

Ю.Л.КОРСАКОВА, к.м.н., доцент, РМАПО, Москва

НИМЕСУЛИД ГЕЛЬ

В ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Определенный комплекс симптомов позволяет предположить наиболее вероятную причину боли: повреждение нерва (нейропатическая боль), мышц или костей (соматическая ноцицептивная боль) или заболевания внутренних органов (висцеральная ноцицептивная боль).

К лекарственным средствам, способным эффективно воздействовать на боль и воспаление любого генеза, относятся нестероидные противовоспалительные препараты, которые благодаря уникальному сочетанию противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих и антитромботических свойств перекрывают почти весь спектр основных симптомов.

Ключевые слова: боль, опорно-двигательный аппарат, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид

Заболевания опорно-двигательного аппарата воспалительной или дегенеративной этиологии, патологии мягких тканей, сопровождающей эти процессы, характеризуются наличием острой или хронической боли в суставах, позвоночнике, мышцах, которая приводит к потере трудоспособности и ухудшает качество жизни больных. Международная ассоциация по изучению боли дает определение боли как «неприятного физического и эмоционального ощущения, вызванного реальным или потенциальным повреждением тканей, а также описанием этого повреждения». К сожалению, не всегда удается точно установить патофизиологические механизмы, лежащие в основе специфического болевого синдрома. Однако определенный комплекс симптомов позволяет предположить наиболее вероятную причину боли: повреждение нерва (нейропатическая боль), мышц или костей (соматическая ноцицептивная боль) или заболевания внутренних органов (висцеральная ноцицептивная боль) [1].

Лечение болевого синдрома является важной медицинской проблемой. На фоне хронической боли, сопровождающей заболевания суставов и позвоночника, наблюдаются различные патологические состояния, например депрессия, бессонница, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3]. К лекарственным средствам, способным эффективно воздействовать на боль и воспаление любого генеза, относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые благодаря уникальному сочетанию противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих и антитромботических свойств перекрывают почти весь спектр основных симптомов, характерных для заболеваний ревматической природы [4].

Способность НПВП оказывать противовоспалительное и анальгезирующее воздействие обусловлена блокированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ), который превращает арахидоновую кислоту, являющуюся обязательным компонентом мембраны любой клетки, в предшественник простагландинов (ПГ). ЦОГ существует в виде двух изоформ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Блокада ЦОГ-1, влияющей на большинство физиологических процессов в организме, сопровождается развитием побочных реакций на фоне терапии НПВП. Воспалительный процесс сопровождается повышением продукции ЦОГ-2. Под влиянием ЦОГ-2 образуются ПГ, принимающие участие в развитии и прогрессировании острого и хронического воспаления, активирующие болевые рецепторы. Влияние НПВП на ЦОГ-2 обеспечивает противовоспалительный эффект.

НПВП, блокируя синтез ПГ на периферическом уровне, уменьшают чувствительность болевых рецепторов, отек тканей в очаге воспаления, ослабляют механическое сдавление ноцицепторов. Данные лекарственные средства угнетают синтез ПГ, образующихся в центральной нервной системе и участвующих в передаче болевого сигнала. Помимо этого под воздействием НПВП подавляется функция нейтрофилов, взаимодействие лейкоцитов с эндотелием сосудов, наблюдается

ингибирование активации фактора транскрипции NF- κ B, регулирующего синтез противовоспалительных медиаторов, или даже опиоподобные эффекты [5].

Нимесулид — представитель НПВП, синтезированный в 1976 г. и широко применяющийся в медицинской практике с 1985 г. В 1994 г. была доказана селективность нимесулида в отношении преимуще-

ственного ингибирования ЦОГ-2 при значительно меньшем влиянии на ЦОГ-1, что обеспечивает низкую гастротоксичность препарата.

