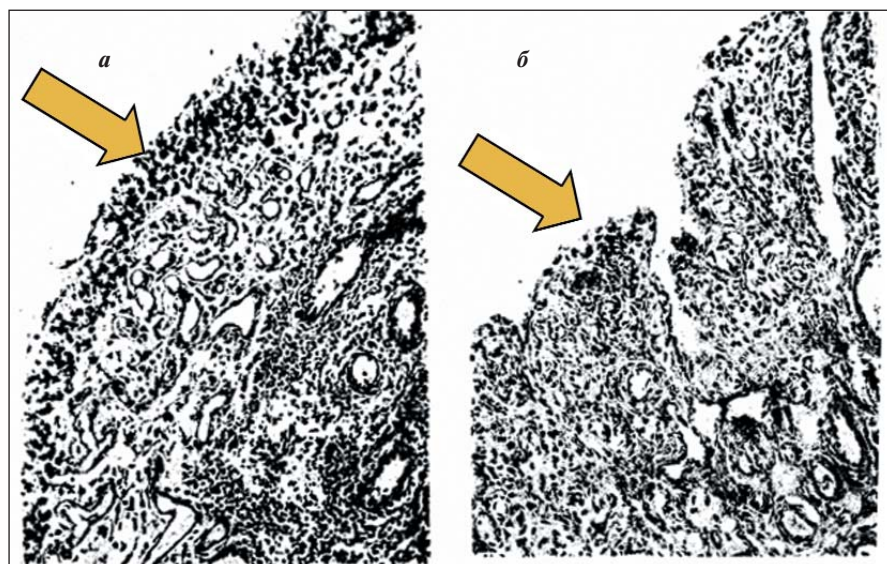


Рис. 3. Биоптат синовиальной оболочки коленного сустава до (а) и после (б) 3 мес лечения Вольтареном в дозе 150 мг/сут [12]

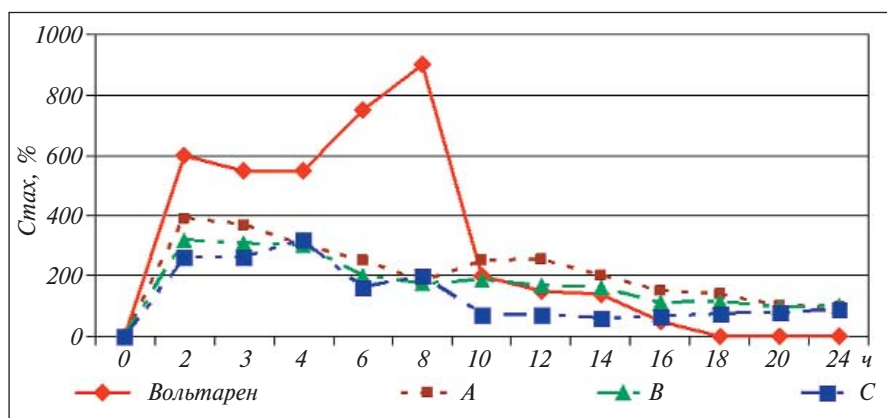


Рис. 4. Фармакокинетика Вольтарена (100 мг) и генерических препаратов А, В, С (100 мг)

100 мг Вольтарена и 100 мг 3 генерических препаратов (рис. 4), проведенное на добровольцах [12, 13]. Было показано, что максимальная концентрация в крови генерических препаратов примерно в 3 раза ниже, чем Вольтарена, ниже оказалась и биодоступность генериков по сравнению с таковой Вольтарена, оцененной по клиренсу диклофенака. Аналогичные результаты продемонстрированы S. Zmelli и соавт. [14]: концентрация Вольтарена в плазме была достоверно выше ($p < 0,05$), чем генерического препарата (соответственно 1161 ± 102 и 799 ± 83 мкг · ч/мл).

Открытие 2 изоформ циклооксигеназы (ЦОГ) привело к созданию селективных ингибиторов ЦОГ второго типа (ЦОГ 2). Селективные ингибиторы ЦОГ 2 должны были оказывать меньшее число побочных эффектов при сохранении противовоспалительного и анальгетического действия. Такие препараты испытывали в крупных многоцентровых международных рандомизированных контролируемых исследованиях — РКИ (MELISSA, SELECT, CLASS, SUCCESS-1, IMPRO-VE), которые должны были подтвердить гипотезу об уменьшении частоты побочных эффектов ингибиторов ЦОГ 2 (в первую очередь со стороны ЖКТ) по сравнению с классическими неселективными НПВП (н-НПВП) [15–20].

