

3D-эффект препарата Найз®: как особенности фармакокинетики помогают справиться с острой болью

По статистике, более 90% заболеваний сопровождается болевым синдромом, поэтому нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ненаркотические анальгетики являются самыми востребованными лекарственными средствами

Представитель НПВП нимесулид появился на фармацевтическом рынке около 30 лет назад и до настоящего времени является одним из наиболее широко применяемых препаратов, в том числе в странах Восточной и Центральной Европы [1]. По коммерческим причинам он никогда не был зарегистрирован в Канаде и США [2], однако уже в 2005 г. препарат использовали в 50 странах мира [3]. По итогам 2015 г. мировым лидером по продажам среди брендированных генериков нимесулида является препарат Найз® («Д-р Редди'с Лабораторис ЛТД») [4].

ФАРМАКОДИНАМИКА

Анальгетический и противовоспалительный эффекты нимесулида тесно связаны благодаря общим патогенетическим механизмам развития острой боли и воспаления.

ЦОГ-зависимые эффекты нимесулида. При острой боли различного происхождения нимесулид ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в очаге воспаления [5] и уменьшает образование провоспалительного простагландина E_2 как в очаге воспаления, так и в структурах ноцицептивной системы [6]. Блокирующая активность нимесулида в отношении ЦОГ-2 превышает его анти-ЦОГ-1 активность в 5–50 раз [7]. Кроме того, в терапевтических дозах нимесулид ингибирует не только активность, но и синтез ЦОГ-2 в очаге воспаления [8].

ЦОГ-независимые эффекты нимесулида. Нимесулид снижает уровень аллогенной субстанции P [9], ослабляет синтез провоспалительных цитокинов, в том числе IL-6 [9], TNF- α [10] и лейкотриена B4 [11], подавляет активность макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, играющих важную роль в патогенезе острой воспалительной реакции [12].

Дополнительные противовоспалительные эффекты препарата обусловлены повышением чувствительности стероидных рецепторов к эндо- и экзогенным кортикостероидам [11, 13]. Он ингибирует иммунную и неиммунную секрецию гистамина тучными клетками, что позволяет рекомендовать его пациентам с болью и склонностью к астмоидным приступам [14]. В многочисленных работах отмечено, что нимесулид проявляет хондропротекторное действие [15].

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Нимесулид полностью абсорбируется из пищеварительного тракта. Большинство НПВП — производные кислот, что позволяет им накапливаться в слизистой оболочке желудка, вызывая ее повреждение. Нимесулид же, являясь производным сульфонанили-

дов, обладает нейтральными/слабокислыми свойствами, поэтому (с рKa около 6,5) ионизируется в условиях кислой среды желудка и хуже задерживается в его слизистой оболочке, что уменьшает вероятность повреждения органа [2].

Преимуществом нимесулида как препарата для купирования острой боли является быстрое создание «пиковой» концентрации в крови благодаря хорошему всасыванию из пищеварительного тракта. После приема препарата в первой дозе уже в течение 30 мин достигается 25–80% его максимальной концентрации, через такое же время в среднем наступает аналгезия, однако в ряде работ отмечено и более быстрое действие препарата — уже в течение 15–20 мин после его приема [16, 17]. Обезболивающий эффект нимесулида развивается быстро, в том числе благодаря хорошему проникновению в синовиальную жидкость [18].

В литературе есть разные данные относительно скорости развития эффекта различных препаратов нимесулида, что объясняется индивидуальными особенностями их фармакокинетики. На этот показатель существенным образом может влиять скорость высвобождения действующего вещества из таблетки, которая, в свою очередь, зависит от скорости дезинтеграции таблетки. При разработке рецептур таблеток этот показатель оптимизируют, используя различные дезинтегранты и их комбинации.

Основными механизмами дезинтеграции таблеток являются капиллярный эффект и эффект набухания [19]. Одним из наиболее широко применяемых дезинтегрантов с капиллярным эффектом является крахмал (рис. 1).

