The Practitioner
Лечащий Врач

Двойное слепое исследование применения геля диклофенака диэтиламина 1,16% по сравнению с обычным гелем при проведении сеансов ультразвуковой терапии д

А. Эль-Гарф Т. Эль-Хадиди

#04/11 **Клинические исследования**

Вдвойном слепом, рандомизированном исследовании приняли участие в общей сложности 120 пациентов с умеренной или сильной болью, вызванной локализованными формами ревматических или травматических состояний. Пациентов произвольно распределяли по группам для проведения сеансов ультразвуковой терапии три раза в неделю в течение 4 недель с использованием в качестве контактной среды диклофенака в гелевой основе (Вольтарен® Эмульгель®) или обычного геля. К концу первой недели было достигнуто статистически значимое (P < 0,01) улучшение по основным критериям оценки в обеих группах лечения. Лечение было досрочно прекращено в результате полного излечения у 60% пациентов, для которых применяли Вольтарен® Эмульгель®, по сравнению всего с 15% пациентов, для которых применяли обычный гель (P < 0,01).

Врачебная оценка полного избавления от боли также была статистически значимой и свидетельствовала в пользу препарата Вольтарен® Эмульгель® (P < 0,01) на протяжении всего периода исследования. Общая врачебная оценка терапевтической эффективности показала достижение удовлетворительного результата у 86% пациентов, для которых применяли Вольтарен® Эмульгель®, по сравнению с 76% пациентами, для которых применяли обычный гель (P < 0,05). Переносимость была хорошей или превосходной у более чем 95% пациентов в обеих группах лечения. Эти результаты исследования убедительно указывают на то, что использование препарата Вольтарен® Эмульгель® в качестве контактной среды во время ультразвуковой терапии является предпочтительной, эффективной альтернативой обычному гелю, применяющемуся в настоящее время.

Сопровождающиеся болью заболевания опорно-двигательного аппарата охватывают широкий спектр ревматических и травматических состояний, которые собирательно представляют собой одну из обширнейших групп заболеваний, требующих медицинской помощи. Современные подходы к лечению включают физиотерапию, фармакологические средства и хирургическое вмешательство, хотя в последнее время подтверждается эффективность использования ультразвуковых волн для лечения таких состояний. Анализ физиологических реакций на ультразвуковое воздействие свидетельствует о том, что потенциальное терапевтическое значение обуславливается в первую очередь повышением температуры, которое происходит в результате поглощения ультразвуковой энергии [1, 2]. Были продемонстрированы и некоторые дополнительные, нетермические по своей природе, эффекты, такие как ускорение процесса диффузии через биологические мембраны [1–4].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основными фармакологическими средствами, которые используются для лечения острой боли. Диклофенак (Вольтарен®) является признанным НПВП, обладающим выраженным противовоспалительным и обезболивающим действием и высоким терапевтическим индексом. Диклофенак системного действия в виде монотерапии или в сочетании с физиотерапией оказался активным и надежным средством, позволяющим достигать полного или существенного облегчения боли и улучшения функциональных возможностей за относительно короткий период времени [5–7]. Это является особенно важным для спортсменов, которым после травмы нужно как можно скорее возобновлять тренировки.

Ультразвуковые волны плохо распространяются в воздухе, им нужна контактная среда (обычный гель) для обеспечения передачи от преобразователя к тканям. Последние научно-исследовательские работы привели к разработке препарата Вольтарен® Эмульгель®, трансдермальной лекарственной формы для наружного применения в гидрофильной/липофильной гелевой основе. Он может использоваться в качестве контактной среды для проведения ультразвуковой терапии и обеспечивает глубокое проникновение активного вещества в пораженные ткани и более точную прицельную терапию болезненных состояний локализованной формы.

Фармакокинетические, фармакологические и клинические исследования показали, что Вольтарен® Эмульгель® может достигать локальных терапевтических концентраций диклофенака в области воспаления без существенного системного всасывания [8, 9]. Первые исследования препарата Вольтарен® Эмульгель® также продемонстрировали, что использование геля во время ультразвуковой физиотерапии смогло обеспечить удовлетворительное улучшение у 93,4% пациентов, а также на 50% снизить количество потребовавшихся сеансов ультразвуковой терапии [10].

