

Применение нимесулида в ревматологии

В.А.Насонова, А.Е.Каратеев

НИИР РАМН, Москва

Основным проявлением наиболее распространённых ревматических заболеваний (РЗ) является хроническая боль в суставах и позвоночнике. Именно она является основной и первой жалобой, с которой обращается больной, страдающий заболеваниями опорно-двигательной системы. Поскольку именно боль в основном определяет страдание и снижение качества жизни пациента, её максимально полное и быстрое купирование становится первоочередной задачей противоревматической терапии. Следует отметить, что сами пациенты считают эффективное обезболивание важнейшим критерием квалификации врача и уровня медицинской помощи [1–4].

Современное лечение РЗ основывается на патогенетическом принципе. Это мощная противовоспалительная, цитотоксическая и антицитокиновая терапия, включающая использование генно-инженерных биологических препаратов при заболеваниях воспалительной природы, таких как ревматоидный артрит (РА). Это коррекция системных метаболических нарушений при болезнях, связанных с нарушениями обмена веществ (подагра) и применение комплекса медикаментозных и немедикаментозных методов, замедляющих разрушение хряща при остеоартрозе (ОА).

Основная цель патогенетической терапии имеет стратегический характер – замедление прогрессирования заболевания и достижение ремиссии. Однако, к сожалению, она не всегда даёт быстрое облегчение боли, поэтому при комплексном лечении РЗ абсолютно оправдано использование симптоматических анальгетических средств. Анальгетики играют роль терапии «первой ступени», которая назначается в дебюте болезни, когда ещё неясен диагноз и требуется детальное обследование. В дальнейшем их использование продолжается для обеспечения удовлетворительного качества жизни больного и более комфортного ожидания начала действия патогенетической терапии [1–4].

Среди симптоматических обезболивающих средств, используемых в ревматологии, особое место принадлежит нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП).

Важнейшим патогенетическим механизмом, сопровождающим развитие различных болезненных процессов, протекающих в человеческом организме, является гиперэкспрессия циклооксигеназы (ЦОГ) 2-го типа. Этот фермент обеспечивает быстрое повышение локальной концентрации простагландина (ПГ) H₂, который становится субстратом для синтеза одного из центральных медиаторов боли и воспаления – ПГЕ₂. К ЦОГ-2 зависимым процессам относятся: появление и усиление боли вследствие любого повреждения ткани, развитие хронического болевого синдрома, местная и системная воспалительная реакция, локальная и системная гипертермия, катоболические процессы, неоангиогенез, опухолевый рост и т.д. Основное фармакологическое действие НПВП, которые по своей природе являются обратимыми ингибиторами ЦОГ-2, связано с подавлением этого патогенетического механизма, что определяет широту их терапевтического потенциала [1–4].

Очень важно наличие у НПВП не только анальгетического, но и значимого противовоспалительного эффекта, ведь боль при ревматических заболеваниях тесно связана с процессами воспаления. Это чётко демонстрирует опыт применения НПВП при РА. Как показывают данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), НПВП при этом тяжёлом воспалительном заболевании не только эффективно уменьшают боль и улучшают общее самочувствие, они также снижают локальное и системное воспаление, что проявляется достоверной положительной динамикой таких показателей, как индекс Ричи и длительность утренней скованности [1].

Относительно малоизученным аспектом фармакологического действия НПВП является их способность влиять на центральные механизмы передачи болевого импульса. Прохождение мощного афферентного болевого импульса и стойкая активация нейронов, расположенных в задних рогах спинного мозга, вызывает реакцию со стороны глиальных клеток, сопровождающейся выбросом провоспалительных субстанций и прежде всего ПГЕ₂. Этот процесс, с которым связывают феномен «взвинчивания» (нарастающее повышение чувствительности спинальных нейронов), хорошо известен как одно из важнейших звеньев патогенеза хронического болевого синдрома. Синтез ПГЕ₂ является ЦОГ-2 зависимым процессом, следовательно, может быть фармакологической «мишенью» для НПВП [5].

В настоящее время доказано, что НПВП способны проникать в ткань ЦНС. По данным ряда исследований, проведённых с участием здоровых добровольцев, концентрация этих препаратов в цереброспинальной жидкости после перорального приёма или парентерального введения близка соответствующей концентрации в плазме и вполне достаточна для развития фармакологического эффекта, связанного с подавлением активности ЦОГ-2 [6, 7].

Иллюстрацией центрального действия НПВП являются экспериментальные данные, полученные М.Виччи и сотр. Учёные оценивали уровень ПГЕ₂ и ФНО-α в ликворе крыс после периферической болевой стимуляции. Концентрация обеих субстанций при развитии боли резко возрастала: ПГЕ₂ – с 30 до 180 пг/мл и ФНО-α – с 12 до 40 пг/мл. Но если до болевой стимуляции животному вводился НПВП (в эксперименте был использован нимесулид) или парацетамол, концентрация ПГЕ₂ не повышалась по сравнению с контролем. Близкий эффект, хотя и несколько менее выраженный, давал трамадол. Иная ситуация была в отношении ФНО-α: лишь приём НПВП и комбинации парацетамол + трамадол снижали концентрацию этого вещества до уровня контроля; ни парацетамол, ни трамадол в отдельности такого эффекта не давали [8].