Основная задача при увеличении быстроты действия препаратов для обезболивания — это ускорение дезинтеграции. Поэтому продолжают поиск и разработку компонентов с улучшенными

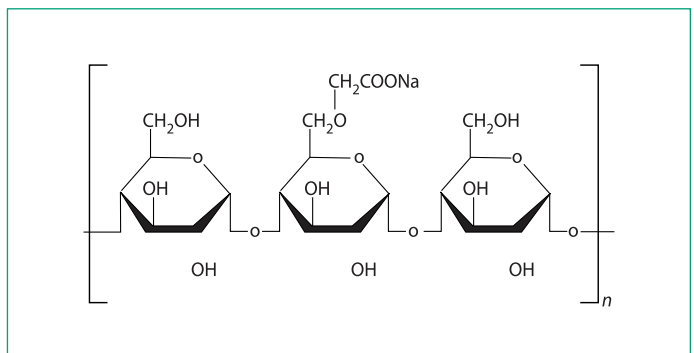


Рис. 1. Крахмал — дезинтегрант с капиллярным эффектом

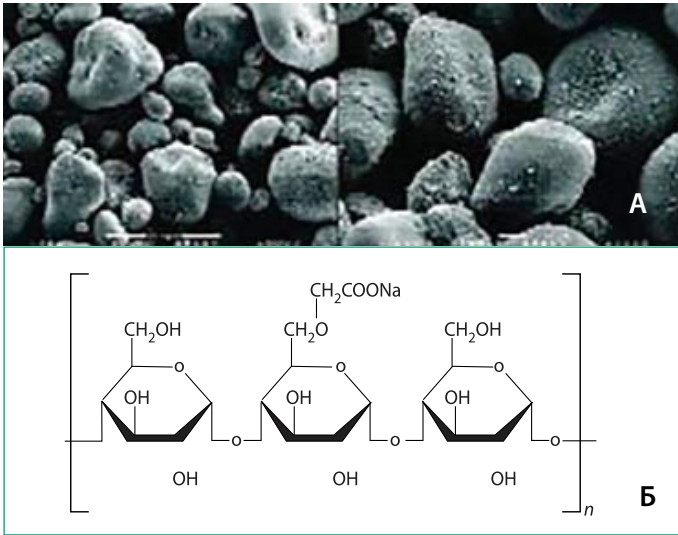


Рис. 2. Вид натрия крахмала гликолята под сканирующим электронным микроскопом до и после контакта с жидкостью (А) и его химическая структура (Б) [20]

дезинтеграционными свойствами — супердезинтегрантов. Одним из представителей этой группы является натрия крахмал гликолят, обладающий выраженным эффектом набухания (рис. 2).

По механизму дезинтеграции, скорости и степени набухания он существенно отличается от других широко применяемых супердезинтегрантов, например, кроскармеллозы, оказывающей капиллярный эффект (рис. 3).

Преимущества натрия крахмал гликолята перед другими супердезинтегрантами по скорости поглощения и объему поглощенной жидкости (рис. 4 и 5) сохраняются независимо от pH среды. Так, при добавлении жидкостей, близких по pH к содержимому кишечника (pH 6,8), натрия крахмал гликолят в первые минуты набухает примерно в 3 раза быстрее, чем кроскармеллоза, и достигает максимального объема в 3–4 раза большего (до 15 мл/г), чем кроскармеллоза (до 3,5 мл/г) и другие супердезинтегранты [22] (рис. 4).

Быстрое начало действия препарата Найз® производства компании «Д-р Рэдди'с» обеспечивается использованием специальной технологии. Суть ее заключается в том, что в качестве вспомогательных веществ для таблеток используется комплекс дезинтегранта крахмала и супердезинтегранта натрия крахмала гликолята. Крахмал обеспечивает хороший капиллярный эффект, а натрия крахмал гликолят дополняет его высокой степенью набухания и стремительным увеличением объема (в эксперименте его объем может увеличиваться до 100 раз!) [19]. Быстро сорбируя большой объем жидкости, супердезинтегрант как бы «взрывает» таблетку изнутри, способствуя ее трехмерному расширению, достижению так называемого 3D-эффекта [23].

Более быстрый эффект Найза по сравнению с другим генериком нимесулида и натрия диклофенаком был подтвержден

ДЕЗИНТЕГРАЦИЯ — процесс распада таблеток/гранул в водной среде, во время которого происходит высвобождение активного вещества для растворения и/или всасывания. Дезинтегрант — вспомогательное дезинтегрирующее вещество, способствующее более быстрому распаду лекарственной формы и высвобождению активного вещества

