

## Ефективність поєднання фізіотерапевтичних методів з місцевими формами нестероїдних протизапальних препаратів у комплексному лікуванні больового синдрому в ревматології

Капельцова О. А.<sup>1,2</sup>, Долинна О. В.<sup>1,3</sup>, Школіна Н. В.<sup>2</sup>, Марчук О. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

<sup>2</sup>Вінницька обласна клінічна лікарня імені М. І. Пирогова

<sup>3</sup>Центр медичної реабілітації та спортивної медицини

**Резюме.** Біль є найпоширенішим синдромом у ревматологічних хворих. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) широко використовуються в його лікуванні, але мають певні обмеження застосування, пов'язані з побічними ефектами. Перевагами поєднання місцевих форм препаратів з фізичними чинниками (електрофорез, іонофорез) є використання низьких доз лікарського засобу та зменшення часу, необхідного для досягнення терапевтичного ефекту, зниження ризику виникнення побічних реакцій, підвищення концентрації препарату у вогнищі запалення, пролонгована дія за рахунок створення депо препарату в тканинах. Одним із представників даної фармакологічної групи є кетопрофен гель ("Артрокол гель"). Завдяки своїм фізико-хімічним властивостям кетопрофен легко проникає через шкіру та створює терапевтичну концентрацію в підлеглих тканинах.

**Мета:** Оцінити ефективність електрофонофорезу гелю кетопрофену ("Артрокол гель") у лікуванні больового синдрому (БС) у ревматологічних хворих.

**Матеріали та методи:** Дослідження проведено на базі фізіотерапевтичного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні імені М. І. Пирогова. Усі пацієнти отримували лікування згідно з уніфікованими клінічними протоколами і були розділені на основну групу (ОГ) та контрольну групу (КГ). Пацієнтам ОГ (98 хворих) проводили електрофонофорез гелю кетопрофену 1 раз на добу протягом тижня. У КГ (43 хворих) використовували кетопрофен гель без фізіотерапевтичних процедур. Щоденний контроль інтенсивності больового синдрому здійснювали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) Хаскисона у спокої та під час руху. Через тиждень лікар і пацієнт оцінювали задоволеність результатами лікування за градацією: неефективно, недостатньо, задовільно, добре, відмінно.

**Результати:** В обох групах спостерігалось стійке зниження інтенсивності больового синдрому. Показники ВАШ були нижчі в ОГ, починаючи з 3-ї доби лікування. Виявлена достовірна різниця між групами в інтенсивності больового синдрому у спокої ( $t = 4,71$ ;  $p < 0,001$ ) та під час руху ( $t = 3,84$ ;  $p < 0,001$ ) через тиждень. Задоволеність результатами лікування була вищою в ОГ.

**Висновки:** Електрофонофорез потенціює анагетичну дію гелю кетопрофену ("Артрокол гель"), зменшує потребу в пероральних НПЗП та покращує задоволеність результатами лікування, а отже, може бути рекомендований в комплексному лікуванні БС у ревматологічних хворих.

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні препарати, кетопрофен, фізіотерапевтичні методи, електрофорез, фонофорез.

## Вступ

Біль є найпоширенішим симптомом у ревматологічних хворих. У численних дослідженнях доведено вплив болю на зниження фізичної працездатності, повсякденної активності та мобільності. Все це призводить до підвищення інвалідності та збільшення витрат на охорону здоров'я [1–5].

У ревматологічних хворих виникнення болю зумовлене патологічними змінами в периферичних структурах (шкіра, м'язи, сухожилля, зв'язки, синовіальна оболонка, капсула суглоба, хрящ, кістки). Під час оцінки особливостей больового синдрому (БС) слід враховувати анамнестичні дані, результати клініко-лабораторних методів обстеження та індивідуальні особливості пацієнта. Тільки такий комплексний підхід дозволяє встановити діагноз та розробити ефективний план лікувально-реабілітаційних заходів.

Лікування гострого больового синдрому передбачає призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), глюкокортикоїдів (ГКС), хворобомодифікуючих агентів та нефармакологічних методів лікування (модифікація способу життя, фізіотерапевтичні процедури, акупунктура, лікувальна фізкультура, використання допоміжного обладнання та ортезів) [1, 26].

Протизапальна й анальгетична дія місцевих форм НПЗП та їх комбінації з фізіотерапевтичними процедурами у ревматологічних хворих підтверджена експериментальними даними. Враховуючи високий ризик побічних реакцій при систематичному пероральному прийомі та негативний вплив НПЗП на синтез хрящової тканини, перевага надається місцевому застосуванню [1, 2, 9, 17]. Згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (EULAR), Американського Коледжу Ревматологів (ACR) та Міжнародної спілки з дослідження остеоартрозу (OARSI) щодо нехірургічних методів лікування пацієнтів з остеоартритом, перевага місцевим формам НПЗП надається за наявності коморбідної патології, у хворих віком  $\geq 75$  років, при ураженні суглобів кисті або колінних суглобів [8–13].

