

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

16. Recker R. et al. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are Associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2004; 34: 890–9.

17. Adami S. et al. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous Injection once every 3 months. *Bone* 2004; 34: 881–9.

18. Dellmas P.D. et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1838–46.

19. Civitelli R. et al. Continued improvements in bone mineral density in Women with post-

menopausal osteoporosis following 1 and 2 years of intravenous Ibandronate therapy. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 14–5.

20. Harris S.T., Barr C.E., Miller P.D. Ibandronate reduces clinical and non-vertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis (PMO): results of a pooled analysis of clinical trials. National Osteoporosis Foundation 2007; 7th International Symposium Osteoporosis.

21. Recker R., Stakkestad J.A., Chesnut C.H. et al. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2004; 34: 890–9.

22. Adami S., Prince R., Halse J. et al. Two-year safety and tolerability profile of intravenous ibandronate injections: the DIVA study [abstract P258]. *Osteoporos Int* 2006; 17: 69.

23. Cranney A.G., Wells G.S., Adachi R. Non-vertebral fracture reduction with high- versus low-dose ibandronate: a meta-analysis of individual patient data. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 681.

24. Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al. Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis *Rheumatology* 2003; 42: 743–9.

Фармакокинетика калиевой соли диклофенака после перорального приема саше и таблеток*

А. Марцо, Л.Д. Бо, Ф. Верга, Н.Ц. Монти, Г. Аббондати, Р.А. Теттаманти, Ф. Кривелли, М.Р. Ур, Ш. Исмаили

Институт фармакокинетических и аналитических исследований, Лигорнетто, Швейцария

Существует множество фармацевтических форм диклофенака, благодаря чему его можно применять перорально, ректально, внутримышечно или местно.

Цель исследования — сравнительный анализ фармакокинетических показателей и изменений во времени сывороточной концентрации калиевой соли диклофенака после перорального приема в дозе 50 мг в форме саше или таблеток, покрытых сахарной оболочкой.

Результаты исследования. Доказано, что и саше, и таблетки обследованные переносили одинаково хорошо, о чем свидетельствовали субъективные и объективные наблюдения. Выраженные побочные эффекты отсутствовали, а в лабораторных анализах и показателях жизненно важных функций не отмечалось существенных изменений. Калиевая соль диклофенака в форме таблеток с немедленным высвобождением (50 и 100 мг) оказывает очень хорошее обезболивающее действие при лечении мигрени, поскольку концентрация препарата в плазме крови достигала максимальной в среднем через 1 ч после приема (через 0,33–2 ч), а анальгезирующий эффект развивался через 60–90 мин.

Заключение. Сравнивая скорость всасывания, можно заключить, что диклофенак калия в форме саше будет давать гораздо более быстрый обезболивающий эффект. Таким образом, высокая растворимость калиевой соли диклофенака и очень хорошая всасываемость (особенно саше) делают препарат превосходным анальгетиком, оказывающим быстрое обезболивающее действие.

Pharmacokinetics of diclofenac potassium after oral administration of sachets and tablets

A. Marzo, L.D. Bo, F. Verga, H.Z. Monti, G. Abbondati, R.A. Tettamanti, F. Crivelli, M.R. Ur, Sh. Ismaili
Institute of Pharmacokinetic and Analytical Studies, Ligornetto, Switzerland

There is a host of pharmaceutical formulations of diclofenac, which ensures that it can be used orally, rectally, intrarectally, or topically.

Objective — to comparatively analyze the pharmacokinetic parameters and time course of changes in the serum concentration of diclofenac potassium after oral administration in a dose of 50 mg as sachets or sugar-coated tablets.

Results. There is evidence that patients tolerate both its sachets and tablets equally well, as confirmed by subjective and objective observations. There are neither marked side effects nor considerable changes in laboratory tests and in the values of vital functions. Diclofenac potassium as early-action tablets (50 and 100 mg) exerts a very good analgesic effect in treating migraine since the plasma concentration of the drug peaks on an average of an hour of administration (range 0,33–2 hours) and the analgesic effect developed following 60–90 min.

Conclusion. By comparing the rate of absorption, it may be concluded that diclofenac potassium as sachets will produce a much rapider analgesic effect. Thus, the high solubility of diclofenac potassium and its very good absorbability (as sachets in particular) make the drug a superior analgesic that has a rapid analgesic activity.

