

Підготовлено редакцією «Українського ревматологічного журналу»

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ЛОКАЛЬНИХ ФОРМ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У РЕВМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Локальні форми нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) широко застосовують у повсякденній медичній практиці і надзвичайно популярні серед пацієнтів із захворюваннями опорно-рухового апарату. Спектр показань для використання локальних НПЗП досить широкий: запальні та дегенеративні захворювання суглобів і хребта, травматичні ураження суглобів та периартикулярних тканин, радикуліт, невралгія, тромбофлебіт тощо (Коваленко В.М., Борткевич О.П., 2010).

На сьогодні арсенал локальних препаратів (крем, гель, мазь, аерозоль, пластр), що містять той чи інший НПЗП, є надзвичайно великим. Вже традиційно і абсолютно небезпідставно вважається, що аплікаційні форми НПЗП є більш безпечними порівняно з їх аналогами для перорального та парентерального застосування, оскільки характеризуються достатніми локальними протизапальними й анальгезивними впливами, що поєднуються зі сприятливим профілем токсичності за рахунок мінімізації системного всмоктування. Так, на порядок менший рівень потрапляння лікарського засобу до загального кровотоку асоціюється з меншим накопиченням препарату в органах, чутливих до негативного впливу НПЗП. Окрім того, використання сучасних мазей, кремів та гелів можливе у будь-якому віці, за наявності супутньої патології, а у разі проведення комбінованої терапії існує реальна можливість знизити дозу НПЗП, що приймаються пацієнтом перорально чи парентерально.

Серед основних вимог, яким має відповідати лікарський засіб, що містить НПЗП, слід виділити наступні (Мурав'єв Ю.В., 2003):

- препарат, що використовується локально, має бути ефективним;
- зазначена форма лікарського засобу не повинна викликати місцевих токсичних та алергічних реакцій;
- діюча речовина має досягати органа-мішені;
- концентрація препарату в сироватці крові не має досягати рівня, що призводить до розвитку залежних від дози побічних явищ;
- метаболізм та виведення локального засобу мають бути аналогічними до тих, які характерні для його системного застосування.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛОКАЛЬНИХ ФОРМ НПЗП, ЩО МІСТЯТЬ КЕТОПРОФЕН

Ефективність препаратів для локальної терапії запальних захворювань опорно-рухового апарату оцінюється за ступенем знеболювання, зменшенням припухлості тієї чи іншої ділянки та покращенням її функціональних можливостей.

Результатами деяких порівняльних досліджень не виявлено суттєвої різниці при аналізі ефективності застосування окремих локальних і таблетованих форм НПЗП (Dickson D.J., 1991; Sandelin J. et al., 1997). Метааналіз ефективності НПЗП для локального застосування (кетопрофен, фелбінак, ібупрофен, піроксикам, індометацин та бензидамін), проведений R.A. Moore та співавторами (1998), який включав дані 86 клінічних досліджень різноманітних мазей та гелів у 10 160 пацієнтів, виявив значну перевагу локальних НПЗП над плацебо у 2-тижневій терапії як гострих станів (травма, розтягнення зв'язок тощо), так і хронічних артропатій. Одним із факторів, який аналізували у цьому метааналізі, була кількість хворих (із гострим та хронічним болем з боку опорно-рухового апарату), яких необхідно пролікувати локальними НПЗП, щоб досягти позитивного результату (зниження інтенсивності болю на 50%) одного препарату, за відсутності того самого ефекту на плацебо (Number Needed to Treat). Найменшою кількістю хворих виявилася для кетопрофену, дещо більшою була для фелбінаку, ібупрофену та піроксикаму (3,0–3,5–4,2 відповідно). Водночас індометацин та бензидамін за аналогічним показником не відрізнялися від плацебо. Аналогічні дані продемонстровано Н.В. Чічасовою (2001) в ході оцінки впливу різних протизапальних препаратів для локального застосування на вираженість болю при ураженні суглобів та хребта. Згідно з отриманими даними зроблено висновок, що ступінь впливу окремих локальних НПЗП на больовий синдром при ураженні суглобового апарату є зіставною, але незначна перевага продемонстрована при використанні гелю та крему кетопрофену. В іншому, більш пізньому метааналізі (Mason L. et al., 2004), проводився аналіз ефективності 7-денної терапії локальними формами НПЗП у дорослих, які страждають на гострий больовий синдром. У ході аналізу виявлено 26 рандомізованих клінічних досліджень, в які увійшли 2853 пацієнти, які відповідали необхідним вимогам метааналізу. Так, у 19 із 26 відібраних досліджень локальні

