

Зазірний І.М.

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

## Ефективність застосування препарату Німедар не поступається ефективності застосування препарату Німесил в ортопедичній практиці (проспективне дослідження)

**Резюме.** У статті наведені результати проспективного клінічного дослідження застосування препаратів Німедар і Німесил у лікуванні хворих з остеоартрозом колінного суглоба першої стадії й остеохондрозом поперекового відділу хребта без неврологічних ознак. У пацієнтів встановлено суттєве зменшення больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою. У системі мультимодальної анестезії застосування препарату Німедар привело до зменшення введення анестетиків після проведення артроскопічних втручань і позитивної динаміки больового синдрому. Ефективність застосування препарату Німедар не поступалася ефективності застосування препарату Німесил.

**Ключові слова:** остеоартроз; остеохондроз; лікування; німесулід

### Вступ

На думку експертів ВООЗ, 90 % захворювань супроводжуються больовим синдромом, кожен п'ятий працездатний страждає від нього.

Серед усіх больових синдромів лідирує біль у спині. Гострий біль у спині різної інтенсивності протягом життя хоча б однократно відмічається практично в кожній людині, у 15–20 % людей він трансформується в тривалий (до 2 місяців), а у 8–10 % — у хронічний біль, що є причиною тривалої непрацездатності. Основою виникнення болю в спині є складний комплекс дегенеративних змін, що відбуваються в суглобах хребта, міжхребцевих дисках і розташованих біля хребта м'яких тканинах — м'язах, сухожилках і зв'язках. При цьому патологічні зміни можуть проявлятися як остеоартроз (ОА), остеохондроз, спондиліоз, остеопороз.

Термін «деформуючий остеоартроз» (osteoarthritis deformans) введений у медичну практику Т. Мюллером у 1911 р. Відповідно до останньої міжнародної класифікації для цього захворювання прийнята назва «остеоартроз».

ОА є значно поширеним захворюванням, в основі якого лежать дегенеративно-дистрофічні зміни, що призводять до тимчасової, а часто й до стійкої втрати працездатності. ОА посідає перше місце серед усіх

хвороб суглобів. У структурі загальної захворюваності населення ОА діагностується в 17,3 % випадків. Необхідність посиленої уваги до цієї нозології визначається її соціальним значенням, оскільки за останні десятиріччя непрацездатність через ОА збільшилась у 3–5 разів. Гонартроз у чоловіків зустрічається в понад 2 рази рідше, ніж у жінок [1].

Захворювання розвивається переважно в середньому й похилому віці, головним чином уражаються найбільш навантажені великі суглоби нижніх кінцівок, переважно колінні й кульшові.

Порушення метаболізму суглобового хряща, що призводить до його пошкодження, може бути наслідком майже всіх захворювань суглоба. Тому ОА є багатофакторним патологічним процесом. Виділяють фактори ризику, що включають механічні пошкодження суглобового хряща, інфекції, порушення обміну, ендокринну дисфункцію.

Больовий синдром є постійним супутником ОА. Він негативно впливає на якість життя, призводить до зниження або втрати працездатності, пов'язаний зі значними витратами для системи охорони здоров'я. Біль — перший симптом, що спонукає пацієнта звернутися до лікаря. Важливо підкреслити, що біль — не тільки неприємний для пацієнта симптом і клінічний

орієнтир оцінки ефективності лікування, а й фактор, який значною мірою визначає віддалені результати патологічного процесу. Больовий синдром при ОА характеризується гетерогенністю й мультимодальністю, оскільки джерелом больових відчуттів можуть бути різні навколосуглобові структури — синовіальна оболонка, сухожилля, зв'язки, м'язи. Больовий синдром при ОА характеризується поєднанням болю механічного, запального, а також нейропатичного характеру, що надає йому хронічного перебігу [2].

Тому боротьба з больовим синдромом є найважливішим компонентом комплексної терапії ОА. Визнання значної ролі запалення в розвитку й прогресуванні ОА постулює необхідність активного застосування протизапальних засобів як основного методу патогенетичного впливу.

Основною групою лікарських засобів, що застосовуються в медичній практиці при лікуванні болю й запалення будь-якого генезу, особливо у хворих з ураженням опорно-рухового апарату, є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). НПЗП є основним засобом для лікування болю в пацієнтів з остеоартрозом, болям у нижній частині спини, гострим подагричним артритом, ОА та запаленням навколосуглобових м'яких тканин, ревматоїдним артритом, анкілозивним спондилітом, реактивними артритом, а також після операційних втручань.

НПЗП широко використовуються в медичній практиці для лікування больового синдрому при остеоартрози, ревматоїдному артриті, вертеброгенному больовому синдромі, онкологічних захворюваннях і в післяопераційному знеболюванні.

Останніми роками спостерігалася чітка тенденція: НПЗП розглядаються як досить ефективні, але й досить небезпечні симптоматичні знеболюючі засоби. Така позиція визначалася передусім побоюваннями щодо розвитку гастроінтестинальних і кардіоваскулярних ускладнень. Адже більшість пацієнтів з ОА — це люди похилого віку з вагомою коморбідною патологією. Тому використання НПЗП при ОА базувалося на принципі «мінімальні дози протягом мінімального періоду часу». Пропонувався прийом НПЗП за вимогою, тільки в періоди посилення больового синдрому. А як анагетичний препарат першої лінії численні рекомендації пропонували застосовувати парацетамол [3].

У новій редакції (2016) рекомендацій із лікування ОА колінних суглобів, розроблених групою провідних міжнародних експертів ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis), змінено підходи до призначення НПЗП. Так, другий крок алгоритму терапії ОА при неефективності повільно діючих симптом-модифікуючих засобів (SYSADOAs), парацетамолу й засобів локальної терапії передбачає призначення НПЗП, причому не короткими курсами, а «переривчасто або постійно — тривалими циклами» («Intermittent or continuous (longer cycles) oral NSAID») [4].

