

Нимесулид: достоинства превышают недостатки

А.Е.Каратеев
НИИ ревматологии РАМН, Москва

Рассматривается место нестероидных противовоспалительных средств, в частности нимесулида, при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Обсуждаются вопросы безопасности нимесулида в сравнении с другими НПВС. Большой опыт применения этого препарата в клинической практике показывает, что риск развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида суммарно ниже, чем при применении неселективных НПВС.

Ключевые слова: ревматические заболевания, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), нимесулид, побочные явления.

Nimesulide: advantages overcomes shortcomings

А.Е.Каратеев
Research Institute of Rheumatology, Moscow

Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, particularly nimesulide in treatment of diseases of locomotive system is considered. Safety of nimesulide in comparison with others nonsteroidal anti-inflammatory drugs is discussed.

Key words: rheumatological diseases, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide, adverse reactions.

Заболевания опорно-двигательной системы (ревматические заболевания – РЗ) – одна из главных проблем современной цивилизации. С ними связаны су-

щественное сокращение продолжительности жизни, инвалидизация огромного числа людей и весьма существенные материальные затраты на лечение и реабилитацию, которые тяжким бременем ложатся на государство и общество. Поэтому повышение эффективности лечения РЗ является не только медицинской, но серьезной социальной задачей [1].

Среди терапевтических подходов, используемых при ведении ревматических пациентов, важное место занимает эффективное обезболивание. Ведь методы патогенетической («базисной») терапии, активное применение которых является основой современной концепции лечения РЗ, не всегда позволяют достичь полного, а главное, быстрого, купирования симптомов болезни. Поэтому приходится прибегать к лекарствам, которые обладают симптоматическим действием, и прежде всего, анальгетикам [2].

Не вызывает сомнений, что наиболее удачным средством для симптоматической терапии при РЗ следует считать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При этом основным достоинством, выделяющим НПВП среди других анальгетиков (таких как парацетамол и опиоиды), является сочетание обезболивающего и противовоспалительного эффектов.

Формирование хронической боли при РЗ – сложный процесс, который проходит под воздействием целого спектра взаимосвязанных патологических механизмов (рис. 1). На первом месте здесь, конечно, стоит системное или локальное воспаление синовиальной оболочки суставов и околосуставных структур, сопровождающееся гиперпродукцией интерлейкинов (ИЛ) 1, 6; фактора некроза опухоли (ФНО)-α; активной экспрессией фермента циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и быстрым увеличением локальной концентрации простагландинов (ПГ). Накапливающиеся в области тканевого воспаления лимфогистиоцитарные клетки выделяют агрессивные ферменты (металлопротеиназы) и перекисные продукты, которые повреждают клетки синови, хряща и субхондральной кости. Образующиеся при этом аллогены стимулируют периферические болевые рецепторы, а цитокины и ПГ резко повышают их чувствительность к болевому возбуждению, что

Сведения об авторе:

Каратеев Андрей Евгеньевич – д.м.н., НИИ ревматологии

Рис. 1. Феномен хронической боли при РЗ



на пике воспалительной активности, которая приходится на вторую половину ночи и ранние утренние часы, приводит к появлению типичной «воспалительной» боли [1–3].

Однако воспаление определяет появление боли не только при тех РЗ, которые относят к числу «воспалительных» (РА, серонегативные спондилоартриты, микрокристаллические артриты), но и при ОА, заболеванием, которое традиционно считается «дегенеративным». Так, работа британских ученых показала, что в синовиальной оболочке коленного сустава (исследованию подвергался материал, полученный при тотальном эндопротезировании) имеются не только признаки выраженного воспаления, но и неоангиогенеза (прорастания в воспаленную ткань новообразованных кровеносных сосудов) – феномена, хорошо известного для РА [4, 5].

Другой причиной хронизации боли при РЗ является формирование выраженных биомеханических расстройств, что приводит к нефизиологическому напряжению и травме участвующих в передаче мышечного усилия мягко-тканых структур. Нарушение естественной динамики движения в пораженных отделах опорно-двигательной системы наблюдается, например, в поздней стадии РА, когда за счет разрушения субхондральной кости и связок возникают подвывихи и стойкие контрактуры; при анкилозе позвоночника у больных АС; весьма характерны для ОА из-за выраженной дегенерации суставного хряща и развития остеофитов. Обычное движение при этом становится для поврежденного сустава избыточно нагрузочным, физиологическое усилие сопровождается существенным повышением внутрисуставного давления, сопровождающимся нарушением трофики и компрессией субхондральной кости (вплоть до микропереломов костных trabeculae). Попытка организма компенсировать недостаточность связочного аппарата приводит к стойкому «защитному» напряжению мышц, болезненный гипертонус которых становится дополнением в сумме общих страданий пациента [3, 4].

Одной из важных причин появления боли механического характера является поражение околосуставных мягких тканей. В патологический процесс вовлекаются структуры, ответственные за передачу биомеханических усилий, возникающих при движении – связки (особенно страдают места их прикрепления к кости – энтезисы), околосуставные сумки, синовиальные влагалища. Конечно, выраженное воспаление околосуставных структур, которое наблюдается, например, в качестве специфического проявления серонегативных спондилоартритов, имеет собственную, четко выраженную клиническую картину (ахиллодинит, трохантерит и др.). Однако во многих

Найз®



Нестероидный противовоспалительный препарат нового поколения
(селективный ингибитор ЦОГ-2)

44.645.698

упаковок препарата

Доверие, основанное на опыте



★ Данные продаж бренда Найз за период
1 квартал 2002 – 1 квартал 2009.
Количество указано в упаковках.