Цель настоящего исследования заключалась в проверке этих предварительных результатов посредством применения контрольной эмульсии и методологии двойного слепого, рандомизированного исследования для исключения систематической ошибки.

Пациенты и методы

Пациенты

В общей сложности в исследование были включены 120 амбулаторных пациентов, которые страдали от ревматических или травматических состояний локализованной формы. У всех пациентов отмечалась средняя или сильная боль при движении, большинство пациентов также испытывали боль в состоянии покоя и болезненность при надавливании. Сведения о пациентах представлены в табл. 1. Критерии исключения были следующими: известная или подозреваемая гиперчувствительность к НПВП, изопропанолу или пропиленгликолю, наличие на коже ран или открытых повреждений и беременность.

Методология

После тщательного клинического обследования пациентов, соответствующих критериям включения/исключения, произвольно распределяли по группам для проведения сеансов ультразвуковой терапии с применением в качестве контактной среды препарата Вольтарен® Эмульгель® или обычного геля.

Всех пациентов четко предупредили о том, что на протяжении исследования им нельзя проводить никакое другое лечение препаратами для наружного применения или препаратами системного действия. Если пациент считал, что облегчение боли недостаточное, врач мог дать ему резервный препарат для экстренного обезболивания, не обладающий противовоспалительными

свойствами (500 мг парацетамола, до трех раз в день, если боль продолжается). Все дополнительные лекарственные препараты отмечали в индивидуальной регистрационной карте пациента.

Лечение

Пациенты получали по три сеанса ультразвуковой терапии в неделю в течение максимум 4 недель. Во время каждого сеанса осуществляли воздействие ультразвуком с интенсивностью 1 Вт/см2 в течение 10 мин с использованием в качестве контактной среды препарата Вольтарен® Эмульгель® или обычного геля.

Оценка лечения

Состояние пациентов оценивали каждый раз после завершения трех последовательных сеансов ультразвуковой терапии, т. е. каждую неделю, вплоть до 4 раз. Эффективность двух гелей сравнивали посредством двойного слепого метода исследования, предполагающего наличие двух наблюдателей, поэтому сеансы ультразвуковой терапии проводил физиотерапевт, а клинической оценкой занимался врач-исследователь.

Во время первого визита и последующих контрольных визитов врач оценивал болезненность при нажатии и боль при пассивном движении до и после сеанса ультразвуковой терапии, для оценки использовали 4 балльную шкалу оценок от 0 до 3 (0 — боли нет; 1 — слабая боль; 2 — умеренная боль; 3 — сильная боль). Кроме того, используя 100 мм визуальную аналоговую шкалу, отмечали субъективные оценки самого пациента в отношении интенсивности боли в покое и во время движения до и после сеансов ультразвуковой терапии.

Пациенты, которые были объявлены выздоровевшими до завершения 4 недельного периода терапии, переставали получать сеансы ультразвуковой терапии; поэтому количество сеансов ультразвуковой терапии, потребовавшееся для выздоровления, использовали в качестве показателя эффективности. Все нежелательные эффекты, как по спонтанным сообщениям, так и по наблюдениям врача, регистрировали вместе с описанием их природы и указанием степени тяжести, даты появления, продолжительности и взаимосвязи с исследуемым лекарственным средством.

Во время последней консультации (или при досрочном прекращении участия в исследовании) врач выносил общую оценку эффективности и переносимости лечения. Кроме того, пациентов спрашивали, хотели бы они, при необходимости, получить такую же терапию при аналогичных состояниях.

Статистический анализ

Для анализа параметрических данных применяли t-критерий Стьюдента с суммарной оценкой дисперсии и парным t-критерием, а для обработки номинальных данных проводили РИДИТ-анализ [11]. Также проверяли гипотезу для пропорций на двух выборках. Для всех сравнений выбранный уровень статистической значимости составлял 5%.

