

## PÔVODNÁ PRÁCA

AULIN (NIMESULID) — PREFERENČNÝ BLOKÁTOR  
CYKLOOXYGENÁZY 2 V LIEČBE OSTEOARTRÓZY

D. ŽLNAY, P. MASARYK, J. ROVENSKÝ

AULIN (NIMESULID) — SELECTIVE INHIBITOR  
OF CYCLOOXYGENASE-2 IN THE TREATMENT  
OF OSTEOARTHRITISVýskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany  
Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

## Súhrn

**Pozadie problému:** V poslednom období sa na našom trhu objavila nová skupina relatívne bezpečných nesteroidových antireumatik — selektívne blokátory COX-2. Významnú úlohu medzi nimi má nimesulid, u nás prípravok Aulin, ktorý prináša firma Medicom International s.r.o. Ide o prípravok s analgetickými, antiflogistickými a antipyretickými vlastnosťami, s nízkym ulcerogénnym indexom — 4,6 a pomerným inhibičným číslom — 0,1 (IC 50 COX-2/COX-1). Na rozdiel od iných eliminuje kyslíkové radikály, inhibuje vyplavovanie histamínu a degradáciu proteoglykánov.

**Cieľ a východiská:** Autori v otvorenom pokuse vyhodnotili účinnosť a toleranciu prípravku Aulin 100 mg tbl použitého ako monoterapiu pri generalizovanej osteoartróze (OA).

**Metódy:** 30 ambulantným pacientom s generalizovanou OA II.—III. štádia, s prítomnými algickými prejavmi v oblasti kolien, bedrových kĺbov, chrbtice alebo rúk sa podával Aulin tbl. v dávke 2x100 mg počas 28 dní. Na 7. a 28. deň liečby sa vyhodnocoval vplyv prípravku na pohybovú a pokojovú bolesť celkovo, urobila sa korelácia s lokalizáciou bolesti, sledoval sa vplyv na štartovacie bolesti, na kvalitu života, na úľavu od bolesti a na obmedzenie pohyblivosti. Podobne sa hodnotila tolerancia, vedľajšie účinky liečby a zmeny v laboratórnych ukazovateľoch počas liečby.

**Hlavné výsledky:** Autori zistili, že Aulin dobre ovplyvňuje pohybovú a pokojovú bolesť pri OA bez závislosti od lokalizácie algických prejavov. Účinnosť sa významne prejavuje už na 7. deň a pretrváva počas celého pokusu. Štatisticky významne došlo k poklesu štartovacích bolesti, k zlepšeniu pohyblivosti v dôsledku poklesu bolestivosti periartikulárnych štruktúr. Kompletná úľava od bolesti sa pozorovala pri tretine a kompletná a dobrá úľava spoločne až u 80 % chorých. Výbornú toleranciu uvádzalo viac ako 90 % pacientov, pričom sa nevyskytli žiadne závažné vedľajšie prejavy. Z hľadiska nepriaznivých reakcií sa krátkorvajúce nevyrazné bolesti hlavy objavili u dvoch pacientov a krátkotrvajúce pocity nevoľnosti

## Summary

**Objective:** In the last time a new group of comparatively safe nonsteroidal antirheumatic drugs — selective inhibitors COX-2 — appeared at our market. It is nimesulid, in our country Aulin, that plays an important role among them and that has been imported by the company Medicom International Ltd. This drug is characterized by analgetic, antiphlogistic and antipyretic properties with low ulcerogenic index — 4.6, and with relative inhibitor number 0.1 (IC 50 COX-2/COX-1). Distinct from the others it can eliminate superoxide radicals, inhibit histamine release and proteoglycan degradation.

**Aim and starting points:** In an open trial the authors evaluated efficacy and tolerance of the preparation Aulin 100 mg tbl used as monotherapy in generalized osteoarthritis (OA).

**Methods:** Thirty out-patients with generalized OA of the 2nd or 3rd stage with painful symptoms in the field of knees, hip joints, spine or hands were given Aulin tbl in a daily dose of 2x100 mg during a period of 28 days. On the 7th and 28th day of treatment the following parameters were evaluated: influence of the medication upon movement and rest pain in correlation with its localization, its influence upon starting pains, life quality and movement limitation, as well as its eventual side effects and changes in laboratory values.