Источник: ЦМИ «Фармэксперт» –
Мониторинг розничных продаж ЛС в России

Представительство фирмы
«Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»
115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1
Тел.: (495) 795 3939, 783 2901.
Факс: (495) 795 3908.
www.drreddys.ru.
E-mail: inforus@drreddys.com

случаях энтезопатия может протекать стерто, проявляясь болями, усиливающимися при напряжении соответствующих мышц и связок. Такая патология нередко сопровождается, в частности, гонартроз, когда в патологический процесс вовлечены медиальная и латеральная коллатеральные связки, связка надколенника, крестообразные связки и т.д. [3, 6].

Помимо боли, связанной с непосредственным раздражением периферических болевых рецепторов, при РЗ может формироваться феномен центральной сенситизации, проявляющейся нейропатической болью. Причиной этого является длительное и стойкое болевое раздражение, которое испытывают афферентные нейроны на разных звеньях ноцицептивной системы. Такое «сверхсильное» раздражение приводит к активации «медленных» кальциевых каналов нейронов (что, в свою очередь, связано с возбуждением глутамат-чувствительных рецепторов) и резкому повышению чувствительности клеток. Это явление возникает вследствие процесса, весьма напоминающего воспаление (его называют «асептическим нейрональным воспалением»), сопровождающимся пролиферацией глияльных клеток и гиперпродукцией цитокинов и ПГ [3, 7, 8].

Как видно, все основные звенья патогенеза хронической боли связаны с процессом воспаления. Именно поэтому применение НПВП, основное фармакологическое действие которых связано с блокадой ЦОГ-2 и подавлением синтеза ПГ, представляется в этой ситуации наиболее уместным.

Как показывает практика, НПВП были и продолжают оставаться основным классом препаратов, используемым для облегчения страданий и улучшения качества жизни больных, страдающих РЗ как воспалительного характера, так и ОА [9].

В этом плане очень наглядными представляются данные американских ученых Y. Lee и сотр. Они оценили, как изменился характер фармакотерапии при РА за период с 2000 по 2010 г. (исследуемую группу составили около 15 000 больных). Несомненно, что лечение стало более агрессивным: так, если в 2000 г. генно-инженерные биологические препараты получали 18,9% больных, то десятилетие спустя – уже 38,2%. Тем не менее, уровень боли остался прежним: среднее значение ВАШ в 2000 г. составило 3,7 балла, а в 2010 г. – 3,9 балла. Такая же ситуация отмечалась в отношении нарушений функции: если в 2000 г. значение HAQ составило в среднем 0,98 баллов, то в 2010 г. – 1,02. Естественно, что подавляющее большинство больных получали активную обезболивающую терапию. Правда, НПВП стали использовать реже – их получали 67,3 и 41,4% соответственно, но при этом заметно чаще стали назначать «слабые»

опиоиды – 22,0 и 25,0%, «сильные» опиоиды – 2,6 и 6%, а также анальгетики центрального действия – 8,7 и 15,8% [10].

К сожалению, терапевтический потенциал столь ценного для современной медицины класса обезболивающих средств, которым являются НПВП, ограничивается опасностью развития лекарственных осложнений.

В широком спектре ятрогенных проблем, связываемых с НПВП, центральное место принадлежит, несомненно, НПВП-гастропатии. Это специфическая патология верхних отделов ЖКТ, которая проявляется эрозиями слизистой оболочки, язвами и «гастроинтестинальными катастрофами» – кровотечениями и перфорацией. Развитие НПВП-гастропатии связано со способностью НПВП подавлять (помимо индуцируемого фермента ЦОГ-2) активность «структурного» фермента ЦОГ-1, отвечающего, в частности, за выработку цитопротективных ПГ в слизистой ЖКТ. Тем самым происходит существенное снижение защитного потенциала слизистой и становится возможным развитие ее повреждения под воздействием кислоты и пепсина, содержащихся в желудочном секрете [9, 11–13].

Однако НПВП-гастропатия далеко не единственное осложнение, которое может возникать при использовании этих лекарств. В последние годы пристальное внимание медицинской общественности приковано к иной проблеме, связанной с этими лекарствами – риску развития угрожающих жизни осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), таких как инфаркт миокарда, внезапная коронарная смерть и ишемический инсульт. Опасность «кардиоваскулярных катастроф» существенно увеличивается у пациентов, в течение длительного времени регулярно принимающих высокие дозы НПВП, ее частота составляет 0,5–1 эпизода на 100 пациентов в год. Причиной повышения кардиоваскулярного риска считается влияния НПВП на баланс синтеза тромбоксана А₂ (ЦОГ-1 зависимый процесс) и простациклина (ЦОГ-2 зависимый процесс) – субстанций, обладающих про- и антитромботическим действием [9, 14, 15].

Раннее развитие этой патологии в большей степени относилось к селективным ЦОГ-2 ингибиторам (с-НПВП). Однако сейчас уже не вызывает сомнений, что и применение многих неселективных НПВП (н-НПВП) (таких как индометацин и диклофенак) также способно повышать риск развития кардиоваскулярных катастроф [16, 17].

