



ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН

# Эффективность локальных форм нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования боли и воспаления при ревматических заболеваниях

Р.М. Балабанова

Адрес для переписки: Римма Михайловна Балабанова, balabanova@iramn.ru

*Автор обосновывает преимущества местного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ревматических заболеваниях опорно-двигательного аппарата. На примере нимесулида в лекарственной форме геля (Найз® гель) показаны преимущества локальной терапии НПВП перед системным применением препаратов этого класса: более благоприятный профиль безопасности при высокой эффективности в купировании клинических проявлений воспалительных заболеваний суставов, что позволяет рекомендовать селективные НПВП в лекарственной форме для местного применения в качестве аддитивной терапии у широкого круга больных, включая пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.*

**Ключевые слова:** ревматические заболевания, нестероидные противовоспалительные препараты, местная терапия, нимесулид

**Х**ронические ревматические заболевания опорно-двигательного аппарата характеризуются болевым синдромом, который имеет различный генез: воспалительный, механический, сосудистый, неврогенный. В возникновении боли участвуют периферические ноцицепторы, широко представленные в тканях

сустава; сигнал с периферии передается через спинной мозг в таламус, где боль осознается и вырабатывается ответ на болевой сигнал. Воспалительная боль инициируется различными альгогенами, наиболее мощными из них являются простагландины – продукты метаболизма арахидоновой кислоты, вырабатываемые под воздействием циклооксигеназы (ЦОГ), преимущественно ее второй изоформы – ЦОГ-2.

Оптимальной стратегией купирования хронической боли представляется комплексный подход с использованием патогенетической и симптоматической терапии. Среди симптоматических средств, применяемых в ревматологии, ведущее место отводится нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Наиболее важный механизм действия НПВП, определяющий их эффективность, – подавление активности ЦОГ. НПВП, назна-



чаемые, как правило, в таблетированной или капсулированной форме, дают отчетливый анальгетический и противовоспалительный эффект. Однако на фоне даже краткосрочного применения НПВП возникают нежелательные явления. В первую очередь это желудочно-кишечное кровотечение из-за ulcerогенного действия НПВП на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта – от пищевода до кишечника. Риск этого осложнения ограничивает применение НПВП, особенно у лиц, имеющих язвенный анамнез. НПВП могут вызвать повышение артериального давления, нарушение свертывающей системы крови. Появление НПВП нового поколения, избирательно подавляющих провоспалительную ЦОГ-2, отчасти обезопасило терапию ревматических заболеваний. Для современной ревматологии актуальной проблемой является не только и не столько эффективность терапии, сколько ее безопасность. Именно вопросами безопасности объясняется широкое внедрение в клиническую практику методов локальной терапии НПВП (в лекарственной форме кремов, мазей, гелей). В тех случаях, когда процесс носит ограниченный характер (моно-, олигоартрит), а также в ситуациях, когда требуется купировать боль и воспаление в мягких периапартулярных тканях (миозит, бурсит и др.), местная терапия НПВП имеет преимущество перед системным использованием препарата. Местное применение НПВП предпочтительно и при остеоартрите по причине минимально выраженного воспаления и достаточно интенсивного болевого синдрома. Локальное применение НПВП способно уменьшить потребность в системно назначаемых средствах, что важно для пожилых людей, у которых прием системных НПВП ограничивается сопутствующими заболеваниями и выше риск развития нежелательных явлений. Накожное нанесение НПВП создает повышенную концентрацию препара-

та над местом воспаления, при этом в общий кровоток поступает лишь незначительное количество действующего вещества, что позволяет избежать системных нежелательных эффектов.

В последние годы разработаны специальные требования, которым должны соответствовать лекарственные препараты локального применения:

- высокая эффективность при лечении заболевания, то есть препарат должен обладать анальгетическим свойством;
- отсутствие местных токсических и аллергических реакций, связанных с применением препарата;
- способность проникать через кожу, достигая органа-мишени;
- концентрация препарата в сыноворотке и крови не должна достигать уровня, приводящего к зависимым от дозы побочным эффектам;
- метаболизм и выведение препарата должны быть такими же, как при системном применении.

Для оценки клинической эффективности локальной терапии в соответствии с принципами доказательной медицины Р.А. Моог и соавт. проанализировали данные 86 исследований (в том числе плацебоконтролируемых), в которые в общей сложности вошло более 10 000 пациентов [1]. Проведенный метаанализ показал, что локальные формы НПВП достоверно эффективнее плацебо, при этом при острой боли эффект более выражен в первую неделю, а при хронической – во вторую.