**Main results:** The authors could find out that Aulin influenced well movement and rest pains in OA without their dependence on localization. Its efficacy was recorded to appear at about the 7th day of treatment and lasted during the whole trial. Due to decrease of periarticular structure ache, reduction of starting pain and improvement of mobility occurred significantly. Complete pain alleviation was observed in one third and complete and good pain amelioration together up to 80 % of patients. A very good tolerance without any serious side effects was affirmed in more than 90 % of patients. As for unfavourable reactions, only short-lasting slight headache appeared in 2 patients, and some feeling of sickness in another one. Laboratory parameters showed no substantial

u jedného pacienta. Laboratórne sa počas liečby neobjavili závažnejšie zmeny v sledovaných ukazovateľoch. Štatisticky významne klesla urikémia pri kontrole na 7. deň. Možno predpokladať krátkodobý urikozurický efekt, potrebné by bolo však rozsiahlejšie sledovanie.

**Záver:** Prípravok Aulin 100 mg tbl. je relatívne bezpečné nesteroidové antireumatikum s dobrou účinnosťou porovnateľnou s inými NSA a výbornou toleranciou. Rozširuje paletu medikamentózne liečby osteoartrózy o selektívny inhibítor COX-2 s nízkym ulcerogénnym indexom, s možnosťou podávania aj u pacientov s bronchiálnou astmou a precitlivosťou na iné NSA.

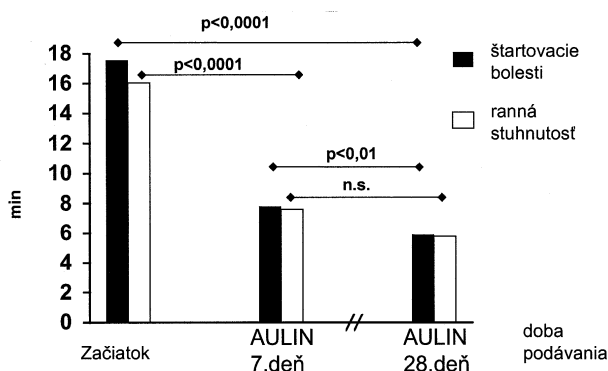
**Kľúčové slová:** osteoartróza, NSA-preferenčný inhibítor COX-2, tolerancia, účinnosť.

## ÚVOD

Liečba generalizovanej osteoartrózy (OA) si vyžaduje celý súbor liečebných opatrení, v rámci ktorých je v popredí medikamentózna liečba nesteroidovými antireumatikami (NSA).

Po tom, ako profesor sir John Vane objavil cyklooxygenázu (COX) a neskôr dva izoenzyémy COX-1 a COX-2 s rozdielnym fyziologickým účinkom, sa začína formovať nová skupina NSA, tzv. preferenčné inhibítory COX-2, medzi ktorými má významnú úlohu nimesulid, u nás prípravok Aulin firmy Medicom International s.r.o. so zastúpením na Slovensku.

Mohli sme použiť tento preparát pri liečbe generalizovanej osteoartrózy ako monoterapiu vo forme 100 mg tabliet. Ide o derivát sulfonanilidu (4-nitro-2-fenoxymetánsulfonanilid) charakteru slabej kyseliny (pH 6,5) s antiflogistickými, analgetickými a antipyretickými vlastnosťami. Dobre sa vstrebáva z gastrointestinálneho traktu (GIT), metabolizuje sa v pečeni, pričom aj hlavný metabolit hydroxynimesulid má farmakologickú aktivitu (3). Protizápalový účinok sa vysvetľuje výraznou preferenčnou inhibíciou COX-2. Nie je podstatne ovplyvnená syntéza COX-1, následkom čoho je zachovaná sekrécia prirodzených prostaglandínov s ich



Obr. 1. Štartovacie bolesti a ranná stuhnutosť počas liečby Aulin (2-krát 100 mg): OA — 30 pacientov.

changes, surprisingly uricaemia decreased significantly being examined on the 7th day of trial. A short-lasting uricosuric effect may be supposed, but an extensive trial is needed to confirm this observation.

**Conclusion:** The medication Aulin 100 mg tbl is comparatively a safe nonsteroidal antirheumatic drug with a good efficacy that is comparable with other NSAIDs and with excellent tolerance. This selective inhibitor COX-2 enriched the palette of medicamentous therapy of osteoarthritis having a low ulcerogenic index and being suitable for application also in patients with bronchial asthma and hypersensitivity to other nonsteroidal antiinflammatory drugs.

