

УДК 616.72-002.77-085.276+615.276

Д.С.ВОЛОХ, д-р фармац. наук, професор, В.В.ДОВЖУК, асистент,

А.І.ГРЕБЕЛЬНИК, асистент

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

ВИКОРИСТАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО МІСТЯТЬ НІМЕСУЛІД У РІЗНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ, ЇХНІ ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ЕКОНОМІЧНІСТЬ ПРИ ЛІКУВАННІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, німесулід, м'які лікарські форми

В усьому світі захворюваність населення на ревматичні хвороби невпинно підвищується, що зумовлено, з одного боку, старінням населення, а з другого – несприятливим впливом техногенних факторів.

Ревматоїдний артрит (РА) – хронічне системне захворювання сполучної тканини з прогресуючим симетричним ерозивно-деструктивним ураженням переважно периферичних суглобів і характерними позасуглобовими проявами.

РА є найбільш поширеною формою запального захворювання суглобів і вражає близько 1 % населення (в колишньому СРСР – 0,8 %, в Україні – 0,4 % (170 тис. осіб), в Європі та Північній Америці – 1–2 %). Щорічна захворюваність становить близько 0,02 %, майже 90 % пацієнтів з агресивною формою хвороби стають працездатними, що становить 15–20 % від загального числа інвалідів. Захворювання може виникати в будь-якому віці, однак пік дебюту хвороби припадає на п'яте десятиліття (для жінок – 40,8, для чоловіків – 44,6 років), тобто на найбільш продуктивний період життя; співвідношення жінок і чоловіків – 3:1 (76 і 24 %).

Згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим із РА, який затверджено наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006, запропоновано дві схеми лікування РА з використанням НПЗП:

1. Монотерапія, при незначних проявах хвороби та повільно прогресуючому перебігу процесу.

2. Комбінована терапія, з застосуванням кортикостероїдів, імуномодуляторів.

Орієнтовна тривалість лікування в стаціонарних умовах – 10–14 днів [9].

Терапію РА починають з назначення НПЗП в якості симптоматичної терапії, бо вони поки що залишаються незамінними в лікуванні суглобового синдрому [11].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) — група різних за хімічною структурою ЛП (переважно похідні кислот), що мають протизапальну, аналгетичну, жарознижувальну й антиагрегантну дії.

Механізм протизапальної дії НПЗП пов'язано із пригніченням ними активності циклооксигенази (ЦОГ) — ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти і, як наслідок, зниженням синтезу простагландинів (ПГ).

На початку 90-х років ХХ ст. Дж. Вейном було встановлено, що в організмі одночасно існує дві ізоформи ферменту ЦОГ — ЦОГ-1 (конститутивна) і ЦОГ-2 (індукована). Вони мають різні функції: ЦОГ-1 відповідає за синтез ПГ, що беруть участь у захисті слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ), регуляції функції тромбоцитів і ниркового кровотоку, а другий ізофермент (ЦОГ-2) бере участь у син-

тезі ПГ при запаленні. Терапевтичний ефект НПЗП реалізується за рахунок гальмування активності ЦОГ-2, а основні побічні ефекти з'являються при інгібуванні ЦОГ-1.

Сьогодні немає єдиної класифікації НПЗП, їх розподіляють: за хімічною структурою; тривалістю і силою протизапального, анальгезуючого ефекту; селективністю, впливом на метаболізм суглобового хряща та ін.

З відкриттям двох ізоформ ЦОГ було запропоновано класифікацію НПЗП (J. Frolich, 1997 р.) у модифікації:

- селективні інгібітори ЦОГ-1 (низькі дози ацетилсаліцилової кислоти);
- неселективні інгібітори ЦОГ — більшість НПЗП (диклофенак, ібупрофен, піроксикам, індометацин);
- селективні інгібітори ЦОГ-2 (мелоксикам, німесулід);
- високоселективні (специфічні) інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб).

Як патогенетичне лікування НПЗП показані при запаленні м'яких тканин, опорно-рухового апарата, при лікуванні ревматичних, серцево-судинних, нервових захворювань, при травмах, у післяопераційний період та ін. НПЗП широко застосовують для симптоматичної терапії больового синдрому різного генезу, а також для купірування гарячки (пропасниці) [6].

Існують такі напрями фармакотерапії запалення та болю:

- традиційне застосування неселективних інгібіторів ЦОГ-2 (ібупрофен, індометацин, “золотий стандарт” – диклофенак);
- застосування принципово нової генерації ЛЗ — селективних інгібіторів ЦОГ-2 (німесулід, мелоксикам) [5].