Це ключове положення, що вказує на усвідомлення ролі НПЗП як принципово важливого засобу для фар-

макотерапії ОА. Це положення підкреслюється в недавньому огляді J.P. Pelletier зі співавт. (2016) [5], присвяченому використанню НПЗП, у якому вказується, що НПЗП є наріжним каменем лікування ОА.

У 2014 році був прийнятий Міжнародний консенсус відносно ролі німесулід у лікуванні болю. Міжнародний консенсус підтвердив високу ефективність німесулід. Завдяки потужному протизапальному ефекту німесулід особливо показаний при болю на фоні запальної реакції.

У 2015 році позитивне співвідношення «користь/ризик» для німесулід було підтверджене Європейським агентством лікарських засобів (European Medicines Agency).

Німесулід посідає особливе місце серед НПЗП завдяки ряду переваг, таких як слабка кумуляція в організмі, селективне пригнічення активності циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), мультифакторний вплив на запалення, антирадикальна активність, антибрадикіновий і антигістамінний ефекти тощо. Саме ці ефекти, а також хіміко-фізичні характеристики німесулід забезпечують йому специфічність дії й чітке місце застосування [6].

Одна з таких характеристик — фізико-хімічна структура, що обумовлює фармакокінетику, у тому числі рівень шлунково-кишкової абсорбції, захоплення запаленими синовіальними клітинами й проникнення в синовіальну рідину. Німесулід — похідне сульфоналід, що має оригінальну структуру: складається з 2 ароматичних кілець і метилсульфонілової групи, які визначають відносно високу рКа (6,5) і помірну ліпофільність препарату. Німесулід іонізується в умовах кислого середовища шлунка й гірше затримується в його слизовій оболонці, що зменшує ймовірність пошкодження органа. Саме кислотність є запорукою шлунково-кишкової безпеки німесулід.

Те, що однією з головних переваг німесулід є значно менший ризик розвитку серйозних ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту (не менше ніж у 2 рази) порівняно з традиційними НПЗП, було показано неодноразово. За даними добре відомого популяційного дослідження [7], проведеного в Північній Італії, ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту у хворих, які приймали німесулід, мали місце в 10,4 % випадків, на той час як при застосуванні диклофенаку — в 21,2 %, кетопрофену — в 21,7 %, а піроксикаму — в 18,6 %. Це одна з головних переваг німесулід, оскільки розвиток патології травної системи є, безумовно, головним лімітуючим фактором при використанні НПЗП.

Іншою важливою фармакокінетичною особливістю німесулід є дуже швидке досягнення максимальних концентрацій і короткий період напіввиведення. Так, максимальна концентрація німесулід в плазмі становить від 2,86 до 6,50 мг/л і досягається протягом 1,22–2,75 год після перорального прийому. Середній період напіврозпаду становить від 1,8 до 4,7 год, але при дворазовому призначенні препарату лейкоцитарна ЦОГ-2 пригнічується протягом 8 годин. Період напіввиведення становить від 1,8 до 4,73 год; у сечі й фекаліях

німесулід визначається в мінімальних концентраціях, основний шлях його елімінації з організму — це метаболічна трансформація з утворенням 4<sup>3</sup>-гідроксипохідних, які також мають протизапальні й анальгетичні властивості, але меншою мірою.

Короткий період напіврозпаду німесуліду також дозволяє призначати його пацієнтам похилого віку з порушеннями функції нирок без ризику акумуляції в організмі [8]. Німесулід може застосовуватися у хворих із кліренсом креатиніну від 30 до 80 мл/хв без корекції дози. Повторний прийом препарату протягом 7 днів практично не викликає його кумуляції.

Швидкість настання анальгетичного ефекту у німесуліді заслужено вважається визначною: знеболювання настає через 15–20 хв після прийому пероральних форм. Це було яскраво продемонстровано при широкому спектрі патологічних станів. Деякі автори обґрунтовано вважають, що німесулід своїми унікальними властивостями, що мають попит у клінічній практиці, більшою мірою зобов'язаний своїй фармакокінетиці й додатковим ефектам, ніж пригніченню ЦОГ-2 [9]. Не викликає сумнівів, що саме завдяки фармакокінетиці німесулід зарекомендував себе як препарат для швидкої ліквідації болю: німесулід швидко й повністю абсорбується у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, при цьому для досягнення піку плазмової концентрації потрібно менше від однієї години після прийому ентеральних форм.

Німесулід пригнічує гіпералгезію в короткі для нестероїдних протизапальних засобів (і не тільки) строки. Усі НПЗП викликають зменшення гіпералгезії, однак ефект застосування німесуліду перевершує такий у рофекоксибу і практично не відрізняється від ефективності диклофенаку й целекоксибу [10]. Це дає підставу призначати німесулід до і після оперативного втручання.

Перевагою німесуліду є селективне пригнічення ЦОГ-2 і, відповідно, менша кількість ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту, вплив на процес запалення через пригнічення різних його механізмів, слабка кумуляція в організмі, антигістамінний і антибрадикініновий ефекти. Не менш важливим є хондропротекторний ефект німесуліду.

Знеболюючий ефект німесуліду розвивається швидко, у тому числі завдяки доброму проникненню в синовіальну рідину. У синовіальній рідині максимальна концентрація досягається аналогічно до концентрації в крові. Після прийому препарату протягом тижня в дозі 200 мг на добу німесулід затримується в синовіальній рідині протягом 12 год [9].

