

НИМЕСУЛИД ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Самой распространенной причиной, заставляющей пациента обратиться к врачу, является боль, сопровождающая около 70% всех известных заболеваний. В статье представлены основные принципы лечения острой и хронической боли. Показана роль воспаления в патогенезе острой и хронической боли. Приводятся данные об эффективности и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) нимесулид при лечении острой и хронической боли. Представлены данные о многообразных механизмах действия нимесулида, позволяющих использовать его при различных ревматических заболеваниях, а также в других областях медицины. Приведены результаты клинических исследований и метаанализов, подтверждающих высокую эффективность и хорошую переносимость нимесулида. Многолетний опыт применения гранулированной формы нимесулида (Нимесил®) отечественными клиницистами свидетельствует о высокой скорости развития и выраженном анальгетическом, противовоспалительном эффектах в сочетании с хорошей переносимостью, что позволяет с успехом использовать препарат при лечении острой и хронической боли.

Ключевые слова: острая боль, хроническая боль, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид, Нимесил, нежелательные реакции.

G.R. IMAMETDINOVA, PhD in medicine, N.V. CHICHASOVA, MD, Prof.
Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of Russia
NIMESULIDE IN TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC PAIN IN CLINICAL PRACTICE

The most common reason for a patient to contact a doctor is the pain accompanying about 70% of all known diseases. The article introduces the basic principles for treating acute and chronic pain. The role of inflammation in pathogenesis of acute and chronic pain is shown. It provides information on the effectiveness and safety of a non-steroid anti-inflammatory drug (NSAIDs) Nimesulide in the treatment of acute and chronic pain. Information is provided on the variety of Nimesulide mechanisms that allow it to be used in various rheumatic diseases as well as in other areas of medicine. The results of clinical research and analyses are presented that confirm the high efficiency and good tolerability of Nimesulide. The years of experience in the application of the granular form of Nimesulide (Nimesil®) by domestic clinicians indicate a high rate of development and a expressed anagesic, anti-inflammatory effects combined with good tolerability, which makes it possible to use the drug successfully in treating acute and chronic pain.

Keywords: Acute pain, chronic pain, nonsteroid anti-inflammatory drugs, Nimesulide, Nimesil, undesirable reactions.

Самой распространенной причиной, заставляющей пациента обратиться к врачу, является боль, сопровождающая около 70% всех известных заболеваний. Наиболее часто боль возникает в различных структурах опорно-двигательного аппарата (скелетно-мышечная боль – СМБ) и является одним из основных симптомов ревматических заболеваний (РЗ), к которым относят воспалительные, дегенеративные заболевания суставов, позвоночника и периартикулярных тканей. Боль, сопровождающая поражение суставов и периартикулярных тканей при ревматоидном артрите (РА), остеоартрозе (ОА), анкилозирующем спондилоартрите (АС), серонегативных спондилоартритах (СС), чаще носит хронический характер. При травмах, микрокристаллических артропатиях, инфекционном поражении суставов может развиваться острый артрит, характеризующийся выраженной острой болью. Микротравматизация часто приводит к развитию острой боли в спине [1].

По современным представлениям СМБ является мультидисциплинарной проблемой, имеющей серьезное

медицинское и социальное значение. Хорошо известно, что именно боль вызывает функциональную недостаточность опорно-двигательного аппарата, определяет снижение качества жизни, вызывает дестабилизацию сердечно-сосудистой системы (ССС), что может служить угрозой жизни больного, сопровождается развитием тревоги и депрессии. Имеются данные о наличии достоверной корреляционной взаимосвязи между интенсивностью боли и снижением минеральной плотности костной ткани как при острой, так и при хронической боли в спине [2]. В связи с этим одной из основных целей лечения является быстрое и максимально полное купирование боли [3]. Более того, показано, что именно неадекватное обезболивание в остром периоде является одной из наиболее частых причин хронизации боли. Группой российских экспертов было подчеркнуто, что успех лечения СМБ (купирование острой боли и предотвращение формирования хронического болевого синдрома) напрямую зависит от времени начала терапии, поэтому следует начинать ее как можно раньше [3].

Накопленные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что универсальным механизмом развития острой и хронической боли является воспаление [3–5], что подтверждается данными ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [6].

В связи с этим основными симптоматическими препаратами для лечения боли и воспаления являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), прочно занимающие одно из первых мест по использованию врачами различных специальностей. Это связано как с частым развитием патологии суставов и позвоночника, так и с основными эффектами НПВП, включающими анальгетический, противовоспалительный, жаропонижающий эффекты [7–9]. Это позволяет использовать их не только в ревматологии, но и во многих других областях медицины (хирургии, стоматологии, отоларингологии, гинекологии и др.). Более того, по мнению отечественных экспертов, НПВП являются препаратами «первой линии» для лечения боли [10].

Но клиницистам следует учитывать, что НПВП могут вызывать ряд класс-специфических нежелательных реакций (НР), особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС).

Полагают, что применение умеренно селективных ингибиторов ЦОГ-2 (с-НПВП) позволяет повысить переносимость терапии НПВП и снизить частоту прерывания лечения из-за развития НР [10].