Действительно, опубликованные данные свидетельствовали о достоверном уменьшении частоты НПВП-гастропатий при приеме ингибиторов ЦОГ 2. К сожалению, в опубликованных работах сообщалось не фирменное название того или иного классического НПВП, а только генерическое (диклофенак, пироксикам). В ряде исследований при оценке переносимости НПВП ингибиторы ЦОГ 2 сравнивали не с конкретными н-НПВП, а сразу с группой н-НПВП. Например, в исследовании SUCCESS-1 частота осложненных и неосложненных язв ЖКТ у принимавших 200 мг/сут целекоксиба сравнивалась с таковой у получавших 100 мг/сут диклофенака или 1000 мг/сут напроксена. Установлена достоверно меньшая ($p = 0,049$) частота НПВП-гастропатии на фоне лечения целекоксибом по сравнению с н-НПВП. Но осталось неизвестным, какой конкретно препарат увеличивал частоту повреждений

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ЖКТ. А такая информация является весьма важной для клинициста.

Любопытны дополнительные сведения об известном исследовании CLASS [18], результаты которого были опубликованы в журнале JAMA в 2000 г. В этом исследовании оценивали результаты сравнения частоты повреждения слизистой оболочки ЖКТ при приеме целекоксиба (800 мг/сут), ибупрофена (1200 мг/сут) и диклофенака (150 мг/сут) у больных остеоартрозом (ОА) и РА. За конечные точки были приняты частота развития язв верхних отделов ЖКТ и частота осложненных язв (кровотечение, перфорация, обструкция) за 6 мес лечения (рис.5,а). По данным исследования, прием целекоксиба ассоциировался со «снижением инцидентов симптоматических язв и их осложнений». Однако в ряде публикаций [21–23] было обращено внимание на то, что исследование CLASS является комбинированным анализом результатов первых 6 мес 2 отдельных длительных исследований, протокол которых заметно отличается по дизайну, длительности наблюдения и результатам от опубликованного сообщения об исследовании CLASS. Длительные исследования [24, 25] были инициированы FDA США (Food and Drug Administration, USA) с целью выявить преимущества ингибиторов ЦОГ 2 в отношении влияния на верхние отделы ЖКТ. Первичным исходом было выявление осложненных и асимптоматических язв в обоих исследованиях, длительность которых составляла 15 и 12 мес [24,25]. В первой части исследования планировалось сравнение целекоксиба с н-НПВП (6 мес), во второй — целекоксиба отдельно с ибупрофеном и с диклофенаком. Первая часть этого исследования и была представлена в опубликованном исследовании CLASS [18]. Анализ же результатов 2 полных исследований показал равнозначную частоту развития язв и их осложнений во всех 3 группах (рис.5,б) [24,25]. При этом FDA США предлагало довольно строгий подход к объективному подтверждению и определению осложнений язв верхних отделов ЖКТ [24], а не традиционную дефиницию этих осложнений, используемую в исследовании CLASS. Следует отметить, что осложнения язв слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ во 2-й части исследования были зарегистрированы только у пациентов, длительно получавших целекоксиб (напоминаем, что целекоксиб использовался в очень высокой дозе — 800 мг/сут). А за весь период исследования частота язвенных осложнений, по определению FDA, была самой низкой, хотя и недостаточно, при приеме диклофенака [24, 25].

Короткое 2-недельное сравнение эффективности и переносимости 7,5–15 мг/сут мелоксикама и 150 мг/сут диклофенака при лечении острой боли у 489 пациентов [26] показало равнозначную переносимость терапии во всех 3 группах. Однако считается, что при хронических артритах переносимость НПВП хуже, чем при острой боли и в попу-