Диклофенак (2(2,6 дихлоро-анилино)фенилацетиловая кислота, CAS 15307–86–5) — нестероидный противовоспалительный препарат, используемый для купирования боли и лечения воспалительных процессов различной локализации (рис. 1) [1].

Существует множество фармацевтических форм диклофенака, благодаря чему его можно применять перорально, ректально, внутримышечно или местно. Препарат представлен в виде свободной кислоты, натриевой и калиевой соли,

причем калиевая соль диклофенака гораздо лучше растворяется в воде [1, 2].

Цель исследования — сравнительный анализ фармакокинетических показателей и изменений во времени сывороточной концентрации калиевой соли диклофенака, после перорального приема в дозе 50 мг в форме саше или таблеток, покрытых сахарной оболочкой. Дизайн исследования: две формы препарата, перекрестное исследование с двумя периодами при однократном введении препарата.

* Pharmacokinetics of Diclofenac after Oral Administration of its Potassium Salt in Sachet and Tablets Formulations. *Arzneim.—Forsch. Drug Res* 2000; 50(1); 1: 43–7.

Материал и методы

Этические аспекты

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом кантона Тичино (Швейцария). Отбор лиц для I фазы клинических испытаний проводили в соответствии со стандартными критериями включения/исключения. Перед началом испытаний Международный совет по лекарствам (ИКС) распределил исследуемые препараты под зашифрованными номерами. На всех этапах исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и поправками к ней, а также постановлениями правительства Швейцарии о проведении клинических испытаний.

Группы испытуемых

В исследование вошли 24 клинически здоровых мужчины и женщины европейской расы в возрасте 19–53 лет (табл. 1). У испытуемых оценивали основные показатели состояния организма, анализы крови и мочи. После окончания испытаний обследование повторяли. Участники были проинформированы об активности препарата, его возможных побочных эффектах и подписывали форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Лечение

1 саше содержит 50 мг калиевой

трифугировали, полученную плазму хранили при -20°C до проведения анализа.

Анализ

Анализ проводили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), в качестве детекторов использовали ультрафиолетовые лучи (275 нм), а в качестве внутреннего стандарта (ВС) – флуфенамовую кислоту.

Диклофенак и ВС экстрагировали из подкисленной плазмы с помощью смеси n-гексана и 2-пропанола в соотношении 95:5. Органический компонент отделяли, концентрировали до сухости, восстанавливали до 200 мкл с помощью смеси ацетонитрила и воды в соотношении 50:50 и собирали в автоматические пробоотборники. В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила и 0,4% ортофосфорной кислоты в соотношении 50:50 при скорости потока 1 мл/мин на аналитической колонке Hypersil BDS-C8 (150×4,6 мм: ID 5 мкм). Наличие линейности устанавливали по калибровочной кривой в диапазоне 10–3000 нг/мл. Время удержания для диклофенака равнялось 7,2 мин, для ВС – 10,7 мин (рис. 2).

Межсерийная и внутрисерийная воспроизводимость составила ≤7,98%, а точность ≤5,27%. Специфичность