Не подлежит сомнению, что НПВП должны быть эффективны и безопасны как в короткие, так и длительные сроки применения, иметь высокую скорость наступления анальгетического эффекта, что особенно актуально при лечении острой боли. Хорошо известно, что более безопасными НПВП являются короткоживущие (быстро всасывающиеся и быстро элиминирующиеся препараты, которые не аккумулируют при нарушении метаболических процессов, в том числе у пациентов пожилого возраста), что имеет важное значение при проведении комплексной лекарственной терапии. Подобными свойствами обладает селективный ингибитор ЦОГ-2 нимесулид, который уже в течение многих лет хорошо известен отечественным и зарубежным клиницистам. По своему анальгетическому, противовоспалительному и жаропонижающему действию препарат не уступает неселективным НПВП (н-НПВП), а по некоторым данным, даже несколько их превосходит [11].

Молекула нимесулида содержит два ароматических кольца и метил-сульфоновую группу [12], что определяет низкий уровень его кислотности и умеренную липофильность. Эти свойства обеспечивают щадящее действие нимесулида на ЖКТ [13]. Период полувыведения препарата составляет от 1,8 до 4,7 ч, что способствует уменьшению частоты развития НР препарата. При пероральном приеме нимесулид быстро и практически полностью абсорбируется, независимо от приема пищи. Препарат характеризуется высокой биодоступностью: уже через 30 мин после перорального приема его концентрация в плазме крови и синовиальной жидкости достигает 25–80% от максимальной, что обуславливает высокую скорость наступления анальгетического эффекта. А максимальный обезболиваю-

щий и противовоспалительный эффект развивается через 1–3 ч [14, 15]. Благодаря своим биохимическим свойствам, нимесулид легко попадает в очаг воспаления. При этом концентрация свободного нимесулида непосредственно в очаге воспаления, особенно в ткани сустава, где pH среды более низкий, может быть намного выше относительно плазменной его концентрации [14, 16].

Многообразие механизмов действия нимесулида установлено в многочисленных экспериментальных исследованиях. Так, показано, что нимесулид в 5–20 раз сильнее ингибирует ЦОГ-2, чем ЦОГ-1 [17–19]. Тем не менее, несмотря на преимущественное подавление активности ЦОГ-2, он оказывает комплексное сбалансированное влияние на обе формы ЦОГ. В терапевтических концентрациях нимесулид ингибирует 88% активности ЦОГ-2 и 45% активности ЦОГ-1. И если воздействие на ЦОГ-1 продолжается 24 ч, то на ЦОГ-2 – намного дольше, это различие сохраняется при длительном применении [20, 21]. Такой своеобразный механизм действия во многом объясняет низкую частоту возникновения НР со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистую безопасность нимесулида [22].

Имеются многочисленные данные о том, что наряду с ингибированием ЦОГ нимесулид обладает рядом ЦОГ-независимых механизмов: снижает активность металло-протеиназы (ММП) [23, 24], проявляет антиоксидантную активность в отношении свободных радикалов [25], способствует снижению концентрации субстанции P, предотвращает хемотаксис нейтрофилов [22, 26], подавляет дегрануляцию протеогликанов, активность эластазы, коллагеназы, стромелизина, гипералгезию, индуцированную брадикинином и ФНО- α , активность провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α , ММП, фермента фосфодиэстеразы – 4, активирующего макрофагальную и нейтрофильную активность [24, 26–28], высвобождение гистамина тучными клетками, что делает возможным его применение у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическими реакциями [14, 19, 26]. Получены убедительные данные о наличии не только периферического, но и центрального действия нимесулида, что позволяет влиять на элементы патогенеза хронической боли, связанной с активацией центральных ноцицептивных структур [29, 30].

Интересные данные представили Vellani V. соавт. На культуре нейронов задних спинальных ганглиев, дающих начало чувствительному корешку, было продемонстрировано, что только нимесулид обладает способностью подавлять концентрацию субстанции P в течение 70 мин, в то время как другие препараты (целекоксиб, диклофенак) – только через 36 ч [31].

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что нимесулид обладает многообразными механизмами действия и может применяться для лечения острой и хронической боли при различных заболеваниях.

Особо следует отметить высокий профиль безопасности нимесулида. По данным мировой литературы, частота НР при лечении нимесулидом колеблется в пределах 6,8–36% с четкой зависимостью от дозы и длительности приема препарата. В частности, при анализе результатов

нескольких клинических исследований, включавших 22 938 больных ОА, принимавших нимесулид в дозе 100–400 мг в течение 5–21 дня (в среднем 12 дней), общая частота НР составила 8,2% [32].

Низкая частота повреждения верхних отделов ЖКТ при лечении нимесулидом подтверждена результатами отечественных и зарубежных контролируемых исследований [33–40].

Отмечен риск, сопоставимый с таковым других НПВП, развития кардиоваскулярных осложнений [34, 41, 42], гепатотоксичности [34, 43–45], в том числе у больных с высокой коморбидностью при подагрическом артрите [47]. Данные метаанализов свидетельствуют о минимальном влиянии препарата на функцию почек [48, 49].

Результаты отечественных и зарубежных исследований отчетливо продемонстрировали, что нимесулид крайне редко вызывает усиление бронхоспазма у пациентов с бронхиальной астмой и гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП, так как не обладает перекрестной реактивностью с ацетилсалициловой кислотой и н-НПВП в отношении индукции обострения астмы, и является одним из препаратов выбора (среди с-НПВП) у этих больных [18, 19, 50]. Кроме того, показана возможность использования нимесулида в случае развития аллергических реакций на фоне приема других НПВП [51]. Для нимесулида не показано отрицательное влияние на метаболизм хрящевой ткани, что позволяет использовать его у больных ОА [52].

Отечественные и зарубежные клиницисты широко используют нимесулид при лечении острой боли [53–56].