Под воздействием нимесулида обратимо подавляется образование ПГ E₂ как в очаге воспаления, так и в восходящих путях ноцицептивной системы, снижается концентрация короткоживущего ПГ H₂, из которого под действием

■ Способность НПВП оказывать противовоспалительное и анальгезирующее воздействие обусловлена блокированием фермента циклооксигеназы.

простагландин-изомеразы образуется ПГ E₂. Уменьшение концентрации ПГ E₂ ведет к снижению степени активации простагландинных рецепторов EP-типа, что выражается в анальгезирующих и противовоспалительных эффектах. Этот препарат способствует увеличению внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), ингибируя синтез фактора агрегации тромбоцитов и высвобождение лейкотриена B₄ из нейтрофилов. Нимесулид снижает синтез эндопероксидов и тромбоксана A₂, что приводит к ингибированию агрегации тромбоцитов. Препарат также подавляет высвобождение фактора некроза опухоли альфа, стимулирующего образование провоспалительных цитокинов. Показано, что нимесулид снижает синтез интерлейкина-6 и урокиназы, препятствуя разрушению хрящевой ткани. Также он влияет на синтез металлопротеаз (эластазы, коллагеназы), предотвращая разрушение протеогликанов и коллагена хрящевой ткани. Нимесулид обладает антиоксидантными свойствами, тормозит образование токсических продуктов распада кислорода за счет уменьшения активности миелопероксидазы, взаимодействует с глюкокортикоидными рецепторами, активируя их путем фосфорилиции, что также усиливает противовоспалительное действие препарата [6, 7].

При приеме внутрь препарат быстро всасывается и распределяется. Его максимальная концентрация (C_{max}) составляет от 2,86 до 6,50 мг/л, время до достижения максимальной концентрации (t_{max}) составляет 1,22–2,75 часа после применения. Средний период полувыведения — от 1,80 до 4,73 часа. Стабильный уровень концентрации достигается в течение 24–48 часов при ежедневном пероральном или ректальном приеме 2 раза в сутки [8]. Нимесулид обладает коротким периодом полужизни в плазме человека. Это один из факторов, определяющих гастроинтестинальную безопасность и низкую ренальную токсичность препарата.

Нимесулид, как и другие селективные ингибиторы ЦОГ-2, к которым относятся также мелоксикам и коксибы, более безопасен, но оказывает влияние на желудочно-кишечный тракт и другие органы. Местное применение НПВП снижает риск развития побочных эффектов. Степень проникновения препарата зависит от его липофильности и правильного увлажнения рогового слоя эпидермиса, а также от барьерной функции кожных покровов (перепад градиентов pH) [9]. Клинический эффект данных средств определяется концентрацией действующего вещества, оптимальной терапевтической дозой, обеспечивающей анальгетический и противовоспалительный эффекты. Гели по сравнению с мазями являются более перспективной лекарственной формой, т.к. имеют pH, близкий к pH кожи, не закупоривают поры кожи, быстро и равномерно распределяются. При их использовании создается высокая концентрация действующего вещества в периартикулярных тканях, а в кровоток препарат поступает в минимальной концентрации, не вызывающей каких-либо системных нежелательных реакций [10].

Эффективность локальной терапии нимесулидом при заболеваниях опорно-двигательного аппарата была изучена в различных исследованиях. Противовоспалительный эффект

DR. REDDY'S



Найз® Гель

Нимесулид 1% гель
для наружного применения

Селективный НПВП
для местного применения



Доказанный эффект, правильный объем

РК-ЛС-5N°004901, 22.06.2007

Реклама.

Информация для медицинских работников

Представительство фирмы
«Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1

тел: (495) 795-39-39, 783-29-01

факс: (495) 795-39-08

e-mail: inforus@drreddys.com

www.drreddys.ru

* «Эффективность локальной терапии гелем Найз у больных ревматоидным артритом», Р.М. Балабанова, Т.П. Федина, М.Е. Запрыгаева, О.В. Степанец, НИИ Ревматологии РАМН, г. Москва, Ремедиум Приволье, апрель 2010.