Таким образом, НПВП влияют и на периферический, и на центральный механизм развития боли, обеспечивая при этом значимый противовоспалительный эффект. В этом их существенное преимущество по сравнению с иными симптоматическими средствами.

В настоящее время чётко доказано, что среднетерапевтические дозы НПВП более эффективно купируют суставную боль по сравнению с парацетамолом, используемым в максимальных суточных дозах (до 4 г/сут), что было доказано в серии масштабных РКИ, таких как РА-СЕС-а, РА-СЕС-б, VACT, IPSO. То, что парацетамол рекомендуется EULAR и ACR в качестве препарата «первой линии» для симптоматической терапии ОА, определяется не его эффективностью, а прежде всего, хорошей переносимостью [9–11].

Опиоидные препараты, единственным доступным представителем которых на российском фармакологическом рынке является трамадол, не демонстрируют ка-

ких-либо преимуществ по сравнению с НПВП. Более того, по ряду параметров, таких как наличие противовоспалительного действия, улучшение функционального статуса и более низкое суммарное число побочных эффектов, НПВП явно превосходят опиоиды [12–14].

Именно многофакторное влияние НПВП на развитие боли определяет их эффективность в тех ситуациях, когда болевые ощущения возникают при отсутствии явно выраженных признаков периферического воспаления, например, при суставных болях «механического» характера. Так, в ходе РКИ было отмечено существенное облегчение боли, возникающей преимущественно при движении, у больных с гонартрозом и коксартрозом с выраженными деформациями суставов и имеющих чёткие показания для проведения эндопротезирования [15, 16].

К сожалению, применение НПВП связано с определённой опасностью развития класс-специфических побочных эффектов, которые, учитывая повсеместное использование НПВП, рассматриваются как глобальная медицинская и социальная проблема. В первую очередь, конечно, речь идет о т.н. «НПВП-гастропатии», патологии верхних отделов ЖКТ, которая проявляется развитием эрозий, язв и «гастроинтестинальных катастроф» – кровотечения и перфорации. Как известно, опасность развития этой патологии среди пациентов, получающих лечение НПВП, возрастает по сравнению с популяцией более чем в 4 раза и составляет примерно 0,5–1 эпизод на 100 пациентов в год. Регулярно принимающие НПВП больные погибают от ЖКТ – кровотечений и перфорации язв в 3–4 раза чаще по сравнению с людьми, не получающими каких-либо НПВП [1, 17, 18].

Разумеется, опасность развития НПВП-гастропатии можно существенно снизить. Ведь эта патология достаточно предсказуема: в подавляющем большинстве случаев она развивается у больных с т.н. «факторами риска», наиболее важными из которых являются язвенный анамнез, возраст старше 65 лет и приём лекарств, влияющих на свёртывающую систему крови (низкие дозы аспирина, иные антитромбоцитарные препараты, прямые и непрямые антикоагулянты). Эта категория пациентов нуждается в активной профилактике, которая заключается в переходе на использование более безопасных селективных ЦОГ-2 ингибиторов (с-НПВП) или назначении гастропротекторов (ингибиторов протонной помпы). Эти меры снижают риск развития опасных осложнений на 40–60% [1, 17, 18].

Однако проблема класс-специфических побочных эффектов НПВП не исчерпывается только возможностью развития патологии ЖКТ. Не меньшую тревогу вызывает опасность осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы: дестабилизация артериальной гипертензии (АГ), прогрессирование сердечной недостаточности (СН) и повышение риска кардиоваскулярных

катастроф – инфаркта миокарда и ишемического инсульта [19–21].

Данные РКИ убедительно показывают, что частота кардиоваскулярных осложнений не только не уступает, но и превышает по частоте аналогичные показатели для НПВП-гастропатии. Это чётко демонстрируют результаты наиболее крупного на сегодняшний день проспективного исследования безопасности НПВП – программы MEDAL. В ходе данной работы более 34 тыс. больных ОА или РА в течение 1,5 лет принимали высокоселективный с-НПВП эторикоксиб в дозе 60 и 90 мг или диклофенак 150 мг/сутки (в качестве контроля). Общая частота опасных ЖКТ-осложнений (язвы, кровотечения, перфорации) составила 1,0% на фоне приёма эторикоксиба и 1,4% в контрольной группе (причём кровотечения и перфорации – по 0,45%). Суммарно, серьёзные кардиоваскулярные осложнения возникли у 1,9 и 1,9%, цереброваскулярные нарушения – у 0,53 и 0,48% больных соответственно [22].

Так же как в случае НПВП-гастропатии, подавляющее большинство кардиоваскулярных катастроф на фоне приёма НПВП возникает у больных, имеющих специфические факторы риска. Для сердечно-сосудистых осложнений такими являются: наличие диагностированных кардиологических заболеваний, избыточная масса тела, курение, нарушения липидного обмена, сахарный диабет, тромбозы периферических сосудов, а также АГ [1, 23, 24].