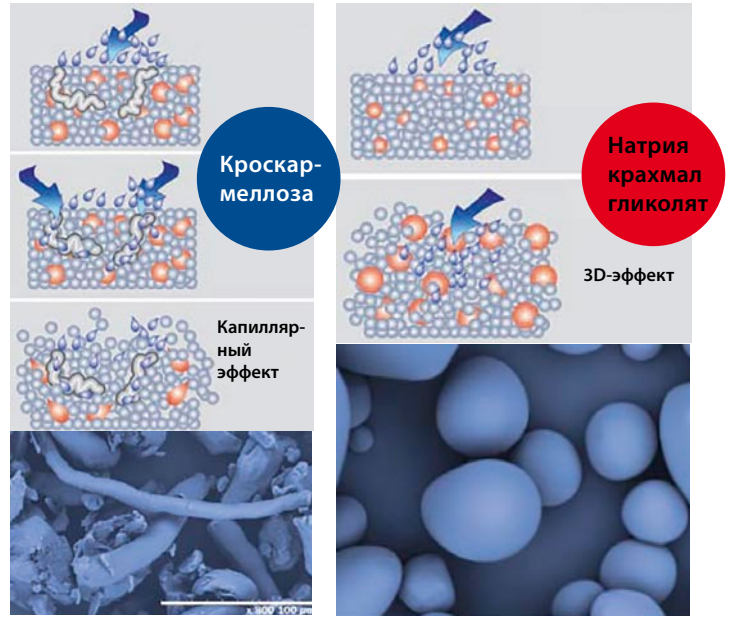


Рис. 3. Отличия по механизму действия супердезинтегрантов кроскармеллозы и натрия крахмала гликолята [21, с изм.]

в клиническом исследовании [24]: уже через 20 мин отмечался анальгетический эффект Найза (100 мг/прием), но не другого таблетированного генерика нимесулида (100 мг/прием) и натрия диклофенака (150 мг/сут) (рис. 6). Ранее были получены данные о сопоставимой эффективности гранулированной и таблетированной форм нимесулида [25].

Считают, что непродолжительный период полувыведения ($T_{1/2}$) НПВП обеспечивает более быстрый ресинтез ЦОГ-1, что ассоциируется с более высокой безопасностью препаратов. В том числе благодаря этому при использовании Найза, имеющего $T_{1/2}$ в среднем около 2,5 ч, побочные эффекты выражены слабо [2].

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

В 2014 г. был принят Международный консенсус относительно роли нимесулида в лечении острой боли [26, 27], подтвердивший

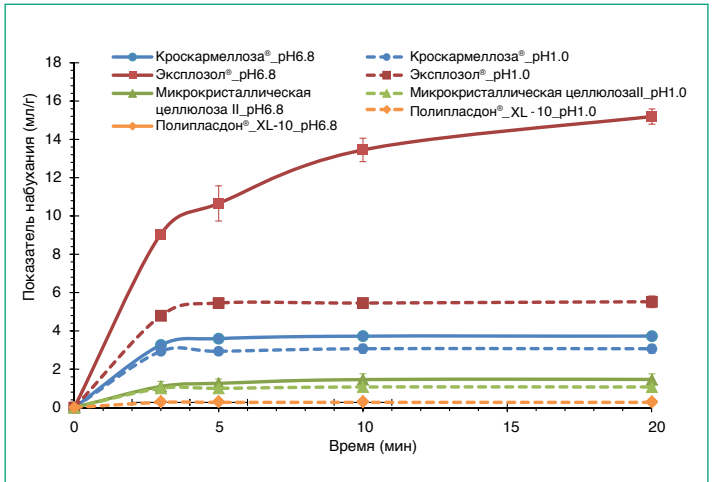


Рис. 4. Увеличение объема (набухание) натрия крахмал гликолята (Explosol), кроскармеллозы и других супердезинтегрантов при добавлении жидкостей, имитирующих по pH содержимое желудка (pH 1,0) и кишечника (pH 6,8) [22]

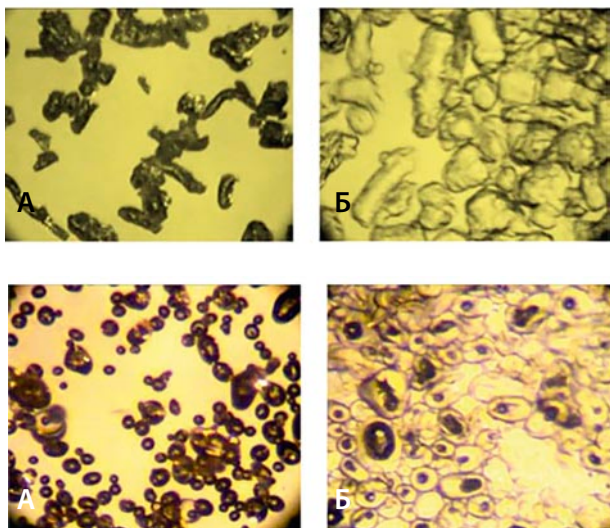


Рис. 5. Морфология частиц дезинтегрантов до (А) и через 5 с после (Б) добавления жидкости (увеличение в 700 раз) к натрия крахмал гликоляту (Explosol) (вверху) и кроскармеллозе (внизу) [22]

