

НПВП: значение локальных форм

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — одни из самых популярных средств, применяемых современной медициной для патогенетической терапии боли, сопровождающей самые различные заболевания и патологические состояния. Одним из главных плюсов НПВП является широкое разнообразие лекарственных форм, что делает возможным индивидуальный выбор необходимого режима анальгетической терапии для конкретного больного.

В последние годы интерес к местному применению НПВП существенно возрос, что связано с хорошей переносимостью локальных форм НПВП и отсутствием серьезных побочных эффектов, существенно затрудняющих применение этого класса анальгетиков.

Ключевые слова: заболевания опорно-двигательной системы, нестероидные противовоспалительные препараты, локальные формы, нимесулид

Самое популярное средство, которое применяется современной медициной для патогенетической терапии боли, возникающей вследствие повреждения или воспаления живой ткани человеческого организма, — НПВП. Эти лекарства востребованы практически во всех отраслях врачебной практики. Ведь боль, несомненно, наиболее мучительное страдание, сопровождающее самые различные заболевания и патологические состояния. При этом, несомненно, самое большое значение НПВП имеют для терапии заболеваний опорно-двигательной системы (РЗ), где они играют роль основного средства для купирования симптомов, связанных с поражением суставов, позвоночника и околосуставных мягких тканей [1–3].

Одним из главных плюсов НПВП является широкое разнообразие лекарственных форм, что делает возможным индивидуальный выбор необходимого режима анальгетической терапии для конкретного больного. Не вызывает сомнений, что главным методом назначения НПВП является пероральный прием, ведь современные таблетки и капсулы имеют высокую биодоступность. Это при условии соблюдения правильной кратности приема дает возможность добиться нужного постоянства концентрации действующего вещества в крови пациента и, соответственно, хорошего обезболивающего и противовоспалительного эффекта.

В определенных случаях, когда необходимо достичь как можно более быстрого обезболивающего действия, приходится прибегать к внутривенному или внутримышечному введению НПВП, а при серьезных проблемах с пероральным приемом назначать эти препараты в виде ректальных суппозитория [3].

Имеется еще один способ терапевтического применения НПВП — нанесение этих средств на кожу в виде гелей и мазей. Этот фармакологический путь используют, когда лечебное воздействие производится на точно определенную область воспаления и боли.

В последние годы интерес к местному применению НПВП существенно возрос. С одной стороны, это связано с успехами современной фармакологии, которые позволили создать весьма эффективные трансдермальные системы (ТДС), обеспечивающие высокую локальную биодоступность действующего вещества. Другая причина популярности — повышение стандартов безопасности лекарственной терапии. Ведь локальные формы НПВП очень хорошо переносятся и не вызывают серьезных побочных эффектов, существенно затрудняющих применение этого класса анальгетиков. Это т.н. класс-специфические побочные эффекты, проявляющиеся поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): НПВП-гастропатия, диспепсия, НПВП-энтеропатия и повышением риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы — дестабилизации артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, кардиоваскулярных ката-

строф. Частота развития данной патологии, представляющей несомненную угрозу жизни, колеблется в зависимости от наличия соответствующих факторов риска и оценивается примерно в один эпизод на 100 пациентов в год [3].

В отличие от пероральных и инъекционных форм, а также суппозиторийев, содержащие НПВП мази и гели обеспечивают лишь минимальное поступление препарата в системный кровоток, а значит, при их использовании опасность класс-специфических осложнений очень низка. Это важнейшее достоинство, поскольку локальные формы НПВП могут использоваться даже у пациентов, имеющих серьезную патологию со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, т.е. в ситуации, когда системное назначение этих препаратов можно оценить как весьма рискованное [4, 5].

Необходимо отметить, что точный механизм действия локальных форм НПВП при поражении суставов и позвоночника не совсем ясен. Ведь даже при воздействии на небольшие и относительно поверхностно расположенные объекты (например, мелкие суставы) едва ли можно надеяться, что трансдермальная диффузия обеспечит в самом патологическом очаге высокую концентрацию действующей субстанции [4].