**Key words:** osteoarthritis, NSAID-selective inhibitor COX-2, tolerance, efficacy.

protektívnym účinkom na žalúdok, obličky a krvné doštičky (5). Súčasne ako málokto z skupiny preferenčných inhibítorov COX-2 eliminuje voľné kyslíkové radikály (2). Dobré sa viaže na proteíny krvnej plazmy, preto sa dá očakávať interakcia s liekmi podobných vlastností. Napriek tomu sa však v doterajších prácach nepozorovala žiadna klinicky významná interakcia. Je potrebné upozorniť na zvýšenú opatrnosť u pacientov pri podozrení na aktívnu vredovú chorobu žalúdka alebo dvanástnika, pečennú insuficienciu a závažnú poruchu obličiek. Aulin sa neodporúča podávať dojčiacim matkám a v poslednom trimestri tehotnosti (8).

## SÚBOR CHORÝCH A METÓDY

Aulin sme vyhodnotili v otvorenom klinickom pokuse v súbore 30 chorých s generalizovanou osteoartrózou II.—III. štádia podľa Kellgrena s klinickými algickými prejavmi. Do štúdie sme zaradili pacientov oboch pohlaví — 11 mužov a 19 žien vo veku 42—70 rokov (priemerný vek 56,3 roka), s trvaním osteoartrózy priemerne 7 rokov, pričom posledná exacerbácia pri zavedení liečby trvala 1—6 mesiacov (priemerne 3 mesiace). Podľa lokalizácie najvýraznejších klinických prejavov išlo o 11 pacientov s bolesťami v koxe, 15 pacientov v kolenách, 3 pacientov v lumbálnej oblasti chrbtice a 1 pacienta s bolesťami drobných zhybov rúk.

Do štúdie sme nezaradili chorých s alergickou anamnézou na NSA, s prítomným vredovým a zápalovým postihnutím tráviaceho traktu, závažnejšími poruchami pečene, obličiek, kardiovaskulárneho systému a krvotvorby, gravidné a dojčiacie ženy (tab. 1).

Po trojdňovom vynechaní predchádzajúcej nesteroidovej liečby sme Aulin tbl. podávali 28 dní v dávke 2-krát 100 mg. Klinické a laboratórne vyhodnotenie sme robili na začiatku liečby, 7. a 28. deň liečby.

Vyhodnocovali sme vizuálnu analógovú škálu (VAŠ) pohybovej a pokojovej bolesti, zmeny v trvaní štartovacej bolesti a rannej stuhnutosť. Verbálne sa hodnotila úľava od bolesti v štyroch kvalitách (kompletná, dobrá, mierna

Tab. 1. Charakteristika súboru  
AULIN (2x100 mg) : OA - 30 pac.

<b>Pohlavie</b>	muži: 11 ženy: 19
<b>Vek</b>	priemer: 56,3 ± 8,8 roka medián: 56 (42-70)
<b>Trvanie OA</b>	priemer: 6,8 ± 5,2 rokov medián: 5,5 (1-22)
<b>Posledná exacerbácia</b>	priemer: 3,2 ± 1,6 mesiaca medián: 3 (1-3)
<b>Lokalizácia OA</b>	Koxa Kolenó Chrbtica Ruky 11 (36,6 %) 15 (50%) 3 (10%) 1 (3,3%)

Tab. 2. Vizualna analogová škála pohybovej a kľudovej bolesti

AULIN (2x100 mg) : OA - 30 pac.			
	Začiatok liečby	AULIN 7. deň	AULIN 28. deň
<b>VAS pohybová bolesť</b>			
priemer	6,64±1,6	3,68±2,2	2,9±2,0
medián	6 (4-9)	4 (0-8)	3 (0-8)
štatistika	⇒ P<0,0001	⇒ P<0,001	⇒
	⇒	P<0,0001	⇒
<b>VAS kľudová bolesť</b>			
priemer	5,6±1,8	2,25±2,2	1,6±2,1
medián	5 (3-9)	2 (0-7)	1 (0-7)
štatistika	⇒ P<0,0001	⇒ P<0,01	⇒
	⇒	P<0,00001	⇒

a žiadna), a zmena kvality života (dobré, uspokojivo, neuspokojivo a zlé). Vzhľadom na rôznu lokalizáciu klinických prejavov generalizovanej osteoartrózy sa zmeny obmedzenia pohyblivosti hodnotili verbálne ako žiadne, mierne, stredné a výrazné, pričom vyšetrenie robil ten istý lekár so zachovaním časového algoritmu. Za mierne odmedzenie sa považovalo zníženie pohyblivosti o 30 % fyziologického rozsahu v sledovaných lokalitách, stredné od 30 % do 60 % a výrazné nad 60 % fyziologického rozsahu pohybu.