В 2-недельном сравнительном исследовании, включавшем 122 больных субакромиальным бурситом и тендинитом, нимесулид в дозе 200 мг/с был эффективнее диклофенака 150 мг/с. Хороший и отличный эффект отмечался в группе больных, получавших нимесулид в 82,3% случаев, по сравнению с диклофенаком (78%) при лучшей переносимости нимесулида [53].

По данным 10-дневного исследования Pohjolainen T. и соавт., у 102 больных с острой болью в нижней части спины эффективность нимесулида в дозе 200 мг/с была достоверно выше таковой ибупрофена 1 800 мг/с при лучшей переносимости нимесулида: НР со стороны ЖКТ регистрировались в 7 и 13% случаев соответственно [54]. Более высокий анальгетический эффект нимесулида 200 мг/с в сравнении с напроксеном 1 000 мг/с и плацебо продемонстрирован у 94 больных после проведения артроскопической операции [55] и по сравнению с диклофенаком у 90 больных при лечении острого подагрического артрита [56].

Подтверждена высокая эффективность нимесулида и при лечении хронической боли [57–59].

В 3-месячном сравнительном исследовании P. Lüscher и соавт. [57], включавшем 199 больных ОА, нимесулид в дозе 200 мг/сут был эффективнее этодолака 600 мг/сут: результат лечения оценили как «хороший» или «превосходный» 80% больных, получавших нимесулид, и 68% пациентов, леченных этодолаком. Общее число НР в обеих группах лечения было сопоставимым. В 6-месяч-

ном сравнительном исследовании эффективности и переносимости нимесулида 200 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 279 больных ОА показана равная эффективность обоих препаратов при лучшей переносимости нимесулида: развитие НР со стороны ЖКТ зафиксировано у 36 и 47% пациентов соответственно ($p < 0,05$) [58]. Аналогичные данные получены в сравнительном исследовании нимесулида 200 мг/сут и напроксена 750 мг/сут у 370 больных ОА при длительном наблюдении (12 мес.). Так, эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, а общее число осложнений при использовании нимесулида в сравнении с напроксеном оказалось ниже – 47,5 и 54,5% [59]. Важно отметить, что ни в одном из этих исследований не было зафиксировано значимого повышения частоты кардиоваскулярных осложнений.

Отечественные авторы в 4-недельном открытом рандомизированном контролируемом исследовании проводили сравнительную оценку различных доз нимесулида (400 мг/с, 200 мг/с и диклофенака 200 мг/с, 100 мг/с) у 568 больных ранним артритом. Показана сопоставимая эффективность используемых препаратов в указанных суточных дозах при лучшей переносимости нимесулида: на фоне приема препарата в обеих дозировках достоверно реже отмечалось появление множественных эрозий (МЭ – более 10) и язв желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК) – у 2 (1,3%) в сравнении с диклофенаком – у 7 (5,9%) больных ($p = 0,042$) [60].

Таким образом, результаты многочисленных научных исследований и большой клинический опыт применения нимесулида свидетельствуют о его высокой анальгетической и противовоспалительной эффективности и хорошей переносимости.

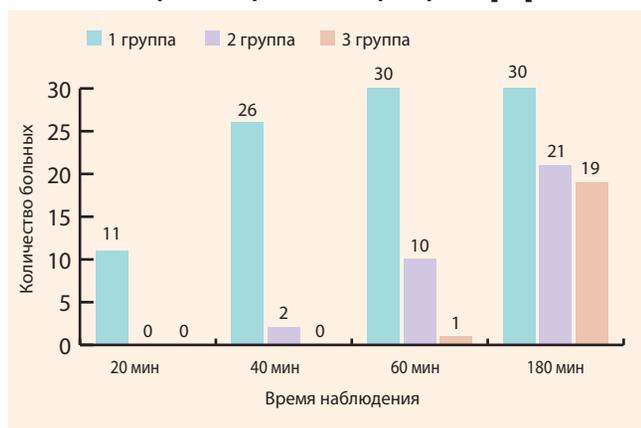
Отечественные клиницисты в течение многих лет используют дженерик нимесулида Нимесил® в виде растворимых гранул для приготовления суспензии для приема внутрь. Растворимые гранулы способствуют быстрому созданию высокой концентрации препарата в сыворотке крови, обеспечивая более быстрое наступление клинического эффекта по сравнению с таблетированной формой. Так, показано, что максимальная концентрация препарата в сыворотке крови быстрее достигается при использовании гранулированной формы (менее 2 ч) по сравнению с таблетированной (2–3 ч) и свечевой формами (около 4 ч) [16, 61]. Кроме того, подобная лекарственная форма препарата позволяет существенно уменьшить время его взаимодействия со слизистой верхних отделов ЖКТ, снижая риск развития контактного повреждения.

Результаты многочисленных клинических исследований, проведенных отечественными авторами, свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости гранулированного нимесулида (препарат Нимесил®) при лечении острой и хронической боли не только в ревматологической практике, но и в других областях медицины.

В исследованиях В.Г. Барсковой и соавт. показана высокая эффективность и безопасность Нимесила при лечении острого и хронического подагрического артрита [62, 63].