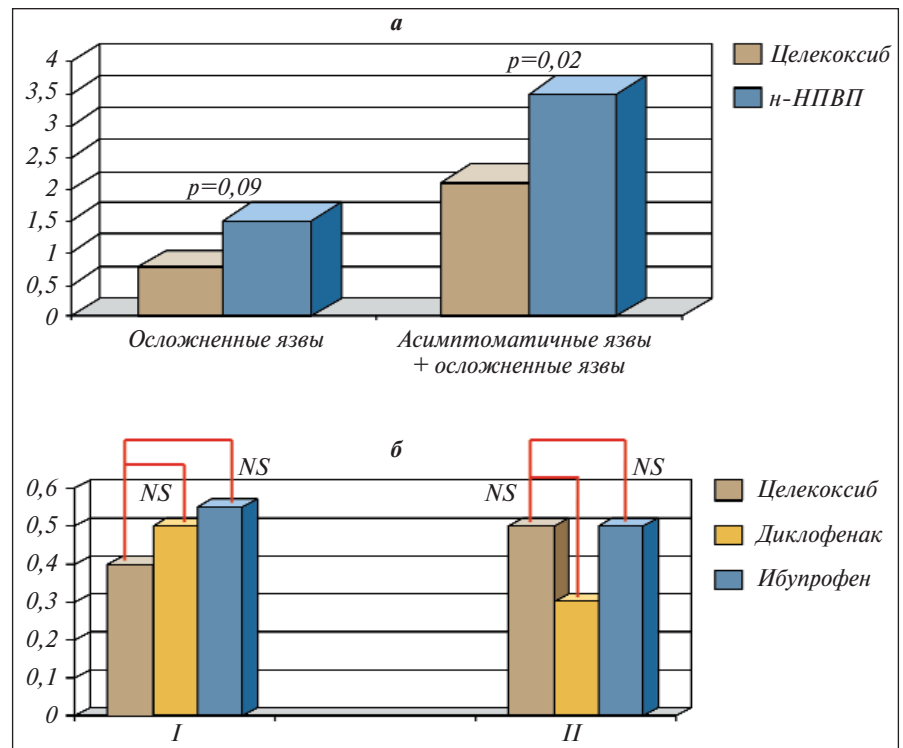


Рис. 5. Частота (в %) повреждения слизистой оболочки ЖКТ, по данным 6-месячного наблюдения (а); частота (в %) осложненных язв (I — традиционная дефиниция; II — определение FDA) верхних отделов ЖКТ, по данным 12–15-месячного наблюдения (б)

ляции [27]. Сравнительных исследований переносимости диклофенака и мелоксикама при РА и ОА как краткосрочных, так и пролонгированных довольно много.

Непродолжительное (28 дней) исследование MELISSA [15] показало, что при приеме мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут частота всех реакций со стороны ЖКТ была достоверно ниже, чем при приеме 100 мг/сут диклофенака. Также отмечено отсутствие развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) при приеме мелоксикама, тогда как при приеме диклофенака в 0,13% случаев без сочетания с аспирином и в 0,45% случаев при сочетании с аспирином были зарегистрированы ЖКК, и у 4 (0,08%) из 4688 больных имела место перфорация язвы желудка. Однако, по данным всех исследований длительностью не менее 1 года, частота ЖКК при приеме 15 мг/сут мелоксикама составила 1,0%, а приеме 150 мг/сут диклофенака — 1,1% (табл. 1) [28]. Результаты обобщенного анализа РКИ (24 196 больных, из которых только малая часть прослежены в течение 60 дней и более) показали отсутствие различий в частоте осложнений со стороны ЖКТ между мелоксикамом (15 мг/сут) и диклофенаком (100–150 мг/сут; $p=0,9$) [29].

Интересные результаты получены в ходе многоцентрового плацебоконтролируемого 12-недельного исследования эффективности и переносимости различных доз мелоксикама и диклофенака (табл. 2) [30]. Не выявлено различий в частоте различных осложнений со стороны ЖКТ между группами больных, получавших различные дозы мелоксикама или 150 мг/сут диклофенака, по сравнению с плацебо (23,2–32,0%). Частота отмены препаратов из-за нежелательных явлений со стороны ЖКТ во всех группах также не различалась (4,3–5,7%).

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 1. Частота ЖКК в длительных (≥ 1 года) клинических исследованиях (КИ) с различными НПВП

Препарат	Доза мг/сут	Длительность КИ, мес	Автор, год	Средний возраст, годы	Число больных	Частота ЖКК, %
Исследования мелоксикама						
Мелоксикам	15	12	Dougados, 1998	44	120	0,83
Мелоксикам	15	18	Huskisson, 1996	56	357	0,84
Мелоксикам	15	24	Gromnica, 1998	60	134	0,75
Мелоксикам	15	24	Hosie, 1998	64	490	1,0
Исследования других НПВП						
Рофекоксиб	12,5	12	Cannon, 2000	63	259	0,77
Рофекоксиб	25	12	Cannon, 2000	63	257	0,78
Диклофенак	150	12	Cannon, 2000	63	268	1,1
Пироксикам	20	12	Dougados, 1998	44	108	3,7

Недавно опубликованы данные метаанализа 3 международных многоцентровых двойных слепых рандомизированных исследований, посвященных сравнительной оценке осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, характера и частоты кардиоваскулярных осложнений у 34 701 больного ОА и РА при применении эторикоксиба (60 и 90 мг/сут) и диклофенака (150 мг/сут) [31]. Пациенты обеих групп не различались по исходной клинической и демографической характеристике, частоте факторов риска осложнений со

стороны ЖКТ и приему низких доз аспирина или противовоспалительных препаратов в анамнезе. Длительность исследований составила более 3 лет (42 мес). Аспирин в течение не менее 75% времени исследования принимали 89% больных каждой группы, ингибиторы протонной помпы (ИПП) в течение 20% и более времени исследования — 48% больных в группе эторикоксиба и 49% в группе диклофенака.