Znášanlivosť a tolerancia liečby Aulinom sa hodnotila verbálne v štyroch kvalitách (výborná, uspokojivá, neuspokojivá a zlá). Sledovala sa aj intenzita vedľajších účinkov v troch kvalitách (mierna, stredná a silná), trvanie a ich vzťah k liečbe (možný, pravdepodobný a určitý).

Laboratorne vyšetrenia (sedimentácia, krvný obraz s diferenciálnym krvným obrazom, kreatinín, urea, urikémia a hepatálne testy) sa robili na začiatku liečby, 7. deň a po skončení štúdie. Výsledky sme štatisticky vyhodnotili párovým Mannovým—Whitneyovým testom a použitím kontingenčnej tabuľky hodnotenej chí-kvadrátovým testom pomocou programu Statgraphics.

Tab. 3. Vizualna analogová škála bolesti a lokalizácia OA  
AULIN (2x100 mg) : OA - 30 pac.

lokalizácia VAŠ	začiatok	7. deň		28. deň			
		N	poh. kľud.	poh. kľud.	poh. kľud.		
Koxa	11 (36,6%)	6 (4-9)	5 (3-8)	3 (0-8)	1,5 (0-7)	3 (0-8)	1 (0-7)
Kolenó	15 (50,0%)	7 (4-9)	5 (3-9)	4 (0-8)	2 (0-7)	3 (0-6)	1 (0-6)
Chrbtica	3 (10,0%)	8 (6-8,5)	7 (7-8)	4 (2-8)	1 (0-7)	3 (2-6)	0 (0-6)
Ruky	1 (3,3%)	5	6	2	1	1	0

Tab. 4. Verbálne hodnotenie úľavy od bolesti  
AULIN (2x100 mg) : OA - 30 pac.

Úľava bolesti	Aulin - 7. deň		Aulin - 28. deň	
	N	%	N	%
Kompletná	8	26	10	33
Dobrá	16	54	19	64
Mierna	6	20	1	3
Žiadna	0	0	0	0

Tab. 5. Kvalita života hodnotená pacientom  
AULIN (2x100 mg) : OA - 30 pac.

	Začiatok		Aulin - 7. deň		Aulin - 28. deň	
Dobré	0	0%	11	37%	14	47%
Uspokojivo	0	0%	16	53%	15	50%
Neuspokojivo	18	60%	3	10%	1	3%
Zlé	12	40%	0	0%	0	0%
štatistika	⇒	P<0,0001	⇒	P<0,0001	⇒	⇒

Tab. 6. Obmedzenie pohyblivosti, verbálne hodnotenie lekárom  
AULIN (2x100 mg) : OA - 30 pac.

	Začiatok		Aulin - 7. deň		Aulin - 28. deň	
Žiadne	0	0%	0	0%	0	0%
Mierne	4	13%	14	47%	15	50%
Stredné	14	47%	11	37%	11	37%
Výrazné	12	40%	5	16%	4	13%
štatistika	⇒	P<0,001	⇒	P<0,0001	⇒	⇒

Tab. 7. Verbálne hodnotenie tolerancie liečby pacientom AULIN (2x100 mg) : OA - 30 pac.

Kvalita	Aulin - 7. deň		Aulin - 28. deň	
Výborná	28	93%	29	97%
Uspokojivá	2	7%	1	3%
Neuspokojivá	0	0%	0	0%
Zlá	0	0%	0	0%

Tab. 8. Laboratórne sledovanie liečby AULIN (2x100 mg) : OA - 30 pac.

Laboratórne ukazovatele	zač. liečby	Aulin - 7. deň	Aulin - 28. deň
<b>FW</b> mm/hod median	15,0 (1 - 50)	13,5 (2 - 63)	10 (2 - 40)
<b>Hb</b> N: 12,0-16,0	14,0 (11,6-18,9)	13,7 (11,9-19,0)	13,6 (12,1-18,3)
<b>Ery</b> N: 4,2-6,3 x 10 <sup>12</sup> / l	4,63 (4,00-6,25)	4,57 (3,96-6,34)	4,59 (3,87-6,25)
<b>Leu</b> N: 4,2-10,0 x 10 <sup>9</sup> / l	6,8 (4,6 - 11,9)	6,4 (4,1-11,8)	6,3 (3,5 - 15,2)
<b>Tromb</b> N: 140-440 x 10 <sup>12</sup> / l	236 (168-433)	235 (172-396)	232 (144-471)
<b>Neu</b> N: 45-70%	59 (46-74)	56 (48-74)	56 (42-80)
<b>Ly</b> N: 25-40%	38 (20-52)	40 (20-50)	42 (20-54)
<b>Mo</b> N: 2-13%	0	0	0
<b>Eo</b> N: 1-6%	2 (0 - 8)	3 (0 - 12)	2 (0 - 10)
<b>Ba</b> N: 0-1%	0	0	0

Tab. 9. Laboratórne sledovanie liečby AULIN (2x100 mg) : OA - 30 pac.