локального применения нимесулида в виде геля и таких же лекарственных форм диклофенака и пироксикама был изучен на экспериментальных животных (белых крысах линии Wistar) с искусственно вызванным артритом. В течение 14 дней ежедневно подопытным животным проводились аппликации одинакового количества геля, содержащего нимесулид, диклофенак и пироксикам. Согласно полученным данным, в случае острой фазы артрита (первые 18 часов), как и в случае хронической фазы артрита (14 дней), гель нимесулид оказался эффективнее, чем гели диклофенак и пироксикам [11].

Клиническое исследование, продемонстрировавшее эффективность нимесулида, было проведено также с участием здоровых добровольцев, у которых вызывался болевой синдром. В параллельных группах сравнивался обезболивающий эффект гелевой формы нимесулида (10 мг чистого вещества) с такой же лекарственной формой, содержащей плацебо, диклофенак и пироксикам в той же концентрации. В плазме крови определялся уровень боли и концентрация нимесулида. При его применении было отмечено более быстрое наступление лечебного эффекта. Пик анальгетического эффекта наблюдался на 120-й минуте после нанесения лечебного средства, что коррелирует с фармакокинетическими свойствами препарата. Был сделан вывод, что хороший анальгетический эффект нимесулид геля позволяет применять препарат локально, что может быть более безопасным и эффективным методом лечения, чем назначение внутрь или ректально [12].

В 2006 г. были опубликованы результаты исследования, в котором у больных, страдающих остеоартрозом коленных суставов, на фоне лечения гелем нимесулид определялась концентрация препарата в синовиальной жидкости, полученной при артроскопии, и в плазме. Гель наносился на поверхность кожи коленного сустава 3 раза в сутки в количестве, примерно равном размеру зерна чечевицы (около 0,4 мг/10 см²), и втирался в течение не более 1 минуты. Лечение данным препаратом начиналось не менее чем за 4 дня до артроскопии, и последний раз гель применялся за 1–2 часа до артроскопии. Во время артроскопического обследования у пациента забирался как минимум 1 мл синовиальной жидкости одновременно с 10 мл крови. Оказалось, что при местном нанесении нимесулид проникает трансдермально и присутствует в синовиальной жидкости в концентрации 22,1 ± 10,5 нг/мл. Средняя концентрация нимесулида в плазме крови после местного нанесения составила почти 50% от концентрации нимесулида в синовиальной жидкости (11,8 ± 3,0 нг/мл). В группе перорального приема нимесулида (дважды в сутки по 100 мг; прием начинался за 4–7 дней до артроскопии; последний прием — за 1–2 часа до процедуры) концентрация препарата оказалась в 300 раз выше в плазме крови (3 631,9 нг/мл) и в 100 раз выше в синовиальной жидкости (2 080,7 нг/мл). Эти результаты

подтверждают, что при местном нанесении концентрация препарата в плазме очень мала по сравнению с пероральным введением, что, видимо, объясняет редкость возникновения системных побочных эффектов при местном лечении. Помимо этого при местном применении геля у 63 больных остеоартрозом наблюдалось значительное улучшение всех составляющих индекса WOMAC (Western Ontario and Mc-Master Universities Arthrose), в частности уменьшение

боли, скованности и улучшение функции суставов. Все пациенты завершили исследование, серьезных побочных эффектов отмечено не было, только один больной сообщил о местном раздражении кожи в месте нанесения геля, что не повлияло на общую удовлетворенность лечением этого пациента. Учитывая полученные данные, можно сделать вывод, что при местном применении

нимесулид проникает трансдермально и достигает синовиальной жидкости в достаточной для производства его главной фармакологической активности (ингибирование ЦОГ) концентрации и, следовательно, оказывает положительное клиническое воздействие на болевой синдром, ограничение подвижности суставов и физическое функционирование [13].