Частота развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, в том числе серьезных, оценка развития осложнений в пересчете на 100 пациентов-лет (R) и соотношение шансов (HR) с 95% доверительным интервалом (CI), по данным исследования MEDAL [34], представлены в табл. 3. Общее число клинических симптомов непереносимости со стороны верхних отделов ЖКТ было достоверно ниже при приеме эторикоксиба (HR 0,69; 95% CI 0,57—0,83; $p=0,0001$), а частота серьезных осложнений оказалась одинаковой в обеих группах (HR 0,91; 95% CI 0,67—1,24; $p=0,561$). Наибольшие отличия между группами отмечены в отношении неосложненных язв с соотношением на 100 пациентов-лет: 0,35 для эторикоксиба и 0,63 для диклофенака. Общая частота прекращения лечения из-за симптомов со стороны ЖКТ была достоверно меньше у принимавших эторикоксиб, чем у получавших диклофенак соответственно на 100 пациентов-лет 3,92 и 5,69 (HR 0,69; 95% CI

Таблица 2. Побочные эффекты, зарегистрированные при приеме различных суточных доз мелоксикама в сравнении с плацебо и 150 мг/сут диклофенака (% больных) [28]

ПП	Плацебо ($n=177$)	Мелоксикам 7,5 мг/сут ($n=175$)	Мелоксикам 15 мг/сут ($n=184$)	Мелоксикам 22,5 мг/сут ($n=177$)	Диклофенак 150 мг/сут ($n=181$)
Любые	54,8	56,0	58,2	62,1	61,9
Со стороны ЖКТ	23,2	25,7	27,2	27,1	32,0
Перфорация, ульцерация или кровотечение из верхних отделов ЖКТ	0	1,1	0,5	0,6	0
Гастралгии	1,7	6,3	4,9	3,4	4,4
Запор	1,7	2,3	2,2	2,8	3,9
Диарея	9,6	9,1	6,0	6,2	6,1
Диспепсия	5,6	7,4	6,5	7,3	7,2
Метеоризм	2,8	2,9	3,3	6,2	5,5
Геморрагии*	0,6	1,1	1,6	0	2,2
Тошнота	4,0	6,9	7,6	3,4	7,7
Стоматит	0	0,6	1,1	2,8	0,6
Рвота	4,0	0,6	2,2	0,6	1,1

Примечание. ПП — побочное проявление (здесь и в табл. 3, 4); звездочка — геморрагии верхних и нижних отделов ЖКТ (ректальные кровотечения, кровь в стуле).

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Таблица 3. Осложнения со стороны верхних отделов ЖКТ в группах больных, получавших эторикоксиб и диклофенак [29]

ПП	Эторикоксиб (n=17 412)		Диклофенак (n=17 289)		HR (95% CI)
	n	R	n	R	
Любые	176 (1,01)	0,67	246 (1,42)	0,97	0,69 (0,57—0,83)
Серьезные:	78 (0,45)	0,30	82 (0,47)	0,32	0,91 (0,67—1,24)
перфорация*	5 (0,03)	0,02	11 (0,06)	0,04	
обструкция	2 (0,01)	0,01	2 (0,01)	0,01	
кровотечение	72 (0,41)	0,27	72 (0,42)	0,28	
язвы желудка	40 (0,23)	0,15	26 (0,15)	0,10	
язвы двенадцатиперстной кишки	17 (0,10)	0,06	23 (0,13)	0,09	
язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	4 (0,02)	0,02	5 (0,03)	0,02	
прочие	10 (0,06)	0,04	17 (0,10)	0,07	
Несерьезные:	98 (0,56)	0,47	164 (0,95)	0,65	0,57 (0,45—0,74)
кровотечение по типу Маллори—Вейса	6 (0,03)	0,02	4 (0,02)	0,02	
язвы поверхностные	92 (0,53)	0,35	161 (0,93)	0,63	
язвы желудка	57 (0,33)	0,22	110 (0,64)	0,43	
язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	8 (0,05)	0,03	16 (0,09)	0,06	

Примечание. R — частота проявлений на 100 пациентов-лет. Звездочка — 4 больных имели и перфорацию, и ЖКК. В скобках — процент больных (здесь и в табл. 4).

0,64—0,75; $p < 0,0001$). Диклофенак отменяли достоверно чаще из-за симптомов диспепсии ($p = 0,0001$), частота прекращения лечения из-за рефлюкс-симптомов была одинаковой в обеих группах. Хорошо известно, что диспепсия — наиболее частый побочный эффект при приеме НПВП и наиболее частая причина их отмены [32, 33], хотя это и не имеет существенного клинического значения. Интересно, что в программе MEDAL использовался гибкий подход к сопутствующему приему ИПП [34] — примерно половина больных получали эти средства. Возможно, этим объясняется гораздо более низкая частота развития симптомов непереносимости со стороны ЖКТ в обеих группах, в том числе у больных, принимавших диклофенак, — менее 1% осложненных или неосложненных язв желудка и двенадцатиперстной кишки, по сравнению с многочисленными данными о частоте развития язв верхних отделов ЖКТ (10—15%) при приеме н-НПВП. Можно предположить, что мониторинг состояния больного при приеме НПВП (опрос, осмотр, ЭГДС) и своевременное назначение ИПП при появлении первых симптомов непереносимости или в качестве профилактики при наличии язвенного анамнеза дадут существенное снижение частоты повреждения слизистой оболочки ЖКТ при приеме н-НПВП и селективных НПВП. В то же время нельзя утверждать, что ИПП однозначно играют ведущую роль в профилактике осложненных и неосложненных повреждений слизистой оболочки ЖКТ. В исследовании MEDAL различия в частоте осложненных и неосложненных побочных реакций со стороны ЖКТ отмечены независимо от приема ИПП. Не исключено, что известную роль в низкой частоте гастроинтестинальных нежелательных симптомов при приеме диклофенака сыграл недостаточный его антитромбоцитарный эффект. Имеются сообщения, что повреждение слизистой оболочки ЖКТ развивается в результате умеренного подавления активности ЦОГ 1, тогда как развитие ЖКК — результат выраженной