форми НПЗП були ефективніші від плацебо, а в 3 інших ($n=433$ пацієнти), в яких проводили порівняння локальних та пероральних форм НПЗП, не виявлено суттєвої різниці між обома формами препаратів. Непряме порівняння окремих локальних НПЗП продемонструвало, що кетопрофен був достовірно ефективнішим за інші НПЗП для локального застосування, в той же час локальні форми індометацину за ефективністю майже не відрізнялися від плацебо. Місцеві та системні побічні явища виникали рідко і не відрізнялися між групами пацієнтів, які використовували локальні НПЗП чи плацебо (Mason L. et al., 2004). У результаті автори дійшли висновку, що 7-денна терапія НПЗП для місцевого застосування є ефективною і має сприятливий профіль токсичності у терапії гострих больових станів.

На ринку України локальною формою кетопрофену є Фастум® гель («Berlin-Chemie Menarini»). Протизапальна і анальгезивна активність кетопрофену продемонстрована як у людей, так і в експерименті на тваринах. Основний механізм дії кетопрофену полягає у пригніченні простагландинового синтезу та тромбоцитарної циклооксигенази, що приводить до зниження продукції тромбоксану-2. Цілим рядом досліджень продемонстровано значно більшу здатність кетопрофену пригнічувати простагландиновий синтез порівняно з індометацином, напроксеном, ібупрофеном та ацетилсаліциловою кислотою. Крім того, кетопрофен здатний стабілізувати лізосомальні мембрани, пригнічувати брадикінінову активність; також доведено, що він більшою мірою концентрується у вогнищі запалення, аніж у здорових тканинах (Sekiguchi M. et al., 2008).

Гель вважається однією із найбільш вдалих форм локальної терапії НПЗП. Наявність спиртового компонента, що входить до складу Фастум геля, сприяє більш швидкому всмоктуванню діючої речовини та проходженню максимальної кількості препарату, що наноситься, через шкірний бар'єр. Використання гелю є більш гігієнічним, аніж використання мазей та кремів, крім того, до складу гелів входять допоміжні речовини, що сприяють проведенню діючої речовини через дерму та нижчерозміщені тканини.

Задля досягнення оптимальної ефективності від використання будь-якої локальної форми НПЗП слід керуватися наступними принципами (Чичасова Н.В., 2001):

1. Враховувати характер ураження суглоба та періартикулярних тканин. Так, для лікування артриту, теносиновіту, міозиту, флебіту використовують мазі та гелі, що містять НПЗП або їх комбінацію з локальними формами, що містять гепарин. При больових синдромах, пов'язаних із механічним ураженням нервових корінців та периферичних нервів, застосовують препарати, що місять подразнювальні та відволікаючі речовини. В основі їх дії лежить ослаблення сприйняття болю, стимуляція нервових закінчень в інтактній шкірі з подальшим звільненням ендогенних анальгетичних речовин, а також рефлекторне розширення артеріол і капілярів з поліпшенням мікроциркуляції.

Доза препарату залежить від вираженості запального процесу та величини суглоба. Так, на ділянку великих суглобів (колінний, плечовий) одноразово необхідно наносити смугу гелю довжиною від 5 до 10 см, на середні (гомілковоступневий, ліктьовий, променевозап'ястковий) — від 3 до 5 см, на дрібні суглоби кистей та стоп — 1–2 см. Водночас невисока концентрація діючої речовини, неповне проходження препарату безпосередньо до вогнища запалення визначають необхідність багаторазового нанесення мазі чи гелю на уражену ділянку протягом доби. Встановлено, що найоптимальнішим є 4-разове нанесення локального засобу на добу, а при активному запаленні кількість нанесення необхідно збільшити до 5–6 разів.