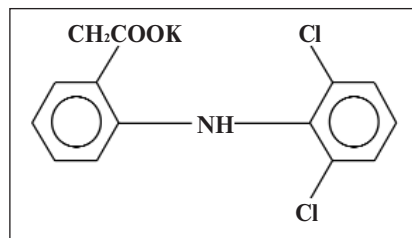


Рис. 1. Химическая структура калиевой соли диклофенака

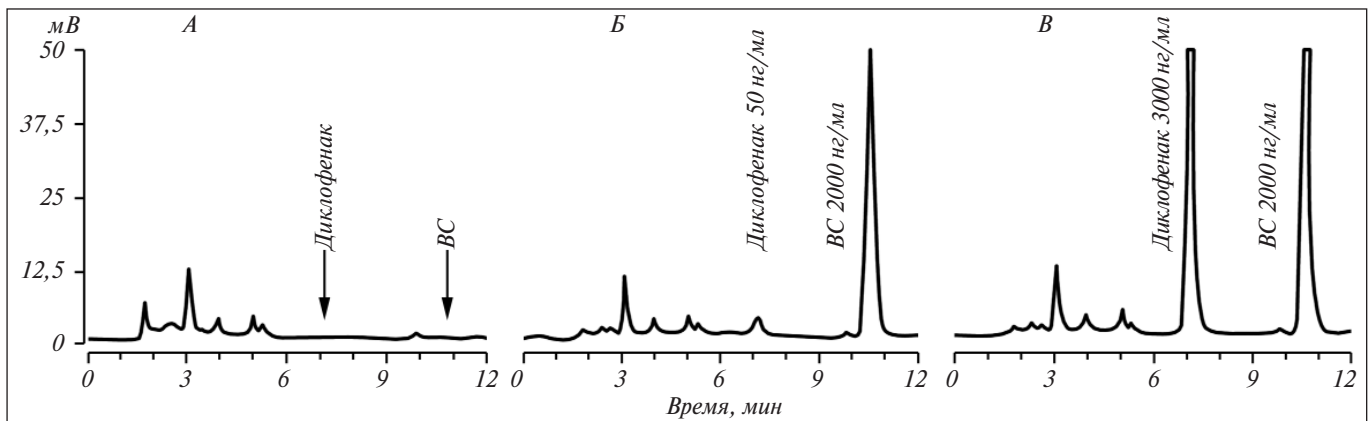


Рис. 2. Типичная хроматографическая картина диклофенака и внутреннего стандарта А – чистый образец плазмы крови; Б и В – чистый образец плазмы крови + диклофенак и ВС

соли диклофенака для однократного приема, партия IT 6502 (Волтфаст®, производитель – «Novartis Farma S.p.A.», Италия). 1 таблетка, покрытая сахарной оболочкой, содержит 50 мг калиевой соли диклофенака для однократного приема, партия 96F25AB (Катафлам®, производитель – «Novartis Farma S.p.A.», Италия).

В соответствии с дизайном исследования (два периода перекрестного исследования, в котором изучали две последовательности введения препаратов) саше и таблетки испытуемые принимали однократно, период вымывания составил 1 нед. Гепаринизированную кровь собирали следующим образом: перед приемом препарата (нулевое время), через 5; 10; 15; 30 и 45 мин и через 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10 и 12 ч после приема препарата. Кровь цен-

оказалась очень высокой, возвращенная экстракция – в среднем 91,8%.

Анализируемые вещества оставались стабильными при хранении как плазмы крови, так и в автоматических пробоотборниках при -4°C в течение 24 ч.

До начала исследования и в процессе его расчеты производили в соответствии с общепризнанными международными критериями [3].

Фармакокинетический и статистический анализ

С помощью некомпартментного анализа по кривой зависимости концентрации препарата в плазме крови от времени оценивали следующие показатели:

AUC_{0-t} – эмпирическая площадь под кривой от нулевого времени до момента времени «t» с поддающейся оценке

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

концентрацией препарата ($C_{\text{посл.}}$), вычисленная по формуле трапещий;

$AUC_{0-\infty}$ – эмпирическая площадь под кривой, экстраполированная на $\infty = (AUC_{0-t} + C_{\text{посл.}}/\beta)$;

β – наклон последних концентраций препарата в плазме, преобразованных по логарифму, относительно времени;

C_{max} – пиковая концентрация (максимальная концентрация препарата в плазме);

t_{max} – время, необходимое для достижения пиковых концентраций;

$t_{1/2}$ – полупериод элиминации = $0,693/\beta$.

Биодоступность оценивали по AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} и t_{max} , эти показатели логарифмически преобразовывали и обрабатывали в рамках перекрестного анализа ANOVA при 90% доверительном интервале (ДИ) с двумя односторонними t -критериями [4–8]. Время, необходимое для достижения пиковых концентраций, вычисляли с использованием непараметрического критерия Вилкоксона, что позволяло выявить статически достоверную разницу.

Результаты

Переносимость

Доказано, что и саше, и таблетки обследованные переносили одинаково хорошо, о чем свидетельствовали субъективные и объективные наблюдения. Выраженные побочные эффекты отсутствовали, а в лабораторных анализах и показателях жизненно важных функций не отмечалось существенных изменений. Единственным побочным эффектом оказалась незначительная головная боль, на которую пожаловался один из испытуемых после приема препарата в таблетированной форме, но, по-видимому, это не было связано непосредственно с приемом препарата.