Особливості всмоктування топічних форм НПЗП та дії фізичних чинників на трансдермальний транспорт ліків продовжують активно вивчатись. Особливу увагу науковців привертають відмінності впливу місцевого та системного застосування НПЗП на синтез простагландинів у різних тканинах, а також можливості потенціювання та підвищення доступності при нашкірному нанесенні.

Збільшуючи проникність активної складової фармакологічного препарату, його концентрацію у вогнищі запалення та справляючи місцеву нейрорефлекторну і гуморальну дію, фізичні фактори підвищують ефективність лікування больового синдрому (БС). Фізіотерапевтичні методи мають свої переваги і недоліки, які необхідно враховувати під час вибору тактики лікування [6].

Перевагами місцевого введення препаратів за допомогою електричного струму та ультразвуку є використання низьких доз лікарського засобу для досягнення терапевтичного ефекту, зменшення системної дії та зниження ризику виникнення побічних реакцій, покращення

місцевого імунітету та трофіки тканин, пролонгована дія за рахунок створення депо препарату в тканинах [6].

З метою підвищення ефективності лікування необхідно використовувати індивідуалізований підхід до вибору сили струму при електрофорезі, потужності при фонофорезі, тривалості процедур, комбінації з іншими фізіотерапевтичними методами, локалізації впливу, кількості та форми препарату (гель, крем, розчин).

## Особливості кетопрофену

Одним із представників фармакологічної групи НПЗП є кетопрофен. Препарат випускається у формі розчину, спрею, таблеток, капсул, супозиторіїв, гелю та крему. Будучи неселективним інгібітором циклооксигенази (ЦОГ 1, ЦОГ 2) з групи похідних пропіонової кислоти, пригнічує синтез простагландинів, завдяки чому реалізуються основні фармакологічні ефекти препарату (протизапальний, знеболюючий, жарознижуючий).

Кетопрофен являє собою рацемічну суміш енантіомерів, у якій фармакологічна активність пов'язана з S-енантіомером. Після нанесення на шкіру повільно всмоктується (5–8 годин), тривало підтримує терапевтичну концентрацію у вогнищі запалення, практично не акумулюючись в організмі (біодоступність 5%) [6, 7]. Допоміжні речовини, що входять до складу лікарського засобу, покращують трансдермальний транспорт активної складової, збільшуючи її концентрацію в тканинах та клінічну ефективність препарату [16].

Кетопрофен гель ("Артрокол гель") застосовується для лікування м'язово-скелетного болю, зменшує інтенсивність БС у спокої та під час руху, скутість та періартикулярний набряк. Протипоказаннями до застосування є підвищена чутливість до НПЗП в анамнезі, захворювання шлунково-кишкового тракту у фазі загострення, виражені порушення в роботі печінки та нирок (метаболізується печінкою, виводиться нирками), порушення кровотвірної функції кісткового мозку та гемокоагуляції, вагітність, грудне вигодовування та вік до 15 років [7].

За своєю знеболювальною та протизапальною дією кетопрофен потужніший, ніж ібупрофен і піроксикам, і не поступається диклофенаку, напроксену, індометацину. Гелева форма препарату, наявність спиртової складової та невеликий розмір молекули кетопрофену (260 Да), порівняно з диклофенаком (325 Да), піроксикамом (330 Да) та індометацином (350 Да), позитивно впливають на швидкість трансдермального транспорту і глибину проникнення в тканини [24, 25].

## Використання місцевих форм кетопрофену та його поєднання з фізіотерапевтичними процедурами (електрофорез, фонофорез) у лікуванні ГБС в ревматології

З метою вивчення впливу фізичних чинників на трансдермальний транспорт топічних форм НПЗП проведено

огляд публікацій в наукометричних базах даних MEDLINE, PubMed, Cochrane Library та Web of Science. Під час пошуку використовувались терміни: Physical Therapy Modalities, Electrophoresis, Ionophoresis, Iontophoresis, Therapeutic Ultrasound, Phonophoresis, Sonophoresis, Anti-inflammatory Agents, Non-steroidal, Transdermal Drug Delivery, Ketoprofen. Результати найбільш інформативних досліджень достатньої якості представлені нижче.

Виражений протизапальний вплив при локальному застосуванні кетопрофену досліджений в експериментальній моделі артриту на щурах. Японськими вченими проведено порівняльний аналіз дії місцевих та пероральних форм кетопрофену на синтез простагландину (ПГ) E2 у шкірі та колінному суглобі щурів. Максимальна концентрація препарату в крові після перорального введення була вищою у 80 разів. Обидві форми кетопрофену пригнічували продукцію ПГ E2 в шкірі та колінному суглобі. Таким чином, локальне застосування кетопрофену ефективно пригнічує запалення, майже не справляючи системної дії [13, 17].

