

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НПВП В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ФОКУС НА НИМЕСУЛИД

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основным компонентом фармакотерапии хронической ревматической боли и относятся к наиболее часто назначаемым медикаментам. Мишенью для НПВП служит циклооксигеназа (ЦОГ) – ключевой фермент синтеза простагландинов (ПГ), опосредующих развитие воспалительного процесса. Применение НПВП связано с угрозой повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Ее защита осуществляется с участием ПГ, синтез которых контролируется прежде всего ЦОГ1, в меньшей степени – ЦОГ2, индуцирующей воспалительный процесс. Поэтому одной из наиболее эффективных мер, направленных на профилактику нарушений со стороны ЖКТ, стало создание препаратов, которые избирательно подавляют активность ЦОГ2. К числу таких препаратов относится, в частности, нимесулид (НМ, Нимесан, ООО «Шрея Лайф Саенсиз»). Помимо синтеза ПГ, опосредованного ЦОГ2, НМ подавляет и ряд других механизмов, участвующих в развитии воспалительного процесса. Способность НМ воздействовать одновременно на многие звенья воспалительного процесса позволяет с успехом использовать его при различных заболеваниях, связанных с воспалением. НМ было посвящено более 200 клинических испытаний, в которые было включено более 90 тыс. пациентов с острыми и хроническими заболеваниями, сопровождавшимися болевым синдромом. В этих работах было показано, что НМ позволяет существенно уменьшать боль, не уступая при этом по эффективности ни одному из НПВП, как селективных, так и неселективных. При этом щадящее действие НМ на ЦОГ1 позволяет сохранить достаточную концентрацию простаноидов, обеспечивающих физиологическую защиту слизистой оболочки, и снизить частоту НР со стороны ЖКТ.

Ключевые слова: нимесулид, циклооксигеназа, остеоартроз, ревматоидный артрит, боль в нижней части спины.

Y.A. OLYUNIN, MD, N.Y. NIKISHINA, PhD in medicine

Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology

POSSIBILITIES TO USE NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN CLINICAL PRACTICE: FOCUS ON NIMESULIDE

Currently, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a major component of pharmacotherapy of chronic rheumatic pain and are the most commonly prescribed drugs. The cyclooxygenase (COX) – a key enzyme in the synthesis of prostaglandins (PG) mediating the inflammation development – is the target for NSAIDs. The use of NSAIDs is associated with risk of mucosal damage of the gastrointestinal tract (GIT). Its protection is carried out with the participation of PG, the synthesis of which is controlled primarily by COX1, to a lesser extent – by COX2, inducing an inflammatory process. Therefore, one of the most effective measures to prevent disorders of the gastrointestinal tract, was the development of drugs that selectively inhibit the activity of COX2. Such drugs include, in particular, nimesulide (NM Nimesin, Shreya Life Senses). In addition to synthesis of PG-mediated COX2, NM inhibits a number of other mechanisms involved in the development of the inflammatory process. The ability of the NM to act simultaneously on many parts of the inflammatory process allows successfully using it in various inflammation-associated disease. NM was covered in over 200 clinical trials that included more than 90 thousand patients with acute and chronic diseases accompanied by pain syndrome. These authors demonstrated that NM can significantly reduce pain, being not inferior by effectiveness than any of the NSAIDs both: selective and non-selective. At the same the sparing effect of NM on COX1 allows maintaining sufficient concentration of prostanoids, providing physiological protection of the mucosa and reducing the frequency of adverse reactions from the GIT.

Keywords: nimesulide, cyclooxygenase, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, pain in the lower back.

Скелетно-мышечная боль является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Заболевания, сопровождающиеся хроническими болями, широко распространены в популяции. Стойкие боли могут приводить к резкому ограничению функциональных возможностей пациента и способствовать сокращению продолжительности его жизни [1]. Они являются ведущим проявлением целого ряда болезней и обуславливают необходимость проведения длительной анальгетической терапии.