Концентрации диклофенака в плазме

На рис. 3 изображены кривые средних концентраций диклофенака в плазме крови в зависимости от времени, прошедшего после приема двух разных форм препарата. В обоих случаях концентрация диклофенака в плазме у всех обследованных начинала нарастать достаточно быстро (уже через 5 мин после приема препарата), достигала максимального значения и затем монотонно убывала до неопределяемой в течение 4–12 ч. После приема саше концентрация диклофенака в плазме достигала пиковых значений уже через 10 мин у 7 из 24 обследованных и через 15 мин – у оставшихся 17. Через 5 мин концентрация препарата в плазме составляла в среднем 831,5 нг/мл (или 38% от C_{max}).

Фармакокинетические параметры

В табл. 2 представлены средние фармакокинетические параметры, их CO, CV (%), минимальные и максимальные величины, среднее геометрическое и медианы. Эти данные свидетельствуют о том, что скорость всасывания диклофенака после приема саше гораздо выше, чем после приема таблеток, C_{max} больше (2213 и 1071 нг/мл соответственно), а t_{max} короче (0,228 и 0,885 ч соответственно).

Статистическая обработка результатов

При проведении анализа ANOVA, адаптированного для перекрестных испытаний, статистически достоверной разницы между периодами или последовательностями не выявлено. В табл. 3 суммированы данные, позволяющие сравнить показатели для саше и таблеток при 90% ДИ, а также результаты, полученные при проведении анализа с двумя

Таблица 1. Характеристика обследованных

№	Инициалы	Пол	Возраст, годы	Рост, см	Масса, кг
1	F.S.	Ж.	52	157	63
2	C.S.	Ж.	22	169	56
3	M.M.	Ж.	31	164	51
4	D.P.	Ж.	19	170	46
5	M.S.	Ж.	24	163	53
6	C.G.	Ж.	30	165	67
7	M.B.	Ж.	28	168	52
8	B.P.	Ж.	22	165	60
9	A.S.	Ж.	23	169	74
10	U.G.	Ж.	19	175	65
11	D.C.A.	Ж.	22	172	62
12	B.L.	Ж.	24	168	62
13	L.P.	М.	30	170	54
14	M.G.	М.	53	171	80
15	C.L.	М.	27	172	73
16	B.L.	М.	48	169	80
17	B.A.	М.	31	178	78
18	Z.A.	М.	23	188	84
19	D.C.L.	М.	25	173	70
20	U.R.	М.	26	182	70
21	L.P.R.	М.	25	180	70
22	N.M.	М.	23	177	68
23	F.R.	М.	27	185	82
24	B.P.	М.	22	169	67
Среднее			28,17	171,63	66,13
CO			9,47	7,23	10,62
CV,%			33,63	4,21	16,06
Min			19	157	46
Max			53	188	84

односторонними t -критериями [8]. Значения AUC_0 и AUC_{0-t} уместились в принятый для биоэквивалентности диапазон 0,80–1,25. Однако в случае C_{max} этого не произошло из-за разной скорости всасывания препарата.

При использовании непараметрического критерия Вилкоксона была выявлена статистически достоверная разница ($p < 0,01$) по времени, которое необходимо для достижения пиковых концентраций диклофенака в плазме, что лишний раз свидетельствует о более быстром всасывании препарата после приема саше.

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

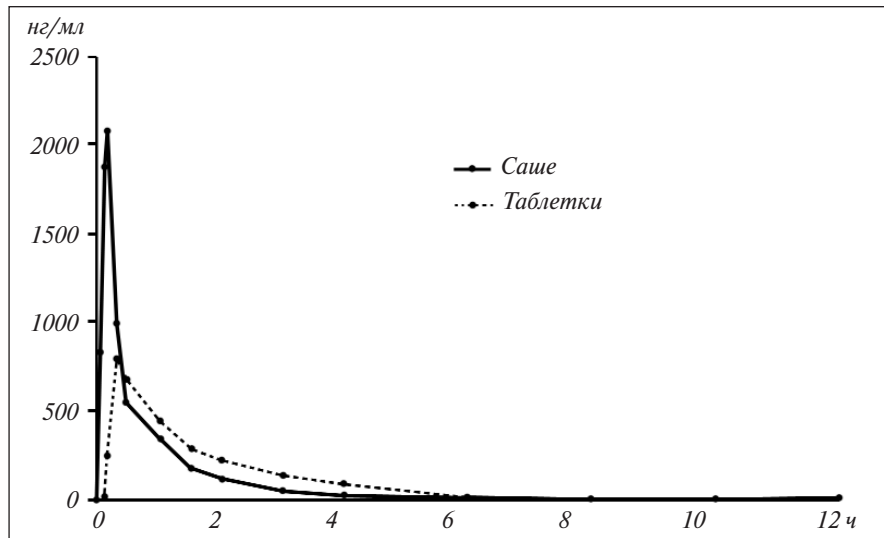


Рис. 3. Кривые концентраций диклофенака в плазме крови в зависимости от времени, прошедшего после приема калиевой соли препарата в форме саше или таблеток. Приведены средние значения для 24 испытуемых