Помимо протромботического влияния, НПВП могут дестабилизировать артериальную гипертензию (АГ), и это также важный момент в развитии ослож-

Информация о препарате

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный конкурентный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и выраженное жаропонижающее действие. Способен подавлять синтез интерлейкина-6 и урокиназы, препятствуя разрушению хрящевой ткани. Ингибирует синтез металлопротеаз (эластазы, коллагеназы), предотвращая разрушение протеогликанов и коллагена хрящевой ткани. При местном применении вызывает исчезновение или уменьшение болей в месте нанесения, в том числе болей в суставах, уменьшает утреннюю скованность и припухлость суставов. Способствует увеличению объема движений.

НАЙЗ® (Д-р Редди`с Лабораторис Лтд, Индия) Нимесулид
Таблетки 100 мг; Гель 1% для наружного применения

ПОКАЗАНИЯ

Таблетки 100 мг: ревматоидный артрит, остеоартроз, артриты различной этиологии, артралгии, миалгии, послеоперационные и посттравматические боли, бурсит, тенденит, альгодисменорея, зубная и головная боль.

Гель: воспалительные заболевания опорно-двигательной системы, мышечные боли ревматического и неревматического происхождения, посттравматическое воспаление мягких тканей и опорно-двигательного аппарата.

Разделы: Противопоказания, Побочное действие, Взаимодействие, Передозировка – см. в инструкции по применению препарата.

нений со стороны ССС. Данная проблема в большей степени связана с блокадой ЦОГ-2 (а не ЦОГ-1, как думали раньше), которая образуется клетками почек в условиях повышенного артериального давления; при этом ПГ, синтезируемые благодаря активности ЦОГ-2, играют роль важного фактора контроля АГ [9, 18].

Необходимо отметить, что подавляющее большинство серьезных осложнений как со стороны ЖКТ, так и ССС, возникают у больных, имеющих так называемые «факторы риска». Важнейшими факторами риска НПВП-гастропатии является наличие язвенного анамнеза, пожилой возраст (старше 65 лет), а также совместный прием НПВП и низких доз аспирина. К кардиоваскулярным факторам риска относят, прежде всего, установленный диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) и АГ. У тех пациентов, которые уже перенесли инфаркт миокарда или ишемический инсульт, опасность повторных кардиоваскулярных катастроф особенно высока [9].

Серьезная проблема заключается в том, что факторы риска очень часто присутствуют у пожилых больных, представляющих наибольшую часть людей, которые нуждаются в регулярном приеме обезболивающих средств.

Отличной иллюстрацией этого положения является работа испанских ученых A.Lanas и сотр. Они определили наличие основных факторов риска у больных ОА, нуждавшихся в регулярном приеме НПВП. Материал для анализа был набран при обследовании всех больных ОА, которые обращались в Испании за амбулаторной помощью за один день (25 марта 2009 г.). Всего было обследовано 17 105 пациентов. Оказалось, что подавляющее большинство из них имеет риск кардиоваскулярных осложнений, а 60,3% – осложнений со стороны ЖКТ, при этом четверть больных имела сочетание факторов риска как со стороны пищеварительного тракта, так и ССС [19].

Широкий спектр НПВП, присутствующий на российском фармакологическом рынке, делает возможным подбор конкретного препарата для любой клинической ситуации и для каждого конкретного врача. В аптеках России представлены следующие представители этой лекарственной группы: аспирин, ацеклофенак, декскетопрофен, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, мелоксикам, метамизол, напроксен, нимесулид, пироксикам, теноксикам, фенилбутазон, флубипрофен, целекоксиб и эторикоксиб – всего 18 разных наименований (!).

Основным критерием выбора препарата является максимальное сочетание полезных качеств – быстрого и сильного анальгетического действия, противовоспалительного эффекта и хорошей переносимости. В отношении безопасности очень важно, что бы она касалась как осложнений со стороны ЖКТ, так и сердечно-сосудистой системы. Как отметил в одной из своих работ академик Е.А.Насонов, выбор анальгетика при РЗ можно сравнить с «путешествием между Сциллой и Харибдой» гастроинтестинальных и кардиоваскулярных рисков [20].

При этом желательно, что бы лекарство по своей цене было доступно широкому кругу потребителей. Ведь не вызывает сомнений тот факт, что большинство лиц, страдающих заболеваниями опорно-двигательного аппарата относятся к числу людей с низким доходом.

Такое сочетание благоприятных свойств имеет нимесулид, один из самых популярных НПВП в нашей стране. Масштаб его применения в России можно

оценить по объему продаж: с 2006 по 2010 гг. реализация нимесулида выросла с 7 до 18 млн упаковок в год. На сегодняшний день, этот препарат по уровню использования «обгоняют» лишь диклофенак, который представлен в нашей стране почти сотней генериков, и безрецептурный анальгетик ибупрофен [21].

Достоинства нимесулида отмечают многие эксперты. Например, итальянские ученые С.Mattia и сотр., которые представили свое мнение в большой обзорной статье, посвященной 25-летию начала использования нимесулида в Италии (опубликовано в августе 2010 г.). Авторы подчеркивают явное преимущество положительных качеств этого лекарства – эффективность, быстрое действие, преимущественная ЦОГ-2 селективность, в сравнении с его недостатками [22].