Ефективність поєднання фізіотерапевтичних процедур з місцевими формами НПЗП доведено в експериментах на тваринах та клінічних дослідженнях.

Tashiro Y. та співавторами оцінено швидкість і глибину проникнення кетопрофену після нашкірної аплікації в поєднанні з катодним електрофорезом (сила струму 0,14 та 0,70 мА/см<sup>2</sup>, час процедури 5, 15, 30, 60 та 90 хвилин) і при пасивній дифузії (група порівняння) в експерименті на щурах. Виявлено зв'язок швидкості транспорту та концентрації препарату в тканинах від сили струму і тривалості електропроцедури [12].

У дослідженні американських вчених порівнювалась глибина проникнення кетопрофену при пасивній дифузії та після катодного електрофорезу (4 мА, 40 хвилин), а також селективність трансдермального транспорту різних енантіомерів у свиней. Після пошарової біопсії тканин дослідники встановили вищу концентрацію препарату у фасції та поверхневих шарах м'язів (1 см), для глибшорозташованих тканин помітної різниці порівняно з пасивним транспортом не спостерігалось. Стереоселективності трансдермального транспорту кетопрофену в даному експерименті не виявлено [14].

Поряд з електрофорезом для підвищення ефективності місцевих форм НПЗП можливе використання інших фізіотерапевтичних методів. В експериментальній роботі на щурах доведено вплив ультразвуку на відновлення ахіллового сухожилка після травми [21]. За результатами роботи Yildiz N. та співавторів, комбінація фонофорезу кетопрофену з ортезуванням виявилась найбільш ефективним терапевтичним втручанням у пацієнтів з карпальним тунельним синдромом [16]. В іншому рандомізованому клінічному дослідженні за допомогою біопсії післяопераційного біоматеріалу (артропластика колінних суглобів) підтверджено вплив ультразвуку на ефективність транспорту кетопрофену в навколосуглобові тканини та синовіальну рідину [13]. Не менш ефективною ця комбінація була в лікуванні стенозуючого тендовагініту, латерально-го епіконділіту та синдрому субакроміального конфлікту [19, 20, 21, 22].

Цікавими є результати, отримані під час дослідження, проведеного Souza J. та співавторами, які виявили відмінності впливу фонофорезу на черезшкірний транспорт різних НПЗП. Ультразвук збільшував шкірну проникність для кетопрофену та сповільнював транспорт диклофенаку [14].

Таким чином, знання особливостей дії різних фізіотерапевтичних методів на трансдермальний транспорт НПЗП та фармакокінетичних особливостей препаратів дозволяє вибрати оптимальну комбінацію фізичного чинника та лікарського засобу для досягнення максимальної ефективності лікування больового синдрому.

## Результати власних досліджень

**Мета дослідження:** Оцінити ефективність електрофонофорезу гелю кетопрофену ("Артрокол гель") в лікуванні БС у ревматологічних хворих.

**Методи:** Дослідження проведено на базі фізіотерапевтичного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І.Пирогова (ВОКЛ). Обстежено 141 пацієнта з м'язово-скелетним болем, що проходили стаціонарне лікування в ревматологічному відділенні ВОКЛ. Усі пацієнти отримували лікування згідно з уніфікованими клінічними протоколами та були розділені на основну групу (ОГ) і контрольну групу (КГ). До ОГ ввійшло 98 хворих (57 жінок та 41 чоловік; середній вік  $46 \pm 4,2$  років), яким проводили електрофонофорез гелю кетопрофену ("Артрокол гель") 1 раз на добу протягом тижня (№ 7). КГ склали 43 пацієнти (29 жінок та 14 чоловіків, середній вік  $43,7 \pm 5,2$ ), які використовували для лікування БС кетопрофен гель ("Артрокол гель") без фізіотерапевтичних процедур. Структура захворюваності (рис. 1) та БС за локалізацією (рис. 2) представлена на діаграмах.

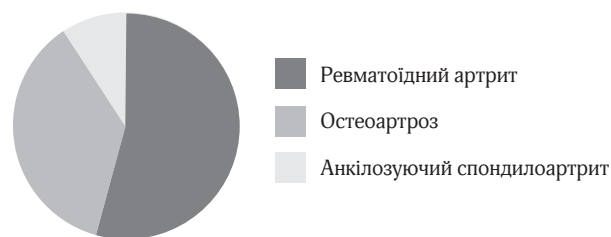


Рис. 1. Структура захворюваності в основній групі

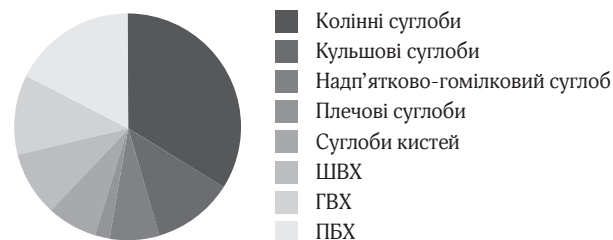


Рис. 2. Структура БС за локалізацією:

