

ПРИМЕНЕНИЕ НИМЕСУЛИДА

В ЛЕЧЕНИИ ПОДАГРЫ

В статье на конкретном клиническом примере продемонстрированы сложности при выборе симптоматической терапии острого приступа подагры, возникающие в связи с частым сочетанием заболевания с обменными нарушениями и сердечно-сосудистыми болезнями. Представлены особенности применения конкретных препаратов при данной патологии. Рассмотрены возможные варианты действенной терапии, позволяющие минимизировать нежелательные явления, показана эффективность нимесулида при лечении острой боли у пациентов с приступом подагрического артрита.

Ключевые слова: подагра, острый подагрический артрит, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, колхицин, нимесулид.

M.S. ELISEEV, PhD in medicine, O.V. ZHELYABINA

Microcrystalline Arthritis Laboratory of Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology, Moscow

USE OF NIMESULIDE IN TREATMENT OF GOUT

The article on a specific clinical example illustrates difficulties in the selection of symptomatic therapy of acute attack of gout arising in connection with the common combination of diseases with metabolic disorders and cardiovascular diseases. The peculiarities of the use of certain drugs in this pathology are set forth. Possible options for effective therapy, minimization of adverse events are considered, the efficacy of nimesulide in the treatment of acute pain in patients with gouty arthritis attack is shown.

Keywords: gout, acute gouty arthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, colchicine, nimesulide.

Блезни опорно-двигательной системы – одна из актуальных проблем современности. С ними связано существенное сокращение продолжительности жизни, инвалидизация огромного числа людей. Весьма существенные материальные затраты на лечение и реабилитацию таких больных тяжким бременем ложатся на государство и общество. Поэтому повышение эффективности лечения РЗ (ревматические заболевания) является не только медицинской, но и серьезной социальной задачей [1].

В ряду терапевтических подходов, используемых при ведении пациентов с РЗ, важное место занимает эффективное обезболивание. Не вызывает сомнений, что наиболее удачным средством для симптоматической терапии РЗ являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При этом основным достоинством, выделяющим НПВП среди других анальгетиков (парацетамол, опиоиды), является сочетание обезболивающего и противовоспалительного эффектов.

Во врачебной практике нередки ситуации, когда адекватное обезболивание – основная задача, которую пациент ставит перед лечащим врачом и которую последний должен решить максимально быстро. Это преимущественно касается острой боли. Наиболее ярким примером может служить подагра, которая характеризуется максимальной интенсивностью болевых ощущений во время приступа (в сравнении с другими заболеваниями опорно-двигательного аппарата).

Острый приступ артрита является основным клиническим проявлением подагры. Он начинается внезапно и характеризуется сильной болью, быстро нарастающей до

нестерпимой (в течение нескольких часов признаки артрита достигают максимальной интенсивности), яркой гиперемией и гипертермией. В половине случаев артрит сопровождается лихорадкой [2].

Главным критерием выбора препарата для купирования острого приступа подагрического артрита является сочетание следующих качеств: быстрого и сильного анальгетического действия, противовоспалительного эффекта, хорошей переносимости и ценовой доступности. Мы приводим описание случая естественного течения подагры и эволюции потребности в симптоматической терапии.

Нимесулид зарекомендовал себя как весьма действенное средство, обеспечивающее купирование артрита даже в тех случаях, когда предшествующая терапия иными НПВП была недостаточно эффективной (чаще всего назначался диклофенак натрия), в том числе и у пациентов с олиго- и полиартритом и при значительной длительности артрита (более трех месяцев)

Пациент А., 46 лет, страдает подагрой с 2007 г., в первые годы болезни при приступах артрита (это были 1-е плюснефаланговые суставы стоп, пястно-фаланговые суставы кистей, коленные, голеностопные суставы) по рекомендации врача применял инъекционные формы диклофенака натрия 75 мг/сут, приступы артрита купировались, как правило, в течение 2–5 дней. Уровень

мочевой кислоты (МК) превышал 500 мкмоль/л. Уратоснижающие препараты назначались, но от их приема пациент воздерживался. С 2011 г. в качестве альтернативы диклофенаку при приступах стал использовать локальные инъекции бетаметазона, так как применение диклофенака стало менее действенным: интенсивность болей существенно не снижалась, а попытки приема колхицина сопровождались диареей. Частота приступов в среднем составляла 3–4 раза в год, но постепенно увеличивалась, стали вовлекаться новые суставы. Примерно с этого времени началось повышение АД до 150/100 мм рт. ст. Тем не менее рекомендуемые терапевтом гипотензивные препараты пациент принимать не стал, так как подъемы АД не сопровождались развитием каких-либо симптомов.