У 1994 р. була продемонстрована здатність німесуліду пригнічувати ЦОГ-2 при значно меншому впливі на ЦОГ-1, що в подальшому було неодноразово підтверджено в дослідженнях *in vitro* [11, 12], *ex vivo* [13], а також *in vivo* [11]. Німесулід є переважно селективним препаратом щодо ЦОГ-2: у терапевтичних концентраціях він пригнічує 88 % активності ЦОГ-2 і 45 % активності ЦОГ-1. Саме таке співвідношення блокади ізоформ ЦОГ обумовлює швидке настання клінічного

ефекту і низький ризик побічних ефектів. У даному випадку помірна селективність може бути перевагою порівняно з високою селективністю. Передбачається, що німесулід пригнічує ЦОГ-1 саме у вогнищі запалення й болю, що може забезпечувати особливу терапевтичну перевагу за відсутності впливу на ЦОГ-1 у шлунку й нирках [9].

Запалення супроводжується гіперпродукцією інтерлейкіну-1 і -6; фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-α); накопичені в ділянці тканинного запалення лімфогістіоцитарні клітини виділяють агресивні ферменти (матриксні металопротеїнази) і перекисні продукти, що ушкоджують клітини синовії, хряща й субхондральної кістки. Утворені при цьому аллогени стимулюють периферичні больові рецептори, а цитокіни й простагландини різко підвищують їх чутливість до больового порушення, що на піку запальної активності, яка припадає на другу половину ночі й ранні ранкові години, призводить до появи типового запального болю в пацієнтів із ревматичними захворюваннями суглобів.

Німесулід є препаратом із мультифакторним механізмом дії, що не обмежується лише пригніченням ЦОГ-2. Численні різнопланові ефекти впливу німесуліду на механізми болю й запалення отримали назву ЦОГ-незалежних ефектів [14].

Так, німесулід пригнічує:

- агрегацію й міграцію нейтрофілів;
- продукцію й вивільнення гістаміну;
- утворення токсичних форм кисню;
- активність індукбельної NO-синтетази;
- продукцію фактора активації тромбоцитів;
- синтез матриксних металопротеїназ (ММП);
- вивільнення цитокінів (інтерлейкін-6);
- синтез і вивільнення субстанції P;
- транслокацію епсилон-протеїнкінази C у сенсорних нейронах.

Особливо значущим ЦОГ-незалежним ефектом німесуліду є пригнічення активності NO-синтетази і, відповідно, утворення окису азоту (NO) й пероксинітриту (ONOO<sup>-</sup>), що є ключовими медіаторами в процесі руйнування клітин організму. У процесі досліджень було виявлено, що при остеоартрозі в хондроцитах збільшується утворення оксиду азоту. З одного боку, це гальмує синтез матриксу й підсилює його деградацію. З іншого — взаємодія NO з гідроксильними радикалами й супероксид-аніоном призводить до утворення іншого радикала кисню — пероксинітриту, що підсилює ушкодження клітин і підвищує чутливість хондроцитів до цитокін-індукованого апоптозу. Німесулід запобігає розвитку NO-індукованого ушкодження тканин двома способами. По-перше, препарат пригнічує активність NO-синтази, що призводить до зменшення утворення NO. По-друге, німесулід і його основний метаболіт захоплюють пероксинітрит, зменшуючи його шкідливу дію на клітини.

Німесулід також пригнічує активність 5-ліпоксигенази, знижуючи таким чином ризик виникнення запалення й виразок у шлунково-кишковому тракту, що

додатково підвищує його гастроінтестинальну безпеку [2].

Важлива перевага німесуліді над іншими нестероїдними протизапальними засобами полягає в здатності пригнічувати вивільнення гістаміну тучними клітинами [15]. Цей ефект має величезне значення, оскільки спектр дії гістаміну надзвичайно широкий і вплив на його продукування в ряді ситуацій може мати додаткове значення. Так, на відміну від індометацину, німесулід виявився здатним знижувати скорочення ізольованої бронхіальної мускулатури людини у відповідь на вплив гістаміну. Крім того, у дослідях на свинях він зменшував бронхоконстрикцію, викликану ацетальдегідом. Німесулід інгібує імунну й неімунну секрецію гістаміну тучними клітинами, що дозволяє рекомендувати його пацієнтам із болем і схильністю до астмоїдних нападів. Отже, німесулід є препаратом вибору за наявності у хворого астми, а також алергічних реакцій на інші НПЗП.

J. Pelletier і співавт. (1999) [16] продемонстрували, що в терапевтичних концентраціях німесулід, на відміну від напроксену, індукував внутрішньоклітинне фосфорилування й активацію глюкокортикоїдних рецепторів, що приводить до зміни експресії глюкокортикоїдних генів-мішеней. Отже, одним із механізмів протизапальної активності німесуліді може бути також вплив на глюкокортикоїдні рецептори.

Унікальною властивістю, що вирізняє німесулід серед усіх НПЗП, вважається його антицитокіновий ефект. За останніми даними встановлено, що німесулід пригнічує *in vivo* вивільнення ФНП- $\alpha$  і продукцію активного кисню — це два ефекти, які роблять суттєвий внесок у протизапальну й анальгетичну дію препарату [9]. Саме ФНП- $\alpha$  є ключовим тригером щодо стимуляції утворення інших цитокінів гіпералгезії. На культурі синівіальних фібробластів у хворих на остеоартроз німесулід у терапевтичних концентраціях знижував синтез інтерлейкіну-6 і урокінази при підвищенні продукції інгібітору активатора плазміногену (РАІ). Аналогічна дія була в напроксену, однак для цього були потрібні більш високі дози препарату. Такі особливості німесуліді, як активація синтезу інгібітору тканинного активатора плазміногену, блокування синтезу тромбодит-активуючого фактора, є надзвичайно важливими для ортопедо-травматологічної групи хворих для запобігання післяопераційним тромбоемболічним ускладненням, що особливо значимо для пацієнтів із супутніми кардіоваскулярними захворюваннями [17].