Локальные НПВП эффективны и при ревматоидном артрите (РА). Основанием для проведения открытого сравнительного исследования геля диклофенак и геля нимесулид (Найз) при РА послужил дискутируемый в литературе вопрос о выраженности анальгетического эффекта неселективных и селективных по отношению к ЦОГ-2 НПВП [14]. В течение 14 дней пациент трижды в день наносил полоску геля 4–5 см на кожу наиболее пораженного коленного сустава. В результате оказалось, что анальгезирующий эффект обоих препаратов сопоставим. Выраженность боли в исследуемом коленном суставе достоверно уменьшалась как при ходьбе по ровной местности, так и при подъеме/спуске по лестнице в обеих группах. Скорость наступления эффекта была различной, в среднем составляла 30 минут, длительность анальгезии сохранялась от 4 до 6 часов, что свидетельствует о необходимости трехразового нанесения геля на пораженный сустав в течение суток. Несмотря на то что при локальной накожной терапии в полость сустава попадает крайне мало действующего вещества, по данным сонографии сустава выявлено уменьшение выпота, размеров кист Бейкера и толщины синовиальной оболочки, что свидетельствует в пользу противовоспалительного эффекта исследуемых локальных форм, хотя и слабовыраженного. Уменьшение выраженности боли позитивно сказалось на способности выполнить обычные ежедневные манипуляции (движение, одевание, туалет, выполнение легкой, тяжелой работы) у 60% больных, применявших гель нимесулид, и 66% — на фоне лечения гелем диклофенак. Общая оценка состояния здоровья, которая оценивалась пациентом по ВАШ, показала достоверность различий до и после лечения. На фоне лече-

■ Уменьшение концентрации ПГ E₂ ведет к снижению степени активации простаноидных рецепторов EP-типа, что выражается в анальгезирующих и противовоспалительных эффектах.

ния нимесулидом показатели улучшились с $64,1 \pm 19,7$ до $51,8 \pm 19,1$ ($p < 0,005$), в группе сравнения — с $53,57 \pm 17,3$ до $41,22 \pm 16,9$ ($p < 0,005$).

Эффект локальной терапии оценили как хороший 37,9% больных, применявших гель нимесулид, и 33,3% — лечившихся гелем диклофенак, как удовлетворительный — 48,3 и 50% соответственно. Не отметили эффекта трое больных, получавших Найз, и пятеро — диклофенак. Переносимость гелевых форм была хорошей, побочных реакций (местных и системных) отмечено не было. Исследователи сделали вывод, что усиление анальгетического эффекта комплексной терапии РА возможно при включении локальных гелевых форм НПВП. По анальгетическому эффекту Найз гель не уступает «классическому» НПВП — диклофенаку и может использоваться в качестве аддитивного средства для усиления анальгетического эффекта у больных РА. Препарат Найз гель также обладает хорошим противовоспалительным эффектом.

Локальная терапия гелем Найз безопасна в отношении развития нежелательных явлений.

Согласно результатам метаанализа 86 исследований, в которых НПВП для местного применения сравнивались с плацебо, другими НПВП для местного использования или НПВП для перорального приема, локальные НПВП значительно превосходят плацебо по эффективности [10]. В этот обзор были включены исследования, в которых боль являлась клиническим исходом при острых (травма мягких тканей, растяжения и вывихи) или хронических заболеваниях (остеоартрит и ревматизм). Было показано, что при острых болях местное лечение эффективнее плацебо уже на 1-й неделе, при хронических — через 2 недели терапии. Нежелательные явления, как местные (3,6%), так и системные (0,5%), встречались редко и были сопоставимы с плацебо. В 2004 г. Mason L. и соавт. провели анализ различных

плацебо-контролируемых исследований локальной терапии НПВП хронической боли. Согласно полученным данным, местное применение НПВП достоверно эффективнее плацебо, при этом количество локальных (6%) и системных (3%) нежелательных явлений и число лиц, прервавших лечение из-за побочных реакций, были сопоставимыми на фоне применения наружно НПВП и на фоне приема плацебо [15].