Laboratórne ukazovatele	zač. liečby	Aulin - 7. deň	Aulin - 28. deň
<b>Kreatinín</b> N: do 110 umol/l	82,1 (54-111)	81,5 (58-116) <sup>1</sup>	77,0 (56-109)
<b>Urea</b> N: do 8,4 mmol/l	5,1 (3,3-7,9)	6,5 (3,9-10,1) <sup>5</sup>	6,3 (3,7-10,8) <sup>5</sup>
<b>Urikémia</b> N : do 420mmol/l	285,9 (166,0-546,9) <sup>6</sup>	208,7 (109,2-430,0) <sup>1</sup>	268,1 (117,7-703,2) <sup>5</sup>
<b>AST</b> N: do 0,87 ukat/l	0,37 (0,23-0,74)	0,38 (0,16-0,67)	0,36 (0,24-0,56)
<b>ALT</b> N: do 0,78 ukat/l	0,35 (0,19-1,00)	0,39 (0,13-0,78)	0,37 (0,10-0,76)
<b>GMT</b> N: do 1,77 ukat/l	0,36 (0,16-2,18) <sup>1</sup>	0,36 (0,12-1,67)	0,40 (0,15-1,25)

N - počet pacientov so zvýšenými hodnotami

## VÝSLEDKY

Kompletný 28-dňový liečebný pokus preparátom Aulin tbl. ukončilo všetkých 30 pacientov, ktorí boli vyhodnotení vo všetkých parametroch. Kĺbová bolesť, pohybová, ale najmä pokojová, sú základné klinické prejavy poškodenia kĺbovej chrupky pri osteoartróze s prítomnosťou iritačného zápalu rôzneho stupňa. Celkovo pri hodnotení vizuálnej analógovej škály bolesti už 7. deň štatisticky významne klesla pohybová bolesť ( $p < 0,0001$ ), ako aj pokojová bolesť. Toto významné zmiernenie bolestivosti pretrvávalo počas celého pokusu, dokonca pri dlhšom trvaní liečby sa bolesť ešte viac zmiernila (tab. 2).

Pri korelácii VAŠ pohybovej a pokojovej bolesti počas pokusu a lokalizáciou maximálnych klinických prejavov sa pozorovalo rovnaké štatisticky významné zmiernenie bolestivosti 7. a 28. deň bez závislosti od lokalizácie klinických prejavov generalizovanej OA (tab. 3).

S generalizovanou osteoartrózou sú neodmysliteľne späté štartovacie bolesti a krátkotrvajúca ranná stuhnutosť. Mnohí pacienti ťažko odlišujú tieto klinické príznaky. Účinkom Aulinu sa už po 7 dňoch liečby štatisticky významne ( $p < 0,0001$ ) zmiernili štartovacie bolesti a ranná stuhnutosť, nezriedka úplne vymizli. Významné zmiernenie týchto príznakov pretrvávalo počas celého pokusu, od 7. dňa do konca pokusu však ďalší pokles nebol významný (obr. 1).

S analgetickým efektom úzko súvisí verbálne hodnotenie úľavy od bolesti pacientom. Kompletná a dobrá úľava hodnotená spoločne sa po 7 dňoch liečby zistila až u 80 % pacientov a po 28 dňoch až u tretiny pacientov sa pozorovala kompletná úľava, pričom žiadna úľava nebola ani u jedného chorého (tab. 4).

S týmto intenzívnejším analgetickým účinkom Aulinu možno dať do súvislosti štatisticky významné zlepšenie kvality života. Kým sa na začiatku liečby mali všetci pacienti neuspokojivo a zle, už po 7 dňoch sa malo 90 % chorých uspokojivo a dobre, čo pretrvávalo počas celej liečby bez významného poklesu. Možno povedať, že nástup analgetického účinku Aulinu je pomerne rýchly a jeho účinnosť nekolíše (tab. 5).