На сегодняшний день НПВП являются основным компонентом фармакотерапии хронической ревматической боли и относятся к наиболее часто назначаемым медикаментам. Мишенью для НПВП служит циклооксигеназа (ЦОГ) – ключевой фермент синтеза простагландинов (ПГ), опосредующих развитие воспалительного процесса. Синтез ПГ запускается с участием фосфолипазы А2, которая отщепляет арахидоновую кислоту от мембранных фосфолипидов. ЦОГ, которая существует в двух изоформах (ЦОГ1 и ЦОГ2), интегрирована в липидный слой мем-

браны и контролирует образование лабильного промежуточного ПГН2 из арахидоновой кислоты.

Как минимум 8 изомераз простаноидов, кодируемых различными генами, контролируют трансформацию ПГН2 в 5 отдельных простаноидов. Соответственно, подавление активности ЦОГ приводит к замедлению различных биохимических процессов. Такое воздействие позволяет получить благоприятный результат за счет торможения патогенетических механизмов. Однако оно имеет и негативные последствия, поскольку приводит к уменьшению выработки соединений, участвующих в поддержании нормальных метаболических процессов, а также играющих роль цитопротектора для эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и опосредующих активацию тромбоцитов.

Поэтому применение НПВП связано с угрозой повреждения слизистой оболочки ЖКТ. Ее защита осуществляется с участием ПГ, синтез которых контролируется прежде всего ЦОГ1, в меньшей степени – ЦОГ2. НПВП также способны индуцировать кровотечение за счет подавления активности ЦОГ1 тромбоцитов и снижения выработки тромбоцитарного тромбоксана А2. Данный феномен может играть и позитивную роль. Он обуславливает терапевтический эффект низких доз аспирина, которые назначаются для профилактики кардиоваскулярной патологии. Но при этом ЖК-кровотечение является наиболее частым осложнением такой терапии.

Большинство тканей в норме не экспрессируют ЦОГ2 и начинают ее вырабатывать в ответ на воспалительные стимулы. Появление ЦОГ2 сопровождается повышением уровня ПГ, поддерживающих развитие воспалительного процесса. ПГ, и в первую очередь ПГЕ2, вызывают характерные для воспаления сосудистые изменения: вазодилатацию, повышение проницаемости капилляров, выход жидкости из сосудистого русла и накопление ее в тканях, хемотаксис лейкоцитов, дифференцировку иммунных клеток и накопление их в очаге поражения [2]. ПГЕ2 и простаглицин (ПГ12), которые вырабатываются при локальном воспалении, усиливают передачу болевого сигнала периферическими и центральными нейронами. ПГЕ2, образующийся в венах мозга, при системном воспалении проникает через гематоэнцефалический барьер и воздействует на нейроны медиального преоптического ядра, индуцируя лихорадку [3].

ПГ, которые вырабатываются при участии ЦОГ2, вызывают и другие центральные реакции на воспаление, включая сонливость и анорексию. Кроме того, содержащаяся в мозговой ткани ЦОГ2 может модулировать аффективный компонент боли [4]. В последнее время накапливаются данные, указывающие на участие воспалительного процесса в формировании аффективных расстройств, а продукты, которые синтезируются с участием ЦОГ2, могут играть роль в формировании тревоги и депрессии [5]. С наличием таких механизмов может быть связан благоприятный эффект, который был зафиксирован при назначении противовоспалительной терапии пациентам с психическими нарушениями [6].

Снижая уровень ЦОГ2 в клетках, участвующих в развитии воспаления, НПВП обеспечивают снижение актив-

ности воспалительного процесса, которое сопровождается уменьшением боли и нормализацией температуры тела. Терапевтический эффект НПВП может быть также отчасти обусловлен их воздействием на метаболизм эндоканнабиоидов. ЦОГ2 способна окислять эндоканнабиоиды N-арахидоноилэтаноламин (АЭА) и 2-арахидоноилглицерол (2АГ), которые оказывают анальгетический, противовоспалительный и, возможно, анксиолитический эффект за счет связывания с рецепторами каннабиоидов и прямого взаимодействия с ионными каналами, участвующими в восприятии боли [7]. Окисление под влиянием ЦОГ2 является одним из метаболических процессов, которые блокируют биологическую активность АЭА и 2АГ, а простаноиды, образующиеся в результате деградации этих соединений, могут действовать как провоспалительные медиаторы. Снижение уровня ЦОГ2 способствует сохранению анальгетической активности эндоканнабиоидов за счет замедления их деградации. Оно также ведет к уменьшению концентрации провоспалительных простаглицидов.