Очень наглядным в этом плане представляется работа Erdogan F. и сотр. [6]. В этом исследовании определялась концентрация нимесулида в синовиальной жидкости и плазме крови после приема этого препарата внутрь или при локальном применении геля у 34 больных с остеоартрозом (ОА) коленного сустава. После 4–7-дневного использования трансдермальной системы средняя концентрация нимесулида в синовиальной жидкости составила $22,1 \pm 10,5$ нг/мл. В плазме крови она была в 2 раза меньше — $11,8 \pm 3,0$ нг/мл. У больных, получавших нимесулид перорально в течение аналогичного срока, его концентрация в биологических жидкостях оказалась в сотни раз выше ($3\ 631,9$ нг/мл в плазме крови и $2\ 080,7$ нг/мл в синовиальной жидкости) [6].

Но при этом применение локальной формы нимесулида давало несомненный клинический эффект. Во второй части своего испытания Erdogan F.

и сотр. определили терапевтический потенциал геля. Объектом исследования стали 63 пациента с ОА (51 женщина и 12 мужчин, средний возраст — $54,7 \pm 14,0$ года). Гель наносился на область пораженного коленного сустава 3 раза в день в течение 7 дней. В конце периода лечения у больных отмечалось достоверное изменение болевого, функционального и общего индекса WOMAC. Исследование завершили все больные, переносимость препарата была превосходной, за исключением одного эпизода кожного раздражения. Не было отмечено ни одного случая серьезных побочных эффектов [6].

■ Одним из главных плюсов НПВП является широкое разнообразие лекарственных форм, что делает возможным индивидуальный выбор необходимого режима анальгетической терапии для конкретного больного.

Эта работа демонстрирует, что локальные формы НПВП (хотя биодоступность действующего вещества достаточно низкая) обладают хорошим лечебным потенциалом. Возможно предположить, что эффективность локальных форм НПВП при ОА определяется влиянием не на сам пораженный сустав, а на более поверхностные мягкотканые структуры, в частности области фиксации связок (энтезиты). Хорошо известно, что энтезиты и бурситы часто сопровождают ОА, являясь следствием биомеханических нарушений, и принимают самое активное участие в формировании характерной для этого заболевания хронической боли [4, 7, 8].

В последние годы при обсуждении причин развития стойких болевых ощущений при ОА все чаще поднимается вопрос о серьезном значении «центральных» механизмов. Так, более чем у трети больных с ОА отмечается формирование феномена гиперчувствительности, связанной с дисфункциональными расстройствами элементов центральной и периферической нервной системы [8–10]. В этом плане большой интерес приобретает использование локальных форм обезболиваю-

щих препаратов для воздействия на области рефлекторного (отраженного) возбуждения кожных ноцицепторов, которые возникают вследствие перевозбуждения центральных структур болевой системы. Известны данные об успешном применении локальных анестетиков, таких как ТДС с лидокаином, для купирования боли при гонартрозе и БНЧС [11–14]. Разумеется, использование данных средств не предполагает какого-либо воздействия на ноцицепторы, расположенные в глубинных структурах сустава или позвоночника, — ведь действующее вещество проникает в ткани не более чем на несколько миллиметров. Поэтому механизм действия ТДС с локальными анестетиками можно связать с подавлением избыточной чувствительности участков кожи, расположенных в «зоне ответственности» нервов, иннервирующих синовиальную оболочку, мышцы, субхондральную кость и другие структуры пораженного отдела опорно-двигательной системы [14].

Вероятно, аналогичный механизм действия можно предлагать и для локальных форм НПВП, поскольку последние, подавляя синтез провоспалительных субстанций, способны снижать сенситизацию периферических болевых рецепторов [2, 3].