Ф.М. Кудавой и соавт. представлены результаты рандомизированного контролируемого 7-дневного исследо-

Рисунок 1. Количество больных, отметивших уменьшение боли после приема первой дозы препаратов [56]



вания сравнительной оценки скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов гранулированной и таблетированной форм нимесулида и диклофенака натрия у 90 больных с подагрическим артритом. Пациенты были рандомизированы на 3 группы по 30 пациентов в каждой. Больные 1-й группы получали гранулированный нимесулид (Нимесил®) в саше 200 мг/с, 2-й группы – таблетированный нимесулид 200 мг/с, 3-й – диклофенак 150 мг/с. Как видно из рисунка 1, скорость наступления анальгетического эффекта в течение первых 3 ч была выше у обеих форм нимесулида, чем у диклофенака. Однако лишь в 1-й группе 11 (37%) больных отметили уменьшение выраженности боли уже на 20-й мин после приема первой дозы препарата. Через 7 дней терапии приступ подагрического артрита был полностью купирован у 24 (80%) больных 1-й группы, у 11 (36%) – 2-й группы и только у 4 (13%) больных 3-й группы [56]. Следует особо отметить, что ни в одном из этих исследований не было зарегистрировано серьезных НР, несмотря на высокую коморбидность больных подагрой.

Особый интерес представляет открытое рандомизированное 12-недельное исследование по оценке безопасности применения Нимесила у 42 больных РЗ в возрасте от 22 до 73 лет (в основном РА и ОА), имеющих в анамнезе язвы или МЭ (более 10) слизистой желудка и/или ДПК, выявленные при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) за 6 мес. до начала исследования, достоверно возникшие на фоне приема НПВП. Этим больным вначале проводилась стандартная противоязвенная терапия (омепразол 40 мг/с 2–4 нед.), а после рубцевания язвы и эпителизации эрозий при контрольной ЭГДС больные рандомизированно (2 группы) включались в исследование. Подавляющее большинство (не менее 90%) больных обеих групп до включения в исследование получали диклофенак. Больным 1-й группы (n = 22) был назначен Нимесил® 200 мг/с, больные 2-й группы (n = 20) продолжали получать диклофенак 100 мг/с в форме свечей и ранитидин 150 мг/с.

Повторная ЭГДС была проведена у 18 больных каждой группы. Рецидив язвы желудка отмечен у одной больной 1-й группы (5,6%), рецидив НПВП-индуцированных

язв и МЭ – у шести (33,3%) больных 2-й группы (рис. 2). Эффективность лечения обоими препаратами по оценке пациентов была сопоставима. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что Нимесил® может рассматриваться как препарат выбора при необходимости продолжения применения НПВП у пациентов, имеющих в анамнезе НПВП-индуцированные гастропатии [64].

Л.И. Алексеевой и соавт. проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности длительного применения нимесулида (Нимесил®) и парацетамола. В 12-месячное рандомизированное открытое контролируемое исследование было включено 40 больных ОА (средний возраст $66,8 \pm 5,1$ года) с коморбидными состояниями: язвенным анамнезом, АГ, ИБС. Больные были рандомизированы на 2 группы: больные 1-й группы (n = 20) получали нимесулид (Нимесил®) 200 мг/с, больные 2-й группы (n = 20) – парацетамол до 3 г/с (по требованию) в сочетании с местным применением геля кетопрофен. Эффективность оценивали по динамике индекса WOMAC один раз в 3 мес. Для оценки безопасности всем больным проводилась ЭГДС до включения в исследование, а затем через 3 и 12 мес. после начала приема препаратов – суточное мониторирование АД (СМАД), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), а также ультразвуковое доплеровское сканирование (УЗДГ) брахиоцефальных артерий, исследования клинических и биохимических показателей крови. Результаты исследования продемонстрировали, что нимесулид был эффективнее парацетамола: достоверное уменьшение суммарного индекса WOMAC с $1\ 182,7 \pm 345,9$ до $698,4 \pm 351,1$ [снижение на 41% ($p = 0,000$)] отмечено на фоне приема нимесулида и с $1\ 136,4 \pm 313,8$ до $1\ 031,6 \pm 211,2$ [снижение на 9,2%] – на фоне приема парацетамола. Различия между группами достоверны ($p = 0,0004$).

Общее число НР со стороны ЖКТ было зарегистрировано у 6 (30%) больных 1-й группы и у 9 (45%) – 2-й группы. При этом серьезные НР возникли у одной больной на фоне приема нимесулида – МЭ слизистой желудка и у двух больных на фоне приема парацетамола – эрозивный эзофагит и язва ДПК. У пяти больных из каждой группы отмечалось развитие или дестабилизация АГ. Вместе с тем отрицательной динамики средних значений АД по результатам СМАД не было. У четырех больных 1-й группы отмечалось развитие или ухудшение течения

Рисунок 2. Частота рецидивов язв и множественных эрозий у больных, принимающих нимесулид и диклофенак [64]

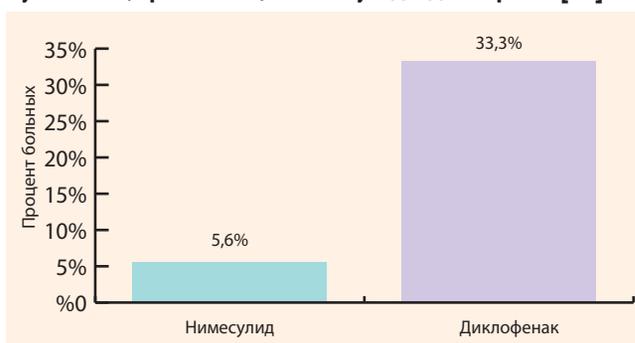


Таблица 1. Динамика клинико-лабораторных показателей (M ± SD) у больных ревматоидным артритом на фоне лечения нимесулидом и диклофенаком [67]