Хотя поначалу ЦОГ2 рассматривалась лишь с точки зрения ее участия в развитии воспаления, она также обеспечивает выработку ПГ, поддерживающих нормальные физиологические процессы. Некоторые органы, включая сосуды, почки и мозг, экспрессируют ЦОГ2 в норме при отсутствии воспаления. Хотя ЦОГ1 и ЦОГ2 катализируют одни и те же ферментативные процессы, ЦОГ2 имеет более низкий порог активации и требует значительно меньшей концентрации арахидоновой кислоты для начала реакции [8]. Поэтому даже низкая базальная концентрация ЦОГ2, которая определяется в сосудах, достаточна для обеспечения эффективного синтеза ПГ.

Опосредованный ЦОГ2 синтез простаглицина (ПГ12) является важным компонентом антитромботической защиты сосудистой стенки. Контролируемая ЦОГ2 выработка ПГ12 и ПГЕ2 имеет большое значение для регуляции почечной перфузии и артериального давления [9]. Снижение содержания этих факторов может стать причиной развития кардиоваскулярных нарушений, которые возникают при использовании селективных ЦОГ2 ингибиторов. ЦОГ2 также может играть роль в зависящей от обучения синаптической пластичности мозга [10]. Однако влияние НПВП на эту мозговую функцию пока не изучено.

С учетом многопланового характера процессов, контролируемых ЦОГ, ингибиторы этого фермента, которые назначаются для уменьшения боли, могут оказывать существенное влияние на многие функции организма. Если это побочное действие не будет компенсировано другими механизмами, которые не зависят от ЦОГ, оно может стать причиной развития неблагоприятных реакций (НР). Дополнительная нагрузка на эти механизмы, обусловленная заболеванием (например, сопутствующая артериальная гипертензия), факторами внешней среды (например, избыточное потребление соли) и генетическими особенностями, также может способствовать возникновению НР, например повышению артериального давления.

Хотя НПВП различаются между собой по химическому составу, фармакокинетике и фармакодинамике, они обладают сходным терапевтическим действием и имеют общий профиль НР. Одной из наиболее значимых проблем, ограничивающих возможности применения НПВП, является их нежелательное действие на ЖКТ. Необходимо также помнить о кардиоваскулярной токсичности, возможности аллергических реакций, НР со стороны почек и печени. На сегодняшний день риск НР является ключевым фактором, определяющим выбор НПВП в каждом конкретном случае [11]. Так, побочное действие НПВП на ЖКТ связано в первую очередь с подавлением активности ЦОГ1, обладающей гастропротективными свойствами.

Поэтому одной из наиболее эффективных мер, направленных на профилактику нарушений со стороны ЖКТ, стало создание препаратов, которые избирательно подавляют активность ЦОГ2. Наибольшей избирательностью по отношению к ЦОГ2 обладают селективные ЦОГ2 ингибиторы, или коксибы. Использование таких препаратов в клинической практике позволяет существенно уменьшить риск осложнений со стороны ЖКТ, связанный с проведением анальгетической терапии. Поэтому появление коксибов было воспринято с большим энтузиазмом. Однако вскоре появились сообщения о повышении частоты сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших коксибы, и это стало причиной значительного снижения интереса к данному классу препаратов. Позднее было показано, что повышение риска НР со стороны сердечно-сосудистой системы свойственно всем НПВП, как селективным, так и неселективным. В настоящее время считается, что степень такого риска может быть связана с особенностями каждого конкретного препарата [11]. Однако вопрос о кардиоваскулярной токсичности коксибов окончательно пока не решен [12].

Эксперты выделяют также НПВП с умеренно выраженной селективностью по отношению к ЦОГ2. Эти медикаменты существенно подавляют активность обоих изоферментов ЦОГ, но в большей степени воздействуют на

ЦОГ2, что обеспечивает их щадящее воздействие на ЖКТ. К числу таких препаратов относится, в частности, нимесулид (НМ, Нимесан, ООО «Шрея Лайф Саенсиз»). Он разработан незадолго до того, как был обнаружен фермент ЦОГ и доказана ключевая роль ПГ в развитии воспаления и формировании болевых ощущений. Исходной предпосылкой для создания НМ послужило предположение, что свободные радикалы могут играть заметную роль в развитии воспалительного процесса, и устранение этих соединений будет способствовать снижению активности воспаления.