Тем не менее у ряда врачей оставалось сомнение: действительно ли НПВП проникают трансдермально и достигают биофазы в достаточных для воздействия концентрациях. Для проверки этой гипотезы проведено исследование фармакокинетики нимесулида с измерением концентрации препарата в синовиальной жидкости и плазме крови после местного нанесения (область коленного сустава) в сравнении с пероральным применением [2]. Нимесулид

в таблетках назначали дважды в сутки по 100 мг. Нимесулид в лекарственной форме геля наносили на кожу над коленным суставом 3 раза в сутки (около 0,4 мг / 10 см<sup>2</sup>). Оценивали индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index – индекс артрита университетов Западного Онтарио и МакМастера), удовлетворенность врача и пациента, а также проводили артроскопическое исследование у 34 пациентов, давших на это согласие. При местном нанесении нимесулида средняя концентрация препарата составила 22,1 ± 10,5 нг/мл в синовиальной жидкости и 11,8 ± 3,0 нг/мл в плазме, что свидетельствует о трансдермальном проникновении геля. При пероральном приеме нимесулида эти показатели были значительно выше: 2080,7 ± 402,8 нг/мл в синовиальной жидкости и 3631,9 ± 799,3 нг/мл в плазме. Проведенное исследование показало, что нимесулид при локальном применении проникает трансдермально и достигает синовиальной жидкости в достаточной для ингибирования ЦОГ концентрации.

В Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН проведено исследование клинической эффективности Найз® геля (1%-ный гель нимесулида), лидера среди селективных ингибиторов ЦОГ-2 в местной форме выпуска. В исследовании приняли участие 30 больных ревматоидным артритом, преимущественно женщин (n = 26), в возрасте 59 ± 11,7 лет, у которых выраженность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) была более 70 мм, то есть пациенты нуждались в анальгетической терапии. Для оценки локального действия Найз® геля пациенты должны были получать терапию базисными препаратами в течение не менее 6 месяцев до включения в исследование. Во время исследования, продолжительность которого составила 14 дней, исключался прием других препаратов или применение методов терапии, обладающих



Таблица. Динамика основных клинических параметров на фоне локальной терапии Найз® гелем

Параметр	До лечения	Через 14 дней	p
Боль по ВАШ, мм	70,6 ± 19,7	56,9 ± 16,5	< 0,001
Утренняя скованность, мин	40,6 ± 16,5	30,2 ± 12,3	< 0,05
Оценка состояния здоровья больных по ВАШ, мм	64,1 ± 19,7	51,8 ± 19,1	< 0,005

анальгетическим эффектом. Гель наносили 3 раза в день с учетом площади пораженного сустава. Динамика клинических параметров представлена в таблице. Время наступления обезболивающего эффекта колебалось от 15 до 30 минут, а его длительность – от 30 минут до 6 часов.

Для объективизации оценки противовоспалительного действия Найз® геля провели сонографию суставов на аппарате Sono Diagnost 360 с линейным датчиком 7,5 мГц в режиме реального времени. Оценивали количество выпота в суставе, толщину синовиальной оболочки, толщину

хряща. Статистически значимых различий по данным сонографии за 14-дневный период исследования не получено, однако отмечено, что у 5 пациентов исчез выпот в суставе, у 8 уменьшились размеры кисты Бейкера, у 4 – толщина синовиальной оболочки. Побочных реакций, связанных с терапией нимесулидом, зарегистрировано не было [3].

Таким образом, локальное нанесение НПВП может использоваться в качестве аддитивной терапии при воспалительных заболеваниях суставов. В частности, Найз® гель хорошо проникает трансдермально в до-

статочной концентрации для оказания анальгетического и противовоспалительного действия у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Одновременное применение системной и местной формы препарата Найз® усиливает и ускоряет обезболивающий и противовоспалительный эффекты, сохраняет достаточную концентрацию нимесулида непосредственно в очаге воспаления, обеспечивает хондропротекторное действие [4]. Найз® гель уменьшает утреннюю скованность и припухлость суставов, способствует увеличению объема движений, не раздражает кожу, может применяться в острый период заболевания [5]. Благодаря большей биодоступности препарата в очаге воспаления местная форма препарата Найз® особенно показана у лиц пожилого возраста с отягощенным язвенным анамнезом или при наличии сопутствующих заболеваний (артериальная гипертония, болезни почек и др.). ☉

## Литература

1. Moore R.A., Tramèr M.R., Carroll D. et al. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs // BMJ. 1998. Vol. 316. № 7128. P. 333–338.
2. Erdogan F., Ergün H., Gökay N.S. et al. The diffusion of nimesulide gel into synovial fluid: a comparison between administration routes // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 44. № 6. P. 270–275.
3. Балабанова Р.М., Федина Т.П., Запругаева М.Е., Степанец О.В. Эффективность локальной терапии гелем Найз у больных ревматоидным артритом // Современная ревматология. 2008. № 2. С. 79–82.
4. Бадюкин В.В. Применение нимесулида в ревматологической практике: фокус на безопасность // РМЖ. 2011. № 31. С. 1964–1968.
5. Инструкция по применению препарата Найз® гель.

## Efficacy of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of pain and inflammation in rheumatic diseases

R.M. Balabanova

Federal State Budgetary Institution 'V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology' of the Russian Academy of Medical Sciences

Contact person: Rimma Mikhaylovna Balabanova, balabanova@irramn.ru

The author gives rationale for treatment with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in rheumatic musculoskeletal disorders. For example, topically applied nimesulide gel (Nise® gel) have demonstrated good effect on clinical symptoms in inflammatory joint disorders and superior safety when compared to systemic NSAIDs. Thus, topical presentations of selective NSAIDs are recommended as add-on therapy for patients with varied disorders including elderly patients with gastrointestinal and cardiovascular diseases.

**Key words:** rheumatic disorders, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, topical treatment, nimesulide