Показатели	Нимесулид 200 мг/с (n = 10)		Диклофенак 100 мг/с (n = 10)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Утренняя скованность (мин)	188,5 ± 15,6	66,1 ± 8,2 *	186,4 ± 14,9	61,5 ± 9,1 *
Индекс Ritchie (баллы)	21,3 ± 1,2	7,8 ± 0,9 *	22,1 ± 1,1	8,1 ± 0,8 *
Число воспаленных суставов	6,2 ± 0,4	1,1 ± 0,2 *	6,1 ± 0,3	1,4 ± 0,2 *
Индекс Lee (баллы)	12,3 ± 1,1	6,3 ± 0,7 *	12,9 ± 1,2	5,6 ± 0,6 *
СОЭ	34,6 ± 2,8	18,6 ± 1,9 *	32,6 ± 2,9	17,9 ± 0,7 *

* p < 0,05.

ишемической болезни сердца (ИБС). Однако следует отметить, что у этих больных имело место неадекватное лечение АГ (в 2 случаях – самостоятельный отказ больных от антигипертензивной терапии). При этом за весь период исследования не было зарегистрировано развития серьезной сердечно-сосудистой патологии. Не было выявлено отрицательной динамики, в том числе биохимических показателей, отражающих состояние печени (АСТ, АЛТ, ЩФ) за весь период исследования [65].

Еще в одном исследовании оценивали эффективность и переносимость Нимесила в дозе 200 мг/с в комбинации с симптоматическими медленнодействующими препаратами (СМП): глюкозамина сульфатом или хондроитина сульфатом – у 95 больных ОА (средний возраст 60,05 ± 9,03 года). Подавляющее большинство (79) больных имели коморбидные состояния: 64% – АГ (получали амлодипин 5–10 мг/с), 40% – ИБС (Кардиомагнил 75 мг/с, Кардикет-ретард 40 мг/с, статины), 9% – сахарный диабет (Диабетон МВ 30–60 мг/с, Манинил 5–10 мг/с), язвенную болезнь желудка и ДПК в анамнезе (омепразол 20–40 мг/с), 19% – гипо-/гипертиреоз (L-тироксин 50–100 мг/с/Мерказолил 10 мг/с соответственно). Через 14 дней лечения у всех больных наблюдалось статистически значимое уменьшение боли по ВАШ (p = 0,023); достоверное улучшение состояния здоровья, оцененное пациентами (p = 0,00005) и врачами (p = 0,019). Ни у одного больного не было выявлено НР. Авторы подчеркивают, что Нимесил® был эффективен, обладал хорошей переносимостью у больных с выраженной коморбидностью и не вступал в перекрестные реакции с сопутствующими препаратами [66].

В сравнительном исследовании продолжительностью 45 дней с ЭГДС-контролем была изучена эффективность нимесулида (Нимесил®) в дозе 200 мг/с у 45 больных с различными РЗ: по 10 больных РА, реактивным артритом (РеА), АС и 15 больных псориатическим артритом (ПСА). Контрольную группу составили по 10 больным соответствующей нозологией, получавшим диклофенак 100 мг/с. Все больные имели ЖКТ-коморбидность. Авторы более подробно остановились на анализе результатов, полученных при использовании Нимесила в группе больных РА. Для оценки эффективности использовали выраженность

боли в суставах (ВАШ, мм), продолжительность утренней скованности, суставной индекс Ritchie, количество воспаленных суставов, динамику функционального теста Lee, СОЭ. Как видно из таблицы 1, эффективность нимесулида была сопоставима с таковой диклофенака. Однако переносимость со стороны ЖКТ у пациентов, принимавших диклофенак, была хуже: в среднем возникновение гастралгий и изжоги за время наблюдения увеличилось с 4,7 ± 0,8 до 8,1 ± 0,7 (p < 0,05) и с 6,6 ± 0,7 до 7,2 ± 0,9 соответственно. У пациентов, принимавших нимесулид, средние значения практически не изменились:

гастралгии – с 4,8 ± 0,6 до 4,6 ± 0,4, изжога – с 6,2 ± 0,8 до 6,3 ± 0,3 (p > 0,05). Результаты контрольной ЭГДС выявили отрицательную динамику у больных, принимавших диклофенак: обострение язвенной болезни ДПК – у 7,5% больных, появление эрозий в слизистой ДПК – у 5% пациентов. В группах пациентов с другими нозологиями были получены аналогичные данные. По мнению автора, Нимесил® обладает высокой эффективностью и безопасностью применения даже при наличии коморбидности со стороны ЖКТ. К сожалению, автор не представил данные ЖКТ-анамнеза и результаты ЭГДС, проведенной до начала исследования [67].

Р.М. Балабанова и соавт. представили результаты многоцентрового открытого клинического 12-недельного исследования эффективности и переносимости препарата Нимесил® в дозе 200 мг/с, включавшего 52 пациента с РА с длительностью заболевания от 6 мес. до 40 лет. Подавляющее большинство больных (59,6%) было старше 50 лет, 79% имели коморбидные состояния: АГ, ИБС, хронический гастрит, хронический пиелонефрит, мочекаменную болезнь. Исследуемые клинические и лабораторные параметры оценивали через 4, 8 и 12 нед. Исследование полностью завершили 47 пациентов, 5 (9,6%) больных вышли из-под наблюдения из-за развития НР. Уменьшение выраженности суставного синдрома было отмечено уже через 4 нед. лечения. К окончанию исследования была достигнута достоверная положительная динамика всех оцениваемых клинических параметров активности РА (табл. 2).