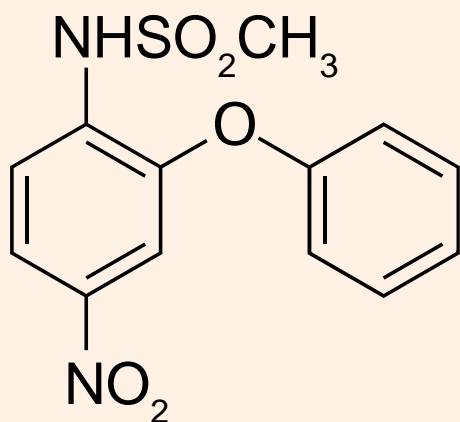
После серии неудачных экспериментов со фторсодержащими сульфониламида G. Moore et al. изменили структуру молекулы, внедрив в нее 4-нитрогруппу, чтобы обеспечить элиминацию кислородных радикалов (рис. 1). Полученный в итоге 4-нитро-2-феноксиметан-сульфонанилид показал оптимальные терапевтические свойства при сопоставлении с другими НПВП. Химическое название препарата стало основой его международного непатентованного названия: 4-Нитро-2-феноксиметан-Сульфонилид, т. е. нимесулид. По химической структуре он относится к сульфониламидам и является единственным представителем этой группы среди НПВП. Молекула НМ была лицензирована в 1980 г., а в 1985 г. препарат был впервые разрешен для клинического применения.

НМ быстро всасывается из ЖКТ. Его концентрация в плазме достигает максимума через 1–3 ч после приема, что обеспечивает быстрый обезболивающий эффект при различных заболеваниях. Все формы НМ для приема внутрь имеют эквивалентную и высокую биодоступность. Препарат также хорошо абсорбируется при его использовании в свечах и в виде геля [13]. НМ метаболизируется в печени с участием цитохрома P450, в основном до 4-гидроксиметаболита (4-ОН-НМЕ), который имеет сходные с НМ фармакологические свойства, хотя и менее эффективен. Как и другие НПВП, НМ прочно связывается с белками плазмы. После приема НМ быстро проникает в синовиальную жидкость, что обеспечивает его высокую эффективность при болях, обусловленных заболеваниями суставов.

Период полувыведения НМ колеблется в пределах от 2 до 5 ч для исходного препарата и от 3 до 9 ч для его основного метаболита 4-ОН-НМЕ. Это позволяет принимать НМ внутрь в дозе 100 мг дважды в день без накопления в организме. Скорость элиминации препарата не зависит от возраста и пола. Она также не уменьшается при наличии умеренно выраженного нарушения функции почек. НМ противопоказан при поражении печени. Не было выявлено существенного взаимодействия НМ с другими медикаментами, включая циметидин, варфарин, сахароснижающие средства, антациды, дигоксин, фуросемид, теофиллин.

В эксперименте было показано, что НМ способен подавлять различные патогенетические механизмы заболеваний опорно-двигательного аппарата [14]. Его терапевтический эффект обусловлен прежде всего воздействием на ЦОГ2, что приводит к снижению выработки ПГ,

Рисунок 1. Структурная формула нимесулида



особенно ПГЕ2. НМ принадлежит к числу препаратов, которые подавляют ЦОГ2 в 5–50 раз сильнее, чем ЦОГ1. Щадящее действие НМ на ЦОГ1 позволяет сохранить достаточную концентрацию простаноидов, обеспечивающих физиологическую защиту слизистой оболочки, и снизить частоту НР со стороны ЖКТ. Помимо синтеза ПГ, опосредованного ЦОГ2, НМ подавляет ряд других механизмов, участвующих в развитии воспалительного процесса.