В реальной клинической практике выбор НПВП (а российский фармакологический рынок весьма насыщен этими препаратами) основывается на наличии у конкретного лекарственного средства благоприятного соотношения эффективности, безопасности и невысокой стоимости. Вероятно, одним из наиболее удачных препаратов, обладающих этими свойствами, является нимесулид [25–27].

Этот анальгетик удобно использовать для быстрого облегчения умеренной или выраженной острой боли. Молекула нимесулида, в отличие от многих других представителей лекарственной группы НПВП, имеет свойства основания. Это затрудняет её проникновение в слизистую верхних отделов ЖКТ, тем самым уменьшая возможность контактного раздражения. При этом, благодаря своим биохимическим особенностям, нимесулид легко попадает в область воспаления (в частности, в поражённые суставы при артрите), накапливаясь в высокой концентрации, чем в плазме крови [26, 27].

Благодаря высокой биодоступности уже через 30 мин после перорального приёма концентрация препарата в крови достигает ~50% от пиковой, и отмечается отчётливый обезболивающий эффект. Через 1–3 ч наступает пик концентрации препарата, и соответственно развивается максимальное анальгетическое действие [26, 27].

Информация о препарате	НАЙЗ® (Д-р Редди`с Лабораторис Лтд, Индия) Нимесулид Таблетки 100 мг; суспензия 50 мг/5 мл; Гель 1% для наружного применения
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП).	ПОКАЗАНИЯ <i>Таблетки</i> 100 мг, 50 мг: ревматоидный артрит, остеоартроз, артриты различной этиологии, артралгии, миалгии, послеоперационные и посттравматические боли, бурсит, тендит, альгодисменорея, зубная и головная боль.
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 объёма движений.	<i>Гель</i> : 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.

Как и все другие НПВП, нимесулид подавляет активность ЦОГ-2 в очагах воспаления. Помимо основного фармакологического действия он демонстрирует ряд эффектов, не зависящих от класс-специфического влияния на синтез простагландинов, и во многом определяющих его терапевтическое своеобразие. Это способность подавлять синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α), активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при остеоартрозе), блокировать фермент фосфодиэстеразу IV, тем самым снижая активность клеток воспалительной агрессии – макрофагов и нейтрофилов, а также оказывать антигистаминное действие [28–32].

РКИ подтверждают мощный и быстрый обезболивающий и противовоспалительный эффект нимесулида. Так, при лечении острой патологии околосуставных мягких тканей – плечелопаточном периартрите, бурситах и тендинитах нимесулид оказался столь же (или несколько более) эффективным, чем «традиционные» НПВП – диклофенак и напроксен, которые использовались в высоких дозах [33, 34]. Например, в работе W. Wober 122 больных с плечелопаточным периартритом 2 нед получали нимесулид в дозе 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. «Хороший» или «отличный» эффект на момент окончания исследования несколько чаще отмечался у получавших нимесулид – 82,3%, в то время как на фоне приёма диклофенака – 78,0%. Ещё более значимое преимущество нимесулида показала субъективная оценка пациентов в отношении переносимости лечения. Так, 96,8% больных считали, что нимесулид переносится «хорошо» или «отлично», и лишь 72,9% дали аналогичную оценку диклофенаку ($p < 0,05$).

Имеются данные, подтверждающие эффективность нимесулида при острой боли в нижней части спины. В Финляндии было проведено РКИ, в ходе которого 102 больных с этой патологией в течение 10 дней получали нимесулид 100 мг 2 раза в сутки или ибупрофен в дозе 600 мг 3 раза в сутки. Как по степени облегчения боли, так и по влиянию на функцию позвоночника, нимесулид превосходил препарат контроля. У больных, получавших нимесулид, динамика индекса Остерверти составила в среднем 23 балла (с 38 до 15), в то время как на фоне приёма ибупрофена – 16 (с 35 до 20), $p = 0,02$. За период терапии у больных, получавших нимесулид, побочные эффекты со стороны ЖКТ возникли лишь у 7% и у 13% среди больных, принимавших ибупрофен [35].

Интересны результаты отечественных исследований, которые показали высокую эффективность нимесулида при лечении острого и хронического подагрического артрита. Его применение позволяло добиться хорошей динамики даже у тех пациентов, у которых ранее оказалась недостаточно эффективной терапия диклофенаком в высоких дозах. Как известно, подагрический артрит, вызванный микрокристаллическим воспалением, проявляется чрезвычайно сильной болью и локальным воспалением. Поэтому его часто используют как «модель» для определения терапевтического потенциала того или иного НПВП. Очевидно, что высокая эффективность нимесулида при этом заболевании связана не только его с обезболивающей активностью, но в первую очередь, с его мощным противовоспалительным эффектом. Возможно, что немаловажную роль при этой патологии имеет подавление активности мононуклеарных клеток (таких как макрофаги), что может быть связано с характерной для нимесулида способностью блокировать фосфодиэстеразу VI [36].