По мнению пациентов и врачей, на фоне приема препарата значительное улучшение отмечено у 23,4%, улучшение – у 70,2% больных; не было эффекта у трех пациентов при неэффективности и ранее назначаемых НПВП: диклофенака, ибупрофена, пироксикама.

Переносимость Нимесила была хорошей у 44,2%, очень хорошей – у 40,4% пациентов. НР, связанные с приемом Нимесила и послужившие поводом для его отмены, были выявлены у четырех пациентов: изжога и гастралгии – у двух, отеки и повышение АД – у одного, снижение диуреза – у одного. Еще у одного пациента препарат был отменен из-за развития пояснично-крестцового радикулита. Абдоминалгии, изжога, миалгии (по одному пациен-

Таблица 2. Динамика клинических и лабораторных показателей ($M \pm m$) у пациентов с ревматоидным артритом, получавших Нимесил® ($n = 47$) [68, 69]

Показатель	Исходно	Через 12 нед.	P
Боль (ВАШ, мм)			
• При ходьбе	55,4 ± 3,4	29,3 ± 3,2	<0,00001
• При подъеме по лестнице	52,3 ± 3,9	30,1 ± 3,6	<0,00001
• В покое	26,6 ± 3,3	12,9 ± 2,7	<0,0001
• Ночью	34,5 ± 4,5	13,3 ± 2,9	<0,00001
• При ношении тяжестей	66,1 ± 3,1	36,1 ± 3,9	<0,00001
Скованность (ВАШ, мм)	45,6 ± 4,5	21,1 ± 3,0	<0,00001
Число воспаленных суставов	8,8 ± 0,9	4,6 ± 0,5	<0,0001
Число болезненных суставов	17,1 ± 1,3	11,1 ± 1,3	<0,0001
Индекс Ritchie (баллы)	27,2 ± 2,3	15,2 ± 1,7	<0,00001
Функциональный статус (баллы)	14,8 ± 0,8	9,9 ± 0,9	<0,00001
Нв (г/л)	128,8 ± 2,2	123,7 ± 1,8	>0,03
Лейкоциты · 10 ⁹ /л	6,8 ± 0,4	6,5 ± 0,3	>0,03
СОЭ (мм/ч)	28 ± 1,8	26,4 ± 1,9	>0,03

ту) были выражены незначительно и не требовали отмены препарата. Серьезных НР не было ни у одного больного. Авторы отметили, что Нимесил® оказывает выраженный анальгетический и противовоспалительный эффект у больных РА при хорошей переносимости [68, 69].

Еще в одном исследовании оценивали эффективность и переносимость Нимесила в дозе 200 мг/с в комбинации с симптоматическими медленнодействующими препаратами – СМП (глюкозамина сульфат или хондроитина сульфат) у 95 больных ОА (средний возраст 60,05 ± 9,03 года). Через 4 нед. отмечено достоверное уменьшение болезненности суставов при пальпации на 72,6% ($p < 0,001$), припухлости –

на 71,6% ($p < 0,001$), уменьшение продолжительности утренней скованности на 59,4% ($p < 0,001$), улучшение функции суставов (индекс Lee) – на 61% ($p < 0,001$), снижение СОЭ на 55,6% ($p < 0,001$), СРБ – на 40,3%. Эффективность терапии, по мнению 30 (75%) больных, была хорошей и очень хорошей, а с точки зрения 10 (25%) больных, удовлетворительной. По мнению врача, эффективность лечения была хорошей у 35 (87,5%) больных, у 5 (12,5%) – удовлетворительной. Важно отметить, что ни у одного больного не было зарегистрировано НР. Контрольная ЭГДС не выявила патологии верхних отделов ЖКТ [70].

Помимо результатов исследований об эффективности Нимесила при РЗ, имеются данные о положительных результатах при его использовании с анальгетической целью в других областях медицины.

Так, результаты исследования Р.А. Кожахметовой показали, что у 55 больных возрасте от 20 до 23 лет с дорсалгиями через 10 дней приема Нимесила в дозе 200 мг/с отмечалось уменьшение интенсивности боли в спине более чем на 5 баллов, что считается существенным показателем при использовании цифровой рейтинговой шкалы (Numerical Rating Scale – NRS) [71]. По данным А.А. Тимофеева и соавт., Нимесил® был эффективнее индометацина при лечении острого посттравматического артрита височно-нижнечелюстных суставов (у 64 больных) [72]. Высокий анальгетический эффект Нимесила показан в лечении боли при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава [73] и синдроме хронической тазовой боли у женщин с гинекологической патологией [74].

Таким образом, высокая скорость развития и выраженность анальгетического, противовоспалительного эффекта в сочетании с хорошей переносимостью позволяет использовать Нимесил® при лечении острой и хронической боли и определяет возможность его применения в течение длительного времени, в том числе у больных с сопутствующей патологией ЖКТ и ССС.