Для гелю кетопрофену встановлено, що накопичення діючої речовини в різних тканинах варіює. R. Ballerini та співавтори (1986) вивчали трансдермальний пасаж та розподіл кетопрофену при локальному нанесенні на ділянку колінного суглоба й описали переважне його накопичення у тканинах суглоба. У результаті встановлено, що концентрація кетопрофену в тканинах суглоба є в сотні разів вищою порівняно з концентрацією у плазмі крові: $4,7 \pm 3,87$ мкг/г у внутрішньосуглобовій жировій тканині, $2,35 \pm 2,41$ мкг/г — у суглобовій капсулі, $1,31 \pm 0,89$ мкг/г — в синовіальній рідині та всього $0,0182$ мкг/мл — в плазмі крові. Схожі дані були отримані С. Rolf (1999), у дослідженні якого проводилось порівняння таблетованої форми кетопрофену та локального способу введення препарату у формі пластиря. У дослідження було включено 100 осіб, які підлягали артроскопії. В результаті встановлено, що максимальна концентрація кетопрофену у різних структурах суглоба та плазмі крові після перорального та локального застосування суттєво відрізнялася. Так, у разі аплікації кетопрофену максимальною була концентрація у хрящі та меніску (причому негативний вражаючий вплив на хрящ був виключений у дослідженнях *in vitro*), а при пероральному прийомі — в синовіальній рідині, синовії та плазмі крові. Проте слід врахувати, що при аплікації кетопрофену у формі пластиря, на відміну від гелю, експозиція препарату суттєво більша. З іншого боку, визначено, що 50–150 мг кетопрофену, що наноситься локально, через 5–8 год виявляється у плазмі крові у дуже низькій концентрації (0,08–0,15 мг/л), що виключає розвиток таких системних явищ, як гепатотоксичність та нефропатія; в той же час залишається можливість появи нудоти, гастралгії та діареї, частота яких згідно з результатами метааналізу не більше 0,5% (Moore R.A. et al., 2004).

РОЛЬ ФОНОФОРЕЗУ У ТРАНСДЕРМАЛЬНОМУ ПАСАЖІ ЛОКАЛЬНИХ НПЗП

З метою підвищення ефективності протизапального та анальгезивного ефекту НПЗП для локального застосування цілий ряд досліджень присвячено вивченню можливості використання фонофорезу як способу трансдермального проведення діючої

речовини (Byl N., 1995; Rolf C. et al., 1995; 1999; Panus P. et al., 1999; Beetge E. et al., 2000). Проте слід враховувати і той факт, що частина засобів, які вивчалися у цій категорії досліджень, мають низьку провідність здатність ультразвукової енергії (Byl N., 1995; Nussbaum E., 1996). Так, застосування мазей для фонофорезу є недоцільним, оскільки вони не здатні адекватно проводити акустичні хвилі (Nussbaum E., 1996; Conner-Kerr T. et al., 1998). Водночас препарати на гелевій основі мають більший потенціал до проведення ультразвуку.

Механізми, за допомогою яких ультразвук здатен проводити лікарські засоби досі остаточно не встановлені. В цьому аспекті розглядаються як термічні, так і нетермічні властивості ультразвукових хвиль, які потенційно здатні посилювати проведення локально нанесеного лікарського засобу. Так, тепло ультразвуку збільшує кінетичну енергію як молекул препарату, так і клітинної мембрани, крім того, підвищує інтенсивність локального кровотоку у місці диспергування засобу. Ці фізіологічні зміни покращують можливість проведення препарату через роговий шар епідермісу та підвищують імовірність його проникнення у капілярну сітку дерми (Byl N., 1995). Нетермічні характеристики ультразвуку також сприяють проведенню лікарських засобів за рахунок вібраційного впливу на клітини, змінюючи залишковий потенціал клітинної мембрани, підвищуючи рівень її проникності.

Встановлено, що при трансдермальному способі введення кетопрофену, зокрема препарат Фастум гель, має більший позитивний ефект, що полягає у швидшому зменшенні інтенсивності больового синдрому, відчуття скутості та набряку м'яких тканин (Rolf C. et al., 1995; 1999; Panus P. et al., 2000). У дослідженні В. Сagnie та співавторів (2003) проводили вивчення рівнів кетопрофену у тканинах на місці введення, а також їх порівняння з рівнем у плазмі крові. З цією метою хворим, яким мали проводити артроскопічне операційне втручання у передопераційний період, проводили або фонофорез, або ультразвук у пульсовому чи безперервному режимі з використанням препарату Фастум гель. У результаті проведеного дослідження встановлено, що, незважаючи на високі локальні тканинні концентрації кетопрофену (за даними біопсії) при всіх трьох режимах трансдермального введення, його рівень у плазмі крові був надзвичайно низьким. Значений факт виключає можливість підвищення рівня розвитку системних побічних реакцій при такому способі введення препарату.