Как было отмечено выше, нимесулид обладает способностью блокировать активность металлопротеиназ, играющих принципиальную роль в патогенезе деструкции суставного хряща при ОА. Данный фармакологический

Найз®



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



упаковок препарата с 2002 года

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 в России:
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

ский эффект определяет целесообразность использования нимесулида при остеоартрозе. Так, было показано снижение концентрации маркеров катаболизма хрящевой ткани, отражающее позитивное влияние приёма нимесулида на деградацию хряща, у больных с ОА коленных и тазобедренных суставов [37, 38].

Нимесулид показал себя как действенное средство для симптоматической терапии РА. Так, в России было проведено 4-недельное исследование эффективности нимесулида (в суточной дозе 400 и 200 мг) у 268 больных с ранним РА. В качестве активного контроля был использован диклофенак в дозе 200 мг и 100 мг/сут. Согласно полученным данным, во всех группах отмечалось статистически достоверное снижение числа воспалённых суставов и утренней скованности. Однако нимесулид оказался несколько эффективнее: уменьшение боли >50% (по ВАШ) было отмечено у 44,8% больных, получавших нимесулид, и у 40,8% больных, получавших диклофенак. У 5 больных на фоне монотерапии НПВП было зафиксировано полное купирование симптомов артрита [39].

Нимесулид обладает хорошей переносимостью, выгодно отличающей его от многих других представителей группы НПВП, имеющих на российском фармакологическом рынке. Имеются несколько российских и зарубежных исследований, подтверждающих это положение.

Следует выделить работу ирландского исследователя F.Brady, который провёл оценку частоты ЖКТ-осложнений при использовании диклофенака ($n=3553$), нимесулида ($n=3807$) и ибупрофена ($n=1470$) в реальной клинической практике. Суммарная частота этой патологии при использовании нимесулида была существенно меньше по сравнению с диклофенаком: 12,1%, и не отличалась от ибупрофена – 8,1 и 8,6% [40].

Итальянские учёные A.Conforti и сотр. провели анализ 10608 сообщений о серьёзных нежелательных эффектах, связанных с приёмом различных НПВП, собранных за период с 1988 по 2000 гг. Оказалось, что нимесулид был причиной развития тех или иных осложнений со стороны ЖКТ в 2 раза реже, чем иные НПВП. Так, число «жалоб» на нимесулид составляло 10,4%, при этом на диклофенак – 21,2%, кетопрофен – 21,7%, пироксикамом – 18,6% [41].

Сравнительный риск желудочно-кишечного кровотечения при использовании нимесулида в реальной клинической практике оценивался в масштабном эпидемиологическом исследовании J.Laporte и сотр. В этой работе был использован анализ 2813 эпизодов опасного ЖКТ-кровотечения. Соответствующий по полу и возрасту контроль составили 7193 пациентов без данного осложнения. Согласно полученным данным, нимесулид демонстрировал большую безопасность, чем ряд других популярных в Европе НПВП. Так, относительный риск кровотечения для нимесулида составил 3,2, для диклофенака – 3,7, мелоксикама – 5,7, а рофекоксиба – 7,2 [42].

В нашей стране также активно изучалась безопасность нимесулида. Так, в 2003 г. О.Н.Минушкин представил анализ данных многоцентрового исследования эффективности и безопасности нимесулида. Препарат был назначен 600 больным РЗ в дозе 200 мг/сут, длительность непрерывного приёма составляла от 1 до 3 мес. Согласно полученным результатам, какие-либо осложнения со стороны ЖКТ были выявлены лишь у ~9% больных. Хотя не менее 10% больных в исследуемой группе имели язвенный анамнез, не было отмечено ни одного эпизода ЖКТ-кровотечения или перфорации язвы [43].

В другом российском исследовании, в котором определялась эффективность НПВП при раннем РА (его результаты были представлены выше), серьёзная патоло-

гия ЖКТ – язвы и множественные эрозии желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК) на фоне приёма нимесулида были выявлены лишь у 2 (1,3%). В то же время в контрольной группе (приём диклофенака) подобные осложнения возникли у 7 больных (5,9%) ($p=0,042$) [39].

В другом исследовании, проведённом в России, оценивалась частота рецидивов НПВП-индуцированных язв на фоне приёма нимесулида. В ходе этой работы нимесулид в дозе 200 мг/сут назначался 20 пациентам, непосредственно перед этим закончившим курсовое противовоспалительное лечение по поводу язвы или множественных (более 10) эрозий желудка и/или ДПК, возникших при использовании других НПВП. Соответствующий по полу, возрасту и диагнозу основного заболевания контроль составили 20 больных, которым после заживления НПВП-индуцированных язв и множественных эрозий был назначен диклофенак в дозе 100 мг/сут в виде ректальных свечей. Согласно полученным данным, через 2 мес наблюдения рецидив язвы был отмечен лишь у 1 больного, принимавшего нимесулид (5,6%) и у трети больных (33,3%), получавших свечи с диклофенаком ($p<0,05$) [44].