В результате проведения оценки качества лечения больных остеоартрозом методом анкетирования исследователи выявили, что больные выполняют рекомендации врача главным образом в части проведения симптоматической терапии и широко используют местное лечение НПВП [16].

Локальная терапия, заключающаяся в наружном применении Найз геля, применяется при наличии болевого синдрома, вызванного остеоартрозом, ревматоидным артритом, тендовагинитами, бурситами, при болях в области шеи и спины, посттравматическом воспалении сухожилий и мышц. Гель (столбик геля длиной приблизительно 3 см) наносят на пораженный участок тела тонким слоем 2–3 раза в сутки. При местном применении Найз вызывает ослабление или исчезновение болей в месте нанесения геля, в т.ч. болей в суставах в покое и при движении, а также способствует уменьшению припухлости суставов и увеличению объема движений.

Найз гель не следует применять при повышенной чувствительности к составляющим препарата; тяжелых нарушениях функции печени и почек; язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, при дерматитах и инфекционных заболеваниях кожи, беременности; в период кормления грудью.

Таким образом, локальная терапия является эффективным дополнительным и безопасным методом лечения мышечно-скелетных заболеваний.



ЛИТЕРАТУРА

- Portenoy R.K., Kanner R.M. Definition Of and assessment of pain. In Portenoy R.K., Kanner R.M. (eds): Pain Management: Theory and Practice. Philadelphia, F.A. Davis, 1996: 3–18.
- Phillips D.M. JCAHO pain standart are unveiled. JAMA 2000;284:428–29.
- Clark J.D. Chronic pain prevalence and analgesic prescribing in a general medical population. J Pain Symp Manag 2002; 23: 131–37.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты. Русский медицинский журнал. — 1999, 7: 125–129.
- Воробьева О.В. Нимесулид: фармакологические свойства и терапевтическая эффективность. Фармакотерапия. — 2011; 2: 20–24.
- Bennet A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory disease. Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors. Ed. by J.R. Vein, R.M. Botting. London: William Harvey Press, 2001: 524–540.
- Reinsford K.D. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. Curr Med Res Opin. 2006; 22: 1161–1170.
- Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. Clin Pharmacokinetic. 1998; 35:247–274.
- Хитров Н.А., Цурко В.В., Семочкина Е.Н. Локальная терапия остеоартроза. Лечащий врач. — 2002; 3: 48–55.
- Moore R.A., Tramer M.R., Carall D. et al. Quantative systemic review of topically applied NSAID-s. Brit. Med. J., 1998, 316, 333–338.
- Gupta S.K., Prakash J., Awor L. et al. Anti-inflammatory activity of topical nimesulide gel in various experimental models. Inflamm Res. 1996; 45(12): 590–592.
- Sengupta S., Velpandian T., Kabir S.R. et al. Analgesic efficacy and pharmacokinetics of topical nimesulide gel in healthy human volunteers: double-blind comparison with piroxicam, diclofenac and placebo. Eur J Clin Pharmacol. 1998; 54(7): 541–547.
- Erdogan F., Erdun H., Gokay N.S. et al. The diffusion of nimesulide gel synovial fluid: a comparison between administration routes. Internat J Clin Pharmacol&Therapeut. 2006; 44: 270–275.
- Балабанова Р.М., Федина Т.П., Запрягаева М.Е. и соавт. Эффективность геля Найз (нимесулид) в качестве аддитивной терапии у больных ревматоидным артритом. РМЖ. 2008; 16(10): 684–687.
- Mason L., Moore R.A., Derry S., Edwards J.E., McQuay H.J. Systematic review of topical for the treatment of chronic pain. BMJ. 2004, 328: 991–994.
- Замятина Е.А., Багирова П.Г. Как лечатся больные остеоартрозом? Тезисы II Всероссийского конгресса ревматологов России. — 2011: 27, №98.