Vzhľadom na rôznu lokalizáciu aktuálnych algických prejavov sa vplyv Aulinu na pohyblivosť a funkčné obmedzenie hodnotil verbálne v štyroch kvalitách, pričom hodnotenie robil vždy ten istý lekár. Bez obmedzenia nebol žiaden pacient, na začiatku malo mierne a stredné obmedzenie spolu 60 % chorých a výrazné obmedzenie 40 % chorých. Po 7 dňoch liečby sa zistil štatisticky významný posun v jednotlivých kvalitách obmedzenia pohyblivosti v zmysle zlepšenia, pričom výrazné obmedzenie zostalo u 16 % chorých a po 28 dňoch liečby sa zlepšenie pohyblivosti ešte mierne zvýraznilo (tab. 6).

Hodnotenie tolerancie liečby každého nového lieku je dôležitým ukazovateľom jeho používania v klinickej praxi. Pri verbálnom kvantitatívnom hodnotení tolerancie prípravku Aulin 100 mg tbl. v štyroch kvalitách, po 7 dňoch liečby bola výborná tolerancia u 93 % chorých a po 28 dňoch liečby až v 97 % liečených (tab. 7).

Počas celého liekového pokusu sa nevyskytli žiadne závažnejšie nežiaduce účinky, pre ktoré by bolo potrebné liečbu prerušiť. U troch chorých (10 %) sa objavili neurčité vedľajšie prejavy. U dvoch z nich 2 dni po zavedení liečby hodinu trvajúce mierne a stredné bolesti hlavy po užití lieku, bez nevyhnutnosti medikamentózneho ovplyvnenia opakujúce sa tri dni. Vzťah k liečbe sa hodnotil ako možný. U jedného chorého (3,3 %) sa 6. deň liečby objavil 20 min po užití Aulinu mierny tlak v epigastriu trvajúci pol hodinu,

opakujúci sa denne a ustupujúci po antacidách, bez nevyhnutnosti prerušiť liečbu. Vzťah k liečbe bol pravdepodobný. Gastrofibroskopický nález tohto pacienta bol okrem mierne prekrvanej sliznice v norme.

V laboratórnych parametroch sa nenašli zmeny v jednotlivých hodnotách krvného obrazu a diferenciálneho KO počas celého sledovania (tab. 8).

U jedného pacienta bola hranične zvýšená hodnota kreatinínu po 7 dňoch liečby s úpravou na 28. deň sledovania. U 5 chorých sa objavili mierne zvýšené hodnoty urey 7. a 28. deň liečby, ktorý sme dávali do súvislosti s možnou dehydratáciou pri klimaticky abnormálnych horúčavách počas liekového pokusu. Do sledovania sme zaradili aj šesť pacientov s klinicky nemanifestnou hyperurikémiou, u ktorých po 7 dňoch liečby klesla urikémia, no pri dlhšom podávaní (28. deň) opäť stúpla. V hodnotách hepatálnych testov sa počas celého sledovania nezaznamenali patologické výsledky ani 7., ani 28. deň (tab. 9).

## DISKUSIA

Generalizovaná osteoartróza je chronické kĺbové degeneratívne ochorenie charakterizované obdobiami akútnych algických exacerbácií často sprevádzané iritačnými zápalovými prejavmi. Pri dlhodobej liečbe stačí spravidla monoterapia nesteroidovými antireumatikami. Preto sa dá dobre sledovať účinnosť a tolerancia jednotlivých antireumatík bez vplyvu interakcie iných protizápalových a analgetických prostriedkov používaných pri liečbe zápalových reumatických ochorení.

V poslednom období sa rozšírila paleta nesteroidových antireumatík o rôzne liekové formy takmer vo všetkých doteraz uznávaných skupinách s cieľom znížiť výskyt nežiaducich, najmä gastrointestinálnych komplikácií.

Nimesulid, prípravok Aulin, je jedným z predstaviteľov novokoncipujúcej sa skupiny NSA s vysokou preferenčnou inhibíciou izoenzýmu COX-2 s významne nižšími vedľajšími účinkami. Pomerná aktivita sa vyjadruje pomerom polovičnej inhibičnej koncentrácie COX-2/COX-1, pričom čím nižšie je pomerné číslo, tým vyššia je selektivita inhibície COX-2. Podľa viacerých autorov sa pri nimesulide uvádza pomerná aktivita 0,1 (9, 13).

Protizápalovú a analgetickú účinnosť Aulinu pri osteoartróze sme potvrdili i v našom sledovaní. Významné zmiernenie pohybovej a pokojovej bolestivosti sa dáva do súvislosti s poklesom iritačných zápalových zmien. Prejavilo sa to aj zlepšením kvality života, zmiernením nepríjemných štartovacích bolestí a krátkotrvajúcej rannej stuhnutosti. Analgetický efekt sa dá v súlade s prácami Dreisera a spol. (1) porovnať s inými NSA, ktoré pacienti užívali pred zavedením Aulinu. Za dôležité považujeme, že analgetický a protizápalový efekt sa štatisticky významne prejavil už 7. deň

terapie a takmer nezmenene pretrvával počas celého obdobia liekového pokusu.