НМ эффективно снижает высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов. Он уменьшает содержание гидроксильных и супероксидных радикалов, а также выработку провоспалительных факторов полиморфноядерными лейкоцитами. НМ снижает активность фосфодиэстеразы IV, что ведет к повышению уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, который, в свою очередь, может подавлять выработку гистамина, лейкотриенов, провоспалительных цитокинов и высвобождение ферментов лейкоцитами. Под влиянием НМ уменьшается выработка фактора активации тромбоцитов. Препарат снижает уровень металлопротеиназ, которые вызывают деструкцию протеогликанов, коллагена и других компонентов суставного хряща. Он подавляет процессы апоптоза хондроцитов и других клеток соединительной ткани при остеоартрозе (ОА). НМ уменьшает активность синтетазы оксида азота, снижая тем самым выработку оксида азота и пероксинитрита, ключевых медиаторов деструктивного и воспалительного процесса при артрите. НМ также способен активировать глюкокортикоидные рецепторы, усиливая эффект эндогенных глюкокортикоидов.

Способность НМ воздействовать одновременно на многие звенья воспалительного процесса позволяет с успехом использовать его при различных заболеваниях, связанных с воспалением. НМ было посвящено более 200 клинических испытаний, в которых участвовало более 90 тыс. пациентов с острыми и хроническими заболеваниями, сопровождавшимися болевым синдромом [15]. В этих работах было показано, что НМ позволяет существенно уменьшать боль, не уступая при этом по эффективности ни одному из НПВП, как селективным, так и неселективным. При назначении НМ внутрь по 100 мг дважды в день он эффективно подавлял хроническую боль у пациентов с ОА, а также острую боль и боль при дисменорее.

На сегодняшний день ОА является наиболее распространенным хроническим заболеванием суставов, поэтому НМ наиболее часто применяется для лечения таких пациентов. Воспаление играет большую роль в патогенезе ОА. Развитие данного заболевания сопровождается увеличением синтеза ПГ, что во многом определяет формирование характерной для ОА хронической боли. Снижая выработку ПГ за счет подавления активности ЦОГ2, НМ блокирует один из ключевых механизмов возникновения боли, что обеспечивает значительное клиническое улучшение.

НМ также может уменьшать боли, связанные с ОА, за счет воздействия на механизм центральной сенситиза-

ции, которая связана с нарушением обработки болевых импульсов в задних рогах спинного мозга, подкорковых и корковых зонах головного мозга. При этом рецептивные зоны нейронов задних рогов расширяются, и области восприятия боли распространяются за пределы участка тканевого повреждения [16]. Воздействие медиаторов воспаления на ноцицепторы приводит к высвобождению из первичных афферентных нейронов проноцицептивных трансмисмиттеров, включая субстанцию Р, пептид, связанный с геном кальцитонина, динорфин, нейрокинин А, нейротрофины, мозговой нейротропный фактор, глутамат, окись азота и простагландины [17].

Диффузия таких медиаторов в спинной мозг способствует расширению зоны восприятия боли. Происходит снижение порога активации заднего рога и соседних нейронов. Одновременно повышается активность механизмов передачи болевых импульсов. Центральная сенситизация обычно бывает обратимой, однако хронические воспалительные заболевания могут индуцировать перестройку ноцицептивной системы, которая сопровождается стойкими изменениями ее реактивности. Эти механизмы способствуют трансформации острой боли в хроническую. Продукты, которые синтезируются с участием ЦОГ, принимают активное участие в формировании центральной сенситизации. На пресинаптическом уровне ПГЕ2 облегчает высвобождение нейротрансмисмиттера глутамата и нейропептидов, включая субстанцию Р и пептид, связанный с геном кальцитонина [18]. На постсинаптическом уровне ПГЕ2 сенситизирует нейроны заднего рога. По некоторым данным, простаглицлин и ПГD2 также могут способствовать развитию центральной сенситизации [19].