Примітка: ШВХ – шийний відділ хребта, ГВХ – грудний відділ хребта, ПВХ – поперековий відділ хребта

Методика проведення процедури електрофонофорезу кетопрофену була наступною. Препарат розподіляли на очищеній шкірі в місці локалізації болю (довжина смужки 2–3 см), над зоною нанесення розташовувалась серветка, змочена водою, та звичайна волога прокладка для електрофорезу (розмір залежав від зони ураження). Методика розташування електродів – поперечна (для глибшого проникнення препарату). Введення відбувалося з боку катода, що обумовлено полярністю активної складової препарату [14, 23], використовували постійний струм силою до 6 мА. Тривалість процедури складала 30 хвилин. Після завершення електрофорезу проводили фонофорез у безперервному режимі з частотою 880 МГц та потужністю 0,4 Вт/см<sup>2</sup> протягом 10 хвилин. Методика лабільна.

Щоденний контроль інтенсивності больового синдрому здійснювали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) Хаскисона (рис. 3) у спокої та під час руху.

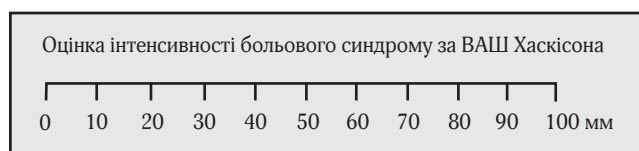


Рис. 3. Візуальна аналогова шкала Хаскисона

Через тиждень лікар і пацієнт оцінювали результати лікування за градацією: неефективно, недостатньо, задовільно, добре, відмінно. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel пакета Microsoft Office 2010. Достовірність різниці отриманих результатів у ОГ та КГ визначали за *t* критерієм Стьюдента.

## Результати та їх обговорення

В обох групах спостерігалось стійке зниження інтенсивності больового синдрому, яке було більш значимим в ОГ, починаючи з 3-ї доби лікування. В кінці курсового лікування (через тиждень) виявлено достовірну різницю між групами в інтенсивності больового синдрому у спокої ( $t = 4,71$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 4) та під час руху ( $t = 3,84$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 5).

Через тиждень результати лікування в ОГ оцінили як “задовільні” 11 % хворих, “добре” – 71 %, відмінно – 18 %. У контрольній групі структура була наступною: 29 % – “задовільно”, 65 % – “добре”, 6 % – “відмінно”. Лікар оцінював ефективність терапії, враховуючи клінічні та лабораторно-інструментальні дані, регресію ознак запалення, об’єм рухів в уражених суглобах, інтенсивність больового

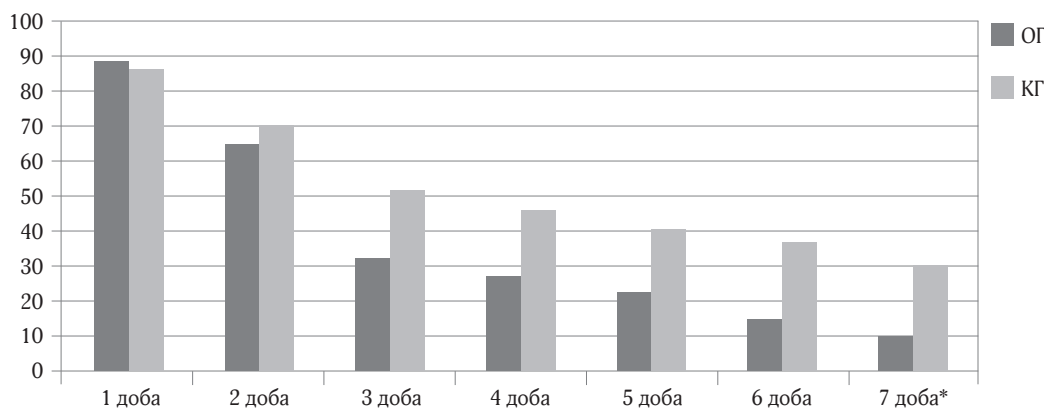


Рис. 4. Динаміка інтенсивності больового синдрому оцінена за шкалою ВАШ у спокої.