Результаты

Исследование завершили все пациенты за исключением одного пациента из группы, в которой использовали Вольтарен® Эмульгель®; лечение этого пациента было прервано по причине местного раздражения, его данные были исключены из анализа эффективности, но были включены в анализ переносимости. В результате в анализе эффективности были использованы данные по 119 пациентам, а в анализе переносимости были использованы данные по 120 пациентам.

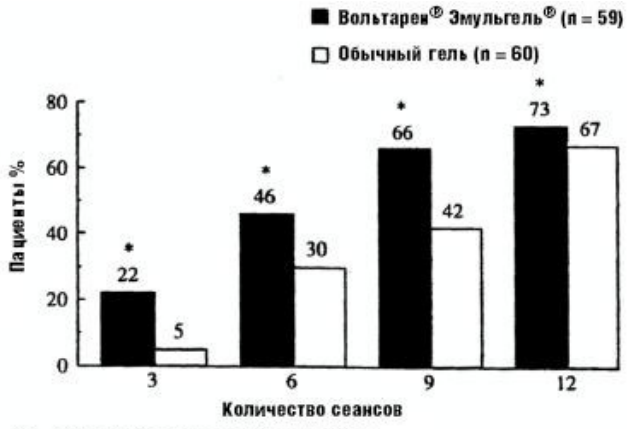
Терапевтическое действие

По исходным значениям переменных в начале исследования не было никаких статистически значимых различий между двумя группами.

Врачебная оценка

По всем трем параметрам, которые оценивались врачом, Вольтарен® Эмульгель® оказался более эффективным, чем обычный гель.

Во время всех четырех визитов установлена высокая статистическая значимость улучшения по показателю «болезненность при нажатии» ($P < 0,001$) по сравнению с исходными значениями, причем безотносительно использованного геля. Однако анализ различий между группами лечения через 3, 6 и 9 сеансов терапии (1–3 недели) показал, что процент пациентов с явным улучшением — как минимум на два балла по шкале оценок — был значительно выше в группе, где применяли Вольтарен® Эмульгель® ($P < 0,05$) (рис. 1).



*P < 0,05 при сравнении с обычным гелем.

Рис. 1. Суммарный процент пациентов с облегчением состояния болезненности как минимум на два балла по 4-балльной шкале оценок (от 0 до 3) после сеансов ультразвуковой терапии с применением препарата Вольтарен® Эмульгель® или обычного геля

Более того, в пользу препарата Вольтарен® Эмульгель® явно свидетельствовали результаты анализа тенденций к полному избавлению пациентов от болезненности по сравнению с исходными значениями в каждой группе лечения (рис. 2).

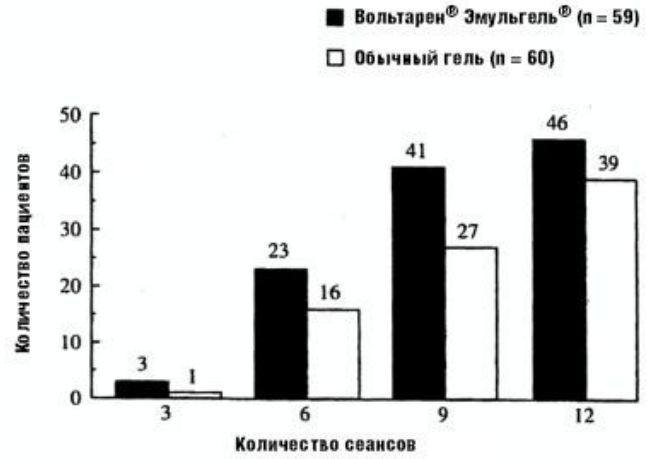


Рис. 2. Различия в общем количестве пациентов с полным исчезновением боли после сеансов ультразвуковой терапии (по сравнению с исходными показателями)

Облегчение боли при пассивном движении было существенным (уменьшение интенсивности боли на два балла или более по шкале оценок) после 12-го сеанса (4 я неделя) примерно у 56% пациентов из группы, в которой применяли Вольтарен® Эмульгель®, и у 54% пациентов из группы, в которой использовали обычный гель. Также в пользу препарата Вольтарен® Эмульгель® свидетельствуют результаты анализа полного исчезновения боли при пассивном движении по сравнению с показателями до начала лечения (рис. 3).