Это превосходный ургентный анальгетик. Высокая биодоступность нимесулида позволяет быстро добиться клинического эффекта. Уже через 30 мин после перорального приема достигается значимая концентрация препарата в крови, составляющая не менее 25% от максимальной. Полный обезболивающий и противовоспалительный эффект нимесулида отмечается через 1–3 ч после приема [23–25].

Фармакологическое действие всех НПВП, как уже было отмечено, связано с блокадой ЦОГ-2, а ассоциированные с их приемом осложнения со стороны ЖКТ в основном определяются подавлением активности ЦОГ-1 в слизистой ЖКТ. Но ЦОГ-1 также принимает участие в развитии воспаления, и поэтому локальное снижение ее активности в области повреждения следует рассматривать как положительный фактор. Таким действием обладает нимесулид – он лишь в небольшой степени влияет на «структурную» ЦОГ-1 слизистой желудка, но существенно снижает эффекты этого фермента в области воспаления [23–25].

Есть серьезные основания предполагать, что нимесулид обладает рядом фармакологических эффектов, не зависящих от класс-специфического воздействия на ЦОГ-2. В частности, он подавляет гиперпродукцию главных провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α), снижает активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при остеоартрозе), показывает антигистаминный эффект. Среди «не-ЦОГ-2-ассоциированных эффектов» нимесулида следует особо отметить способность подавлять фермент фосфодиэстеразу IV и тем самым снижать активность макрофагов и нейтрофилов, играющих в патогенезе острой воспалительной реакции столь важную роль [24, 25].

Эффективность нимесулида для купирования острой и хронической боли при РЗ подтверждается серией клинических испытаний. Так, при остром ревматическом воспалении околосуставных мягких тканей – энтезитах, бурситах и тендинитах, он демонстрирует хороший терапевтический потенциал, сопоставимый или более выраженный, чем действие высоких доз «традиционных» НПВП – диклофенака и напроксена. В частности, W.Wober и сотр. провели исследование, в ходе которого 122 пациента с субакромиальным бурситом и тендинитом в течение 14 дней принимали нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. При этом «хороший» или «отличный» ответ на лечение несколько чаще отмечался у лиц, принимавших нимесулид – 82,3%, в сравнении с 78,0% в группе диклофенака. Субъективная оценка переносимости использованных лекарств демонстрировала еще более значимое пре-

имущество нимесулида: 96,8% больных оценили его переносимость как «хорошую» или «отличную», в то время как аналогичную оценку диклофенаку дали лишь 72,9% ($p < 0,05$) [26].

Нимесулид хорошо «работает» при острой БНЧС. По данным клинического испытания, проведенного финскими учеными ($n=102$), нимесулид 100 мг 2 раза/сут превосходил ибупрофен в дозе 600 мг 3 раза/сут как по выраженности обезболивающего эффекта, так и по восстановлению функции позвоночника. К 10-у дню терапии использование нимесулида обеспечило улучшение функциональной активности более чем в 2 раза. Среди больных, получавших нимесулид, индекс Остверсти снизился в среднем с 38 до 15 баллов (-23), что достоверно отличалось от ибупрофена – с 35 до 20 (-15), $p=0,02$. При этом, по сравнению с препаратом контроля, нимесулид почти в 2 раза реже (7 и 13% соответственно) вызывал побочные эффекты со стороны ЖКТ [27].

Одним из последних клинических испытаний, в котором применялся нимесулид, стала работа L.Konstantinovic и сотр. В ней изучалась эффективность низкоэнергетической лазерной терапии при острой БНЧС, сопровождающейся сдавлением седалищного нерва – люмбоишалгией. Авторы оценивали действие лазеротерапии у больных, которые одновременно использовали нимесулид в дозе 200 мг/сут. Всего в исследование были включены 546 больных, составивших три группы. В первой пациенты получали нимесулид + настоящую лазеротерапию, во второй – только нимесулид, а в третьей – сочетание этого препарата и ложной лазеротерапии (плацебо). Согласно полученным данным, в первой группе эффект был максимальным – здесь уровень обезболивания достоверно превосходил результаты, полученные в двух контрольных группах. Тем не менее, весьма интересно отметить тот факт, что нимесулид сам по себе (вторая группа) и в комбинации с плацебо лазера давал весьма существенное облегчение не только «механической» боли в спине, но и радикулярной (нейропатической) боли. В среднем болевые ощущения уменьшились в каждой из групп на 44, 18 и 22 мм, а в ноге – на 33, 17 и 20 мм (ВАШ). Переносимость лечения была очень хорошей: ни лазеротерапия, ни прием нимесулида не привели к развитию каких-либо серьезных осложнений [28].

Нимесулид показал свою эффективность не только при острой боли, но и как удачное средство для купирования основных симптомов при хронических РЗ, таких как ОА. Так, P.Locker и сотр. провели сравнение нимесулида 200 мг или этодолака 600 мг у 199 больных остеоартрозом в ходе 3-месячного исследования. Лечебное действие нимесулида оказалось более высоким – его оценили как «хорошее» или «превосходное» 80% больных и лишь 68% дали аналогичную оценку этодолаку [29].

В 6-месячном исследовании E.Huskisson и сотр. нимесулид в дозе 200 мг/сут сравнивался с диклофенаком 150 мг/сут у 279 больных ОА. Эффективность изучаемых препаратов, которая оценивалась по динамике самочувствия пациентов и функциональному индексу Лекена, была практически одинаковой. Но переносимость нимесулида была значительно лучше: так, ЖКТ-осложнения были отмечены у 36% больных, получавших это препарат, и у 47% – принимавших диклофенак ($p < 0,05$) [30].