ЛИТЕРАТУРА

- Чисасова Н.В. Новые подходы к купированию острого болевого синдрома в ревматологии и неврологии. *Consilium Medicum*, 2009, 11 (2): 50-55.
- Пеннер В.А., Нишкумай О.И., Скоробогатова О.В. Боль в спине при остеопорозе: диагностика и лечение. *Украинский ревматологический журнал*, 2013, 3(53): 41-44.
- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и соавт. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*, 2016, 54(3): 247-65.
- Autokarala I, Kwoh CK, Guermazi A, et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Ann Rheum Dis*, 2016 Feb, 75(2): 390-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205894. Epub 2014 Dec 8.
- Naugen IK, Boyesen P, Slatowsky-Chritensen B, et al. Comparison of features by MRI and radiographs of the interphalangeal finger joints in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2012 Mar, 71(3): 345-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200028. Epub 2011 Oct 11.
- Glimm AM, Werner SG, Burmester GR, et al. Analysis of distribution and severity of inflammation in patients with osteoarthritis compared to rheumatoid arthritis by IGG-enhanced fluorescence optical imaging and musculoskeletal ultrasound: a pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2016 Mar, 75(3): 566-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207345. Epub 2015 Aug 26.
- Clark JD. Chronic pain prevalence and analgesic prescription in a general medical population. *J Pain Sump. Manag.*, 2002, 23: 131-37.
- Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и соавт. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: Изд. «Алмаз», 2006, 88 с.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения. *PMЖ*, 2001, 9(7-8): 265-70.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. Клинические рекомендации. М.: ИМА-Пресс, 2015. 36 с.
- Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. *PMЖ*, 2001, 15: 6-8.
- Singla AK, Chawla M, Singh A. Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects – an update. *J. Pharmac. Pharmacol.*, 2000, 52: 467-86.
- Rainsford KD. Nimesulide: overview of properties and applications. *Drugs of Today*, 2001, 37 (Suppl. B): 3-7.
- Rainsford K.D. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*, 2006 Jun, 22(6): 1161-70.
- 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. 2001: 524-540.
- Bunczak-Reeh MA, Hargreaves KM. Effect on inflammation on the delivery of drugs to dental pulp. *J Endodontics*, 1998, 24: 822-24.
- Garcia-Nieto B, Perez C, Checa A, Gago F. Molecular model of the interaction between nimesulide and human cyclooxygenase-2. *Rheumatol.*, 1999, 38(Suppl): 14-18.
- Famey JP. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibi-