Німесулід усуває пригнічувальний вплив інтерлейкіну-1 на синтез протеогліканів. На відміну від індометацину, що значно ушкоджує хрящ, німесулід *in vitro* навіть у високих дозах не порушував синтез протеогліканів хондроцитами. Було також показано пригнічення виділення еластази й інших маркерів нейтрофільної дегрануляції, що підтримують деструкцію хряща при остеоартрозі.

Ці експериментальні дані знайшли підтвердження в клінічних дослідженнях, у яких призначення терапевтичних доз німесуліді призводило до значного

зниження рівня матриксних металопротеїназ у сироватці крові, зокрема МПП-3 (або стромелізіну) [1]. Дослідження M. Veilacqua і співавт. (2004) [18] також підтвердило, що у хворих знижується концентрація ММП-3 і гіалуронату в сироватці крові при застосуванні німесуліді на відміну від хворих, які приймали ібупрофен. Отже, виконані дослідження свідчать про те, що німесулід знижує вміст ММП-2, ММП-3, ММП-8, ММП-9, РАІ-1, гіалуронату, хрящового олігомерного матричного протеїну (СОМР) у плазмі крові або культурах суглобових клітин, що вказує на його здатність підтримувати нормальну анатомію й фізіологію хряща в пацієнтів з остеоартрозом. Ці факти в поєднанні з низьким ризиком розвитку ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту є підставою для застосування німесуліді при остеоартрозі.

Поєднання таких властивостей німесуліді, як протизапальний, анальгетичний і хондропротективний ефекти, є особливо важливим для ефективної боротьби з хронічними захворюваннями суглобів і опорно-рухового апарату в цілому.

Для застосування в ортопедії й травматології дуже важливою є комбінація анальгетичної, хондропротективної й протизапальної дії німесуліді.

## Матеріали та методи

За дизайном дане клінічне дослідження було проспективним. З метою оцінки ефективності препарату були сформовані клінічні групи хворих, ідентичних за характером і стадією захворювання, які після підписання інформованої згоди включалися в дослідження. Дослідження проведено в нашому центрі з жовтня 2017 року по квітень 2018 року.

Дослідження проведено за участю 300 пацієнтів. 90 хворих становили контрольну групу, 180 — дослідну, 30 — ретроспективну.

Хворі контрольної групи отримували Німесил по 1 саше 2 рази на добу після прийому їжі.

Половина хворих дослідної групи отримувала Німедар по 1 саше 2 рази на добу після прийому їжі, друга половина — Німедар у вигляді гранул (саше) і гелю місцево 4 рази на добу.

Хворі ретроспективної групи не отримували вказаних препаратів.

Курс лікування тривав 14 днів.

Контрольна група була поділена на три підгрупи, хворі розподілялись таким чином.

Першу підгрупу становили 30 хворих жіночої статі віком 40–50 років з остеоартрозом колінного суглоба 1-ї стадії й незначним синовітом.

Другу підгрупу становили 30 хворих чоловічої статі з остеохондрозом поперекового відділу хребта, наявністю больового синдрому без неврологічної симптоматики.

Третю підгрупу становили 30 хворих чоловічої статі віком 30–40 років із парціальним пошкодженням заднього рогу медіального меніска, яким була проведена артроскопічна резекція пошкодженої частини меніска. У дослідження включені лише хворі з клаптеподібним

пошкодженням заднього рогу медіального меніска, що було діагностовано артроскопічно.

Дослідна група була поділена на шість підгруп, хворі розподілялись таким чином.

Першу підгрупу становили 30 хворих жіночої статі віком 40–50 років з остеоартрозом колінного суглоба 1-ї стадії і незначним синовітом, які отримували Німедар у вигляді гранул.

Другу підгрупу становили 30 хворих жіночої статі віком 40–50 років з остеоартрозом колінного суглоба 1-ї стадії і незначним синовітом, які отримували Німедар у вигляді гранул і гелю місцево.

Третю підгрупу становили 30 хворих чоловічої статі з остеохондрозом поперекового відділу хребта, наявністю больового синдрому без неврологічної симптоматики, які отримували Німедар у вигляді гранул.

Четверту підгрупу становили 30 хворих чоловічої статі з остеохондрозом поперекового відділу хребта, наявністю больового синдрому без неврологічної симптоматики, які отримували Німедар у вигляді гранул і гелю місцево.

П'яту підгрупу становили 30 хворих чоловічої статі віком 30–40 років із парціальним пошкодженням заднього рогу медіального меніска, яким була проведена артроскопічна резекція пошкодженої частини меніска. У дослідження включені лише хворі з клаптеподібним пошкодженням заднього рогу медіального меніска, що було діагностовано артроскопічно. Ці хворі отримували Німедар у вигляді гранул.

Шосту підгрупу становили 30 хворих чоловічої статі віком 30–40 років із парціальним пошкодженням заднього рогу медіального меніска, яким була проведена артроскопічна резекція пошкодженої частини меніска. У дослідження включені лише хворі з клаптеподібним пошкодженням заднього рогу медіального меніска, що було діагностовано артроскопічно. Ці хворі отримували Німедар у вигляді гранул і гелю місцево.

Ще 30 хворих чоловічої статі віком 30–40 років із парціальним пошкодженням заднього рогу медіального меніска, яким була проведена артроскопічна резекція пошкодженої частини меніска, становили ретроспективну групу для оцінки кількості введень знеболюючих препаратів після операції. Вони не отримували ні Німесил, ні Німедар.