В октябре 2016 г. развился очередной приступ артрита, впервые в виде полиартрита (коленные, голеностопные суставы, суставы стоп) с вовлечением суставов правой кисти, локтевых суставов (бурситы). Последовательно назначались ибупрофен в суточной дозе 2400 мг, диклофенак 150 мг/сут, целекоксиб 600 мг/сут, которые больной принимал непрерывно вплоть до середины января 2017 г. В декабре 2017 г. в правый локтевой сустав вводился бетаметазон 7 мг, однако существенного эффекта от проводимого лечения не отмечалось (был купирован только бурсит указанной локализации), но интенсивность болей и выраженность воспалительных явлений в других суставах оставалась высокой.

В январе 2017 г. было проведено обследование в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, в ходе которого, помимо высоких сывороточных уровней МК (616 мкмоль/л) и С-реактивного белка (СРБ) (15 мг/л), впервые у пациента была выявлена гипергликемия (уровень глюкозы натощак 9,1 мкмоль/л) вкупе с высоким уровнем гликированного гемоглобина (6,5%) и инсулина (37,1 мкЕд/мл). Артриты коленных, голеностопных суставов, суставов правой кисти сохранялись и сопровождались выраженными функциональными нарушениями (рис. 1). Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) составляла 75 мм, СРБ 19,2 мг/л, СОЭ 36 мм/ч.

В качестве симптоматической терапии был назначен Нимесил® (гранулированная форма нимесулида) по 100 мг 2 раза в сутки. Уже через 24 часа после приема отмечалось снижение интенсивности боли, через неделю приема артрит был купирован, функция суставов правой кисти восстановлена (рис. 2). В дальнейшем была инициирована уратоснижающая терапия (аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут с последующим увеличением).

Рисунок 1. 20.01.2017. Пациент А. при поступлении



Рисунок 2. 27.01.2017. Пациент А. через 7 дней приема нимесулида



ОБСУЖДЕНИЕ

Изложенная история болезни весьма поучительна, но, к сожалению, отражает характерную для страдающих подагрой пациентов тенденцию пренебрегать регулярным приемом адекватных доз уратоснижающих препаратов, что практически всегда приводит к хронизации заболевания, формированию тофусов, функциональным нарушениям и инвалидизации [3]. И если решение данной проблемы предполагает использование довольно простого алгоритма титрования дозы аллопуринола до достижения целевого уровня мочевой кислоты, то выбор симптоматической терапии при всей кажущейся простоте не столь однозначен. Рассмотрим возможные варианты.

Согласно различным международным рекомендациям, препаратом выбора может быть колхицин, в том числе благодаря возможности его безопасного применения у пациентов с повышенным АД. Однако подобное лечение не всегда хорошо переносится (как и в нашем случае), кроме того, препарат не обладает прямым анальгетическим действием, и его несвоевременное назначение (не в первые часы после развития приступа артрита) может быть недостаточным для пациента, так как необходимо не только справиться с приступом артрита, но и достигнуть быстрой и эффективной анальгезии [4–6].

Главным критерием выбора препарата для купирования острого приступа подагрического артрита является сочетание следующих качеств: быстрого и сильного анальгетического действия, противовоспалительного эффекта, хорошей переносимости и ценовой доступности

Неоправданной оказалась и тактика локальных инъекций бетаметазона, приведшая к развитию у пациента А. сахарного диабета (СД) и ставшая неэффективной в случае полиартрита. Противопоказанием к назначению глюкокортикоидов является СД, кроме того, ограничена возможность их использования и при повышенных значениях АД, тем более когда речь идет о назначении высоких доз, что особенно важно, поскольку для купирования приступа артрита при подагре назначают не менее 30–35 мг преднизолона в сутки [4–6]. Эффективность подобной терапии не превышает эффективность НПВП [7]. Очевидно, что данный метод терапии рассматривался исключительно в качестве «терапии отчаяния», учитывая наличие абсолютных противопоказаний к его применению.