Таким чином, препарати для локальної терапії, що містять кетопрофен, є ефективними та швидкодіючими лікарськими засобами, що здатні допомогти у подоланні больового синдрому, поліпшуючи цим самим якість життя пацієнтів.

СПЕКТР ЗАСТОСУВАННЯ ЛОКАЛЬНИХ НПЗП У РЕВМАТОЛОГІЇ

На сьогодні у ревматологічній практиці найбільш обґрунтованою з точки зору даних доказової медицини є використання локальної терапії НПЗП

у хворих на остеоартроз (ОА) (Коваленко В.М., Борткевич О.П., 2010). Так, застосування локальних форм НПЗП наводиться в усіх рекомендаціях Європейської антиревматичної ліги (European League Against Rheumatism) та Міжнародної асоціації з вивчення остеоартрозу (Osteoarthritis Research Society International), де зазначається, що локальні форми НПЗП мають пріоритет перед пероральними НПЗП у хворих на ОА колінних суглобів або дрібних суглобів кистей легкого чи помірного ступеня тяжкості; при ураженні декількох суглобів, а також при обтяженому алергологічному анамнезі застосування пероральних НПЗП. Водночас рекомендації Американської асоціації болі (American Pain Society) та Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology) в минулому з аналогічною метою рекомендували лише локальну терапію метилсаліцилатом і капсаїцином, але не НПЗП для локального використання. Це легко пояснюється тим, що американські рекомендації розроблялися та були опубліковані на декілька років раніше, аніж перша локальна форма НПЗП була схвалена для використання у США. Так, незважаючи на доволі тривалий світовий досвід використання, лише у жовтні 2007 р. 1% гель диклофенаку натрію став першим препаратом, схваленим для використання у ролі локальної терапії хворих на ОА в США (Altman R., Barkin R.L., 2009).

У 2004 р. J. Lin та співавтори провели метааналіз з метою визначення ефективності локальної терапії НПЗП у хворих на ОА при тривалості терапії >2 тиж. Оскільки більшість клінічних досліджень, що вивчають ефективність локальних форм НПЗП, тривали не більше 14 днів, авторами було враховано дані лише 13 рандомізованих клінічних досліджень, в яких брали участь 1983 пацієнти. У результаті проведеного аналізу встановлено, що використання локальних форм НПЗП є достовірно більш ефективним порівняно з плацебо лише протягом перших 2 тиж терапії. При цьому це поширюється не лише на рівень зменшення інтенсивності больового синдрому, а й на вираженість відчуття скутості, функціональну здатність суглобів та рівні клінічної відповіді пацієнтів. На 3-му та 4-му тижні терапії ефективність застосування локальних форм НПЗП не перевищувала ефективність плацебо. Автори проведеного метааналізу дійшли висновку, що задля визначення оптимальних термінів терапії локальними НПЗП у хворих на ОА існує потреба у проведенні подальших рандомізованих клінічних досліджень, продуманого дизайну, тривалістю декілька місяців, із включенням достатньої кількості хворих. Це дозволить удосконалити принципи проведення й визначити оптимальну тривалість терапії зазначеними лікарськими засобами. Наступний висновок, зроблений за результатами цього аналізу чутливості, є той, що ймовірно позитивний ефект, який спостерігається у хворих на ОА від застосування локальних форм НПЗП, є препарат специфічним, а не класспецифічним, оскільки лікарські засоби з різними діючими речовинами мали різний розмір ефекту (Lin J. et al., 2004).

Відсутність чітких рекомендацій щодо локальних НПЗП при інших ревматичних хворобах абсолютно не означає, що зазначену терапію не рекомендується застосовувати при інших хронічних артритів. Є публікації, що описують позитивний досвід використання локальної терапії у хворих на інші, окрім ОА, ревматичні хвороби. Так, Є.Л. Насонов та співавтори (1998) описали позитивний досвід використання локальної терапії кремом, що містить ібупрофен не лише при ОА, а й у хворих із суглобовим синдромом при ревматоїдному артриті та ювенільному хронічному артриті. У роботі Н.М. Шуби та співавторів (2003) наведено позитивний досвід застосування гелю кетопрофену (Фастум гелю) у комбінованій терапії суглобового синдрому у пацієнтів із системною склеродермією та ревматоїдним артритом.

ОСНОВНІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЛОКАЛЬНИХ ФОРМ НПЗП

Основним свідченням на користь доцільності вибору локальної форми НПЗП є очевидність переваг над ризиком виникнення побічних явищ: ефект локальних НПЗП у більшості рандомізованих клінічних досліджень переважає над плацебо, а побічні реакції обмежуються переважно подразненням шкіри (Adamski H. et al., 1998), становлячи не більше 3,6% (Moore R.A. et al., 1998). Хоча про останній факт — можливість розвитку контактного дерматиту/фотодерматиту — також не слід забувати, оскільки іноді зазначені небажані явища можуть набувати генералізованого характеру, бути пролонгованими та нагадувати мультиформну еритему, рожисте запалення, чи бульозні елементи (Durbize E. et al., 2003; Hindsen M. et al., 2004). У деяких країнах, наприклад у Франції, були змінені умови застосування деяких локальних форм НПЗП, зокрема це стосується кетопрофену (Baudot S. et al., 1998; Veyrac G. et al., 2002), внаслідок підвищеної частоти розвитку реакції фоточутливості, що охоплює як фототоксичні, так і фотоалергічні реакції. Зазначені реакції викликаються переважно 3-етилбензофеноном — молекулою, що утворюється із кетопрофену під впливом ультрафіолетового опромінення (Bagheri H. et al., 2000). Проте вважають, що алергічні реакції на кетопрофен, такі як дерматит чи фотодерматит не слід розглядати як непередбачувані та неочікувані. Ці побічні явища є добре відомими і давно описаними, а, отже, при призначенні локальних НПЗП не варто ігнорувати можливість розвитку такої реакції, про що пацієнта необхідно завчасно повідомити. Тому перед початком проведення терапії локальними НПЗП абсолютно доцільним є проведення проби на переносимість того чи іншого лікарського засобу на невеликій ділянці шкіри, а в період активного лікування слід уникати потрапляння прямих сонячних променів на ділянку нанесення препарату. Ці запобіжні заходи дозволяють знизити до мінімуму ймовірність розвитку шкірних реакцій на НПЗП-вмісні зовнішні засоби.

ПОДАЛЬШІ ПЕРСПЕКТИВИ НПЗП ДЛЯ ЛОКАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Розробка локальних форми НПЗП є високотехнологічною галуззю фармакології, що швидко розвивається. Серед перспективних напрямків удосконалення зазначених лікарських форм є більш широке використання мікроемulsій, що значно підвищує біодоступність активних компонентів, розробка нових провідників діючої речовини; гелів зі змінною структурою (так званих органогелів), створення ліпосомальних структур, а також зменшення розміру частинок (створення наноемульсій).