Одно из наиболее длительных (12 мес) и масштабных исследований нимесулида при ОА было проведено W.Kriegel и сотр. Здесь препаратом сравнения был напроксен в дозе 750 мг, а число участников составило 370. Результаты этой работы оказались близ-

кими с данными, которые получили E.Huskisson и сотр. Эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, хотя нимесулид показал некоторое преимущество – так, динамика суммарного индекса WOMAC к моменту окончания исследования была 22,5 и 19,9% соответственно. В сравнении с напроксеном, частота осложнений на фоне приема нимесулида была ниже – 54,5 и 47,5% соответственно [31]. Следует особенно отметить, что в данных работах при использовании нимесулида не было отмечено серьезных кардиоваскулярных осложнений.

Одним из наиболее ценных для реальной клинической практики достоинств нимесулида является хорошая переносимость со стороны ЖКТ. Ведь именно развитие патологии пищеварительной системы, которая относится к числу «класс-специфических» осложнений НПВП, является одним из главных параметров, определяющих соотношение риска и пользы для этого класса обезболивающих средств.

Среди работ, подтверждающих хорошую переносимость нимесулида, следует выделить исследование F.Bradbury. Он оценил частоту ЖКТ-осложнений при использовании диклофенака ($n=3553$), нимесулида ($n=3807$) и ибупрофена ($n=1470$), в реальной клинической практике. Общая частота этой патологии на фоне приема нимесулида была значительно ниже по сравнению с диклофенаком – 12,1%, но не отличалась от ибупрофена – 8,1 и 8,6% [32].

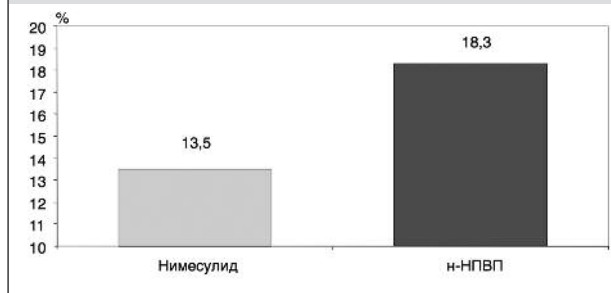
Достаточно низкий риск осложнений со стороны ЖКТ при использовании нимесулида был также показан в работе итальянских эпидемиологов A.Conforti и сотр., которые провели анализ 10 608 спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах (1988–2000 гг.), связанных с приемом различных НПВП. Нимесулид стал причиной развития тех или иных осложнений со стороны ЖКТ в 2 раза реже в сравнении с другими НПВП. Число спонтанных сообщений о проблемах, связанных с этим препаратом, составило лишь 10,4% от их общего числа. При этом доля сообщений об осложнениях при использовании диклофенака составила 21,2%, кетопрофена – 21,7%, а пироксикама – 18,6% случаев [33].

В масштабном эпидемиологическом исследовании J.Laporte и сотр. оценивалась опасность развития ЖКТ-кровотечения на фоне приема различных НПВП. Материал для исследования был получен при анализе причин 2813 эпизодов этого осложнения и 7193 пациентов в качестве контроля. Нимесулид оказался более безопасен, чем многие другие популярные в Европе НПВП: так, относительный риск кровотечения для нимесулида составил 3,2, для диклофенака – 3,7, мелоксикама – 5,7, а рофекоксиба – 7,2 [34].

Вопрос сравнительного риска развития инфаркта миокарда при использовании нимесулида, по всей видимости, был посвящен лишь в одной крупной работе, проведенной финскими учеными. В ходе этого масштабного исследования были проанализированы 33 309 эпизодов инфаркта миокарда, при этом контроль, соответствующий по полу и возрасту, составили 138 949 лиц. Согласно полученным результатам, относительный риск инфаркта для нимесулида составил 1,69. Это значение было близким соответствующему показателю, определенному для мелоксикама, набуметона, этодолака и неселективных НПВП [35].

В нашей стране оценка эффективности и безопасности нимесулида проводится на протяжении последних 15 лет. Недавно нами был опубликован обзор российских клинических исследований, в которых определялась сравнительная эффективность и

Рис. 2. Язвы желудка и ДПК у 322 больного, принимавшего нимесулид, и 4931 принимавших н-НПВП



безопасность этого препарата. За период с 1995 по 2009 гг. в нашей стране было проведено 21 испытание, в которых нимесулид назначался в дозе от 200 до 400 мг/сут на срок от 7 дней до 12 мес (всего 1590 больных). Причем, помимо пациентов с РЗ, здесь были и больные с острыми травмами, пациенты после стоматологических операций и страдающие урологической патологией. Активным контролем являлись лица, которые получали иные НПВП (в основном диклофенак), парацетамол, трамадол и гомеопатический препарат артроффон (n=526) [36].

Согласно полученным данным, нимесулид превосходил или, по крайней мере, не уступал препаратам сравнения: число больных, у которых отмечалось значимое улучшение, составляло от 40 до 90%. В плане безопасности, он также показал себя с самой лучшей стороны. Так, число больных с диспепсией при использовании нимесулида составило 9,1%, препаратов сравнения – 10,8%, язвы ЖКТ развились у 1,6 и 10,6% ($p<0,001$), повышение АД у 1,6% и 5,5% ($p<0,001$), повышение АЛТ у 0,9% и 2,5% ($p<0,05$), потребовались отмены у 1,4% и 2,5% ($p<0,05$). У единичных больных отмечались отеки и кожные аллергические реакции.