Селективні інгібітори ЦОГ-2 є основним класом лікарських засобів, що використовують у терапії ревматичних захворювань. За протизапальною і анальгезуючою активністю вони не поступаються як традиційним протизапальним засобам, так і специфічним (високоселективним) інгібіторам ЦОГ-2, переважаючи їх за ступенем безпечності використання та найменшою кількістю побічних ефектів.

Найбільшою проблемою довготривалого, а іноді навіть короткочасного вживання НПЗП є розвиток гастропатій, які значно погіршують якість життя пацієнтів, змушують відмовлятися від подальшого вживання препаратів. Інколи гастропатії можуть становити реальну загрозу життю пацієнтів із ревматичними захворюваннями.

У пацієнтів із ревматичними захворюваннями, що систематично вживають НПЗП, частота ерозивно-виразкових змін практично дорівнює частоті подібної патології у пацієнтів гастроентерологічного профілю. Численні ерозії та виразки слизової оболонки травного каналу з високим ризиком розвитку тяжких ускладнень відзначаються у 22,2% випадків.

Ризик виникнення НПЗП-гастропатій також часто пов'язують із формою лікарського засобу та шляхом його введення.

Оскільки зміна шляху введення та використання швидкорозчинних форм і форм з ентеральним покриттям проблему безпеки застосування НПЗП не розв'язали, основним шляхом вживання ліків залишився пероральний за умови вживання препаратів, які не мають несприятливого впливу на слизову оболонку травного каналу. [7].

Створення нового класу НПЗП – селективних інгібіторів ЦОГ-2 дало змогу в значній мірі знизити ризик розвитку НПЗП-гастропатій, при цьому протизапальний та знеболювальний ефекти цих препаратів виявилися порівнюваними з ефектами стандартних НПЗП. Найважливішою сферою застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 є їх призначення пацієнтам, що вже мають фактори ризику НПЗП-гастропатій, що в повній мірі відноситься до хворих, які страждають на ревматоїдний артрит, бо це люди переважно старшого віку [8].

Останнім часом в Україні спостерігається розширення номенклатури ЛЗ, основною діючою речовиною яких є ще один представник НПЗП групи інгібіторів ЦОГ-2 — німесулід.

Препарати німесуліду нині реалізуються приблизно у 50 країнах світу. Вперше він надійшов у продаж у 1985 р. У 2004 р. німесулід був дозволений на національному рівні у 10 країнах – членах ЄС. У більшості країн, де зареєстровано німесулід, його застосування у дітей дозволено лише з 12 років.

17 грудня 2003 р. СНМР у своєму висновку виступив із пропозицією заборонити продаж таблеток німесуліду по 200 мг [3].

Вважається, що селективна інгібіція ЦОГ-2 та нешкідливість впливу на хрящову тканину суглобів – ці підґрунтя для ефективного та безпечного застосування німесуліду при консервативному лікуванні хворих з артрозами. Взагалі за ступенем виникнення уражень з боку слизової оболонки травного тракту НПЗЛЗ можна розташувати за наростаючими проявами ПД у такому порядку: німесулід – 4,6 %, мефенамова кислота – 8,5 %; ібупрофен – 9 %; напроксен – 18,6 %; кетопрофен – 42,1 %; диклофенак натрію – 44,2 %; індометацин – 48,0 % [2].

Німесулід вирізняється дуже швидким досягненням максимальних концентрацій і достатньо коротким періодом напіввиведення. У зв'язку з цим необхідно відмітити, що K.Brune і A.Neubert в одній з робіт [12] наводять характеристики «ідеального» ЦОГ-2 селективного НПЗП. На їх думку, цей препарат має суміщати фармакокінетичні характеристики ібупрофену, перш за все короткий період напіввиведення (близько 2 год) з селективністю щодо до ЦОГ-2. Серед використовуваних на фармацевтичному ринку України ЦОГ-2 селективних інгібіторів німесулід має найменший період напіввиведення (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Період напіввиведення і показник селективності НПЗП

НПЗП	$T_{1/2}$ (години)	Показник селективності IC_{50} (ЦОГ-1/ЦОГ-2)
Німесулід	1,8 – 4,7	7,3
Мелоксикам	20	2,0
Целекоксиб	8 – 12	7,6
Рофекоксиб	17	35
Ібупрофен	2	0,2

Німесулід не поступається в ефективності диклофенаку і перевершує «золотий стандарт» протизапальних препаратів щодо безпечності. Німесулід швидко починає діяти і може застосовуватися два рази на день у широкому діапазоні ефективних доз (від 100 до 400 мг/добу), не поступаючись в ефективності і переносимості іншим широко застосовуваним ЦОГ-2 селективним НПЗП [4].