Недавно вниманию медицинской общественности были представлены ряд масштабных работ, подтверждающих эффективность и хорошую переносимость локальных форм НПВП. Например, в 2010 г. были опубликованы данные метаанализа Cochrane, в котором определялись терапевтические возможности этого средства для купирования острой боли, связанной с мышечно-скелетной патологией. Авторы этой работы — Masseur T. и соавт. оценили результаты 47 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых участвовали 3 455 больных, получавших НПВП в виде мази, геля, спрея или плацебо в течение 6–14 дней. Данный метод лечения оказался эффективным в большинстве случаев. При этом число больных, которых было необходимо наблюдать для получения 50%-ного облегчения страданий (индекс NNT — numbers needed to treat), составило в среднем 4,5 (3,9–5,3). Системные побочные эффекты отмечались крайне редко. Основным осложнением были

умеренно выраженные местные кожные реакции, однако их число в целом не отличалось от частоты аналогичных осложнений у лиц, получавших плацебо [15].

Столь же благоприятные выводы в отношении локальной терапии НПВП были сделаны по результатам метаанализа, проведенного Mason L. и соавт. Авторы оценивали эффект такого лечения при хронических ревматических заболеваниях, при этом анализ включал данные 14 хорошо организованных РКИ (суммарно около 1 500 пациентов). По сравнению с плацебо преимущество активной терапии было вполне отчетливо, эффект был выражен почти в 2 раза сильнее (преимущество в 1,9 раза). Индекс NNT (для 50%-ного улучшения) составил 4,6 (3,8–5,9). Правда, в отличие от исследований, где областью наблюдения была острая боль, в этой работе побочные эффекты отмечались чаще: у 6% — локальные, у 3% — системные осложнения [16].

В качестве примера хорошей эффективности локальных форм НПВП при ОА можно привести работу Baraf H. и соавт. В ходе 12-недельного РКИ ученые сравнили лечебное действие геля, содержащего 1% диклофенака, и плацебо (гелевой основы этого средства, не содержащей активного вещества) у 602 больных младше 64 лет и 374 больных в возрасте 65 лет и старше, страдающих гонартрозом. В качестве дополнительного анальгетика больные могли использовать парацетамол до 4 г/сут. Согласно полученным результатам, по всем параметрам оценки как у пожилых людей, так и лиц более молодого возраста локальная форма диклофенака обеспечивала статистически значимое улучшение. Оказалось, что в группе лиц младше 65 лет, получавших активное лечение и плацебо, динамика индекса WOMAC (боль) составила -5,8 и -4,7 балла ($p = 0,007$), динамика индекса WOMAC (функция) — -17,9 и -14,2 балла ($p = 0,002$), уменьшение боли при движении — -37,3 и -29,0 мм ВАШ ($p < 0,001$). У пациентов из старшей возрастной группы динамика индекса WOMAC (боль) составила -5,3 и -4,1 балла ($p = 0,007$), динамика индекса WOMAC (функция) — -15,0 и -11,0 балла ($p = 0,002$), уменьшение боли при движении — -33,7 и -26,4 мм ВАШ ($p < 0,001$). Побочные эффекты несколько чаще

отмечались при использовании активной терапии, но это в подавляющем большинстве случаев были умеренно выраженные кожные реакции. Не было выявлено достоверной разницы в отношении серьезных системных осложнений между активной и контрольной группой [17].

Терапевтические возможности локальных форм НПВП представляются особенно интересными при сопоставлении с эффектом перорального приема этих лекарств. Данный аспект исследовали Tugwell P. и сотр. В ходе масштабных клинических испытаний 622 больных с гонартрозом в течение 12 недель получали локальную форму диклофенака (раствор) или принимали этот препарат внутрь в дозе 150 мг/сут. Обе лекарственные формы были эффективны и обеспечили значимое улучшение по сравнению с исходным уровнем. Пероральный прием диклофенака давал несколько больший эффект, однако различие было статистически недостоверным. Так, разница по влиянию на WOMAC (боль) составила лишь 13,3 мм (шкала 500 мм), WOMAC (функция) — 71 мм (шкала 1 700 мм), а по общей оценке самочувствия — 4,3 мм (шкала 100 мм). Но применение местной формы диклофенака сопровождалось значительно меньшей частотой ЖКТ-осложнений, таких как диспепсия и диарея. Более того, на фоне перорального приема диклофенака достоверно чаще отмечалось снижение гемоглобина, повышение креатинина и АЛТ [18].