ЛІТЕРАТУРА

- Коваленко В.М., Борткевич О.П.** (2010) Остеоартроз. Практична настанова. 3-тє вид., допов., зі змінами. МОРІОН, Київ, 608 с.
- Муравьёв Ю.В.** (2003) Нестероидные противовоспалительные препараты в локальной терапии остеоартроза. *Consilium medicum*, 5(2).
- Насонов Е.Л., Муравьёв Ю.В., Кузьмина Н.Н.** (1998) Может ли локальная терапия Долгит крема быть альтернативой системному применению нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях? *Тер. архив*. 70(11): 64–6.
- Чичасова Н.В.** (2001) Локальное применение анальгетических средств при заболеваниях суставов и позвоночника. *Consilium medicum*, 3(5).
- Шуба Н.М., Воронова Т.М., Славская Н.В.** (2003) Оценка эффективности лечения суставного синдрома у больных с синдромом Рейно на фоне системной склеродермии и ревматоидного артрита после проведения комбинированной терапии препаратами нимесил и фастум гель. *Укр. мед. часопис*, 1(33) I–II.
- Цветкова Е.С., Алекберова З.С., Балабанова Р.М., Иванова М.М., Насонов Е.Л., Чичасова Н.В.** (1994) *Тер. архив*, 5: 69–72.
- Adamski H., Benkalfate L., Delaval Y. et al.** (1998) Photodermatitis from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Contact Dermatitis*, 38: 171–174.
- Altman R., Barkin R.L.** (2009) Topical therapy for osteoarthritis: clinical and pharmacologic perspectives. *Postgrad Med.*, 121(2): 139–147.
- Bagheri H., Lhiaubet V., Montastruc J.L., Chouini-Lalanne N.** (2000) Photosensitivity to ketoprofen: mechanisms and pharmacoepidemiological data. *Drug Saf.*, 22(5): 339–349.
- Ballerini R., Casini A., Chinol M. et al.** (1986) Study on the absorption of ketoprofen topically administered in man: comparison between tissue and plasma levels. *Int. J. Clin. Pharm. Res.*, 6: 69–72.
- Baudot S., Milpied B., Larousse C.** (1998) Cutaneous side effects of ketoprofen gels: results of a study based on 337 cases. *Therapie*, 53(2): 137–144.
- Beetge E., du Plessis J., Muller D. et al.** (2000) The influence of the physicochemical characteristics and pharmacokinetic properties of selected NSAIDs on their transdermal absorption. *Int. J. Pharm.*, 193: 261–264.
- Byl N.** (1995) The use of ultrasound as an enhancer for transcutaneous drug delivery: phonophoresis. *Phys. Ther.*, 75: 539–553.
- Cagnie B., Vinck E., Rimbaut S., Vanderstraeten G.** (2003) Phonophoresis Versus Topical Application of Ketoprofen: Comparison Between Tissue and Plasma Levels. *Phys Ther.*, 83(8): 707–712.
- Conner-Kerr T., Franklin M., Kerr J. et al.** (1998) Phonophoretic delivery of dexamethasone to human transdermal tissues: a controlled pilot study. *Eur. J. Phys. Med. Rehabil.*, 8: 19–23.
- Dickson D.J.** (1991) A double-blind evaluation of topical piroxicam gel with oral ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Curr. Ther. Res.*, 49: 199–207.
- Durbize E., Vigan M., Puzenat E. et al.** (2003) Spectrum of crossphotosensitization in 18 consecutive patients with contact photoallergy to ketoprofen: associated photoallergies to non-benzophenone-containing molecules. *Contact Dermatitis*, 48: 144–149.

Hindsen M., Isaksson M., Persson L., Zimersson E., Bruze M. (2004) Photoallergic contact dermatitis from ketoprofen induced by drug-contaminated personal objects. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 50: 215–219.

Lin J., Zhang W., Jones A., Doherty M. (2004) Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 329(7461): 324.

Mason L., Moore R.A., Edwards J.E., Derry S., McQuay H.J. (2004) Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. *BMC Fam Pract.*, 17(5): 10.

Moore R.A., Tramer M.R., Carroll D. et al. (1998) Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br. Med. J.*, 316: 333–338.

Nussbaum E. (1996) Therapeutic ultrasound. In: Behrens B, Michlovitz S, eds. *Physical Agents: Theory and Practice for the Physical Therapist Assistant*. Philadelphia, Pa: FA Davis Co: 81–117.

Panus P., Ferslew K., Tober-Meyer B., Kao R. (1999) Ketoprofen tissue permeation in swine following cathodic iontophoresis. *Phys. Ther.*, 79: 40–49.

Rolf C., Movin T., Engstrom B. et al. (1997) An open, randomised study of ketoprofen in patients in surgery for Achilles or patellar tendinopathy. *J. Rheumatol.*, 24: 1595–1598.

Rolf C., Engstrom B., Beauchard C. et al. (1999) Intra-articular absorption and distribution of ketoprofen after topical plaster application and oral intake in 100 patients undergoing knee arthroscopy. *Rheumatology*, 38: 564–567.

Sandelin J., Harilainen A., Crone H., Hamberg P., Forsskahl B., Tamelander G. (1997) Local NSAID gel (eltenac) in the treatment of osteoarthritis of the knee. A double blind study comparing eltenac with oral diclofenac and placebo gel. *Scand. J. Rheumatol.*, 26: 287–292.

Sekiguchi M., Shirasaka M., Konno S., Kikuchi S. (2008) Analgesic effect of percutaneously absorbed non-steroidal anti-inflammatory drugs: an experimental study in a rat acute inflammation model. *BMC Musculoskelet Disord.*, 9: 15.