Для виключення побічної дії НПЗП у якості адитивної терапії рекомендується використовувати НПЗП для локального застосування – мазі, гелі, креми, які створюють високу концентрацію діючої речовини в периартикулярних тканинах і практично не потрапляючи при такому застосуванні у кровоток [13].

Для визначення переваг того чи іншого місцевого НПЗП необхідно зупинитися на клініко-фармацевтичній характеристиці різних лікарських форм, які мають певні переваги та недоліки:

1. Мазі мають такі переваги:

- відносна простота та безпечність застосування;
- можливість використання як місцевої, так і резорбтивної дії;
- слабо виражений системний вплив;

- забезпечення високої концентрації діючих речовин у місці нанесення;
- можливість пролонгованої дії;
- до складу однієї мазі можуть входити різні діючі компоненти.

До **недоліків** застосування цієї лікарської форми слід віднести:

- мазі на основі вазеліну слабо вивільняють діючі речовини;
- потрапляючи на шкіру та одяг, залишають жирні плями;
- мазі на гідрофобній основі мають виражений парниковий ефект.

2. Гелі – мають такі переваги:

- пролонгованість дії (тому доцільним є використання їх на ніч);
- порівняно з мазями гелі краще всмоктуються, здійснюючи більш виражений ефект, зумовлюючи зволожувальну дію;
- потрапляючи на шкіру, одяг, гелі легко змиваються водою, не залишаючи слідів (на відміну від мазей).

Недоліки застосування гелів такі:

- гель – це нестабільна лікарська форма, тому необхідно суворо дотримуватись умов його зберігання для запобігання розшаруванню на складові компоненти;
- дифузія діючої речовини у тканини з даної лікарської форми відбувається повільніше, ніж із мазі. Водночас ця властивість дає змогу досягти пролонгованої дії препарату.

При використанні місцевих НПЗП необхідно дотримуватися таких правил.

- Мазі та гелі, що містять НПЗП, слід наносити тільки на неушкожені ділянки шкіри, уникаючи потрапляння на раневу поверхню та ділянки шкіри, уражені екземою, а також на слизові оболонки, в тому числі на слизову оболонку очей.
- Мазі та гелі з НПЗП не слід наносити під непроникні для повітря пов'язки, еластичні бинти та ін.
- При появі під час використання почервоніння шкіри, свербіж, набряку, необхідно терміново припинити використання даного препарату.
- При нанесенні мазей та гелей з НПЗП на значні ділянки шкіри протягом тривалого часу можливе виникнення побічних ефектів, характерних для системних НПЗП (неприємні відчуття в епігастрії, головний біль, запаморочення).
- При використанні мазей і гелей, що містять диклофенак, можливі явища фотосенсибілізації.

Місцеві НПЗП можна призначати самостійно, а при відсутності ефекту – в комбінації з пероральними формами НПЗП [10].

Вітчизняний досвід лікування німесулідом у формі таблеток та гелю довів високу ефективність їх поєданого застосування, що дає змогу зменшувати дози перорального вживання без зниження терапевтичного ефекту [7].

Згідно з дослідженнями були отримані такі дані щодо порівняльної ефективності місцевого лікування РА «золотим стандартом» гелем диклофенаку та гелем, що містить німесулід («Найз»). Спостерігали 60 хворих на РА, з яких 30 отримували локальну терапію гелем «Найз» (І група), а 30 – гелем диклофенаку (ІІ група).

Повний двотижневий курс лікування завершили всі пацієнти.

За знеболювальним ефектом порівнювані гелеві форми НПЗП були зіставлені.

Ефект локальної терапії оцінили як добрий 37,9 % хворих І групи і 33,3 % в ІІ, як задовільний – 48,3 і 50 % відповідно. Не відзначили ефекту троє хворих, які отримували «Найз» і п'ятеро – диклофенак.

На тлі терапії у 4 пацієнтів І групи вдалося знизити дозу перорального вживання «Найз» на 100 мг. Переносимість гелевих форм була доброю, побічних реакцій (місцевих і системних) не відзначено.