Упомянутый выше нимесулид — один из наиболее востребованных НПВП в нашей стране. Он показал себя как действенное лекарство во всех ситуациях, когда требуется купировать острую или хроническую боль, связанную с поражением структур опорно-двигательного аппарата. Его клинические достоинства показаны в серии исследований, проведенных при ревматоидном артрите (РА), ОА, боли в нижней части спины, воспалении мягких тканей ревматической природы и других патологических состояниях. При этом важнейшим достоинством нимесулида считается его хорошая по сравнению со многими другими популярными препаратами из группы НПВП гастроинтестинальная переносимость [19–24].

DR. REDDY'S



Найз® 
Гель 1% гель нимесулида, 20 г и 50 г

**В любом случае
 правильный выбор!**

Представительство фирмы «Д-р Реддис Лабораторис Лд.»
 115035, г. Москва, Овчинниковский в-л, д.20, стр.1; тел: (495) 795-39-39; 793-29-01; факс: (495) 795-39-08.
 e-mail: info@drreddys.com, www.drreddys.ru
 Рег. номер: П № 01282-4/02 от 20.06.2008
 Реклама. Информация для медицинских и фармацевтических работников.

Кроме обычных фармакологических форм для перорального использования, на российском фармакологическом рынке имеется препарат для локального применения — гель Найз, содержащий 1% действующего вещества. Местная форма нимесулида широко применяется в реальной клинической практике и прошла необходимую проверку в ходе серии клинических исследований.

Одним из них является работа Erdogan F. и сотр., которая была уже описана выше. Другая группа турецких ученых (Ergün H. и сотр.) провела двойное слепое РКИ, где изучалась эффективность 1%-ного геля нимесулида у 74 больных с гонартрозом. Активное лекарство или плацебо наносили на пораженное колено 3 раза в день на протяжении месяца. В конце периода наблюдения гель с нимесулидом обеспечил достоверное снижение выраженности общего индекса WOMAC, хотя по отдельным показателям этого индекса улучшение не достигло статистически значимого уровня. Тем не менее и пациенты, и лечащие врачи были существенно больше удовлетворены применением активного препарата по сравнению с плацебо [25].

Российские ученые также провели несколько клинических испытаний локальных форм нимесулида, но, к сожалению, не на столь высоком методи-

ческом уровне, как работа турецких коллег. Тем не менее они имеют несомненное значение как подтверждение целесообразности использования данного лекарства в клинической практике.

Одной из таких работ стало исследование Балабанова Р.М. и сотр. В течение 14 дней ученые сравнивали эффективность 1%-ного геля Найз и геля, содержащего диклофенак, у 60 больных, страдающих ревматоидным артритом с клинически выраженным гонитом. Принципиальной особенностью этого исследования было применение инструментальных методов для объективизации противовоспалительного действия исследуемых препаратов. Все больные в динамике проходили УЗИ коленных суставов на аппарате Sono Diagnost 360 фирмы Philips (линейный датчик мощностью 7,5 МГц в режиме реального времени) с целью определения таких параметров, как наличие жидкости в коленном суставе и кисты Бейкера, а также толщины синовиальной оболочки [26].

И нимесулид, и диклофенак показали значительное положительное воздействие на гонит. Их применение обеспечило существенное улучшение по всем оцениваемым показателям, включая выраженность боли, нарушение функции и ультразвуковые признаки синовита. Так, общая оценка состоя-

ЛОКАЛЬНЫЕ ФОРМЫ НПВП (ОСНОВНОЕ)

- Доказана эффективность НПВП при накожном нанесении при остеоартрозе коленного сустава, травматической и воспалительной патологии околосуставных мягких тканей и при боли в нижней части спины.
- Для достижения хорошего терапевтического эффекта локальные формы НПВП следует использовать регулярно (2–3 раза в день), непрерывно и длительно — до купирования боли и признаков локального воспаления.
- Количество действующего вещества, попадающего при локальном использовании НПВП в системный кровоток, минимально, что обеспечивает очень низкий риск развития системных побочных эффектов со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.
- Локальные формы НПВП могут быть средством выбора у пациентов с серьезными факторами риска развития НПВП-гастропатии и кардиоваскулярных катастроф.
- Локальные формы НПВП могут использоваться в качестве монотерапии для лечения ограниченных воспалительных процессов травматической и ревматической природы, а также в качестве компонента комплексной противоревматической терапии при хронических системных заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