Конечно, переносимость нимесулида не была идеальной. Однако его переносимость была значительно лучше, чем у диклофенака, который наиболее часто использовался в качестве активного контроля.

Два года назад мы представили работу, посвященную изучению развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида [37]. Был проведен ретроспективный анализ частоты осложнений со стороны ЖКТ, кардиоваскулярной системы и печени у 322 больных РЗ, находившихся на стационарном лечении в клинике НИИР РАМН в 2007–2008 гг. и не менее 12 мес до поступления принимавших нимесулид в дозе 200 мг/сут. Всем больным была проведена гастроскопия, определялась динамика артериального давления и биохимических показателей крови.

Ни у кого из пациентов применение нимесулида не осложнилось развитием серьезной патологии – ЖКТ-кровотечением или перфорацией язвы. Язвы желудка и ДПК были обнаружены у 13,3% обследованных пациентов. Это было примерно на 1/3 меньше, чем число язв, возникающих на фоне приема н-НПВП (рис. 2). В частности, ранее нами было показано, что в группе из 4931 больного, получавшего н-НПВП (преимущественно диклофенак), язвы верхних отделов ЖКТ были выявлены у 18,1% [13].

Несмотря на наличие серьезного коморбидного фона по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, за 12-месячный период приема нимесулида инфаркт миокарда был зафиксирован лишь у одного пациента. Это мужчина с РА, возраст 68 лет, который в течение многих лет страдал ИБС и высокой артериальной гипертензией. Еще у двух пациентов на фоне приема нимесулида была отмечена отрицательная динамика ЭКГ, описанная кардиологом как «постинфарктный кардиосклероз».

Стойкое повышение артериального давления в период госпитализации было отмечено у 11,5% больных. Среди лиц, исходно имевших эту патологию, частота дестабилизации АД была существенно выше, чем в целом по группе и составила 26,8%.

Клинически выраженная патология печени – желтуха, гепатомегалия, симптомы печеночной недостаточности, не была выявлена ни у кого из наших пациентов. Существенное повышение печеночных ферментов (более чем в 2 раза выше по сравнению с нормой) возникло лишь у 7 больных (2,2%). Эти па-

циенты страдали РА и, помимо нимесулида, получали цитотоксические препараты (метотрексат и лефлунамид), которые являются потенциально гепатотоксичными [37].

Говоря о безопасности нимесулида, следует обратить особое внимание на проблему осложнений со стороны печени. НПВП-гепатопатия представляет собой проявление метаболической идиосинкразии и возникает редко (в сравнении с другими лекарственными осложнениями). По многолетней статистике, серьезные гепатотоксические осложнения, проявляющиеся выраженным внутрипеченочным холестазом или острой печеночной недостаточностью, возникают примерно у 1 из 10 тыс больных, регулярно принимающих НПВП [9, 38–41].

Что касается нимесулида, то за 15-летний период (1985–2000 гг.) применения этого препарата в 50 различных странах было отмечено лишь 192 случая серьезных осложнений со стороны печени. Учитывая, что на 2000 г. нимесулидом было пролечено 280 млн больных, суммарная частота опасных гепатотоксических реакций менее 1 случая на миллион проведенных курсов лечения [42].

Но в начале нового века отношение к проблеме гепатотоксичности нимесулида стало абсолютно иным. Контролирующие органы ряда европейских стран, последней из которых была Ирландия, прекратили использование этого препарата на своей территории, основываясь на статистике отдельных сообщений о тяжелых гепатотоксических реакциях. Так, фармаконадзор Ирландии (IMB) основывал свою резолюцию информацией о 53 эпизодах серьезных осложнений со стороны печени, отмеченных за 12 лет использования нимесулида в этой стране. Девять подобных осложнений привели к развитию острой печеночной недостаточности, которая в 4-х случаях закончилась летальным исходом [43].

Однако ЕМЕА (European Medicines Agency) – основной орган Европейского Союза, обеспечивающий контроль над оборотом лекарственных препаратов в Европе, после рассмотрения этой проблемы, не нашел оснований для прекращения использования нимесулида (Пресс-релиз от 21.09.07). ЕМЕА приняла компромиссное решение рекомендовать ограничение длительности приема нимесулида в странах Европы – не более 15 дней и в дозе, не превышающей 200 мг/сут. С этой целью странам-членам Евросоюза, было рекомендовано изъять из аптечной сети упаковки, которые содержали более 30 стандартных доз нимесулида в виде таблеток или саше [44].

Очень важно, что в этом документе, по мнению авторов упомянутого выше обзора по нимесулиду 2010 г. – С. Cattia и сотр., содержится признание того факта, что гепатотоксичность нимесулида не превышает гепатотоксичность многих других НПВП, которые активно применяются в современной медицине [22].

Новое обсуждение проблемы гепатотоксичности нимесулида было проведено медицинским руководством Евросоюза 23 июня 2011 г. Последнее решение European Medicines Agency подтвердило основные положения, обозначенные в пресс-релизе от 21.09.07: достоинства нимесулида при кратковременном купировании острой боли явно превышают его недостатки, что делает оправданным его дальнейшее использование [45].