Проблема развития опасных кардиоваскулярных осложнений при использовании нимесулида изучена недостаточно. По всей видимости, риск инфаркта миокарда на фоне приёма этого препарата оценивался лишь в одной эпидемиологической работе, проведённой финскими учёными. В ходе исследования было проанализировано 33 309 эпизодов инфаркта миокарда, при этом контроль, соответствующий по полу и возрасту, составили 138 949 лиц. По результатам статистического анализа, значение относительного риска инфаркта для нимесулида составило 1,69. Это значение приближалось к соответствующим показателям для мелоксикама, набуметона, этодолака и неселективных НПВП [45].

По данным НИИР, у больных с подагрой, в том числе у лиц с имеющейся АГ, использование нимесулида не сопровождалось значимым повышением артериального давления [46].

В плане оценки влияния нимесулида на течение артериальной гипертензии большой интерес представляют результаты исследования В.И.Мазурова. В ходе этой работы изучалась динамика артериального давления (по данным суточного мониторирования АД) у 40 больных с ОА, имевших артериальную гипертензию, на фоне приёма нимесулида или диклофенака. Через 30 дней наблюдения у больных, получавших нимесулид, не было отмечено дестабилизации АД. Использование же диклофенака сопровождалось чёткой негативной динамикой. Так, на фоне приёма нимесулида среднее систолическое давление изменилось с 143 до 140 мм рт. ст., в то время как при использовании диклофенака повысилось с 147 до 156 мм рт. ст. ($p<0,05$) [47].

Принципиальное значение для оценки безопасности нимесулида имеет опыт его длительного применения. Так, в работе P.Locker и сотр. 199 больных ОА получали нимесулид 200 мг или этодолак 600 мг в течение 3-х месяцев. Терапевтический потенциал нимесулида оказался выше: его действие оценили как «хорошее» или «превосходное» 80% больных, в то время как препарату сравнения аналогичную оценку дали лишь 68% больных. При этом, хотя этодолак относится к селективным НПВП и считается препаратом с очень хорошей переносимостью, число побочных эффектов в обеих лечебных группах не различалось [48]. В масштабном исследовании E.Huskisson и сотр. нимесулид в дозе 200 мг или диклофенак 150 мг/сут были назначены 279 пациентам с ОА, причём длительность терапии составила 6 мес. Эффективность препаратов, которая оценивалась по динамике самочувствия больных и функциональному индексу Лекена, оказалась фактически одинаковой. При этом

нимесулид существенно превосходил диклофенак по переносимости – появление побочных эффектов со стороны ЖКТ отмечалось у 36% и 47% больных соответственно ($p < 0,05$) [49].

На сегодняшний день, наиболее длительным и крупным РКИ нимесулида стала работа W.Kriegel и сотр. В этом исследовании определялась эффективность и безопасность нимесулида 200 мг и напроксена 750 мг у 370 больных ОА в течение 12 мес. Как и в работе E.Huskisson, эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, правда, с некоторым преимуществом нимесулида. Например, суммарное изменение индекса WOMAC на момент окончания исследования составило 22,5 и 19,9%. Число лекарственных осложнений при использовании нимесулида также оказалось ниже по сравнению с пациентами, получавшими напроксен [50]. Очень важно, что ни в одной из трёх представленных работ не было зафиксировано значимого повышения частоты кардиоваскулярных осложнений на фоне длительного приёма нимесулида.

Для уточнения частоты побочных эффектов при длительном использовании нимесулида нами был проведён ретроспективный анализ частоты развития побочных эффектов со стороны ЖКТ, кардиоваскулярной системы и печени у больных РЗ, длительно принимавших этот препарат. Исследуемую группу составили 322 больных с различными ревматическими заболеваниями, поступивших для стационарного лечения в клинику НИИР РАМН в 2007–2008 гг., не менее 12 мес до поступления в клинику НИИР РАМН принимавших нимесулид и продолжающих его приём в течение периода госпитализации. Всем пациентам было проведено эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ (ЭГДС), проводился систематический контроль артериального давления и биохимических показателей крови [51].

Большую часть пациентов составляли женщины среднего и старшего возраста (18,6% были лица 65 лет и старше), страдавшие ревматоидным артритом и имевшие серьёзный коморбидный фон, особенно в плане патологии сердечно-сосудистой системы (16% больных имели диагностированную ишемическую болезнь сердца). Следует также отметить нередкое выявление сопутствующих заболеваний гепатобилиарной зоны (прежде всего, желчнокаменной болезни) и наличие язвенного анамнеза более чем у 10% обследованных пациентов. Немаловажно, что наличие системных воспалительных заболеваний суставов определило тот факт, что более трети больных получали помимо нимесулида глюкокортикоиды и цитотоксические препараты (в основном метотрексат и лефлунамид). Нередкое сочетание ревматических заболеваний и ИБС стало причиной длительного сочетанного приёма нимесулида и низких доз аспирина – у 10,6% пациентов.

Мы не отметили угрожающих жизни осложнений со стороны ЖКТ, таких как кровотечение или перфорации язвы. Суммарно язвы при проведении ЭГДС были выявлены у 13,3% обследованных пациентов. Частоту эндоскопических язв при использовании нимесулида возможно сопоставить с данными предшествующих эндоскопических исследований, проводившихся в клинике НИИР. Так, язвы желудка и/или ДПК были выявлены у 18,1% из 4931 больных, регулярно принимавших неселективные НПВП, преимущественно диклофенак [18]. Таким образом, на фоне длительного непрерывного приёма нимесулида эндоскопические язвы у пациентов выявляются почти на треть реже (на 26,6%), чем у больных, принимающих традиционные НПВП.