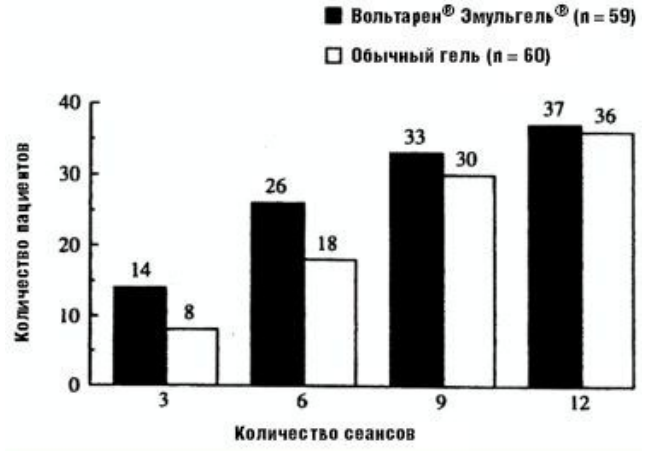


Рис. 3. Различия в общем количестве пациентов с полным исчезновением боли при пассивном движении (по сравнению с исходными показателями) после сеансов ультразвуковой терапии

На протяжении всего периода исследования полное избавление от боли наступало у значительно большего ($P < 0,01$) числа пациентов в группе, в которой применяли Вольтарен® Эмульгель®, по сравнению с группой, в которой использовали обычный гель (табл. 2). Это подтверждает большую эффективность препарата Вольтарен® Эмульгель® по сравнению с обычным гелем.

Таблица 2

Количество пациентов, у которых наступало полное избавление от боли после сеансов ультразвуковой терапии с применением препарата Вольтарен® Эмульгель® или обычного геля

Количество завершенных сеансов	Вольтарен® Эмульгель®	Обычный гель
3	1 (1,7%)	0 (0%)
6	15 (25,0%)	7 (11,67%)
9	20 (34,0%)	12 (20,00%)
12	8 (13,5%)	11 (18,30%)
Всего	44 (74,2%)*	30 (50,00%)

** $P < 0,01$ при сравнении с обычным гелем.*

Оценка пациентов

По оценкам пациентов по визуальной аналоговой шкале Вольтарен® Эмульгель® превосходил обычный гель по такому показателю, как интенсивность боли до и после каждого сеанса терапии.

За 4 недельный период наблюдений интенсивность боли в состоянии покоя снизилась очень значительно ($P < 0,001$) в обеих группах лечения. Эффективность препарата Вольтарен® Эмульгель® по сравнению с обычным гелем была значительно выше после 3 го сеанса (1 я неделя), и по мере продолжения исследования Вольтарен® Эмульгель® продолжал превосходить обычный гель, хотя в

конце исследования статистически значимой разницы между ними не было. Спустя 4 недели интенсивность боли при движении значительно снизилась (P < 0,01) в обеих группах лечения, при этом каждая оценка свидетельствовала об определенном превосходстве препарата Вольтарен® Эмульгель® (рис. 4). Разница между двумя группами лечения была статистически значимой (P < 0,05) после 3 и 6 сеансов (1 я и 2 я недели).

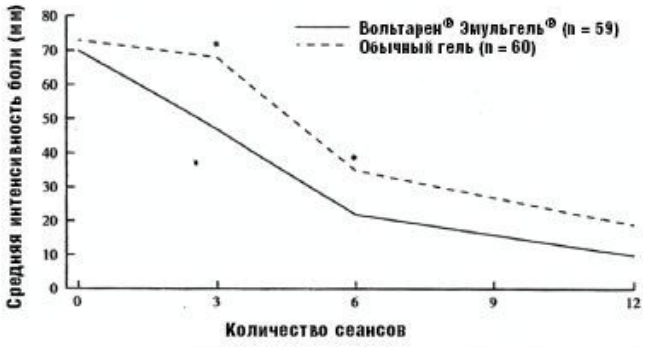


Рис. 4. Средняя интенсивность боли, измеренная по визуальной аналоговой шкале (мм) после сеансов ультразвуковой терапии; P < 0,05 при сравнении с обычным гелем