Пацієнти не мали інших системних захворювань, а також гострих патологічних процесів з боку печінки, нирок, серцево-судинної, ендокринної й нервової систем.

Перед включенням у групу дослідження з метою визначення й уточнення діагнозу всім хворим проводилися загальноклінічні лабораторні обстеження, що дало можливість провести диференціальну діагностику зі специфічними й неспецифічними запальними захворюваннями суглобів (ревматоїдний артрит, реактивний артрит тощо).

Усім хворим з остеоартрозом виконували рентгенографію колінного суглоба в корональній, сагітальній і аксіальній проєкціях, рентгенографію в корональній проєкції з навантаженням, рентгенографію в проєкції

Розенберга і магнітно-резонансну томографію (МРТ) суглоба. Це дало можливість виключити з дослідження всіх хворих із підозрою на травматичні зміни в суглобі.

Усім хворим з остеохондрозом поперекового відділу хребта також виконували рентгенографію поперекового відділу хребта в корональній і сагітальній проєкціях, функціональні рентгенограми в сагітальній проєкції, МРТ поперекового відділу хребта. Це дало змогу виключити з дослідження хворих із наявністю спондилоартрозу, спондиліозу й протрузіями міжхребцевих дисків.

Усім хворим із парціальним пошкодженням заднього рогу медіального меніска виконували рентгенографію колінного суглоба в корональній, сагітальній і аксіальній проєкціях, рентгенографію в корональній проєкції з навантаженням, рентгенографію в проєкції Розенберга та МРТ-дослідження суглоба. Це дало можливість виключити з дослідження всіх хворих із підозрою на дистрофічні зміни в суглобі й інші травматичні ушкодження.

Отже, ми сформували максимально однорідні підгрупи хворих у контрольній і дослідній групах.

Клінічне спостереження за хворими проводили в динаміці: до початку лікування й через 20–25 діб після початку лікування. Функціональний результат був тим кращим, чим менше була вираженість ранкової скутості й функціональних розладів колінного суглоба у хворих першої та другої підгруп, чим нижче була суб'єктивна оцінка больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) [19]. Візуально-аналогова шкала — метод суб'єктивної оцінки болю. Пацієнта просять відмітити на неградуйованій лінії довжиною 10 см точку, що відповідає ступеню вираженості болю. Ліва межа лінії відповідає визначенню «болю немає», права — «найгірший біль, який можна собі уявити». Як правило, використовують паперову, картонну або пластмасову лінійку довжиною 10 см.

Зі зворотного боку лінійки нанесено сантиметрові поділки, за якими лікар відзначає отримане значення й заносить у лист спостереження. До безумовних переваг цієї шкали відносять її простоту й зручність. При динамічній оцінці зміни інтенсивності болю вважають об'єктивними й істотними, якщо справжнє значення ВАШ відрізняється від попереднього більше ніж на 13 мм.

Обстеження хворих на ОА включало клініко-функціональні тести, що давали змогу оцінити стан суглобів, ступінь суглобової декомпенсації на початку лікування і на його етапах, а саме індекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index). Індекс WOMAC належить до генеричних методів оцінки здоров'я хворих на остеоартроз. Тест подано у вигляді опитувальника, що включає 24 питання, які характеризують біль (5 питань), скутість (2 питання) і функціональну спроможність (17 питань) у хворих на остеоартроз колінних і кульшових суглобів. Індекс WOMAC — високоінформативний показник, що застосовується для оцінки ефективності як медикаментозного, так і немедикаментозного лікування [13].

Хворих, яким виконували артроскопічну менісектомію, оцінювали за шкалою Лісхольма і шкалою Тегнера. Шкала підрахунку балів колінного суглоба Лісхольма (The Lysholm knee scoring scale) була запропонована Lysholm і Gillquist. Вона призначена для заповнення пацієнтом за участю лікаря. При загальному підрахунку балів результат класифікується як «незадовільний», «задовільний», «добрий» або «відмінний». Абсолютно здоровому колінному суглобу відповідає показник 100 балів. Показник 84 бали вважається нижньою межею відмінних/добрих результатів [19].

Шкала рівня активності Тегнера (Tegner Activity Level scale) подана у вигляді запитань, що досліджують 11 рівнів можливої активності пацієнта. Пацієнту пропонується самостійно вибрати рівень активності, що відповідає його можливостям на момент огляду. При цьому 0 відповідає максимальним порушенням, а рівень 10 — повним функціональним можливостям колінного суглоба [19].

Також у хворих, яким виконували артроскопічну менісектомію, оцінювали потребу в знеболюючих засобах після операції.

Оцінювали появу небажаних реакцій у хворих. До небажаних побічних реакцій були включені: головний біль, порушення сну, безсоння, запаморочення, відчуття нудоти, біль і дискомфорт в епігастральній ділянці, метеоризм, діарея, запор, алергічні реакції.

## Результати та обговорення

У першій підгрупі дослідної групи (жінки з ОА колінного суглоба 1-ї стадії) інтенсивність болю за ВАШ змінилась після прийому Німесилу з 9,3 до 4,1 бала (різниця становила 5,2 бала). Після прийому Німедару інтенсивність болю за ВАШ змінилась з 9,2 бала до 4,1 бала, різниця становила 5,1 бала.

У другій підгрупі дослідної групи (жінки з ОА колінного суглоба 1-ї стадії) після поєднаного прийому Німедару у вигляді саше й гелю інтенсивність болю за ВАШ змінилась з 9,2 бала до 3,9 бала.