ния здоровья в группе нимесулида изменилась с $64,1 \pm 19,7$ до $51,8 \pm 19,1$ ($p < 0,005$), в группе диклофенака — с $53,57 \pm 17,3$ до $41,22 \pm 16,9$ мм ВАШ ($p < 0,005$). Улучшение функции было зафиксировано у 60 и 66% пациентов соответственно. Хорошую оценку назначенным лекарствам дали 37,9 и 33,3% больных; удовлетворительную — 48,3 и 50,0% соответственно. Системных побочных эффектов при использовании локальных форм нимесулида и диклофенака не было отмечено [26].

Основина И.П. и сотр. сопоставили терапевтический потенциал геля Найз и методов физиотерапевтического воздействия. В это исследование был включен 61 пациент с гонартрозом; больные получали нимесулид местно при помощи магнитофореза или в виде простого нанесения на кожу. Контроль составили лица, которые получали магнитотерапию, но не принимали НПВП. Продолжительность клинических испытаний составила 10 дней. За этот период в первых двух группах было зафиксировано существенное улучшение — положительный ответ на лечение отмечался фактически у всех пациентов (91%). Но в группе больных, получавших гель Найз путем магнитофореза, уменьшение боли оказалось достоверно большим, чем при простой аппликации препарата или в группе магнитотерапии. Так, уровень боли/оценка боли по ВАШ снизился/лась с 7,00 до 1,23 и с 4,20 до 4,70 балла [27].

Наши украинские коллеги Марушко Т.В. и сотр. изучали эффективность геля Найз у 35 детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. В ходе этого исследования маленькие пациенты получали локальную форму нимесулида с помощью фонофореза, а в качестве контроля — другие НПВП в виде простых аппликаций локальных форм на воспаленные коленные суставы. Через 2 недели лечения у всех больных было отмечено существенное улучшение. Однако у детей, получавших гель Найз, оно оказалось достоверно большим. В частности, индекс Ричи снизился/уменьшился с 2,05 до 0,22 и с 2,10 до 0,79 ($p < 0,05$). Очень важно, что при проведении локальной противовоспалительной терапии авторы исследования не зафиксировали ни одного серьезного осложнения [28].

На основании приведенных данных можно говорить о том, что локальные формы НПВП являются ценным и относительно безопасным средством, которое необходимо применять для вспомогательной терапии острой и хронической боли при поражении суставов, позвоночника и околосуставных мягких тканей. Данное положение отражено в рекомендациях российских экспертов и зарубежных экспертов [1, 29]. На целесообразность широкого использования локальных форм НПВП указывает, в частности, ведущий российский эксперт в области лечения и профилактики ОА профессор Л.И.Алексеева [30].

В заключение нужно сказать, что нимесулид уже более 15 лет является одним из наиболее популярных анальгетиков, используемых в нашей стране. Гель Найз — весьма удачная фармакологическая форма этого препарата, предназначенная для локального применения. Найз доказал свой терапевтический потенциал и может считаться целесообразным дополнением при системной терапии воспалительной и дегенеративной патологии органов опорно-двигательного аппарата.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология. Клинические рекомендации / под ред. академика Насонова Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: Издательство «Анко», 2000. 142 с.
3. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и сотр. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: «ИМА-ПРЕСС», 2009. 167 с.
4. Алексеева Л.И. Место локальной терапии в лечении остеоартроза // Медицинский совет. 2011. №4. С. 117—120.
5. Altman R., Barthel H. Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs*. 2011, 71(10): 1259—1279.
6. Barkin R. Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: The Importance of Drug, Delivery, and Therapeutic Outcome. *Am J Ther*. 2012 Feb 22. [Epub ahead of print].
7. Erdogan F., Ergün H., Gökyay N. et al. The diffusion of nimesulide gel into synovial fluid: a comparison between administration routes. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006, 44(6): 270—275.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.