Примітка: \* $t = 4,71$ ;  $p < 0,001$

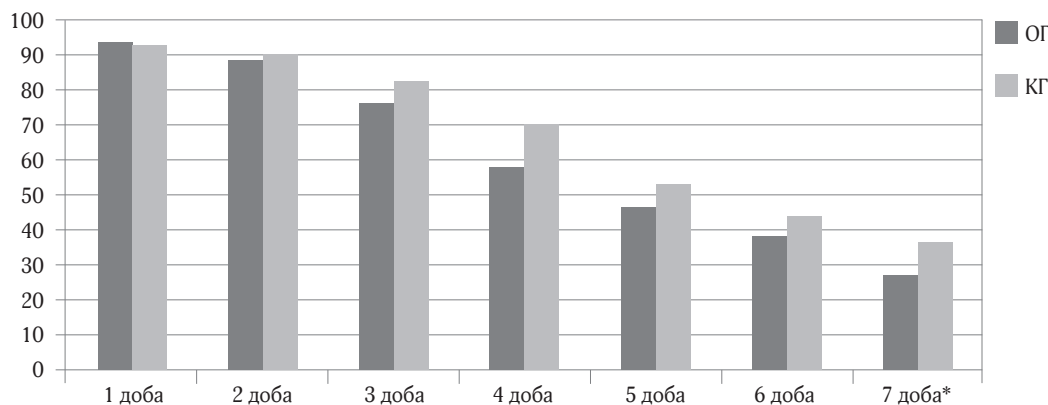


Рис. 5. Динаміка інтенсивності больового синдрому оцінена за шкалою ВАШ під час руху.

Примітка: \* $t = 3,84$ ;  $p < 0,001$

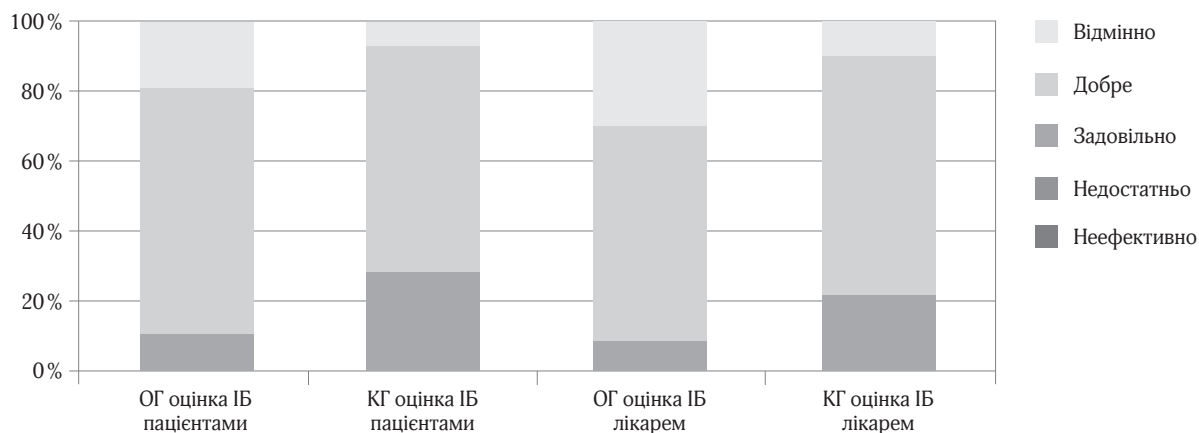


Рис. 6. Оцінка результатів лікування лікарем та пацієнтом.

Примітка: ОГ – основна група; КГ – контрольна група; ІБ – інтенсивність болю

синдрому за ВАШ, здатність до самообслуговування та повсякденної діяльності, мобільність пацієнта, необхідність використання допоміжного обладнання при пересуванні та потребу в пероральних НПЗП. Оцінка результатів терапії лікарем в основній групі була наступною: 9% – “задовільно”, 62% – “добре”, 29% – “відмінно”. У КГ лікарі у 22% випадків визначали лікування як “задовільне”, 69% – “добре”, 9% – “відмінно”. Загальна оцінка результатів лікування, що проводилась лікарем та пацієнтом, була кращою в основній групі (рис. 6).

Результати проведеного дослідження і дані огляду літератури з теми свідчать про ефективність поєднання кетопрофену з електрофонофорезом в лікуванні больового синдрому у ревматологічних хворих. Отримані результати можна пояснити впливом фізіотерапевтичних методів на проникність тканин, збільшенням швидкості трансдермального транспорту та підвищенням концентрації кетопрофену у вогнищі запалення. Поєднане використання дії електричного струму та ультразвуку збільшує ефективність лікування. Підвищення терапевтичної ефективності зазначеної комбінації пояснюється взаємодоповнюючою дією фізичних чинників (ультразвук, електричний струм) та НПЗП. Місцеве використання кетопрофену дозволяє локально впливати на інтенсивність больового синдрому та зменшує ризик виникнення ускладнень фармакотерапії, які виникають при системному прийомі. Поєднання з фізичними факторами покращує трансдермальний транспорт та потенціє дію препарату.

Під впливом електричного струму кетопрофен у вигляді іонів проникає через отвори сальних та потових залоз, створюючи депо в шкірі у місці розташування електрода, звідки відбувається поступовий транспорт препарату в капіляри та лімфатичні судини. Під час електрофорезу, крім місцевої подразнюючої дії, електричний струм справляє загальний вплив на вегетативну систему, а також реалізується фармакологічні ефекти, специфічні для НПЗП [6].