Оцінка ефективності лікування за індексом WOMAC вірогідно засвідчила позитивну динаміку зменшення больового синдрому, ранкової скютості й зростання функціональної активності у хворих після проведеного лікування препаратом німесулід у хворих на ОА колінного суглоба. При цьому відзначено позитивну динаміку: з 57,3 до 26,6 бала — за умови прийому Німесилу та з 56,9 до 26,9 бала — за умови прийому Німедару. За умови поєднаного застосування Німедару у вигляді саше й гелю місцево індекс WOMAC знизився з 56,9 до 26,4 бала. Різниця результатів у підгрупах хворих виявилась несуттєвою. Отже, результати проведеного лікування й динамічного спостереження за індексом WOMAC підтвердили ефективність застосування Німедару й Німесилу в межах терміну спостереження.

Побічна реакція у вигляді нудоти спостерігалась в однієї пацієнтки, яка приймала Німедар.

У другій підгрупі (чоловіки з остеохондрозом поперекового відділу хребта) інтенсивність болю за ВАШ змінилась після прийому Німесилу з 8,4 до 4,0 бала

(різниця становила 4,4 бала). Після прийому Німедару інтенсивність болю за ВАШ змінилась з 8,3 до 4,1 бала, різниця становила 4,2 бала. За умови поєднаного прийому гранул і гелю Німедару інтенсивність болю знизилась з 8,3 бала за ВАШ до 3,9 бала з різницею в 4,4 бала.

Побічні реакції не спостерігались у жодного хворого.

У третій підгрупі (чоловіки з парціальним пошкодженням заднього рогу медіального меніска, яким була проведена артроскопічна резекція пошкодженої частини меніска) інтенсивність болю за ВАШ змінилась після прийому Німесилу з 9,4 до 2,2 бала (різниця становила 7,2 бала). Після прийому Німедару інтенсивність болю за ВАШ змінилась з 9,3 до 2,2 бала, різниця становила 7,1 бала. За умови поєднаного прийому гранул і гелю Німедару інтенсивність болю знизилась з 9,3 бала за ВАШ до 2,2 бала з різницею в 7,1 бала.

Оцінка функціонального стану колінного суглоба за шкалою Лісхольма у межах 20-денного спостереження за загальною сумою балів і при оцінюванні показників досягнутого результату засвідчила приблизно однаковий функціональний результат при застосуванні в післяопераційному періоді і Німесилу, і Німедару. Так, відразу після операції середній рівень функціональної активності колінного суглоба в підгрупі прийому Німесилу становив 53,9 бала, що відповідало задовільній оцінці. Після застосування Німесилу рівень функції зріс у середньому до 89,6 бала, що відповідає доброму функціональному результату. А середній рівень функціональної активності колінного суглоба в підгрупі прийому Німедару становив відразу після операції 54,1 бала, а через 20 днів — 89,9 бала, що також відповідало доброму функціональному результату. У хворих, які отримували Німедар у вигляді гранул і гелю, інтенсивність функції зросла з 54,1 до 90,0 бала.

Визначення рівня активності хворих за шкалою Тегнера засвідчило зростання активності хворих через 25 днів після початку лікування з 4,6 до 9,3 бала як при застосуванні Німесилу, так і при обох варіантах застосування Німедару.

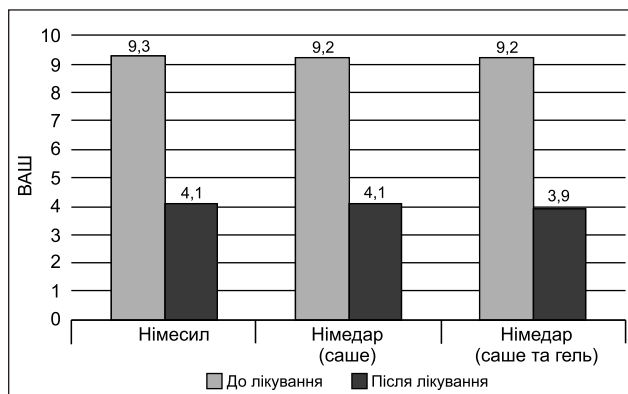
За суб'єктивною оцінкою лікаря, через 25 днів в дослідній групі хворих відмінний клінічний результат був відмічений у 2,4 % хворих, добрий — у 41,1 %, задовільний — у 49,7 %, а недостатній ефект був у 6,8 % пацієнтів.

При оцінці результатів лікування пацієнтами кількість відмінних і добрих результатів була дещо нижчою.

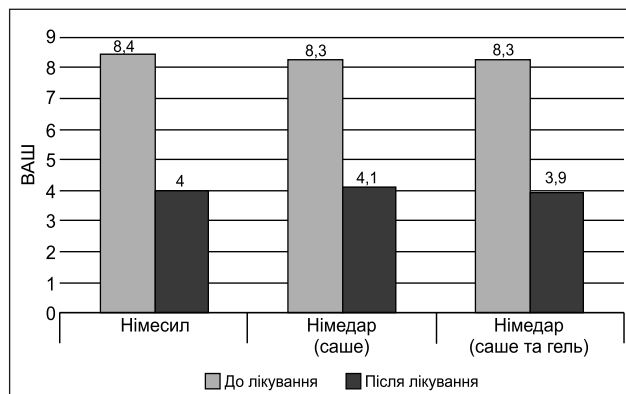
Побічні реакції у хворих цієї підгрупи також не спостерігались.

Хворим даної підгрупи вводилось менше знеболюючих препаратів, у тому числі опіоїдів. Так, кількість введень знеболюючих препаратів у перші три дні після операції становила 1,4 на добу в обох підгрупах, а кількість введення опіоїдів становила 0,3 на добу на одного оперованого хворого. На той час як у хворих ретроспективної групи кількість введень знеболюючих становила 1,6 на добу, з них опіоїдів — 0,6. У жодного хворого ми не спостерігали післяопераційного синувіту.