Таблица 4. Случаи развития побочных явлений при назначении диклофенака (Вольтарен) 85 361 больному в открытых исследованиях [41]

ПП	Число больных с ПП	Число больных с отменой диклофенака из-за ПП
Желудочно-кишечные	6503 (7,6)	996 (1,2)
Со стороны ЦНС	632 (0,7)	53 (<0,1)
Аллергические и локальные	354 (0,4)	79 (<0,1)
Другие	2586 (3,0)	474 (0,6)
Всего...	10 075 (11,8)	1604 (1,9)

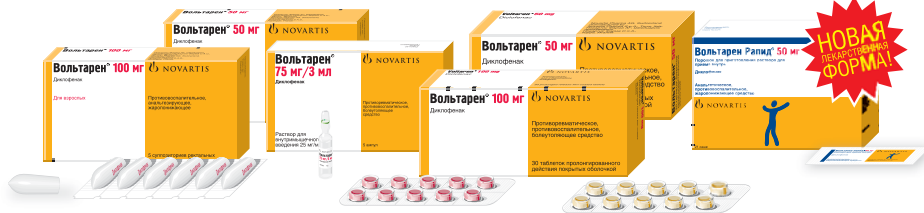
ингибции тромбоцитарной ЦОГ 1 [34]. Более чем 95% ингибция тромбоксана, опосредованная ЦОГ 1, приводит к значительному повреждению функции тромбоцитов [35, 36]. Диклофенак же максимально приводит к 87% подавлению тромбоксана [37], т.е. степень подавления ЦОГ 1 является достаточной, чтобы вызвать изъязвление слизистой ЖКТ [38, 39], но недостаточной, чтобы значимо подавить функцию тромбоцитов у большинства больных [40]. Как уже упоминалось, в период внедрения Вольтарена в клиническую практику в эксперименте была доказана минимальная возможность возникновения оккультных кровопотерь [9], а в клинических испытаниях оригинального препарата отмечалась его хорошая переносимость, в том числе и со стороны ЖКТ.

Большой клинический опыт использования Вольтарена свидетельствует о его хорошей переносимости и выраженной противовоспалительной и анальгетической активности. Данные о переносимости Вольтарена у 85 361 больного, получавшего препарат в открытых исследованиях, представлены в табл. 4 [41]. Детальный анализ РКИ показал, что диклофенак не уступает ингибиторам ЦОГ 2 по переносимости и эффективности. Использование оригинального препарата (Вольтарен) позволяет избежать побочных эффектов, свойственных многим, по-видимому, недобросовестно произведенным генерическим препаратам.

Вольтарен®

диклофенак

Мощное обезболивающее и противовоспалительное действие



Показания к применению¹

- **Воспалительные и дегенеративные формы ревматических заболеваний: ревматоидный артрит** (все лекарственные формы); **анкилозирующий спондилит** (все лекарственные формы); **остеоартрит** (все лекарственные формы); **спондилоартриты** (все лекарственные формы); **ювенильный ревматоидный артрит** (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 25 мг, и ректальные суппозитории 25 мг);
- **Болевые синдромы со стороны позвоночника** (все лекарственные формы);
- **Ревматические заболевания внесуставных мягких тканей** (все лекарственные формы);
- **Острый приступ подагры** (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, раствор для в/м введения).
- **Посттравматические и послеоперационные боль, воспаление и отек** (все лекарственные формы);
- **Гинекологические заболевания, сопровождающиеся болевым синдромом и воспалением, например, первичная альгодисменорея и аднексит** (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, суппозитории ректальные);
- **В качестве дополнительного средства при тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваниях уха, горла и носа, протекающих с выраженным болевым синдромом, например, при фарингите, тонзиллите, отите** (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, суппозитории ректальные);
- **Тяжелые приступы мигрени** (суппозитории ректальные и раствор для в/м введения).
- **Почечная и желчная колики** (раствор для в/м введения).