Поєднане використання з фонофорезом дозволяє досягти більш вираженої анагетичної дії за рахунок теплового, фізико-хімічного та механічного впливу ультразвуку. Зокрема, ефект кавітації, який виникає в тканинах під час дії

даного фізичного фактора, сприяє збільшенню проникності епідермісу за рахунок утворення мікроскопічних дефектів у ліпідному шарі [28, 29]. В зарубіжній літературі ефекти дії терапевтичного ультразвуку поділяються на термічні й нетермічні. Якщо теплові ефекти проявляються у виробленні тепла, в основному в тканинах, багатих на колаген, то нетеплові реалізуються у зміні активності генів, синтезу білків, ферментів та підвищенні проникності мембран [30].

## Висновки

1. Електро- та фонофорез потенціє анагетичну дію гелю кетопрофену (“Артрокол гель”), зменшує потребу в пероральних НПЗП та покращує задоволеність результатами лікування, а отже, може бути рекомендований в комплексному лікуванні БС у ревматологічних хворих.
2. Рекомендації щодо використання місцевих форм НПЗП та нефармакологічних методів терапії (електропроцедури, ультразвук, бальнеотерапія, акупунктура, фізичні вправи, використання допоміжного обладнання) внесені до міжнародних клінічних настанов EULAR, ACR та OARSI з лікування ревматологічних захворювань.
3. Поєднання топічних НПЗП з фізіотерапевтичними методами (електрофорез, фонофорез та їх комбінація) потенціє дію препаратів, покращуючи транспорт та збільшуючи їх концентрацію в тканинах.
4. Зважаючи на виражений протизапальний та анагетичний ефект, хорошу проникність у тканини при нашкірному нанесенні та мінімальний системний вплив, наявність різних форм випуску та можливостей дозування, а також враховуючи результати власних досліджень, можна зробити висновок про ефективність використання гелю кетопрофену (“Артрокол гель”) та його комбінації з електрофонофорезом в лікуванні больового синдрому різної локалізації у ревматологічних хворих.

## Література

5. Report of the American College of Rheumatology Pain Management Task Force. Arthritis Care & Research [Internet]. Wiley; 2010 Apr 29;62(5):590–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/acr.20005>