Инфаркт миокарда в период госпитализации невился ни у кого из наших пациентов. В тоже время, за 12-месячный предшествующий период это опасное осложнение было достоверно зафиксировано у одного муж-

чины 68 лет, страдающего РА. В качестве сопутствующей патологии этот больной имел ИБС и высокую АГ. Ещё у двух больных на фоне приёма нимесулида была отмечена отрицательная динамика ЭКГ, трактованная кардиологом как «постинфарктный кардиосклероз» вследствие перенесённого инфаркта миокарда.

Среди обследованных пациентов ни во время госпитализации, ни в течение 12-месячного предшествующего периода, не было отмечено эпизодов ишемического инсульта. В тоже время стойкое повышение артериального давления в период госпитализации было отмечено у 11,5% больных. Среди лиц, исходно имевших эту патологию, частота дестабилизации АГ была существенно выше, чем в целом по группе, и составила 26,8%.

Обсуждая вопросы безопасности нимесулида, мы должны остановиться на вопросе риска гепатотоксических реакций. Развитие серьёзной патологии печени на фоне приёма НПВП – редкая патология, связанная с метаболической идиосинক্রазией, которая не относится к числу класс-специфических осложнений, свойственных этой лекарственной группе. Тяжёлые гепатотоксические осложнения, по данным статистики, развиваются примерно у 1 из 10 тыс больных [1, 52]. Что касается нимесулида, то за период 15-летнего применения этого препарата в мировой клинической практике (~50 различных стран, 1985–2000 гг.) всего было отмечено 192 эпизода значимых осложнений со стороны печени. Учитывая, что к 2000 г. нимесулидом было пролечено 280 млн больных, суммарная частота опасных гепатотоксических реакций, таким образом, составляет менее 0,1 эпизода на 100 000 лечебных курсов [53–55].

Тем не менее, организаторы медицины ряда европейских стран прекратили использование нимесулида на своей территории, обосновывая свое решение статистикой спонтанных сообщений о тяжёлых гепатотоксических реакциях. Так, контролирующий орган Ирландии (IMB) основывал свою резолюцию информацией о 53 эпизодах серьёзных осложнений со стороны печени, которые были зафиксированы за 12 лет использования нимесулида в этой стране. Из них 9 осложнений привели к развитию острой печёночной недостаточности, а у 4 больных отмечался летальный исход [56].

Однако ЕМЕА (European Medicines Agency) – основной орган Европейского Союза, который обеспечивает контроль над оборотом лекарственных препаратов в Европе, после обсуждения сложившейся ситуации не нашёл достаточных оснований для прекращения использования нимесулида (Пресс-релиз от 21.09.07). При этом было принято компромиссное решение рекомендовать ограничить использование нимесулида в странах Европы курсом не более 15 дней в дозе, не превышающей 200 мг/сут. При этом участникам Евросоюза было рекомендовано изъять из аптечной сети все упаковки нимесулида, содержащие более 30 стандартных доз этого препарата [57].

Резолюция ЕМЕА активно обсуждалась на ежегодной конференции НИИР РАМН, прошедшей в ноябре 2007 г. Этому вопросу было посвящено специальное заседание, на котором были представлены российские и зарубежные данные, касающиеся использования нимесулида в клинической практике. Согласно позиции ведущих экспертов-ревматологов, достоинства нимесулида существенно «перевешивают» его недостатки, поэтому необходимости в каких-либо мерах по ограничению его использования в России на сегодняшний день нет [58].

Действительно, непредвзятая оценка доступных данных показывает, что гепатотоксичность нимесулида не выше, чем у многих других представителей класса НПВП [57]. Результаты РКИ показывают, что отрицательная динамика изменений лабораторных биохимических пока-

зателей, свидетельствующих о повреждении печени, отмечается при использовании нимесулида с такой же частотой, как и на фоне приёма 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, а при длительном многомесячном приёме частота подобных изменений не превышает 1,5% [53,54].

Имеется очень немного серьёзных эпидемиологических работ, в которых изучалась сравнительная гепатотоксичность НПВП. Наиболее значимой среди них является масштабное популяционное исследование, проведенное итальянскими учёными G.Traversa и сотр. В ходе исследования анализировалась частота гепатотоксических реакций у 397 537 больных за период с 1997 по 2001 гг. Суммарная частота данных осложнений на фоне приёма НПВП составила 29,8 на 100 тыс пациентов-лет. Соответственно, показатель относительного риска тяжёлых гепатотоксических реакций для НПВП суммарно составил 1,4. При этом частота осложнений со стороны печени при использовании нимесулида составила 35,3 на 100 тыс человек-лет, что оказалось ниже, чем на фоне приёма диклофенака – 39,2, кеторолака – 66,8 и ибупрофена – 44,6 на 100 тыс пациентов-лет [59].