Хотя многие сравнительные исследования не показали неоспоримого преимущества неселективных или селективных к циклооксигеназе-2 НПВП друг перед другом при лечении острой боли, есть данные, свидетельствующие, что при подагре использование именно нимесулида может быть оправданным даже при неэффективности предшествующей терапии. Так, нимесулид зарекомендовал себя как весьма действенное средство, обеспечивающее купирование артрита даже в тех случаях, когда предшествующая терапия иными НПВП была недостаточно эффективной (чаще всего назначался диклофенак натрия), в том числе и у пациентов с олиго- и полиартритом и при значительной длительности артрита (более трех месяцев).

Свойством нимесулида, определяющим его назначение при остром артрите, является максимально быстрое начало действия. Уже через 30 мин после перорального приема достигается значимая концентрация препарата в крови, составляющая не менее 25% от максимальной, а обезболивающее и противовоспалительное действие нимесулида полностью реализуется всего через 1–3 ч после приема

Двукратное снижение боли наступало у этой, самой тяжелой, группы больных уже спустя 5 дней после замены ранее принимаемого НПВП на нимесулид [8]. В другом сравнительном рандомизированном исследовании эффективности диклофенака натрия (75 мг дважды в

сутки) и нимесулида (100 мг дважды в сутки), назначаемого в форме саше и таблеток, у пациентов с острым подагрическим артритом расхождения имелись как по первым точкам сравнительной оценки (скорости наступления эффекта анальгезии), так и при конечной оценке (полностью артрит купировался чаще при применении обеих форм нимесулида) [9].

Свойством нимесулида, определяющим его назначение при остром артрите, является максимально быстрое начало действия. Уже через 30 мин после перорального приема достигается значимая концентрация препарата в крови, составляющая не менее 25% от максимальной, а обезболивающее и противовоспалительное действие нимесулида полностью реализуется всего через 1–3 ч после приема. Эффективность нимесулида при острой боли, когда воспаление является преобладающим компонентом, может быть объяснена быстрым началом анальгетического действия – через 15 минут после приема [10–12]. Кроме того, нимесулид обладает хорошим профилем безопасности, не уступая, а зачастую превосходя по этому показателю многие другие НПВП. Недавно это было подтверждено членами международной консенсусной группы (Вена, 4 ноября 2014 г.), которые, проанализировав все имеющиеся сообщения и исследования последних лет, посвященные различным аспектам безопасности нимесулида, пришли к выводу, что при правильном использовании нимесулид эффективен в купировании острой боли из-за быстрого начала действия и имеет доказанное положительное соотношение «польза – риск» [13].



ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. академика Насонова Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 752.
2. Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры. *РМЖ*, 2015, 23 (7): 410–414.
3. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). *Терапевтический архив*, 2015, 87(5): 10–15.
4. Елисеев М.С. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(2): 141–146.
5. Zhag W., Doherty M., Barskova V. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65: 1301–1311.
6. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(10): 1431–46.
7. Janssens HJ, Janssens M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*, 2008, 31, 371(9627): 1854–60.
8. Барскова В.Г., Якунина И.А. Противовоспалительная терапия острого и хронического подагрического артрита. *Consilium Medicum*, 2005, 7(2): 103–106.
9. Кудяева Ф.М., Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите. *Тер. арх.*, 2007, 5: 35–40.
10. 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.
11. 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 JR, Botting RM, William Harvey Press, 2001: 524–540.
12. Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium Medicum*, 2011, 9: 89–95.
13. Kress H, Baltov A, Basiński A, Berghea F, Castellsague J, Codreanu C, Copaciu E, Giamberardino MA, Hakl M, Hrazdira L, Kokavec M, Lejčko J, Nachtebl L, Stančík R, Švec A, Tóth T, Vlasovskaya MV, Woron J. Acute Pain: A Multifaceted Challenge – The Role of Nimesulide. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(1): 23–36.
14. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонова Е.Л. Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1β – прорыв в возможностях противовоспалительной терапии при подагре. *Научно-практическая ревматология*, 2013, 51, 4: 428–431.