его высокую эффективность. Благодаря мощному противовоспалительному эффекту он особенно показан при боли на фоне воспалительной реакции — в нижней части спины [28], после травм или операций [29, 30], в том числе в стоматологии [31, 32]. Подчеркивается целесообразность применения нимесулида для купирования боли при остром подагрическом артрите, особенно когда другие НПВП не давали положительного результата [33, 34], остеоартрозе [18] и воспалении околосуставных мягких тканей [35]. Есть данные об эффективности нимесулида при первичной дисменорее [36, 37], мигрени [38] и цервикогенной головной боли [39]. В целом количество больных, у которых прием нимесулида был эффективным, достигало 93% [43].

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

В настоящее время имеется большое количество исследований, посвященных изучению безопасности применения нимесулида. В них отмечается низкий риск осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта [11, 18, 40, 41], обусловленный его преимущественным влиянием на ЦОГ-2, и сопоставимое с другими НПВП повышение риска развития инфаркта миокарда [35].

Одним из наиболее обсуждаемых является вопрос о **гепатотоксичности** нимесулида. В 2014 г. точки над «i» были поставлены. В Венском международном консенсусе эксперты зафиксировали положения о том, что риск тяжелых печеночных реакций, связанных с применением нимесулида, является низким и находится в пределах диапазона токсичности других НПВП, а польза его применения превышает риски (при использовании в дозе не выше 100 мг дважды в день коротким курсом, на протяжении не более 15 дней подряд) [26, 27]. Результаты мониторинга свидетельствуют о том, что гепатотоксичность развивается в основном у пациентов, у которых до начала терапии были факторы риска повреждения гепатоцитов [13]. При анализе сообщений о побочных эффектах, возникших на фоне приема препарата Найз® в 2010–2016 гг., было обнаружено всего 152 таких обращения, из которых только 5 относились к поражению печени. При этом только за 2015 г. в мире было продано более 100 млн упаковок Найза [4, 42].

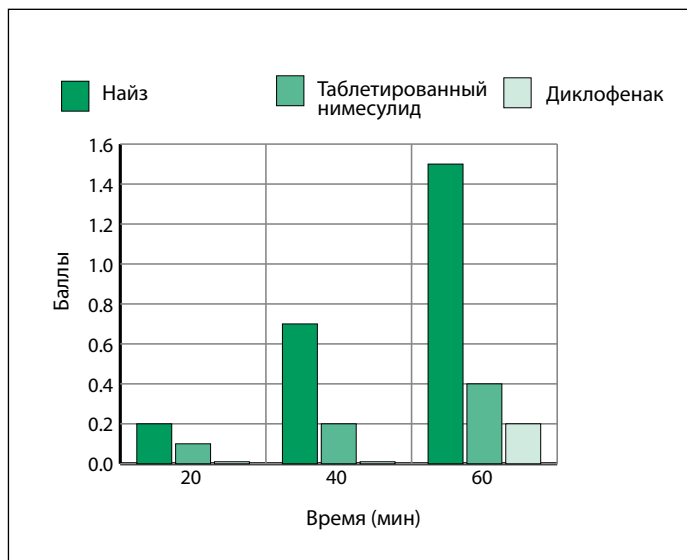


Рис. 6. Динамика боли в течение первого часа после приема НПВП [25]

В 2015 г. положительное соотношение «польза/риск» для нимесулида было подтверждено Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA), в связи с чем частота представления отчетов о его безопасности (PSUR) была увеличена с 3 мес до 6 лет, как для большинства препаратов [12].

ВЫВОДЫ

1. К преимуществам анальгетика Найз® (нимесулида) относятся сильное и быстрое обезболивание, высокая биодоступность, хорошее проникновение в синовиальную жидкость, хондропротекторное действие, мощный противовоспалительный эффект, низкая частота побочных эффектов, а также невысокая стоимость курса лечения.
2. Высокая скорость обезболивания при использовании Найза обусловлена развитием так называемого 3D-эффекта, который заключается в быстрой дезинтеграции таблетки.
3. Достоинства нимесулида при купировании острой боли доказанно превышают его недостатки при условии соблюдения рекомендаций по дозированию (до 200 мг/сут) и продолжительности курса лечения (не более 15 дней).
4. Низкий риск развития тяжелых печеночных реакций, связанных с применением нимесулида, подтвержден в Международном консенсусе «Нимесулид: эффективность и безопасность при острой боли» (Вена, 2014).
5. Найз® является одним из наиболее востребованных препаратов для быстрого устранения боли. Он заслуженно занимает первое место по продажам среди брендированных генериков нимесулида [4] благодаря оптимальному соотношению «польза/риск».