Objektívizovanie účinnosti akejkoľvek liečby u pacientov s osteoartrózou je vždy problematické. Najmä pri verbálnom hodnotení zmien pohyblivosti viacerých kĺbových lokalít je potrebné, aby merania opakoval jeden vyšetrujúci lekár so zachovaním časového algoritmu. Zlepšenie pohyblivosti, ktorú sme pozorovali v našom sledovaní, dávame do vzťahu s analgetickým a protizápalovým účinkom Aulinu, následkom uvoľnenia periartikulárneho svalového a šlachového spazmu.

Hodnotenie tolerancie ako výbornej u viac ako 90 % pacientov liečených Aulinom poukazuje na malý výskyt klinicky manifestných vedľajších prejavov sledovaného prípravku. Podľa Pochobradského a spol. (7) sa v rozsiahlej štúdií vedľajších prejavov nimesulidu objavili priemerne v 8,2 %. Podobné výsledky našli Mele a spol. v rozsiahlej postmarketingovej štúdií nimesulidu u vyše 8000 chorých starších ako 60 rokov (4). Nemalú úlohu na výbornej tolerancii Aulinu má veľmi nízka hodnota ulcerogénneho indexu — 4,6 u potkanov, ktorú publikoval Rainsford, v porovnaní s inými NSA (10). Častý výskyt gastropatii po NSA v endoskopickom obraze je hrozbou, najmä pri dlhodobej liečbe NSA, pre každého lekára (11, 12). V našej štúdií len traja pacienti (10 %) uvádzali možné vedľajšie prejavy pravdepodobne súvisiace s liečbou, pričom bolesti hlavy sa v doteraz publikovaných prácach uvádzajú len v rámci veľmi vzácných CNS príznakov alebo špeciálnych pocitov v 0,5 % prípadov (7). Táto skutočnosť je dôležitým ukazovateľom jeho používania v klinickej praxi.

V sledovaných laboratórnych ukazovateľoch nevýznamné zvýšenie hodnôt urey u 5 chorých sme dávali do súvislosti s možnou dehydratáciou spôsobenou horúcimi klimatickými podmienkami počas pokusu. Warrington a spol. (14) nenašli renálnu toxicitu nimesulidu pri dávke 400—600 mg/deň u zdravých dobrovoľníkov, ale u dvoch pacientov zaznamenali mierne zvýšenie hodnôt močových glykoproteínov, preto odporúčajú zvýšenú opatrnosť ako pri všetkých NSA, u chorých s poruchami obličkových funkcií. Na druhej strane hepatálna toxicita je nižšia ako pri všeobecne používaných antireumatikách (14), čo potvrdili i naše výsledky.

Štatisticky významný pokles urikémie po 7 dňoch liečby Aulinom s následným vzostupom po 28 dňoch liečby sa zatiaľ v literatúre neopisoval. Možno predpokladať, že Aulin v úvode liečby môže mať urikozurický efekt, k tomuto konštatovaniu je však potrebné rozsiahlejšie sledovanie.

Nimesulid má však oproti iným NSA tejto skupiny i významný účinok proti voľným kyslíkovým radikálom, ďalším oxidujúcim zlúčeninám a proti histamínu inhibíciou jeho uvoľňovania z bazofilných granulocytov (2). Môže sa teda použiť i pri pacientoch s astmou, precitlivosťou na acetylosalicyllovú kyselinu a iné NSA. Pelletier a spol. študovali vplyv nimesulidu na artrotickú chrupku (6). Zistili,

že nimesulid inhibuje syntézu metaloproteináz a degradáciu proteoglykanov, následkom čoho i pri dlhšej terapii osteoartrózy nedochádza k sekundárnej deštrukcii chrupkovej matrix spôsobenej liečbou bežnými NSA. Z uvedených výsledkov a údajov z literatúry má Aulin (nimesulid) široké použitie v liečbe degeneratívnych a iných muskuloskeletových ochorení.