Досрочное прекращение лечения

Лечение было прекращено досрочно у 39 пациентов в группе, в которой применяли Вольтарен® Эмульгель®, по сравнению с 12 пациентами в группе, где использовали обычный гель (табл. 3). Различие между двумя группами лечения по такому параметру, как процент пациентов, прекративших лечение в результате полного излечения, было статистически значимым (P < 0,01) (60% и 15% соответственно).

Таблица 3

Причины досрочного прекращения терапии с применением препарата Вольтарен® Эмульгель® или обычного геля у пациентов, проходивших сеансы ультразвуковой терапии

Причины	Вольтарен® Эмульгель®	Обычный гель
Полное излечение	36 (60,0%)	9 (15,0%)
Недостаточный эффект терапии	1 (1,67%)	0 (0,00%)
Плохая переносимость	1 (1,67%)	0 (0,00%)
Отказ от терапии	1 (1,67%)	2 (3,33%)
Другие причины	0 (0,00%)	1 (1,67%)
Всего	39 (65,0%)*	12 (20,0%)

** P < 0,01 при сравнении с обычным гелем.*

Нежелательные явления

Признаки местного раздражения были единственными нежелательными явлениями, отмеченными в исследовании; нежелательные местные реакции развились у двух пациентов из группы, в которой для проведения ультразвуковой терапии применяли Вольтарен® Эмульгель®, и у одного пациента из группы, в которой использовали обычный гель. Один из пациентов из группы, в которой применяли Вольтарен® Эмульгель®, вынужден был прервать лечение в результате местного раздражения.

Общая оценка

Согласно общей врачебной оценке терапевтического эффекта, исчезновение симптомов или выраженное облегчение наступили у 86% пациентов из группы лечения, в которой применяли Вольтарен® Эмульгель®, и у 76% пациентов из группы сравнения (P < 0,05). По оценке врача, неэффективность лечения составила соответственно 3% и 10% в двух группах лечения.

Согласно оценке, процент пациентов, которые хотели бы получить такое же лечение при аналогичных состояниях, составил 83% в группе, в которой применяли Вольтарен® Эмульгель®, и 78% в группе, где использовали обычный гель. Это подтверждает полученные данные о хорошей или превосходной переносимости обоих препаратов (за одним исключением в группе, где применяли Вольтарен® Эмульгель®) и нашло отражение в общей оценке врача, согласно которой переносимость была определена как хорошая или превосходная у 95% пациентов в обеих группах лечения.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования показывают, что у пациентов, для которых при проведении ультразвуковой терапии в качестве контактной среды использовали обычный гель или Вольтарен® Эмульгель®, отмечалось статистически значимое улучшение по большинству показателей эффективности по сравнению с исходными показателями. Однако облегчение болезненности при надавливании было значительно лучше после 3 го, 6 го и 9 го сеанса (1–3 недели) у пациентов из группы, в которой применяли Вольтарен® Эмульгель®, а облегчение боли при движении было значительно лучше после 3 го и 6 го сеанса (1 я и 2 я недели). Кроме того, на протяжении всего исследования разница в пользу препарата Вольтарен® Эмульгель® по такому параметру, как полное избавление от боли, была высоко значимой.

Различия между двумя вариантами проведения терапии были более выраженными в самом начале курса лечения, а именно — после 3 го сеанса (1 я неделя); однако по мере продолжения исследования эти различия стали незначительными. Этот факт может объясняться тем, что острые ревматические и травматические состояния могут проходить и спонтанно, сами по себе. Отмеченное превосходство препарата Вольтарен® Эмульгель® может объясняться ускоренной диффузией диклофенака сквозь биологические мембраны под воздействием ультразвуковой энергии, что приводит к быстрому противовоспалительному и обезболивающему эффекту

на участке нанесения.