Таким образом, Найз® — это препарат с доказанным быстрым и сильным анальгетическим и противовоспалительным эффектом, рекомендованный к использованию при острой боли различного генеза.

Нина Хомяк, канд. мед. наук, Виталий Мамчур, д-р мед. наук, профессор, Елена Хомяк, канд. мед. наук, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
Список литературы находится в редакции

НАЙЗ®

НІМЕСУЛІД 100 МГ

Dr.Reddy's

МИСТЕЦТВО
УПРАВЛІННЯ БОЛЕМ

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БОЛЮ
ТА ДІЇ НА ЗАПАЛЕННЯ¹



НАЙЗ® діє швидко на біль,
вже через 20 хвилин²



НАЙЗ® має ефект 3D набухання
таблетки, що сприяє більш
швидкому розчиненню³



НАЙЗ® – це доступне
знеболення⁴



СЕРЕД БРЕНДОВАНИХ НІМЕСУЛІДІВ В СВІТІ⁵

БІЛЬШ НІЖ

100 000 000

ПАЦІЄНТІВ В УСЬОМУ СВІТІ ЩОРОКУ*

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату НАЙЗ® Склад: діюча речовина: nimesulide. 1 таблетка містить німесулід 100 мг, допоміжні речовини: кальцій гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, крошміль кукурудзяний, натрію крошмалеліколат (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати. Код АТХ M01A X17. **Фармакологічні властивості.** Фармакокінетика. Німесулід – нестероїдний протизапальний засіб групи метансульфонамідів, який проявляє протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Лікувальна дія німесуліду зумовлена тим, що він взаємодіє з каскадом арахідонової кислоти. Німесулід селективно інгібує ЦОГ II (цикло-оксигеназу II) і пригнічує синтез простагландинів у вогнищі запалення. Німесулід інгібує звільнення ферменту мієлопероксидази, а також пригнічує утворення вільних радикалів кисню, не впливаючи на процеси фагоцитозу та хемотаксису, пригнічує утворення фактора некрозу пухлин та інших медаторів запалення. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду слід приймати на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Противпоказання.** Відома підвищена чутливість до німесуліду або до будь-якого компонента препарату. Гіперергічні реакції, які мали місце у минулому (бронхоспазм, риніт, кропив'янка) у зв'язку з застосуванням ацетилсаліцилової кислоти чи інших нестероїдних протизапальних препаратів. Гепатотоксичні реакції на німесулід, які мали місце у минулому. Сукупне застосування інших речовин з потенційною гепатотоксичністю. Алкоголізм та наркотична залежність. Підозра на гостру жовтуху патологію. Шлунково-кишкові кровотечі або перфорції в анамнезі, пов'язані з попереднім застосуванням нестероїдних протизапальних засобів. Діти віком до 12 років, та інші. **Спосіб застосування та дози.** Максимальна тривалість курсу лікування – 15 днів. Дорослі. По 1 таблетці (100 мг) 2 рази на добу – вранці та ввечері. Особи літнього віку. Корекція дози не потрібна. Діти віком від 12 років. Корекція дози не потрібна. **Побічні реакції.** Найчастіше при застосуванні нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Можливе виникнення печінкових виразок, перфорції або кровотеч у травному тракті, які іноді загрожують життю, особливо у хворих літнього віку, та інші. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°. **Категорія відпуску** За рецептом. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 2 блистери разом з інструкцією в картонній коробці. РС ЛЗ № UA/3458/02/01. Затверджено наказом МОЗУ № 578 від 04.09.2015 р.

1. Інструкція з медичного застосування препарату НАЙЗ®. 2. Шавловская О. В. «Возможность применения Найз (Нимесулид) в клинической практике». «Острые и неотложные состояния в практике врача» №6, 2013. 3. Rojas J et al. Four Types of Disintegrants and their Effect on the Spironolactone Release Properties. APS PharmSciTech, Vol. 13, No. 4, December 2012 (# 2012). 4. Середньозважена вартість добової дози Найз. Режим доступу, станом на лютий 2016. compendium.com.ua/prices?infoid=170882. * IMS PADS MAT Q4 2015, аналітичні дані компанії IMS Health, в АТС-сегменті M01A X17.

Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повною інформацією про лікарський засіб в інструкції з медичного застосування. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Лабораторізі», Київ, Столичне шосе, 103, БЦ "Європа", 11-й поверх, офіс 11 А. Тел. 380444923173. www.drreddys.com