Проведене дослідження підтвердило можливість посилення анальгетичного ефекту комплексної терапії РА при включенні локальних гелевих форм НПЗП. За анальге-

тичним ефектом гелю «Найз» не поступається «класичному» НПВП - диклофенаку і може використовуватися як адитивний засіб для посилення анальгетичного ефекту у хворих на РА і навіть дає змогу знизити дозу при системному вживанні НПЗП. Крім того, препарат гелю «Найз» має гарний протизапальний ефект.

Локальна терапія гелем «Найз» безпечна щодо розвитку небажаних явищ [1].

Проаналізовано економічну вигідність лікування РА згідно з рекомендаціями МОЗ України [9] з урахуванням сучасних лікарських засобів наявних на фармацевтичному ринку. Порівнювалася ефективність та вартість лікування пероральними лікарськими формами («Німесил», гранули для приготування суспензії, 100 мг, № 30, виробник «Berlin-Chemie AG (Menarini Group)»), та «Найз», таблетки 100 мг, № 20, виробник «Dr.Reddy`s Laboratories Ltd», Індія) та місцевими лікарськими формами («Ремісид», 1% гелю, 30 г, виробник «Дарниця», Україна, та «Найз», 1% гелю, 20 г, виробник «Dr.Reddy`s Laboratories Ltd», Індія).

Середня лікувальна доза – 100 мг німесулідю 2 рази на день. Тривалість лікування – 15 днів.

За даними програмного комплексу «Аптека» середня ціна на вищенаведені препарати така:

«Німесил», гранули для приготування суспензії, 100 мг, № 30, виробник «Berlin-Chemie AG (Menarini Group)», Німеччина – 99,20 грн. Цієї кількості препарату вистачає на курс лікування.

«Найз», таблетки 100 мг, № 20, виробник «Dr.Reddy`s Laboratories Ltd», Індія – 16,67 грн. Проте для проведення курсу лікування необхідно 30 таблеток, тому курс лікування становить $16,67 \times 1,5 = 25,00$ грн.

Для порівняння були проаналізовані ціни на м'які лікарські форми з німесулідом: «Ремісид», 1% гелю, 30 г, виробник «Дарниця», Україна – 24,32 грн.

«Найз», 1% гелю, 20 г, виробник «Dr.Reddy`s Laboratories Ltd», Індія – 12,77 грн. [14].

Наведені дані свідчать про те, що лікування РА, особливо на ранніх стадіях, з використанням місцевих лікарських форм з німесулідом більш безпечно та економічно вигідне, ніж лікування пероральними лікарськими формами.

Проте для досягнення більшого ефекту рекомендується проводити комплексну терапію з використанням як таблетованих форм препарату, так і місцевих. Тому було підраховано і вартість комплексного курсу лікування РА НПЗП з використанням вищенаведених препаратів та застосуванням таблетованої форми дозою 200 мг на добу (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Комплексне лікування РА за допомогою пероральних та місцевих лікарських форм (доза німесулідю перорально – 200 мг на добу)

Пероральні лікарські форми	Місцеві лікарські форми	
	Ремісид (1% гелю, 30 г)	Найз (1% гелю, 20 г)
Німесил (гранули для приготування суспензії, 100 мг, № 30)	123,52 грн.	111,97 грн.
Найз (таблетки, 100 мг, № 20)	49,32 грн.	37,77 грн.

Отже, середній курс лікування варіює між 37,77 грн. (застосування обох лікарських форм торгової марки «Найз») та 123,52 грн. (застосування німецького препарату «Німесил» у вигляді гранул та вітчизняного «Ремісид-гель»). Проте висока вартість останньої схеми лікування нівелюється надзвичайно низькою вірогідністю розвитку побічних реакцій.

Дослідження довели, що при адитивній терапії препаратами, що містять німесу-

лід, можна знизити дозу.

Виходячи з цього, було підраховано вартість лікування лише пероральними лікарськими формами з дозуванням німесуліді 100 мг на добу:

«Німесил», гранули для приготування суспензії, 100 мг, № 30, виробник «Berlin-Chemie AG (Menarini Group)», Німеччина – 49,60 грн.

«Найз» таблетки 100 мг, № 20, виробник «Dr.Reddy's Laboratories Ltd», Індія – 12,50 грн. (15 таблеток на курс лікування).

Дані розрахунків комплексного лікування наведено у табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Комплексне лікування РА за допомогою пероральних та місцевих лікарських форм (доза німесуліді перорально – 100 мг на добу)

Пероральні лікарські форми	Місцеві лікарські форми	
	Ремісид (1 % гель, 30 г)	Найз (1 % гель, 20 г)
Німесил (гранули для приготування суспензії, 100 мг, № 30)	73,92 грн.	62,37 грн.
Найз (таблетки, 100 мг, № 20)	36,82 грн.	25,27 грн.