Мы можем оценить реальную гепатотоксичность нимесулида на основании российского опыта его использования для купирования острого и хронического подагрического артрита. Пациенты, страдающие подагрой, очень часто имеют комбинацию неблагоприятных факторов, которые могут считаться факторами риска лекарственной гепатопатии: метаболические нарушения, частое сопутствующее поражение печени (жировой гепатоз) и желчного пузыря (желчнокаменная болезнь), приём алкоголя и пищи, содержащей большое количество жиров. Сотрудниками НИИР был проведён анализ влияния нимесулида на биохимические показатели функции печени у 81 мужчины с подагрическим артритом, которым в качестве анальгетика и противовоспалительного средства был назначен нимесулид в дозе 100–400 мг/сут. При этом большинство пациентов исходно имели повышенные значения АЛТ. Тем не менее, отрицательной динамики биохимических показателей, свидетельствующих о повреждении печёночных клеток или холестаза, после курсового использования нимесулида отмечено не было. Эти данные, очевидно, свидетельствуют против наличия у нимесулида высокой гепатотоксичности [60].

В ретроспективном исследовании, которое было проведено в нашем Институте, у 322 больных, принимавших нимесулид в течение не менее 12 мес, не было отмечено эпизодов клинически выраженной патологии печени: желтухи, гепатомегалии, симптомов печёночной недостаточности. При этом существенное – более чем 2-кратное, по сравнению с нормальным уровнем, повышение печёночных ферментов было зафиксировано лишь у 7 больных РА (2,2%), получавших, помимо нимесулида, цитотоксические препараты (метотрексат или лефлонамид) [51].

Подводя итог, мы можем заключить, что нимесулид является универсальным обезболивающим средством, в котором удачно сочетаются быстрота действия, хороший анальгетический эффект и значимое противовоспалительное влияние. По своей суммарной переносимости нимесулид превосходит многие «традиционные» НПВП: он относительно редко вызывает диспепсию и иные осложнения со стороны ЖКТ. В отношении иных класс-специфических осложнений, в частности, сердечно-сосудистых, а также риска развития гепатотоксических реакций, нимесулид, по крайней мере, не хуже, чем другие НПВП. Нимесулид может быть с успехом использован как в качестве средства для ургентного обезболи-

вания, так и для длительной симптоматической терапии хронического болевого синдрома при ревматических заболеваниях.

Литература

1. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009; 167.
2. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в медицине в начале 21 века // РМЖ 2003; 11: 375–378.
3. Emery P. Considerations for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy: benefits. Scand J Rheumatol. 1996; 25 Suppl:105: 5–12.
4. Rainsford K. Anti-inflammatory drugs in the 21st century // Subcell Biochem. 2007; 42: 3–27.
5. Camu F. The role of COX-2 inhibitors in pain modulation // Drug. 2003; 63: Suppl: 1–7.
6. Mehta V., Johnston A., Cheung R., Bello A., Langford R. Intravenous parecoxib rapidly leads to COX-2 inhibitory concentration of valdecoxib in the central nervous system // Clin Pharmacol Ther. 2008; 83 (3): 430–435.
7. Dembo G., Park S., Kharasch E. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans // Anesthesiology. 2005; 102 (2): 409–415.
8. Bianchi M., Martucci C., Ferrario P., Franchi S., Sacerdote P. Increased Tumor Necrosis Factor- and Prostaglandin E2 Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Rats with Inflammatory Hyperalgesia: The Effects of Analgesic Drugs // Anesth Analg 2007; 104: 949–954.
9. Schnitzer T., Weaver A., Polis A. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies // J. Rheumatol. 2005; 32: 1093–1105.
10. Pincus T., Koch G., Lei H., et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2004; 63: 931–939.
11. Boureau F., Schneid H., Zeghari N. et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip // Ann. Rheum. Dis. 2004; 63: 1028–1035.
12. Parr D., Darekar B., Fletcher A., Bulpitt C. Joint pain and quality of life: results of a randomized trial // Br J Clin Pharmacol. 1989; 27: 235–242.
13. Pavelka K., Pelisková Z., Stehlíková H., et al. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol // Clin Drug Investig. 1998; 16 (6): 421–429.
14. Beaulieu A., Peloso P., Haraoui B., et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: A randomized controlled trial // Pain Res Manag. 2008; 13 (2): 103–110.
15. Alvarez-Soria MA, Largo R, Santillana J. et al. Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac // Ann. Rheum. Dis. 2006; 65 (8): 998–1005.
16. Emery P., Koncz T., Pan S., Lowry S. Analgesic effectiveness of celecoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis of the hip requiring joint replacement surgery: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, double-dummy, noninferiority study // Clin Ther. 2008; 30 (1): 70–83.
17. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs-nice or necessary? // Rew Gastroenterol Dis. 2004; 4: 33–41.
18. 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.
19. Laine L., White W., Rostom A., Hochberg M. COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis // Semin Arthritis Rheum. 2008; 38 (3): 165–187.
20. Solomon D., Avorn J., Stürmer T., et al. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk // Arthritis Rheum. 2006; 54 (5): 1378–1389.
21. Schaeferbeke T, Héloire F, Deray G. How to watch over a patient treated with a NSAID in relation to the cardiovascular and renal risk? // Presse Med. 2006; 35 (9) Spec No 1: 41–46.
22. Cannon C., Curtis S., FitzGerald G., et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // Lancet. 2006; 18: 368 (9549): 1771–1781.
23. Schaeferbeke T, Héloire F, Deray G. How to watch over a patient treated with a NSAID in relation to the cardiovascular and renal risk? // Presse Med. 2006; 35 (9) Spec No 1: 41–46.
24. Laine L., White W., Rostom A., Hochberg M. COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis // Semin Arthritis Rheum. 2008; 38 (3): 165–187.
25. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные // РМЖ. 2001; 15: 6–8.