## ZÁVER

V otvorenej klinickej štúdií s prípravkom Aulin 100 mg tbl. pri generalizovanej osteoartróze v dávke 200 mg denne sme zistili:

— dobré ovplyvnenie pohybovej a pokojovej bolesti (VAŠ) ( $p < 0,0001$ ) už po 7 dňoch liečby s pretrváváním počas celého pokusu,

— dobré ovplyvnenie pohybovej a pokojovej bolesti bez závislosti od lokalizácie algických prejavov pri generalizovanej osteoartróze,

— kompletnú a dobrú úľavu od bolesti u viac ako 80 % pacientov,

— štatisticky významné ( $p < 0,0001$ ) funkčné zlepšenie už po 7 dňoch liečby následkom poklesu algických prejavov periartikulárnych štruktúr,

— zmiernenie štartovacích bolestí a rannej stuhnutosť ( $p < 0,0001$ ),

— výbornú toleranciu u viac ako 90 % chorých,

— nepriaznivú reakciu u troch chorých (10 %), z toho len u jedného v podobe gastrointestinálnych ťažkostí miernej intenzity (3,3 %) ako pravdepodobnú.

Aulin 100 mg tbl. bol už registrovaný v SR a je dostupný na trhu. Rozšíri paletu preferenčných inhibítorov COX-2 ako relatívne bezpečných nesteroidových antireumatik s dobrou gastrointestinálnou toleranciou na krátkodobú, alebo strednedlhú liečbu osteoartrózy. Nimesulid (Aulin) pre inhibičný vplyv na degradáciu proteoglykanov nespôsobuje progresiu deštrukčných zmien v chrupkovej matrix. Navyše pre dokázaný účinok proti voľným kyslíkovým radikálom a histamínu je jeho použitie možné aj u pacientov s bronchiálnou astmou a u pacientov

precitlivých na kyselinu acetylosalicylovú alebo iné nesteroidové antireumatiká.

## LITERATÚRA

1. Dreiser, R.L., Reibefeld, D.: Nimesulide in the treatment of osteoarthritis. *Drugs*, 46, 1993, Suppl. 1, s. 191—195.

2. Facino Maffei, R. et al.: Antioxidant activity of nimesulide and its main metabolites. *Drugs*, 46, 1993, Suppl. 1, s. 15—21.

3. Magni, E.: Nimesulide — An overview. *Drug Invest*, 3, 1991, Suppl. 2, s. 1—3.

4. Mele, G., Memeo, A., Mellesi, L., Gatti, F.: Postmarketingsurveillance on nimesulide in the treatment of 8 354 patients over 60 years old affected with acute and chronic musculo-skeletal diseases. *Arch Med Interna*, 44, 1992, s. 213—221.

5. Mičková, D., Rovenský, J., Kriška, M.: Nový smer v nesteroidových antireumatikách — selektívna inhibícia COX 2. *Med Monitor*, 2, 1997, s. 25—26.

6. Pelletier, J.P., Martel-Pelletier, J.: Effects of nimesulide and naproxen on the degradation and metalloproteinase synthesis of human osteoarthritic cartilage. *Drugs*, 46, 1993, Suppl. 1, s. 34—39.

7. Pochobradsky, M.D., Mele, G., Beretta, A., Montagnani, G.: Post-marketing survey of nimesulide in the short-term treatment of osteoarthritis. *Drugs exp clin Res*, 17, 1991, č. 3, s. 197—204.

8. Rabasseda, X.: Nimesulide: ten years of clinical experience. *Drugs Today*, 33, 1997, Suppl. I, s. 1—10.

9. Rabasseda, X.: Nimesulide: a selective cyklooxygenase 2 inhibitor anti-inflammatory drug. *Drugs Today*, 32, 1996, Suppl. D, s. 1—23.

10. Rainsford, K.D.: The comparative gastric ulcerogenic activities of NSA. *Agents Action*, 7, 1977, s. 573—586.

11. Rybár, I.: Hodnotenie endoskopického nálezu pri gastropatii po nesteroidových antireumatikách. *Čs Revmatol*, 3, 1995, Suppl., s. 14—16.

12. Rybár, I.: Gastropatia vyvolaná NSA. *Martin, Osveta* 1977, 177 s.

13. Vane, J. et al.: Improved non-steroid anti-inflammatory drugs COX-2 enzyme Inhibitors. *Proceedings of a conference held on October 10—11, 1995 at Regents College London, William Harvey Press.*

14. Warrington, S.J., Ravic, M., Darwanay, A.: Renal and general tolerability of repeated doses of nimesulide in normal subjects. *Drugs*, 46, 1993, Suppl. I, s. 263—269.

Do redakcie došlo 8.10.1997.

Adresa autora: MUDr. D. Žlnay, CSc., Výskumný ústav reumatických chorôb, Nábřežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, Slovensko.