составляла 38% от C_{max} . Это связано с очень высокой растворимостью калиевой соли диклофенака, которая гораздо быстрее всасывается после приема порошка, чем таблетированной формы [11]. С точки зрения степени всасывания саше и таблетки оказались биоэквивалентны при 90% ДИ в диапазоне 1,05–1,20 для $AUC_{0-\infty}$.

Согласно недавно полученным данным [12] калиевая соль диклофенака в форме таблеток с немедленным высвобождением (50 и 100 мг) оказывает очень хорошее обезболивающее действие при лечении мигрени, поскольку концентрация препарата в плазме крови достигала максимальной в среднем через 1 ч после приема (через 0,33–2 ч), а анальгезирующий эффект развивался через 60–90 мин. Сравнивая скорость

Таблица 2. Фармакокинетика двух лекарственных форм калиевой соли диклофенака – саше и таблеток

Показатель	t_{max} , ч		C_{max} , нг/мл		$t_{1/2}$, ч		AUC_{0-t} , нг·ч/мл		$AUC_{0-\infty}$, нг·ч/мл	
	саше	таблетки	саше	таблетки	саше	таблетки	саше	таблетки	саше	таблетки
Среднее	0,228	0,865	2213	1071	1,148	1,034	1333	1193	1362	1214
CO	0,037	0,860	743	451	0,523	0,380	358	350	358	348
CV,%	16	97	34	42	46	37	27	29	26	29
Min	0,167	0,250	444	454	0,560	0,070	669	817	690	831
Max	0,267	4,000	4273	2421	2,752	1,903	2147	2092	2173	2092
Среднее геометрическое	0,225	0,692	2071	987	1,056	0,921	1287	1151	1317	1173
Медиана	0,250	0,625	2151	1039	0,983	1,122	1262	1068	1287	1090

Таблица 3. Среднее геометрическое, точечная оценка (соотношение геометрических средних саше и таблеток) и результаты анализа с двумя односторонними t -критериями при сравнении эффективности саше и таблеток калиевой соли диклофенака

Показатель	Среднее геометрическое саше	Саше /таблетки	90% ДИ	Два односторонних t -критерия				
				сторона 1		сторона 2		
				t	p	t	p	
AUC_{0-t}	1287,2	1150,7	1,12	1,05–1,19	8,929	<0,01	2,958	<0,05
$AUC_{0-\infty}$	1316,6	1173,3	1,12	1,05–1,20	9,084	<0,01	2,898	<0,05
C_{max}	2070,7	987,2	2,10	1,78–2,47	10,136	<0,01	-5,443	>0,05

Обсуждение и заключение

Согласно результатам предыдущих исследований концентрация диклофенака натрия достигала максимума после внутримышечного введения через 15 [9] и 25 мин [10]. По нашим данным, пик концентрации после приема калиевой соли диклофенака в виде саше отмечался раньше (через 10 мин у 7 обследованных и через 15 мин у 17), а уже через 5 мин концентрация диклофенака

всасывания, можно заключить, что диклофенак калия в форме саше будет давать гораздо более быстрый обезболивающий эффект.

Таким образом, высокая растворимость калиевой соли диклофенака и очень хорошая всасываемость (особенно саше) делают препарат превосходным анальгетиком, оказывающим быстрое обезболивающее действие.