В и с н о в о к

Застосування адитивної терапії із зниженням дози пероральних лікарських форм німесуліді до 100 мг на добу зумовить зниження ризику розвитку побічних реакцій та зниження вартості лікування на 32,83 – 40,20 %. У середньому – на 36,52 %, тобто більше, ніж на третину.

Таким чином, проведений аналіз літературних джерел та фармакоекономічне дослідження вартості лікування РА різними лікарськими формами, що містять німесулід, підтверджує високу ефективність терапії, низький ризик побічних ефектів та економічну доцільність. Особливо ефективно та економічно вигідно проводити адитивну терапію із застосуванням як пероральних, так і місцевих форм препаратів з німесулідом, оскільки можна знизити дозу німесуліді, що вживається перорально. Це у свою чергу веде до зниження вартості лікування в середньому на 36,52 %.

1. Балабанова Р.М., Федина Т.П., Запругаєва М.Е., Пушкова О.В. «Эффективность геля Найз (нимесулид) в качестве аддитивной терапии у больных ревматоидным артритом» // Русский медицинский журнал – 2008. – № 10, Т. 16. – С. 684–686.

2. Вікторов О.П. «Німесулід: перспективи залишаються?» // медичний інтернет-портал MED obzor

3. Вікторов О.П., Матвєєва О.В., Яйченя В.П., Логвіна І.О. «Історія німесуліді. Абсолютно безпечних ефективних ЛЗ не існує» // «Щотижневик Аптека». – 2007. – № 34 (605).

4. Горячев Д.В., Балабанова Р.М. «Нимесулид - начало эпохи селективных ингибиторов ЦОГ-2» // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 23, Т. 11. – С. 1331–1333.

5. «Ефективність і безпечність нестероїдних протизапальних препаратів» // Мистецтво лікування. – 2006. – № 6 (34).

6. Зупанець І.А., Безугла Н.П. «Нестероїдні протизапальні препарати» // «Фармацевтична енциклопедія» // МОРІОН. – 2010.

7. Катеренчук І.П. «Преваги селективных ингибиторов ЦОГ-2 у терапії ревматичних захворювань» // Мистецтво лікування. – 2006. – № 2 (28).

8. Лула А.М. «Нимесулид в терапии болевого синдрома при остеоартрозе» // Consilium Medicum. – 2007. – № 8, Т. 9. – С. 118–121.

9. Наказ МОЗ України № 676 від 12.10.2006. Додаток № 11.

10. Поворознюк В.В., Орлик Т.В., Литвин В.О. «Використання нестероїдних протизапальних засобів для локальної терапії при захворюваннях кістково-м'язової системи» // Здоров'я України. – 2004 р. – № 86.

11. Школьник В.В. «Ревматоидный артрит: диагностические критерии, принципы терапии» // Ліки України. – 2008. – № 4 (120). – С. 146–150.

12. Brune K., Neubert A. «Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of the ideal COX-2 inhibitor: a pharmacologist's perspective» // Clinical and Experimental Rheumatology – 2001 – Nov-Dec; 19 (6 Suppl 25).

13. Moore R.A., Tramer M.R., Carall D. «Quantative systemic review of topically applied NSAID-s» // British Medical Journal. – 1998. – Volume 316, Issue 7128. – P. 333–338.

14. <http://pharmbase.com.ua>.

Надійшла до редакції 18.11.2011.

Д.С.Волох, В.В.Довжук, А.И.Гребельник

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ НИМЕСУЛИД В РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ, ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ЭКОНОМИЧНОСТЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Ключевые слова: ревматоидный артрит, нимесулид, мягкие лекарственные формы

Проведенный анализ литературных источников и фармакоэкономические исследования стоимости лечения ревматоидного артрита различными лекарственными формами, содержащими нимесулид, подтверждает высокую эффективность терапии, низкий риск побочных эффектов и экономическую целесообразность.

D.Voloh, V.Dovzhuk, A.Grebelnik

THE USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY PREPARATIONS CONTAINING NIMESULIDE IN VARIOUS DOSAGE FORMS, THEIR EFFECTIVENESS AND EFFICIENCY OF THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Key words: rheumatoid arthritis, nimesulide, soft dosage forms

SUMMARY

The analysis of the literature and pharmacoeconomic studies the cost of treatment of rheumatoid arthritis by various dosage forms containing nimesulide therapy confirmed the high efficiency, low risk of side effects and economic feasibility.