26. Балабанова Р.М., Белов Б.С., Чичасова Н.В. и др. Эффективность нимесулида при ревматоидном артрите // Фарматека. 2004; 7: 55–58.
27. Rainsford K. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // *Curr Med Res Opin.* 2006; 22 (6), 1161–1170.
28. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide // *Inflammoparmacology.* 2006; 14 (3–4): 120–137.
29. 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.
30. Ferreira S.H. The role of interleukins and nitric oxid in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics // *Drugs.* 1993; 46: Suppl. 1: 1–9.
31. Pelletier J.P., Mineau F., Fernandes J.C., et al. Two NSAIDs, nimesulide and naproxen, can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts // *Clin Exp Rheumatol.* 1997; 15: 393–398.
32. Barracchini A., Franceschini N., Amicosante G., et al. Can non-steroidal anti-inflammatory drugs act as metalloproteinase modulators? An in-vitro study of inhibition of collagenase activity // *J Pharm Pharmacol.* 1998; 50: 1417–23.
33. Wober W. Comparative efficacy and safety of nimesulide and diclofenac in patients with acute shoulder, and a meta-analysis of controlled studies with nimesulide // *Rheumatology (Oxford).* 1999; 38: Suppl 1: 33–38.
34. 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.
35. 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.
36. Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Применение нимесила при подагрическом артрите // *Тер. Архив.* 2003; 5: 60–64.
37. Kullich W., Niksic F., Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study // *Int. J. Clin. Pract.* 2002; Suppl 128: 24–30.
38. Manicourt D.H., Bevilacqua M., Righini V., et al. Comparative effect of nimesulide and ibuprofen on the urinary levels of collagen type II C-telopeptide degradation products and on the serum levels of hyaluronan and matrix metalloproteinases-3 and -13 in patients with flare-up of osteoarthritis // *Drugs. R D.* 2005; 6 (5): 261–271.
39. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите // *ПМЖ.* 2006; 16: 24–29.
40. 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.* 2004; Suppl: 144: 27–32.
41. 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 Safety.* 2001; 24: 1081–1090.
42. 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.
43. Минущин О.Н. Использование препарата “Найз” у больных, страдающих сочетанной патологией суставов и поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта // *Научно-практическая ревматология.* 2003; 5: 72–76.
44. Каратеев А., Каратеев Д., Насонов Е. Гастродуоденальная переносимость нимесулида (НИМЕСИЛ, Berlin Chemie) у больных с язвенным анамнезом: первое проспективное исследование безопасности селективных ЦОГ-2 ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий // *Научно-практическая ревматология.* 2003; 1: 45–48.
45. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Veslainen 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.* 2006; 27: 1657–1663.
46. Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н. и др. Эффективность и безопасность применения нимесила у больных с подагрическим артритом // *Клин Мед.* 2004; 82 (12): 49–54.
47. Мазуров В.И., Лила А.М. Отчет о результатах пилотного исследования по сравнительной оценке влияния найза (нимесулида) и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией, кафедра терапии 1 им. Э.Э.Эйхвальда с курсом ревматологии Медицинской академии последипломного образования, Санкт-Петербург, 2007.
48. Lucker P., Pawlowski C., Friedrich I. et al. Double-blind, randomised, 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.
49. 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.
50. Kriegel 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.
51. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике. 2009; 17 (21): 1466–1472.
52. Каратеев А.Е., Насонова В.А. НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида // *Научн. Практ. Ревматол.* 2004; 1: 34–37.
53. Boelsterli U. Nimesulide and hepatic adverse affects: roles of reactive metabolites and host factors // *Int. J. Clin. Pract.* 2002; Suppl: 128: 30–36.
54. Boelsterli U. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide // *Drug Safety.* 2002; 25: 633–648.
55. HELSINN's response. На сайте: HELSINN, 2002, 12. <http://www.pharmabiz.com>.
56. Irish Board Suspends Marketing of Drugs Containing Nimesulide <http://www.imb.ie>.
57. Press release. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulid-containing medicinal products. Doc. Ref. EMEA/432604/2007 На сайте: <http://www.emea.europa.eu>.
58. БОЛЬ: информационный портал. Новости: Казнить или помиловать нимесулид? <http://www.paininfo.ru/press/1164.html>.
59. 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.
60. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоция или взвешенная оценка? // *Consilium medicum.* 2007; 9: 60–64.