Кроме того, в некоторых работах было показано, что НМ может подавлять механизмы, определяющие прогрессирование дегенерации суставного хряща, лежащей в основе развития ОА. D.H. Manicourt et al. оценивали динамику маркеров дегенерации суставного хряща в моче и сыворотке больных ОА, получавших НМ в течение 28 дней [20]. На фоне проводимой терапии отмечались достоверное снижение уровня ММП3 и гиалуроновой кислоты в сыворотке, а также уменьшение содержания С-терминального телопептида коллагена II типа в моче. Сходные результаты получили W.C. Kullich et al., которые назначали НМ при ОА тазобедренных суставов [21]. Пациенты получали препарат по 100 мг дважды в день в течение 3 нед. За время наблюдения отмечалось достоверное снижение уровня маркеров дегенерации суставного хряща (ММП3, ММП8 и олигомерного матриксного протеина хряща) в сыворотке, сопровождавшееся значительным уменьшением боли. Имеются также сообщения о способности НМ увеличивать синтез компонентов хрящевого матрикса и подавлять апоптоз хондроцитов, что также может благоприятно влиять на состояние хрящевой ткани больных ОА [22].

В клинических испытаниях НМ обеспечивал достоверное уменьшение боли и улучшение функционального статуса больных ОА. Так, W. Kriegel et al. в двойном слепом исследовании сравнивали эффективность и перено-

симосьт НМ и напроксена в лечении больных ОА коленных и тазобедренных суставов. 183 пациента получали НМ, 187 – напроксен [23]. После 6 и 12 мес. наблюдения оба препарата обеспечивали достоверное уменьшение боли. Существенных различий по эффективности между ними не отмечалось, но НМ реже вызывал НР со стороны ЖКТ. В. Omololu et al. сравнили результаты применения НМ и диклофенака у больных ОА коленных и тазобедренных суставов [24]. Авторы отмечают, что НМ обеспечивал более выраженный анальгетический эффект и реже, чем диклофенак, вызывал НР. J.A. Herrera et al. назначали больным ОА коленных суставов НМ или рофекоксиб. При этом НМ давал более быстрый обезболивающий эффект [25]. Кроме того, после 2, 3 и 30 дней лечения НМ обеспечивал более выраженное уменьшение боли. Через 30 дней после начала терапии динамика качества жизни у больных, получавших НМ, была более благоприятной.

НМ продемонстрировал хорошие результаты и в лечении воспалительных заболеваний суставов. Р.М. Балабанова и соавт. в течение 12 нед. наблюдали 52 больных ревматоидным артритом (РА), принимавших НМ [26]. На фоне данной терапии значительное улучшение отмечалось у 11 и улучшение – у 33 пациентов. Н.М. Марусенко и соавт. у 40 больных РА сравнивали эффективность и переносимость НМ и диклофенака [27]. При использовании НМ авторы наблюдали хороший эффект в 85%, при назначении диклофенака – в 55% случаев. НР были зафиксированы у 15% больных, получавших НМ, и у 45% пациентов, принимавших диклофенак. А.Е. Каратеев и соавт. в течение 4 нед. наблюдали 268 больных ранним РА, которые получали НМ в дозе 200 или 400 мг/сут или диклофенак по 100 или 200 мг/сут [28]. Эффективность обоих НПВП существенно не различалась. Они обеспечивали сопоставимую динамику боли и утренней скованности. В то же время язвы и множественные эрозии слизистой оболочки ЖКТ у пациентов, получавших диклофенак, встречались значительно чаще. Л.В. Сизова и соавт. наблюдали 80 больных РА, которые были разделены на две группы. У 40 пациентов проводилось лечение НМ в дозе 200 мг/сут, 40 других больных получали диклофенак по 200 мг/сут в течение 4 нед. [29]. На фоне лечения отмечалось существенное уменьшение артралгий. Эффективность обоих препаратов была сопоставима. НР зафиксированы у 8 пациентов, получавших НМ, и у 11, принимавших диклофенак.

Возможность быстрого получения анальгетического эффекта при назначении НМ может представлять особый интерес для больных подагрическим артритом. Ф.М. Кудаева и соавт. в открытом рандомизированном исследовании наблюдали 90 пациентов с подагрическим артритом. 60 из них получали НМ по 100 мг два раза в день, 30 – диклофенак по 75 мг дважды в день [30]. У 6 больных существенное уменьшение боли было зафиксировано уже через 20 мин после приема НМ. Через 40 мин уменьшение боли отмечалось у 16, а через 1 ч – у 35 пациентов, тогда как через 1 ч после приема диклофенака боль уменьшилась у 4 больных. Семидневный прием НПВП купировал приступ артрита у 35 пациентов, при-

нимавших НМ, и у 4 больных, принимавших диклофенак. В.Г. Барскова и соавт. изучали эффективность НМ у 56 больных подагрическим артритом. Длительность лечения варьировала в диапазоне от 2 нед. до 1 мес. Применение НМ позволяло существенно уменьшить выраженность артралгий даже у тех пациентов, которые ранее получали без достаточного эффекта другие НПВП. НР были зафиксированы у 4 больных этой группы [31].