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Вольтарен

ВОЛЬТАРЕН® (VOLTAREN®) КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма. Диклофенак натрия.
Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 25 мг и 50 мг.
Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 100 мг.
Суппозитории ректальные 25 мг, 50 мг и 100 мг.
Раствор для внутримышечного (в/м) введения 75 мг/3 мл в ампулах.

Показания

- Воспалительные и дегенеративные формы ревматических заболеваний:
 - ревматоидный артрит (все лекарственные формы);
 - анкилозирующий спондилит (все лекарственные формы);
 - остеоартрит (все лекарственные формы);
 - спондилоартриты (все лекарственные формы);
 - ювенильный ревматоидный артрит (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 25 мг, и ректальные суппозитории 25 мг);
- Болевые синдромы со стороны позвоночника (все лекарственные формы);
- Ревматические заболевания внесуставных мягких тканей (все лекарственные формы);
- Острый приступ подагры (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, раствор для в/м введения).
- Посттравматические и послеоперационные боль, воспаление и отек (все лекарственные формы);
- Гинекологические заболевания, сопровождающиеся болевым синдромом и воспалением, например, первичная альгодисменорея и аднексит (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, суппозитории ректальные);
- В качестве дополнительного средства при тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваниях уха, горла и носа, протекающих с выраженным болевым синдромом, например, при фарингите, тонзиллите, отите (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, суппозитории ректальные);
- Тяжелые приступы мигрени (суппозитории ректальные и раствор для в/м введения).
- Почечная и желчная колики (раствор для в/м введения).

Дозы и способ применения

Следует назначать минимальную эффективную дозу препарата Вольтарен индивидуально в течение как можно более короткого периода времени. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, суппозитории ректальные **взрослым** назначают в дозе 50–150 мг в сутки, в несколько приемов (при дисменорее и тяжелых приступах мигрени до 200 мг/сут в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой и суппозиториях ректальных). **Детям в возрасте от 1 года и подросткам** препарат назначают в дозе из расчета 0,5–2 мг/кг в сутки (при ювенильном ревматоидном артрите до 3 мг/кг в сутки) в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, или суппозиториях ректальных. Максимальная суточная доза 50 мг.
Раствор для в/м введения: по 75 мг (1 ампула) или, в тяжелых случаях, до максимальной дозы 150 мг (2 ампулы) в сутки, не более 2 дней подряд. Вольтарен раствор для инъекций не следует применять у **детей и подростков младше 18 лет**.

Противопоказания

Обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенные кровотечения, перфорация. Повышенная чувствительность к диклофенаку, ацетилсалициловой кислоте, другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) или любым другим компонентам Вольтарена, включая бисульфит натрия (только для раствора для в/м введения), беременность, III триместр, тяжелая печеночная, почечная и сердечная недостаточность, проктит (только для суппозиториях ректальных).

Предосторожности

Не следует использовать одновременно с другими нестероидными противовоспалительными средствами, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2. При развитии у больных, получающих Вольтарен, желудочно-кишечных кровотечений, перфораций или серьезных аллергических реакций, препарат должен быть отменен. Противовоспалительное действие Вольтарена и других НПВП, может затруднять диагностику инфекционных процессов. Следует соблюдать осторожность при назначении больным (особенно пожилым), имеющим заболевания желудочно-кишечного тракта в настоящее время или в анамнезе; астму, сезонный аллергический ринит, хронические заболевания легких, язвенный колит, болезнь Крона, нарушения функции печени (включая порфирию) в анамнезе или предъявляющими жалобы. Соблюдать осторожность при управлении автомобилем и/или работе с механизмами. Назначать Вольтарен в I и II триместрах беременности следует только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Женщинам, желающим забеременеть, не рекомендуется принимать Вольтарен. У пациентов с язвенным анамнезом или получающих терапию низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, или пожилого возраста препарат следует принимать вместе с гастропротекторами. При длительной терапии Вольтареном следует проводить исследование функции печени и клинические анализы крови. При длительном лечении Вольтареном пациентов с нарушениями функции сердца или почек, гипертонической болезнью, пожилых больных, получающих диуретики или другие препараты, влияющие на функцию почек, а также больных со значительным уменьшением объема внеклеточной

жидкости любой этиологии, например, в период до и после массивных хирургических вмешательств, рекомендуется проводить контроль функции почек. У пациентов с нарушениями гемостаза необходимо проводить тщательный контроль соответствующих лабораторных показателей. Не рекомендуется пациентам с непереносимостью галактозы и сахарозы (в состав таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой и таблеток пролонгированного действия, покрытых оболочкой, входят лактоза и сахара соответственно). Реакции гиперчувствительности на бисульфит натрия, входящий в состав раствора для в/м введения. Возможно развитие тяжелой задержки жидкости или отеков.