1. Martindale – The Extra Pharmacopoeia 31 st Ed., p. 36–37. The Royal Pharmaceutical Society, London, 1996.
2. Todd P.A., Sorkin E.M. Diclofenac sodium: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 35, 244 regulations for continuing clinical trials. *Pharmacol Res* 1998; 37: 321.
3. Shah V.P., Midha K.K., Dighe S. et al. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. *J Pharm Sci* 1992; 81: 309.
4. Marzo A. Pharmacokinetic analysis, bioavailability and operating guidelines. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 1259.
5. Marzo A., Ceppi Monti N. Acceptable and unacceptable procedures in bioavailability and bioequivalence trials. *Pharmacol Res* 1998; 38: 401.
6. Anonymous. CPMP. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP / EWP / QWP / 1401 /98 draft. December 1998.
7. Anonymous. In vivo Bioequivalence Guidelines/General Information. United States Pharmacopoeia 1998; 23: (suppl. 8): 4382.
8. Schuimann D. 1, A comparison of the two onedided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1987; 15: 657.
9. Riess W., Stierlin H., Degen P. et al. Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent voltaren. *Scand J Rheumatol* 1978; (suppl. 22): 17.
10. Derendorf H., Mullersman G., Bart J. et al. Pharmacokinetics diclofenac sodium after intramuscular administration in combination with triamcinolone acetate. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 263.
11. Davies H.M., Anderson K.E. Clinical pharmacokinetic of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls *Clin Pharmacokinetic* 1997; 33: 184.
12. McNeely W., Goa K.L. Diclofenac-potassium in migraine. A review *Drugs* 1999; 57: 991.

Таблетки Вольгарена пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, выпускались в упаковке 30 штук по 100 мг. Теперь доступна новая упаковка препарата – 10 таблеток по 100 мг для длительного применения 1 раз в день во время еды.

Применение нимесулида в ревматологии

А.Е. Ильина, В.Г. Барскова, Ф.М. Кудаева

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Представлены данные об основных механизмах действия нимесулида – нестероидного противовоспалительного препарата, обладающего противовоспалительной, анальгетической и антипиретической активностью при широком спектре болезненных состояний. Показана скорость наступления эффекта после приема различных форм нимесулида при подагрическом артрите, а также рассмотрены аспекты его безопасности и переносимости при ревматических заболеваниях.

Use of nimesulide in rheumatology

A.E. Ilyina, V.G. Barskova, F.M. Kudayeva

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper gives data on the basic mechanisms of action of nimesulide, a nonsteroidal anti-inflammatory drug that has anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic activities in a broad spectrum of morbid states. It shows the rate of effect occurrence after administration of different nimesulide formulations in gouty arthritis and considers the aspects of its safety and tolerability in rheumatic diseases.

Нимесулид – нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), селективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ 2), оказывающий выраженное противовоспалительное, обезболивающее, жаропонижающее действие. Нимесулид широко используется в различных областях медицины: при головной и зубной боли, боли при заболеваниях ЛОР-органов и онкологической патологии, гинекологических и урологических заболеваниях, инфекциях дыхательных путей, в послеоперационном периоде, при флебитах и тромбозах [1]. В ревматологической практике нимесулид наиболее широко применяется в лечении остеоартроза (ОА), а также подагрического и ревматоидного артрита (РА).

В ряде исследований, выполненных при ОА, на основании анализа динамики болезненных симптомов и оценки побочных реакций было показано, что оптимальная доза нимесулида составляет 100 мг 2 раза в сутки [2, 3]. При сравнении эффективности и безопасности различных доз нимесулида (50; 100; 200 мг) и плацебо продемонстрирована практически равная эффективность 100 и 200 мг нимесулида в отношении показателей, отражающих боль и функциональную способность суставов. Частота развития побочных реакций при приеме 100 мг не отличалась от таковой при приеме плацебо [4].

Открытое клиническое исследование, проведенное во Франции у больных ОА, показало, что терапия гранулированным нимесулидом снижала боль на 54% по ВАШ, и в 77% случаев результаты лечения оценивались врачами как отличные и хорошие [5].

В ряде работ продемонстрировано преимущество нимесулида перед другими НПВП в отношении быстроты наступления эффекта и безопасности применения. Так, при сравнении с рофекоксибом нимесулид оказывал больший анальгетический эффект в отношении уменьшения боли и показал преимущество по влиянию на качество жизни [4].

В другом двойном слепом исследовании нимесулид оказался эффективнее диклофенака при гонартрозе и коксартрозе и при этом отличался меньшим, чем диклофенак, числом побочных эффектов [6].

Интересные данные получены при сравнении влияния нимесулида и целекоксиба на боль и концентрацию некоторых цитокинов и медиаторов воспаления (ИЛ 6 и ИЛ 8, субстанции P) в синовиальной жидкости у больных ОА коленных суставов. При хорошей переносимости обоих препаратов нимесулид оказался более эффективным в отношении анальгезии и скорости ее наступления. Более того, уже после