Veyrac G., Paulin M., Milpied B., Bourin M., Jolliet P. (2002) Results of a French nationwide survey of cutaneous side effects of ketoprofen gel reported between September 1996 and August 2000. *Therapie*, 57(1): 55–64. □

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Прогноз: препарати та групи — лідери 2010 г.

По матеріалам *pharmexec.findpharma.com*; *www.fda.gov*

В 2010 г. фармкомпанії будуть смещать точку приложення своїх основних сил с ринков стран — членов ЕС, США и Японии на рынки развивающихся стран. Таково предположение аналитиков агентства «Thomson Reuters». Его главный редактор, Александра Киббл (Alexandra Kibble), в статье, опубликованной «Pharmaceutical executive», также прогнозирует замедление темпов роста мирового фармрынка, который в 2009 г. впервые достиг отметки 800 млрд дол. США. Из новых факторов, которые будут влиять на ситуацию, названы масштабная реформа здравоохранения в США и развертывание пандемии гриппа А (H1N1). В наследство от прошлых лет остаются экономический кризис, небольшая инновационная активность фармпроизводителей, массовая потеря препаратов патентной защиты и меры по экономии расходов на здравоохранение.

В 2010 г. патентной защиты лишатся Aricept/Арицепт (донепезил, «Pfizer»), Flomax/Омник (тамсулозина гидрохлорид, «Astellas», «Boehringer Ingelheim»), Taxotere/Таксотер (доцетаксел, «Aventis Pharma»), Effexor XR/Эффексор XR (венлафаксин, «Wyeth Pharmaceuticals»), Cozaar/Козаар (лозартан, «Merck Sharp&Dohme») и Arimidex/Аримидекс (анастрозол, «AstraZeneca Pharmaceuticals»). В целом генерическая угроза в 2010 г. впервые станет актуальной для препаратов с общей суммой продаж 15,7 млрд дол.

Недоступными для генерической конкуренции в наступившем году останутся Lipitor/Липримар (аторвастатин, «Pfizer») и Plavix/Плавикс (клопидогрел, «Bristol-Myers Squibb»/«sanofi-aventis»). Лидеры сохраняют свои позиции, и ведущими по объемам продаж классами лекарственных средств по-прежнему будут применяемые при патологии сердечно-сосудистой системы, антинеопластические и противомикробные.

Благодаря появлению на рынке новых препаратов продемонстрируют рост продаж такие классы, как средства, применяемые при патологии центральной нервной системы, и сахарпонижающие.

Гипотензивные препараты и болезнь**Альцгеймера: получены новые результаты**

По материалам *www.bmj.com*; *www.bloomberg.com*; *newsvote.bbc.co.uk*; *www.ncbi.nlm.nih.gov*

Согласно результатам исследования, опубликованном в «British Medical Journal», применение блокаторов ангиотензиновых рецепторов способствует снижению риска развития и прогрессирования болезни Альцгеймера и деменции. В упомянутом испытании приняли участие более 800 тыс. больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в возрасте старше 65 лет (из них около 98% — мужчины). Пациенты 1-й группы принимали блокаторы ангиотензиновых рецепторов, 2-й — лизиноприл, 3-й — другие препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Срок наблюдения составил 4 года (с 2002 по 2006 г.).

Как свидетельствуют результаты этого проспективного когортного исследования, у больных, применявших блокаторы ангиотензиновых рецепторов, вероятность развития деменции была на 24% ниже по сравнению с теми, кто принимал другие препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кроме того, у пациентов с болезнью Альцгеймера, применявших блокаторы ангиотензиновых рецепторов, отмечено значительное снижение риска смерти.

Ученые не пришли к единому мнению относительно того, как объяснить эффективность вышеназванной группы гипотензивных препаратов в борьбе с болезнью Альцгеймера. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов могут предупреждать дегенерацию нервных клеток, вызванную повреждением сосудов, либо повышать скорость восстановления после таких повреждений.

Как сообщает информационное агентство «Bloomberg», ссылаясь на слова исследователей Бостонского медицинского университета (США), если полученные результаты будут подтверждены в будущих клинических испытаниях, это окажет значительное влияние на здравоохранение. Так, сегодня в мире насчитывается около 36 млн пациентов с деменцией, вызванной болезнью Альцгеймера.