**Оцінюючи появу небажаних побічних реакцій, а саме головного болю, порушення сну, безсоння, за-**



**Рисунок 1.** Оцінка результатів лікування хворих з остеоартрозом колінного суглоба 1-ї стадії



**Рисунок 2.** Оцінка результатів лікування хворих з остеохондрозом поперекового відділу хребта

паморочення, відчуття нудоти, болю й дискомфорту в епігастральній ділянці, метеоризму, діареї, запору, алергічних реакцій, ми виявили лише один випадок появи нудоти після прийому Німедару у хворій першої підгрупи, що було скориговано прийомом препарату. Тобто частота небажаних побічних реакцій після прийому Німесуліді становила 0 %, а після прийому Німедару — 0,3 %.

## Висновки

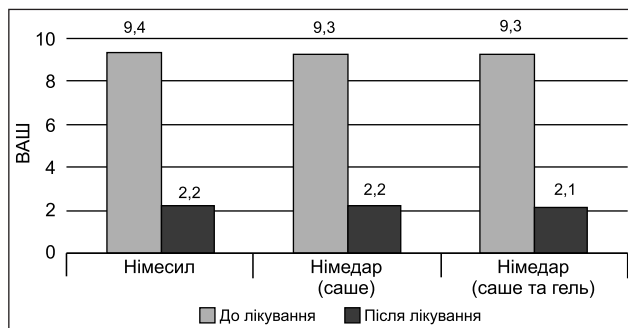
Результати проведеного проспективного клінічного дослідження засвідчили ефективність застосування препарату Німедар при лікуванні хворих із остеоартрозом колінного суглоба першої стадії й остеохондрозом поперекового відділу хребта без неврологічних ознак. У межах спостереження встановлено суттєве зменшення больового синдрому за ВАШ. У системі мультимодальної анестезії застосування препарату Німедар також привело до зменшення введення анестетиків після проведення артроскопічних втручань і позитивної динаміки больового синдрому. Ефективність застосування препарату Німедар не поступалася ефективності застосування препарату Німесил.

Характер і частота виникнення побічних реакцій у групі спостереження засвідчили, що при застосуванні

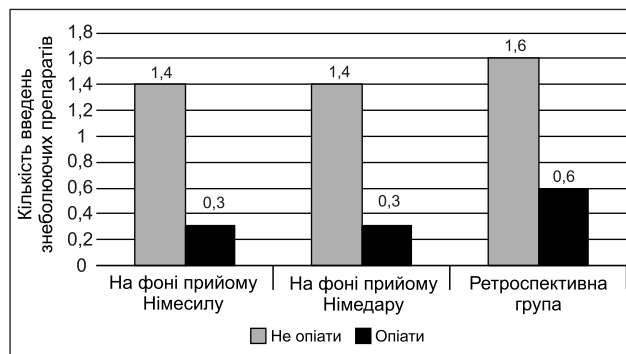
Німедару спорадичні випадки негативних побічних ефектів повністю усувалися корекцією режиму застосування й дієтою і не потребували припинення лікування, що підтверджує безпечність його застосування у хворих на остеоартроз із наявністю коморбідних станів.

На підставі отриманих результатів можна дійти висновку, що Німедар виявляє ефективну знеболюючу й протизапальну дію, має високий профіль безпеки, добре проникає в синовіальну рідину, чинить хондропротекторний вплив, має відносно невисоку вартість курсу лікування, що дозволяє застосовувати його в системі лікування й профілактики дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта й суглобів і в системі мультимодальної анестезії після ендоскопічних операцій на суглобах.

Застосування комплексної терапії препаратом Німедар у гранулах та у формі гелю місцевої дії збільшує ефективність лікування остеоартрозу колінного суглоба 1-ї стадії, остеохондрозу поперекового відділу хребта без неврологічної симптоматики порівняно з монотерапією. Поєднане застосування Німедару у вигляді саше й гелю також показало кращу ефективність у хворих після артроскопічної парціальної резекції медіального меніска, ніж монотерапія.



**Рисунок 3.** Оцінка результатів лікування хворих із парціальним пошкодженням заднього рогу медіального меніска, яким була проведена артроскопічна резекція пошкодженої частини меніска



**Рисунок 4.** Додаткове знеболювання у хворих, яким була проведена артроскопічна резекція пошкодженої частини меніска

Застосування препарату Німедар у системі мульти-модальної анестезії після інших ортопедо-травматологічних операцій вимагає подальших досліджень.