На самом деле, непредвзятый анализ имеющихся литературных данных показывает, что гепатотоксичность нимесулида не выше, чем у многих других представителей класса НПВП [41, 42]. По данным клинических исследований, негативная динамика лабораторных биохимических показателей, свидетельствующая о развитии патологии печени, отмечается при использовании нимесулида с такой же частотой, как и на фоне приема других НПВП. При назначении нимесулида коротким курсом (не более 30 дней) повышение АЛТ и АСТ в 2 и более раз отмечается лишь у 0,4% больных, и не превышает 1,5% при длительном многомесячном приеме [40, 41].

Важные данные о реальной гепатотоксичности нимесулида можно почерпнуть из работы D.Sanchez-Matienzo и сопр. [46]. Обычно это исследование как раз используют в качестве доказательства того факта, что осложнения со стороны печени при использовании нимесулида возникают достоверно чаще, в сравнении с другими НПВП. Но при тщательном исследовании представленного материала можно сделать совсем другие выводы.

Так, авторы провели сопоставление частоты осложнений, связанных с приемом разных НПВП. При этом материалом для анализа являлись спонтанные сообщения практикующих врачей, собранные со всего мира американской организацией, занимающейся контролем за оборотом лекарственных средств (FDA) и Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ). Так, на 2003 г. ВОЗ получила 185253 таких «сигналов», большинство из которых, естественно, касалось типичных для НПВП осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. При этом число сообщений об осложнениях со стороны печени составило для всех НПВП лишь 2,7%.

У диклофенака эта пропорция была иной: доля сообщений о гепатотоксических реакциях среди всех осложнений, связанных с этим препаратом, «выросла» до 4,7%. Наименее удачной эта пропорция оказалась для нимесулида – 14,4%. Основываясь на этих цифрах, казалось бы, можно принять решение, что нимесулид более опасен для печени, чем другие НПВП.

Ситуация видится совсем иной, если оценить не относительные, а абсолютные данные. Так, общее число сообщений о гепатотоксических реакциях при использовании диклофенака составило 990, ибупрофена – 590, а нимесулида – лишь 152. Самое главное, что угрожающая жизни патология – печеночная недостаточность была зафиксирована ВОЗ у 21 больного, получавшего диклофенак, у 32 больных, получавших ибупрофен. На фоне приема нимесулида это осложнение было отмечено лишь в 4 случаях (!).

Становится понятным, что осложнения со стороны печени при использовании нимесулида возникают крайне редко, а их абсолютное число по сравнению с другими популярными НПВП очень невелико.

Есть только одна масштабная эпидемиологическая работа, в которой изучалась сравнительная гепатотоксичность нимесулида. Это исследование итальянских ученых G.Traversa и сопр., которые провели анализ частоты гепатотоксических реакций у 397537 больных, получавших НПВП, за период с 1997 по 2001 гг. Суммарная частота осложнений со стороны печени на фоне приема этих препаратов составила 29,8 на 100 000 пациентов-лет. Показатель относительного риска гепатотоксических реакций для всех НПВП оказался равным 1,4. Это означает, что на фоне приема НПВП риск развития гепатотоксических реакций на 40% выше по сравнению с лицами, не получавшими этих препаратов. Частота серьезных осложнений со стороны печени при использовании нимесулида составила 35,3 случая на 100 000 человек в год. Она была меньше, в сравнении с диклофенаком (39,2), кеторолаком (66,8) и ибупрофеном (44,6), хотя и выше, чем в целом по группе [47].

Данные, полученные зарубежными учеными, несомненно, интересны и важны. Но для российских врачей не меньшее значение имеет собственный, отечественный опыт использования нимесулида. Ведь по самым приблизительным подсчетам за минувшие 15 лет нимесулид был назначен миллионам жителей России. И при этом, до настоящего времени в российской медицинской литературе не появилось ни одного описания тяжелых гепатотоксических реакций, возникших на фоне приема нимесулида и приведших к развитию печеночной недостаточности.

Таким образом, удачное сочетание эффективности, хорошей переносимости и низкой стоимости, делает нимесулид одним из наиболее привлекательных представителей группы НПВП. В нашей стране имеется большой и, в целом, позитивный опыт длительного использования этого лекарства в различных отраслях медицины. Результаты серии клинических исследований подтверждают, что риск осложнений со стороны ЖКТ (эндоскопические язвы) и сердечно-сосудистой системы (дестабилизация артериальной гипертензии) на фоне приема нимесулида значительно ниже по сравнению с диклофенаком.

Ситуация в отношении гепатотоксических осложнений, связанных с нимесулидом, представляется не критической и, по крайней мере, не требует каких-либо ограничительных мер. В нашей стране не описаны случаи осложнений со стороны печени у лиц, получавших этот препарат. Очевидно, что и сегодня нимесулид имеет все шансы для сохранения позиции одного из наиболее популярных анальгетиков в России.

Таким образом, в России нимесулид был и остается одним из наиболее широко используемых НПВП. Основным преимуществом нимесулида является наличие быстрого анальгетического эффекта, хорошего противовоспалительного действия, относительной безопасности (по сравнению с «традиционными» НПВП) и невысокой стоимости. Опасность развития осложнений со стороны печени при назначении нимесулида не выше, чем при использовании других НПВП, широко используемых в клинической практике (прежде всего, диклофенака). В нашей стране был проведен ряд клинических исследований, в которых была показана эффективность и относительная безопасность нимесулида. В России за 15-летний период использования нимесулида (который получили миллионы пациентов), не было описано ни одного случая опасных осложнений со стороны печени.