6. Duenas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *Journal of Pain Research* [Internet]. Dove Medical Press Ltd.; 2016 Jun; Volume 9:457–67. Available from: <https://doi.org/10.2147/jpr.s105892>
7. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Clauw DJ, Perrot S. The impact of pain on systemic rheumatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* [Internet]. Elsevier BV; 2015 Feb; 29(1):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.05.004>
8. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* [Internet]. Elsevier BV; 2014 Oct; 44(2):123–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.001>
9. Roux CH. Impact of musculoskeletal disorders on quality of life: an inception cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. BMJ; 2005 Apr 1; 64(4):606–11. Available from: <https://doi.org/10.1136/ard.2004.020784>
10. Kupriyanova OO. Fizioterapevtichni ta fiziopunkturni metodi i yih praktichne zastosuvannya (Physiotherapeutic and physiopuncture methods and their practical application). 2nd ed. 2004. (In Russian)
11. ARTROCOL gel [Internet]. Compendium. [cited 2018Mar26]. Available from: <https://compendium.com.ua/info/220040/artrokol-gel> (In Russian)
12. Asbill CS, El-Kattan AF, Michniak B. Enhancement of Transdermal Drug Delivery: Chemical and Physical Approaches. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems* [Internet]. Begell House; 2000; 17(6):64. Available from: <https://doi.org/10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v17.i6.20>
13. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* [Internet]. Elsevier BV; 2014 Mar; 22(3):363–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.01.003>
14. Hauser RA. The acceleration of articular cartilage degeneration in osteoarthritis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Prolotherapy*. 2010; 2(1):305–22.
15. Buryanov OA. Likuvannya osteoartritu v ramach dokazovoyi medicini (Treatment of osteoarthritis in the framework of evidence-based medicine). *Zdorov'ya Ukrayini*. 2011; 12–4. (In Ukrainian)
16. TASHIRO Y, KATO Y, HAYAKAWA E, ITO K. Iontophoretic Transdermal Delivery of Ketoprofen. Effect of Iontophoresis on Drug Transfer from Skin to Cutaneous Blood. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* [Internet]. Pharmaceutical Society of Japan; 2000; 23(12):1486–90. Available from: <https://doi.org/10.1248/bpb.23.1486>
17. Shinkai N, Korenaga K, Mizu H, Yamauchi H. Intra-articular penetration of ketoprofen and analgesic effects after topical patch application in rats. *Journal of Controlled Release* [Internet]. Elsevier BV; 2008 Oct; 131(2):107–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.07.012>
18. Ketoprofen Tissue Permeation in Swine Following Cathodic Iontophoresis. *Physical Therapy* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 1999 Jan 1; Available from: <https://doi.org/10.1093/ptj/79.1.40>
19. Cao M, Ren L, Chen G. Formulation Optimization and Ex Vivo and In Vivo Evaluation of Celecoxib Microemulsion-Based Gel for Transdermal Delivery. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. Springer Nature; 2016 Dec 2; 18(6):1960–71. Available from: <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0667-z>
20. Yildiz N, Atalay NS, Gungen GO, Sanal E, Akkaya N, Topuz O. Comparison of ultrasound and ketoprofen phonophoresis in the treatment of carpal tunnel syndrome. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* [Internet]. IOS Press; 2011 Jan 10; 24(1):39–47. Available from: <https://doi.org/10.3233/bmr-2011-0273>
21. Phonophoresis Versus Topical Application of Ketoprofen: Comparison Between Tissue and Plasma Levels. *Physical Therapy* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2003 Aug 1; Available from: <https://doi.org/10.1093/ptj/83.8.707>
22. Dakowicz A, Kuryliszyn-Moskal A, Bialowiezec M, Chorazy M, Jablonowska I. Application of Ketoprofen Gel in the Treatment of Locomotor System Pain. *ACTA BALNEOLOGICA*. 2017 Jan 1; 59(1):27–34.
23. P rez-Merino L, Casajuana MC, Bernal G, Faba J, Astilleros AE, Gonzalez R, et al. Evaluation of the effectiveness of three physiotherapeutic treatments for subacromial impingement syndrome: a randomised clinical trial. *Physiotherapy* [Internet]. Elsevier BV; 2016 Mar; 102(1):57–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.physio.2015.01.010>
24. Hasan T, Fauzi M. De Quervain's Tenosynovitis and Phonophoresis: A Randomised Controlled Trial in Pregnant Females: De Quervain. *Journal of Orthopaedics, Trauma and Rehabilitation*. 2015 Jun 1; 19(1):2–6. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jotr.2014.04.001>
25. Koeke PU, Parizotto NA, Carrinho PM, Salate ACB. Comparative study of the efficacy of the topical application of hydrocortisone, therapeutic ultrasound and phonophoresis on the tissue repair process in rat tendons. *Ultrasound in Medicine & Biology* [Internet]. Elsevier BV; 2005 Mar; 31(3):345–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2004.12.005>
26. Souza J, Meira A, Volpato NM, Mayorga P, Gottfried C. Effect of Phonophoresis on Skin Permeation of Commercial Anti-inflammatory Gels: Sodium Diclofenac and Ketoprofen. *Ultrasound in Medicine & Biology* [Internet]. Elsevier BV; 2013 Sep; 39(9):1623–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.02.009>
27. Panus PC, Campbell J, Kulkarni SB, Herrick RT, Ravis WR, Banga AK. Transdermal iontophoretic delivery of ketoprofen through human cadaver skin and in humans. *Journal of Controlled Release* [Internet]. Elsevier BV; 1997 Feb 17; 44(2-3):113–21. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0168-3659\(96\)01509-x](https://doi.org/10.1016/s0168-3659(96)01509-x)
28. Barskova VG, Ilyina AE. Mesto lokalnoj terapii v revmatologii (Place of local therapy in rheumatologists). *Sovremennaya revmatologiya*. 2008; 3:74–7. (In Russian)
29. Adachi H, Ioppolo F, Paoloni M, Santilli V. Physical characteristics, pharmacological properties and clinical efficacy of the ketoprofen patch: a new patch formulation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 Jul; 15(7):823–30.
30. Kolisnik PF. Lekciyi z klinichnoyi vertebrologiyi (Lectures on clinical vertebrology). Vinnitsa: Nova kniha; 2017. (In Ukrainian)
31. Tezel A, Mitragotri S. Interactions of Inertial Cavitation Bubbles with Stratum Corneum Lipid Bilayers during Low-Frequency Sonophoresis. *Biophysical Journal* [Internet]. Elsevier BV; 2003 Dec; 85(6):3502–12. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0006-3495\(03\)74770-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3495(03)74770-5)
32. Tezel A, Sens A, Mitragotri S. Investigations of the role of cavitation in low frequency sonophoresis using acoustic spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. Elsevier BV; 2002 Feb; 91(2):444–53. Available from: <https://doi.org/10.1002/jps.10024>
33. Johns LD. Nonthermal effects of therapeutic ultrasound: the frequency resonance hypothesis. *J Athl Train*. 2002 Jul; 37(3):293–9.

**Эффективность комбинации физиотерапевтических методов с местными формами нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексном лечении болевого синдрома в ревматологии**

Капельцова Е. А.<sup>1,2</sup>, Долынная Е. В.<sup>1,3</sup>, Школина Н. В.<sup>2</sup>, Марчук А. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

<sup>2</sup> Винницкая областная клиническая больница имени Н. И. Пирогова

<sup>3</sup> Центр медицинской реабилитации и спортивной медицины

**Резюме.** Боль является наиболее распространенным синдромом в ревматологии. НПВП широко используются в её лечении, но имеют ограничения использования, связанные с побочными реакциями. Преимуществами комбинации местных форм препаратов с физическими факторами (электрофорез, фонофорез) является использование низких доз лекарственного средства и уменьшение времени, необходимого для достижения терапевтического эффекта, снижения риска возникновения побочных реакций, повышения концентрации препарата в очаге воспаления, пролонгированное действие (создание депо препарата в тканях). Кетопрофен гель (“Артрокол гель”) является одним из представителей данной фармакологической группы. Благодаря своим физико-химическим свойствам кетопрофен легко проникает через кожу и создает терапевтическую концентрацию в подлежащих тканях.