Взаимодействие

Соблюдать осторожность при совместном применении с диуретиками и гипотензивными препаратами (бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ), метотрексатом, другими НПВП и глюкокортикостероидами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Рекомендуется проводить регулярные клинические анализы крови у пациентов, получающих антикоагулянты, антиагреганты или антидиабетические препараты, а также контроль уровня глюкозы при одновременном применении противодиабетических препаратов. Определение концентрации лития и дигоксина при совместном применении. Следует уменьшать дозу Вольтарена у пациентов, получающих циклоспорин. Возможно лекарственное взаимодействие с антибактериальными средствами – производными хинолонов.

Побочное действие

Часто: тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм, анорексия; головная боль, головокружение, вертиго, кожная сыпь, повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови, местные реакции: боль, раздражение, уплотнение после внутримышечной инъекции (раствор для в/м введения), раздражение в месте аппликации (для свечей). Редко: язва желудка или кишечника (с или без кровотечений или перфораций); желудочно-кишечное кровотечение: рвота кровью, мелена, диарея с примесью крови, гастрит, гепатит, желтуха, нарушение функции печени, крапивница, реакции гиперчувствительности, анафилактические/анафилактикоидные реакции (включая артериальную гипотензию и шок), сонливость, бронхиальная астма (включая одышку), отеки, некроз в месте в/м инъекции (раствор для в/м введения), проктит (суппозитории ректальные). Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения, анемия (включая гемолитическую и апластическую), агранулоцитоз, ангионевротический отек (включая отек лица), дезориентация, депрессия, бессонница, ночные кошмары, раздражительность, психические нарушения, парестезия, нарушения памяти, судороги, тревога, тремор, асептический менингит, акустические нарушения, цереброваскулярные нарушения, нарушения зрения (затуманивание зрения, диплопия), нарушения слуха, шум в ушах, ощущение сердцебиения, боли в груди, повышение артериального давления (АД), васкулиты, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, пневмонит, стоматит, глоссит, повреждения пищевода, возникновение диафрагмоподобных стриктур в кишечнике, колит (неспецифический геморрагический колит, обострение язвенного колита или болезни Крона), запоры, панкреатит, молниеносный гепатит, некроз печени/печеночная недостаточность, буллезные высыпания, экзема, эритема, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла (острый токсический эпидермолит), экфолиативный дерматит, зуд, выпадение волос, реакции фоточувствительности, пурпура, в т.ч. аллергическая, острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, папиллярный некроз, обострение геморроя (для суппозиториях ректальных), абсцесс в месте в/м инъекции (раствор для в/м введения).

Формы выпуска

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 25 мг или 50 мг: 10 шт. в блистере, 2 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 100 мг: 10 шт. в блистере, 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. Суппозитории ректальные 25 мг или 50 мг: 5 шт. в блистере, 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. Суппозитории ректальные 100 мг: 5 шт. в блистере, 1 блистер вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. Раствор для инъекций 75 мг/3 мл в ампулах. 5 ампул вместе с инструкцией по применению упакованы в картонную упаковку.

Применение для врача

Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по применению.

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, производятся
НОВАРТИС ФАРМА С.А.Д., ИТАЛИЯ

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, производятся
НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

Суппозитории производятся
НОВАРТИС ФАРМА С.А.С., ФРАНЦИЯ

Раствор для внутримышечного введения производится
НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

Регистрационное удостоверение: P N011889/03, P N015266/01, P N011889/04, P N013066/01, ЛСР-002565/07

115035, Москва, Садовническая ул., дом 82, стр.2, тел. +7 (495) 967 12 70, факс 967 12 68 www.novartis.com



ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ЛИТЕРАТУРА

- Clark J.D. Chronic pain prevalence and analgesic prescription in a general medical population. *J Pain Sump Manag* 2002; 23: 131—7.
- Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006; 88 с.
- Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М., 2003.
- Рисс В., Крупн П.И. Фармакокинетика диклофенака у животных и человека. В кн.: Новые возможности клинического применения нестероидных противовоспалительных средств в ревматологии. М., 1976; с. 19—38.
- Шостак Н.А., Хоменко В.В., Рябкова А.А. и др. Диклофенак и его различные формы в лечении ревматических заболеваний. РМЖ 2003; 11 (23): 1324—6.
- Балабанова Р.М. Диклофенак — оптимальный выбор нестероидного противовоспалительного препарата для семейного врача. РМЖ 2002; 10(15): 654—6.
- Durigl T., Vitaus M., Pucar I. et al. Diclofenac sodium (Voltaren): Results of a multicenter comparative trial in adult-onset rheumatoid arthritis. *J Int Med Res* 1975; 3: 139—44.
- Rossi F.A., Baroni L. A double-blind comparison between diclofenac sodium and ibuprofen in osteoarthritis. *J Int Med Res* 1975; 3: 267—9.
- Shiokawa Y., Takatori M., Sakuma A. Multi-center trial of Voltaren (GP 45,840) on rheumatoid arthritis by double-blind technique. *J Jap Rheum Ass*, 1972; 12: 271—5.
- Rucker K., Coccolunghi S.N. Multizentrische Prüfung von Diclofenac Na bei degenerativen und weichteilrheumatischen Erkrankungen in Vergleich zu einem Standardantirheumaticum. *Nerapiewoche* 1976; 26:3008—12.
- Чиколуни С.Н., Шубигер Б.И. Результаты клинических испытаний Вольтарена в различных странах. В кн.: Новые возможности клинического применения нестероидных противовоспалительных средств в ревматологии. М., 1976; с. 39—53.
- Крель А.А., Шехтер А.Б., Болотин Е.В. и др. Влияние Вольтарена на некоторые лабораторные показатели активности ревматоидного артрита и морфологические проявления синовита. В кн.: Новые возможности клинического применения нестероидных противовоспалительных средств в ревматологии. М., 1976; с. 87—95.
- Hooper I.T., Allen E., McLaughlin K. et al. Bioavailability of generic sustained-release formulation of Diclofenac compared with the standard sustained-release formulation. *Clin Drug Invest*, 1996; 12: 259—70.
- Zmelli S., Nasan M., Najib N. et al. Bioavailability and pharmacokinetic properties of 2 sustained-release formulations of Diclofenac sodium, Voltaren vs Inflaban: effect of food on Inflaban bioavailability. *International J Pharm Ther*, 2006; 34: 564—70.
- Hawkey C., Kahan A., Alerge C. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheum* 1998; 37: 1142—7.
- Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheum* 1998; 37: 946—51.
- Hawkey C., Kahan A., Steibrock K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. *Br J Rheum* 1998; 37: 937—45.
- Silverstein F., Faich G., Goldstein J. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *Celecoxib long-term arthritis safety study. JAMA* 2000; 284: 1247—55.
- Singh G., Fort J., Goldstein J. et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in the osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study. *Am J Rheum* 2006; 119: 255—66.
- Gagnier et al. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 290.
- Okie S. Missing data on Celebrex. Full study altered picture of drug. *Washington Post* 2001; 5 Aug, A11.
- Berg Hrachovec J., Mora M. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001; 286: 2398.
- Wright J.M., Perry T.L., Bassett K.L. et al. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001; 286: 2389—98.
- Lu H.L. Statistical reviewer briefing document for the advisory committee. www.fda.gov/ohrms/dockets/fc/01/briefing/3677b1_04_stats.doc [Accessed 10 Dec 2001].
- Witter J. Medical officer review. www.fda.gov/ohrms/dockets/c/01/briefing/3677b1_03_med.pdf. [Access 10 Dec 2001].
- Dreiser R.-L., Le Parc J.M., Velicitat P. et al. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res* 2001; 50 (Suppl.1): 17—23.
- Lapane K.I., Spooner J.J. and Pettiti D. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the use of gastroprotective medication in people with arthritis. *Am J Manag Care* 2001; 7: 402—8.
- Haskisson E.C., Ghoslan R., Kurthen R. et al. A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheum* 1996; 35 (Suppl. 1): 29—34.
- Am J Med* 2004; 117:100—6.
- Furst D.E., Kolba K.S., Fleischmann R. et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22,5 mg daily in rheumatoid arthritis; a 12 week multicenter, double-blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheum* 2002; 29: 436—46.
- Laine L., Curtis S.P., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long Term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007; 369: 465—73.
- Larkai E.N., Smith J.L., Lidsky M.D. et al. Dyspepsia in NSAID users: the size of the problem. *J Clin Gastroent* 1989; 1: 158—62.
- Scheiman J.M. Unmet needs in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced upper gastrointestinal disease. *Drugs* 2006; 66 (Suppl.1): 15—21.
- Patrino C., Patrignani P., Garcia Rodriguez L.A. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation transducing biochemical selectivity into clinical readouts. *J Clin Invest* 2001; 108: 7—13.
- Reilly I.A.G., Fitzgerald G.A. Inhibition of thromboxane formation in vivo and ex vivo: implications for therapy with platelet inhibitory drugs. *Blood* 1987; 69: 180—6.
- Grosser T., Fries S., Fitzgerald G.A. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006; 116: 4—15.
- Gatella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C. et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809—17.
- Emery P., Zeidler H., Kiven K.T. et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354: 2106—11.
- Sikes D.H., Agrawal N.M., Zhao W.W. et al. Incidence of gastroduodenal ulcers associated with valdecoxib compared with that of ibuprofen and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Eur J Gastroenterol Hepat* 2002; 14:1101—11.
- Pavelka K., Recker D.P., Verburg K.M. Valdecoxib is as effective as diclofenac in the management of rheumatoid arthritis with a lower incidence of gastrointestinal ulcers: results of a 26-week trial. *Rheum (Oxford)* 2003; 42: 1207—15.
- Wilkens R.F. Worldwide clinical safety experience with diclofenac. *Sem Arthr Rheum* 1985; 15 (Suppl.1): 105—10.