Отже, отримані нами результати демонструють переваги застосування комплексної терапії препаратом Німедар у гранулах і у формі гелю місцевої дії в ортопедичній практиці, тому що комплексне застосування препарату збільшує ефективність лікування порівняно з монотерапією.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Kullich W.C., Nksic F., Klein G. *Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study* // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* — 2002. — 128. — 24-29.
2. Laporte J.R., Ibanez L., Vidal X. et al. *Upper gastrointestinal bleedings, associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents* // *Drug Saf.* — 2004. — 27(6). — 411-420.
3. Головач І.Ю. Ефективність і безпечність лорноксикаму (Ксефокам) у лікуванні ревматичних захворювань суглобів // *Травма.* — 2013. — 14(2). — 90-94.
4. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. *A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis — From evidence-based medicine to the real-life setting* // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2016 Feb. — 45 (4 Suppl.). — S3-11.
5. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Rannou F., Cooper C. *Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys* // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2016. — 45 (Suppl. 4). — S22-27.
6. Rainsford K. and Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. *Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus* // *Current Medical Research and Opinion.* — 2006. — 22(2). — 1161-1170.
7. Conforti A., Leone R., Moretti U., Mozzo F., Velo G. *Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area* // *Drug Saf.* — 2001. — 24(14). — 1081-1090.
8. Bernareggi A. *Clinical pharmacokinetics of nimesulide* // *Clin. Pharmacokinet.* — 1998. — 35(4). — 247-274.
9. Bennet A., Villa G. *Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities* // *Exp Opin Pharmacother.* — 2000. — 1. — 277-286.
10. Bianchi M., Ferrario P., Balzarini P., Brogginini M. *Plasma and synovial fluid concentrations of nimesulide and its main metabolite after a single or repeated oral administration in patients with knee osteoarthritis* // *J. Int. Med. Res.* — 2006. — 34. — 348-354.
11. Famaey J.P. *In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview* // *Inflamm Res.* — 1997. — 46. — 437-46.
12. Grossman C.J., Wiseman J., Lucas F.S. et al. *Inhibition of constitutive and inducible cyclo-oxygenase activity in human platelets and mononuclear cells by NSAIDs and COX 2 inhibitors* // *Inflam. Res.* — 1995. — 44. — 253-7.
13. *Остеоартроз: генезис, діагностика, лікування* / Буянов О.О., Омельченко Т.М., Міхневич О.Є., Зазірний І.М. та ін. — К.: Ленвіт, 2009. — 208 с.
14. Henrotin Y.E., Labasse A.H., Simonis P.E., et al. *Effects of nimesulide and sodium diclofenac on interleukin-6, interleukin-8, proteoglycans and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes in vitro* // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1999. — 17. — 151-160.
15. Casolaro V., Melioli S., Marino O. et al. *Nimesulide, a sulfonanilide nonsteroidal anti-inflammatory drug, inhibits mediator release from human basophils and mast cells* // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1993. — 267(3). — 1375-85.
16. Pelletier J.P., Di Battista J.A., Zhang M. et al. *Effect of nimesulide on glucocorticoid receptor activity in human synovial fibroblasts* // *Rheumatology.* — 1999. — 38 (Suppl. 1). — 11-13.
17. Bloodsworth A., O'Donnell V.B., Freeman B.A. *Nitric oxide regulation of free radical and enzyme mediated lipid and lipoprotein oxidation* // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — 20(7). — 1707-1715.
18. Bevilacqua M., Devogelaer J.P., Righini V., Famaey J.P., Manicourt D.H. *Effect of nimesulide on the serum levels of hyaluronan and stromelysin-1 in patients with osteoarthritis: a pilot study* // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* — 2004. — 144. — 13-19.
20. Кузьменко В.В., Фокин В.А., Маттис Э.Р., Соков Е.Л., Бармотин Г.В., Назарова Т.Б. *Психологические методы количественной оценки боли* // *Советская медицина.* — 1986. — 10. — 44-48.
20. Зазірний І.М., Євсєнко В.Г. *Хірургічне лікування дефектів хряща колінного суглоба.* — К.: Здоров'я, 2010. — 176 с.
21. Rainsford K.D. *Nimesulide: overview of properties and applications* // *Drugs of Today.* — 2001. — 37 (Suppl. B). — 3-7.
22. Rainsford K.D. *Relationship of nimesulide safety to its pharmacokinetics: assessment of adverse reactions* // *Rheumatol. (Oxford).* — 1999. — 38 (Suppl. 1). — 4-10.
23. Rossoni G., Berti F., Buschi A. et al. *New data concerning the antianaphylactic and antihistaminic activity of nimesulide* // *Drugs.* — 1993. — 46 (Suppl. 1). — 22-28.
24. Scher J.U., Pillinger M.H., Abramson S.B. *Nitric oxide synthases and osteoarthritis* // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2007. — 9(1). — 9-15.
25. Moskowitz R.W. *Primary osteoarthritis: epidemiology, clinical aspects and general management* // *The American Journal of Medicine.* — 1987. — 83(20). — 5-10.
26. Hunter D.J., Guermazi A., Roemer F. et al. *Structural correlates of pain in joints with osteoarthritis* // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2013. — 21(9). — 1170-1178.
27. Pelletier J.P., Mineau F., Fernandes J.C. et al. *Two NSAIDs, nimesulide and naproxen, can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts* // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1997. — 15. — 393-398.

Отримано 13.11.2018 ■



Зазирный И.М.

Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

### Эффективность применения препарата Нимедар не уступает эффективности препарата Нимесил в ортопедической практике (проспективное исследование)

**Резюме.** В статье приведены результаты проспективного клинического исследования применения препаратов Нимедар и Нимесил в лечении больных с остеоартрозом коленного сустава первой стадии и остеохондрозом поясничного отдела позвоночника без неврологических признаков. У пациентов установлено существенное уменьшение болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале. В системе мультимодальной

анестезии применение препарата Нимедар привело к уменьшению введения анестетиков после проведения артроскопических вмешательств и положительной динамике болевого синдрома. Эффективность применения препарата Нимедар не уступала эффективности применения препарата Нимесил.

**Ключевые слова:** остеоартроз; остеохондроз; лечение; нимесулид

I.M. Zazirnyi

Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

### The effectiveness of Nimedar is not inferior to the effectiveness of Nimesil in orthopedic practice (prospective study)

**Abstract.** The article presents the results of a prospective clinical study on the use of Nimedar and Nimesil in the treatment of patients with the first stage of knee osteoarthritis and lumbar degenerative disc disease without any neurological signs. Patients have a significant reduction in pain syndrome on the visual analog scale. In the system

of multimodal anesthesia, application of Nimedar led to a decrease in the use of anesthetics after the arthroscopic interventions and the positive dynamics of pain syndrome. The effectiveness of Nimedar was not inferior to the effectiveness of Nimesil.

**Keywords:** osteoarthritis; osteochondrosis; treatment; nimesulide