**Цель.** Оценить эффективность электрофонофореза геля кетопрофена (“Артрокол гель”) в лечении острого болевого синдрома (БС) у ревматологических больных.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на базе физиотерапевтического отделения Винницкой областной клинической больницы имени Н. И. Пирогова. Все больные получали лечение согласно унифицированным клиническим протоколам и были разделены на основную (ОГ) и контрольную группы (КГ). Пациентам ОГ (98 больных) проводили электрофонофорез геля кетопрофена 1 раз в день на протяжении недели. В КГ (43 пациента) использовали кетопрофен гель без физиотерапевтических процедур. Интенсивность болевого синдрома контролировали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) Хаскисона в покое и при движении. Через неделю пациент и врач оценивали удовлетворенность результатами лечения по шкале: неэффективно, недостаточно, удовлетворительно, хорошо, отлично.

**Результаты.** Наблюдалось стойкое снижение интенсивности болевого синдрома у пациентов обеих групп. Показатели ВАШ были ниже в ОГ, начиная с 3-х суток лечения. Достоверность различий результатов между группами в интенсивности болевого синдрома в покое ( $t = 4,71$ ;  $p < 0,001$ ) и при движении ( $t = 3,84$ ;  $p < 0,001$ ) через неделю. Удовлетворенность результатами лечения была выше в ОГ.

**Выводы.** Электрофонофорез потенцирует анагетическое действие геля кетопрофена (“Артрокол гель”), уменьшает потребность в пероральных НПВП, повышает удовлетворенность результатами лечения и может быть рекомендован в комплексном лечении БС у пациентов с ревматологическими заболеваниями.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, кетопрофен, физиотерапевтические методы, электрофорез, фонофорез.

**Efficiency of the combination of physical therapy modalities with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of pain in rheumatology**

Kapeltsova O. A.<sup>1,2</sup>, Dolyinna O. V.<sup>1</sup>, Shkolina N. V.<sup>2</sup>, Marchuk O. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia.

<sup>2</sup>Vinnytsia Regional Clinical Hospital Named after M. I. Pirogov.

<sup>3</sup>Center of Medical Rehabilitation and Sports Medicine.

**Abstract.** Pain is the most common syndrome in rheumatology. NSAIDs are often used in its treatment. But they have limitations associated with side effects. An advantage of topical drugs and physical factors (electrophoresis, phonophoresis) combination is the use of low doses of the drug and a decrease in time, to achieve a therapeutic effect, reduce the risk of adverse reactions, increase the concentration of the drug in the inflammation focus, prolonged action (creating a drug depot in tissues). Ketoprofen gel (“Arthrocol gel”) is one of the representatives of this pharmacological group. Physicochemical properties help ketoprofen to penetrate easily through the skin and create a therapeutic concentration in the underlying tissues.

**Objective.** To assess the effectiveness of ketoprofen gel (“Arthrocol gel”) electrophonophoresis in the treatment of pain in rheumatological patients.

**Materials and methods.** The study was carried out on the basis of Physiotherapy Department of Vinnytsia Regional Clinical Hospital named after M. I. Pirogov. All patients treated according to the unified clinical protocols were divided into experimental group (EG) and control group (CG). Patients of EG (98 persons) underwent electrophonophoresis with ketoprofen gel once a day for a week. In CG (43 persons) ketoprofen gel was used without electrophonophoresis. The intensity of the pain syndrome is monitored using a visual analog scale (VAS) of Huskisson at rest and during movement. A week later, the patient and the doctor evaluated satisfaction with the results of treatment on the scale: not effective, insufficient, satisfactory, good, excellent.

**Results.** There was a persistent decrease in the intensity of pain syndrome in patients of both groups. The VAS scores were lower in the EG starting from the 3rd day of treatment. The intensity of the acute pain syndrome after 1-week treatment at rest ( $t = 4.71$ ,  $p < 0.001$ ) and during the movement ( $t = 3.84$ ,  $p < 0.001$ ) more decrease in EG. Satisfaction with the results of treatment was higher in EG.

**Conclusions.** Electrophonophoresis potentiates the analgesic effect of ketoprofen gel (“Arthrocol gel”), reduces the need for oral NSAIDs, increases satisfaction with the results of treatment and can be recommended in the comprehensive treatment of pain in patients with rheumatological diseases.

**Key words:** anti-inflammatory agents, non-steroidal, ketoprofen, physical therapy modalities, electrophoresis, phonophoresis.