- tion de nimesulide: an overview. *Inflamm. Res.*, 1997, 46: 437-46.
19. Benett A, Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Exp. Opin. Pharmacother.*, 2000, 1: 277-86.
 20. Cullen L, Kelly L, Connor SQ, Fitzgerald DJ. Selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide in man. *J Phannacol Exp Ther*, 1998, 287: 578-82.
 21. Kerola M, Vuolteenaho K, Kosonen O, Kankaanranta H, Sarna S, Moilanen E. Effects of nimesulide, acetylsalicylic acid, ibuprofen and nabumetone on cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2-mediated prostanoid production in healthy volunteers ex vivo. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2009, 104: 17-21.
 22. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr Med Chem*, 2008, 15: 278-83.
 23. Mikhherjee P, Rachita C, Aisen PS, Pasineti GM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. *Clin. Exp. Rheum.*, 2001, 19, 1(suppl. 22): 7-11.
 24. Pelletier J-P, Martel-Pelletier J. Effects of nimesulide and naproxen on the degradation and metalloprotease synthesis of human osteoarthritic cartilage. *Drugs* 1993, 46(suppl. 1): 34-39.
 25. Marfei Facino R, Carini V, Aldini G. Antioxidant activity of nimesulide and its main metabolites. *Drugs*, 1993, 46(suppl. 1): 15-21.
 26. Bianchi M, Brogini M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int J Clin Pract*, 2007, 61: 1270-77.
 27. Shan AA, Murray FE, Fitzgerald DJ. The in vivo assessment of nimesulide cyclooxygenase selectivity. *Rheumatol*, 1999, 38 (Suppl.): 19-23.
 28. Bennet A. Clinical importance of the multifactorial actions of nimesulide. *Drugs Today*, 2001, 37(suppl. B): 9-14.
 29. Tassorelli C, Greco R, Sandrini G, Nappi G. Central components of the analgesic/antihyperalgesic effect of nimesulide: studies in animal models of pain and hyperalgesia. *Drugs*, 2003, 63(Suppl 1): 9-22.
 30. Bianchi M, Martucci C, Ferrario P et al. Increased Tumor Necrosis Factor- and Prostaglandin E2 Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Rats with Inflammatory Hyperalgesia: The Effects of Analgesic Drugs. *Anest Analg*, 2007, 104: 949-54.
 31. Vellani V, Franchi S, Prandini M et al. Effects of NSAIDs and paracetamol (acetaminophen) on protein kinase C epsilon translocation and on substance P synthesis and release in cultured sensory neurons. *J Pain Res*, 2013, 6: 111-20.
 32. Pochobradsky MG, Mele G, Beretta A. Postmarketing survey of nimesulide in the short-term treatment of osteoarthritis. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 1991, 17: 197-204.
 33. Каратеев А.Е. Гастроуденальная безопасность селективных ингибиторов циклооксигеназы-2: проверка практикой. *Тер. Архив*, 2005, 5: 69-72.
 34. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нimesулида в реальной клинической практике. *РМЖ*, 2009, 17 (21): 1466-72.
 35. Porto A, Almeida H, Cunha MJ, Macciocchi A. Double-blind evaluation by endoscopy the tolerability of nimesulide and diclofenac on gastric mucosa in osteoarthritis patients. *Eur. J. Rheum. Inflamm.*, 1994, 14: 33-38.
 36. 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.
 37. Bjarnason I, Thjodleissson B. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract. *Rheumatology*, 1999, 38(suppl. 1): 24-32.
 38. Fusetti G, Magni E, Armandola MC. Tolerability of nimesulide. Epidemiological data. *Drugs*, 1993, 46(suppl. 1): 277-80.
 39. Mele G, Memeo A, Mellesi L, Gatti F. Postmarketing surveillance on nimesulide in the treatment of 8354 patients over 60 years old affected with acute and chronic musculoskeletal diseases. *Arch. Med. Interna*, 1992, 44: 213-21.
 40. Mattia C, Ciarcia S, Muchindo A, Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later. *Minerva Med*, 2010 Aug, 101(4): 285-93.
 41. Чичасова Н.В., Имамметдинова Г.Р., Насонов Е.Л. Нimesулид в лечении хронических заболеваний суставов. *Лечащий врач*, 2008, 4: 75-8.
 42. Низовцева О.А. Применение нimesулида (селективного ингибитора ЦОГ-2) при остеоартрозе в сочетании с АГ. *Трудный пациент*, 2008, 6(4): 31-4.
 43. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Ассоциированная гепатопатия: проблема нimesулида. *Научно-практическая ревматология*, 2003, 4: 87-91.
 44. Boesterli U. Nimesulide and hepatic adverse effects: roles of reactive metabolites and host factors. *Int. J. Clin. Pract.*, 2002, 128(suppl.): 30-36.
 45. Boesterli U. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Safety*, 2002, 25: 633-648.
 46. 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.
 47. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нimesулида: эмоции или взвешенная оценка? *Consilium Medicum*, 2007, 9: 60-4.
 48. Leone R, Conforti A, Chiotto E et al. Nimesulide and renal impairment. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1999, 55: 151-54.
 49. Warrington SJ, Ravic M, Dawnay A. Renal and general tolerability of repeated doses of nimesulide in normal subjects. *Drugs*, 1993, 46(Suppl. 1): 263-69.
 50. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *РМЖ*, 2006, 14(25): 1769-77.
 51. Senna GE, Passalacqua G, Dama A et al. Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, 35(10): 393-96.
 52. Kullich WC, Nixsis F, Clein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: A pilot clinical study. *IJCP Supplement*, 2002, July, 128: 24-29.
 53. Wober W, Rahts V, Buchl N et al. Comparative efficacy and safety on 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): 169-75.
 54. 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 randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine*, 2000, 25(12): 1579-85.
 55. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin J Pain*, 2007, 23(7): 565-70.
 56. Кудаева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нimesулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите: рандомизированное исследование. *Научно-практическая ревматология*, 2008, 1: 55-9.
 57. 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.
 58. Husskisson 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: 253-65.
 59. 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): 510-14.
 60. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и соавт. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите (открытое рандомизированное контролируемое исследование высоких и средних терапевтических доз нimesулида и диклофенака при раннем артрите). *РМЖ*, 2006, 25: 1805.
 61. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. *Clin Pharm*, 1998, 35(4): 247-74.
 62. Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н., Каратеев А.Е. и соавт. Эффективность и безопасность применения нimesулида (нимесила) у больных подагрическим артритом. *Клиническая медицина*, 2004, 12(82): 49-54.
 63. Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Применение нимесила при подагрическом артрите. *Терапевтический архив*, 2003, 5(75): 60.
 64. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Гастроуденальная переносимость нimesулида (нимесил Berlin Chemie) у больных ревматическими заболеваниями с язвенным анамнезом. *Научно-практическая ревматология*, 2003, 1: 36-39.
 65. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и соавт. Эффективность и безопасность длительного применения нimesулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нimesулида при Артрозе Многофакторная Оценка). *Научно-практическая ревматология*, 2009, 4: 64-72.
 66. Черных Т.М., Ахматова Е.В. Остеоартроз в реальной клинической практике: проблема боли и воспаления. *Consilium medicum. Неврология и ревматология. (Прил.)*, 2012, 1: 49-53.
 67. Матчанов С.Х. Применение нестероидного противовоспалительного препарата нimesулид в ревматологической практике. *Juvenis Scientia*, 2016, 2: 60-62.
 68. Балабанова Р.М. Эффективность и переносимость нимесила – растворимой формы нimesулида – при ревматоидном артрите (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*, 2002, 1: 60-61.
 69. Балабанова Р.М., Белов Б.С., Чичасова Н.В. и соавт. Эффективность Нimesулида при ревматоидном артрите. *Фарматека*, 2004, 7: 55-8.
 70. Прихода И.В. Эффективность и безопасность комбинированной терапии с использованием нимесила и курантила у больных с первичным остеоартрозом. *Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта*, 2008, 5: 108-11.
 71. Кожухметова Р.А. Оценка эффективности применения нimesулида у пациентов молодого возраста с дорсалгиями, вызванными клинической манифестацией остеохондроза позвоночника. *Наука и здравоохранение*, 2014, 5: 73-75.
 72. Тимофеев А.А., Максимча С.В. Применение препарата «нимесил» при лечении острых артритов височно-нижнечелюстных суставов. *Современная стоматология*, 2012, 4(63): 90.
 73. Максимовская Л.Н., Фокина Н.М., Дудник Е.Н. К вопросу о купировании боли при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Трудный пациент*, 2012, 10(5): 18-20.
 74. Резниченко Г.И., Потеева В.Ю., Плотникова В.М., Белай И.М. Применение нимесила в лечении женщин с синдромом хронической тазовой боли при гинекологической патологии. *Здоровье женщины*, 2013, 9(85): 103.