Литература

1. Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. академика Насонова Е.Л., Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2010; 752.
2. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. *Consilium medicum*. 2000, 2 (12), 7–14.
3. Боль (практическое руководство для врачей) / Под ред. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л. М.: Издательство РАМН, 2012; 512.
4. Чичасова Н.В. Проблема боли при остеоартрозе. *Леч. Врач*. 2007; 2: 18–25.
5. Bonnet C., Turner E., McWilliams P., Walsh D. Osteochondral angiogenesis and synovial inflammation are features of osteoarthritis and may contribute to the severity of cartilage changes (abstract). *Rheumatology*. 2005; 44: Suppl. 1: 43–44.
6. Wood L., Peat G., Thomas E., Duncan R. The contribution of selected non-articular conditions to knee pain severity and associated disability in older adults. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008, 16 (6): 647–653.
7. Hochman J., French M., Bermingham S., Hawker G. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62 (7): 1019–1023.
8. Arendt-Nielsen L., Nie H., Laursen M., et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010; 149 (3): 573–581.
9. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и сотр. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: «ИМА-ПРЕСС». 2009; 167.
10. Lee Y., Wolfe F., Michaud K. Patterns of Pain Medication Use Among Rheumatoid Arthritis Patients From 2000–2010. *Arthritis & Rheumatism*. 2011; 63 (10): Suppl: 159–160.
11. Singh G. Recent consideration in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med*. 1998; 105: 31–38.
12. Lanias A. Prevention and treatment of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006; 9: 147–156.
13. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска. *Тер. Архив*. 2008; 5: 62–66.
14. Hochman J., Shah N. What Price Pain Relief? *Circulation*. 2006; 113: 2868–2870.
15. Hermann M. Cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr. Rheumatol Rep*. 2009; 11 (1): 31–35.
16. Fosbøl E., Folke F., Jacobsen S. et al. Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Among Healthy Individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 395–405.
17. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011; DOI:10.1371/journal.pmed.1001098.
18. Aw T.-J., Haas S., Liew D. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 490–496.
19. Lanias A., Tornero J., Zamorano J. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (8): 1453–1458.
20. Насонов Е.Л. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. *Клин. фармакол. терапия*. 2003; 12 (1): 64–69.
21. Барскова В.Г. Письмо редактора. *Совр. ревматол*. 2011; 2: 82–83.
22. Mattia C., Ciarcia S., Muhindo A., Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later. *Minerva Med*. 2010; 101 (4): 285–293.
23. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. *PMЖ*. 2001; 15: 6–8.
24. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006; 14 (3–4): 120–137.
25. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors*. Editors Vein J.R., Botting R.M., William Harvey Press: 524–540.
26. Wober W., Rahlfs V., Buchl N. et al. Comparative efficacy and safety of the non-steroidal anti-inflammatory drugs nimesulide and diclofenac in patients with acute subdeltoid bursitis and bicipital tendinitis. *Int J Clin Pract*. 1998; 52 (3): 169–175.
27. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine*. 2000; 25 (12): 1579–1585.
28. Konstantinovic L., Kahjun Z., Milovanovic A. et al. Acute low back pain with radiculopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Photomed laser surg*. 2010; 28 (4): 555–560.
29. Lücker P., Pawlowski C., Friedrich I., et al. Double-blind, randomized, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodolac in patients suffering from osteoarthritis of the knee. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1994; 14 (2): 29–38.
30. Huskisson E., Macciocchi A., Rahlfs V. et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res*. 1999; 60: 253–265.
31. Krieger W., Korff K., Ehrlich J. et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract*. 2001; 55 (8): 510–514.
32. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int. J. Clin. Pract. (Suppl)*. 2004, 144, 27–32.
33. Conforti A., Leone R., Moretti U., Mozzo F., Velo G. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf*. 2001; 24: 1081–1090.
34. Laporte J., Ibanez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety*. 2004; 27: 411–420.
35. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesilainen R., et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur. Heart J*. 2006; 27: 1657–1663.
36. Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium medicum*. 2011; 13 (9): 89–95.
37. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. *PMЖ*. 2009; 17 (21): 1466–1472.
38. Каратеев А.Е., Насонова В.А. НПВП – ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида. *Научн. практ. ревматол*. 2004; 1: 34–37.
39. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? *Consilium medicum*. 2007; 9: 60–64.
40. Rainsford K. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22 (6): 1161–1170.
41. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors*. Editors Vein J.R., Botting R.M., William Harvey Press: 524–540.
42. HELSINN's response. На сайте: HELSINN, 2002, 12. На сайте: <http://www.pharmabiz.com>.
43. Irish Board Suspends Marketing of Drugs Containing Nimesulide На сайте: <http://www.imb.ie>.
44. Press release. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulide-containing medicinal products. Doc. Ref. EMEA/432604/2007 На сайте: <http://www.emea.europa.eu>.
45. Press release. 23/06/2011 European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines. На сайте: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
46. Sanchez-Matienzo D., Arana A., Castellsague J., Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patient treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: A case/noncase analysis of spontaneous reports. *Clinical Therapeutics*. 2006; 28 (8): 1123–1132.
47. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R., et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2003; 327: 18–22.