Оценка досрочного прекращения лечения в результате полного выздоровления также подтверждает более высокую эффективность препарата Вольтарен® Эмульгель® по сравнению с обычным гелем. Так, в группе, где применяли Вольтарен® Эмульгель®, процент пациентов, выздоровевших до окончания курса лечения, составил 60%; а в группе лечения, где применяли обычный гель, этот показатель составил всего 15%. Такое свойство препарата является очень ценным, поскольку дает возможность пациенту быстрее вернуться к обычной деятельности, а также снижает количество сеансов ультразвуковой терапии, обеспечивая, таким образом, более высокую оборачиваемость пациентов и повышение эффективности оборудования для ультразвуковой терапии.

Можно сделать вывод о том, что в условиях данного исследования применение препарата Вольтарен® Эмульгель® для проведения сеансов ультразвуковой терапии являлось более эффективной и хорошо переносимой альтернативой гелю, применяющемуся в настоящее время. Применение препарата Вольтарен® Эмульгель® позволило снизить количество сеансов ультразвуковой терапии на пациента, что сократило период лечения и, следовательно, позволило раньше вернуться к обычной деятельности.

Литература

1. Леманн Дж. Ф. Биофизическая основа биологических реакций на ультразвуковое воздействие, особенно в контексте ультразвуковой терапии // Архивы физиотерапии. 1953; 34: 139–152.
2. Леманн Дж. Ф., Биглер Р. Изменения потенциалов и градиентов температуры в мембранах, вызванные ультразвуковым воздействием // Архивы физиотерапии. 1954; 35: 287–295.
3. Леманн Дж. Ф. Биофизический механизм действия биологических и терапевтических реакций на ультразвуковое воздействие // Американское акустическое общество. 1953; 25: 17–25.
4. Лота М. Дж., Дарлинг Р. К. Изменения проницаемости мембраны эритроцита в гомогенном ультразвуковом поле // Архивы физиотерапии. 1955; 36: 282–287.
5. Вердонк Р. Сравнительное клиническое исследование применения диклофенака и напроксена для лечения травматических поражений // Журнал «Ars Med». 1980; 9: 905–910.
6. Фамей Дж. П., Боес П., Фоссе Т. и соавт. Контролируемое исследование соблюдения пациентами схемы лечения при пероральной терапии Вольтареном. В: Тезисы IX Европейского конгресса по ревматологии, Висбаден, 1979. Базель: Eular, 1979: с. 238.
7. Валтонен Е. Дж. Сравнительное кратковременное исследование применения Вольтарена (дикловенака натрия) и напроксена при ревматических поражениях мягких тканей // Скандинавский журнал ревматологии. 1978; 7 (приложение 22): 69–73.
8. Буккер У., Сангер А. Применение диклофенака эмульгеля в лечении ревматических нарушений локализованной формы. XVI международный конгресс по ревматологии, ILAR (Международная лига по борьбе с ревматизмом), Синдей, Австралия, 19. 25 мая 1988 г.
9. Клуд К., Вагенер Х. Х. Трансдермальная терапия нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) с особым акцентом на фармакокинетических факторах // Eular Bull (Бюллетень Европейской лиги по борьбе с ревматизмом). 1987; 2: 40–43.
10. Эль-Хадиди Т., Халед А., Эль-Бабави С. и соавт. Двухнедельное многоцентровое исследование применения Вольтарена Эмульгеля® для лечения ревматических и травматических нарушений локализованной формы. Изд. Египет // Ревматология. 1989; 11: 33–42.
11. Флисс Дж. Л. РИДИТ-анализ. В кн.: Статистические методы анализа соотношений и пропорций. Нью-Йорк: Джон Уайли, 1973.

Сведения о пациентах, проходивших сеансы ультразвуковой терапии с использованием препарата Вольтарен® Эмульгеля® или обычного геля

Т. Эль-Хадиди
А. Эль-Гарф

Каирский университет, *Каир*

Постоянный URL статьи: http://www.lvrach.ru/2011/04/15435175

© "Открытые системы", 1992-2013. Все права защищены.