Медиаторы воспаления участвуют в формировании болевых ощущений при разных заболеваниях, включая те, которые по своей природе не относятся к числу воспалительных. Так, воспалительный процесс может играть роль в развитии клинической симптоматики, обусловленной грыжей диска с компрессией нервного корешка. В этом случае нейропатическая боль, ассоциированная с механическим сдавлением нервных структур образовавшимся грыжевым выпячиванием, часто сочетается с болью, которая индуцируется или усиливается сопутствующим воспалением [32]. У таких пациентов декомпрессия нерва может оказаться неэффективной, а противовоспалительная терапия способна уменьшить боль даже при сохраняющейся компрессии [33].

Центральная сенситизация может способствовать формированию хронической боли в нижней части спины. В эксперименте подавление активности нейрональной ЦОГ2 уменьшало центральную гиперчувствительность, индуцированную воспалительной болью. В клинической практике НПВП могут подавлять центральную сенситизацию опосредованно, за счет снижения активности периферического воспалительного процесса, который индуцирует центральную сенситизацию, а также непосредственно за счет подавления контролируемых ЦОГ ее механизмов в головном и спинном мозге, поскольку все НПВП проникают через гематоэнцефалический барьер.

T. Pohjolainen et al. в течение 10 дней проводили лечение 104 пациентов с острой болью в нижней части спины [34]. Больные получали НМ по 100 мг 2 раза в день или ибупрофен по 600 мг 3 раза в день. В обеих группах на фоне проводимой терапии наблюдались достоверное уменьшение боли и улучшение функционального статуса больных. Значительно повышалась способность пациентов выполнять повседневные действия. После 10 дней лечения НМ обеспечивал достоверно более благоприятную динамику данных показателей, чем ибупрофен. НМ также более эффективно увеличивал подвижность позвоночника. Динамика интенсивности боли и скованности в обеих группах была сопоставима. НР наблюдались у 7 больных, получавших НМ (13%) и у 11 пациентов, принимавших ибупрофен (21%).

K.V. Ilic et al. назначали НМ по 100 мг 2 раза в день в течение 20 дней 60 больным с болями в нижней части спины и ОА [35]. На фоне лечения отмечалось достоверное уменьшение боли в нижней части спины и боли, связанной с ОА. Наблюдалась также существенная положительная динамика по результатам теста Ласега. После 20 дней лечения было зафиксировано достоверное уменьшение спазма паравертебральных мышц. За время наблюдения НМ не отменялся из-за НР. L.M. Konstantinovic

et al. использовали НМ для лечения 546 больных с острой болью в нижней части спины, связанной с радикулопатией [36]. Больные получали НМ по 200 мг/сут в виде монотерапии или в сочетании с физиолечением. Оба варианта терапии обеспечивали существенное уменьшение боли и улучшение функции позвоночника. Р.К. Шихкеримов анализировал результаты 10-дневного применения НМ у 54 пациентов с болями в нижней части спины [37]. НМ в дозе 200 мг/сут позволял купировать болевой синдром и существенно увеличить подвижность позвоночника.

НМ может быть использован и в лечении первичной дисменореи, поскольку ее развитие связано с изменением синтеза ПГ. В клинических испытаниях НМ получали более 1000 женщин с первичной дисменореей [15]. В этих работах было продемонстрировано выраженное анальгетическое действие НМ, который превосходил по эффективности плацебо и другие НПВП, включая диклофенак и напроксен. Обезболивающее действие НМ у этих пациенток было связано с его способностью модифицировать ключевые факторы возникновения боли при данном заболевании, включая внутриматочное давление и синтез ПГФ2α [38]. При этом НМ действовал значительно быстрее, чем другие НПВП. Отчетливое уменьшение боли отмечалось уже в течение первых 30 мин после приема НМ [39].

При изучении переносимости НМ было установлено, что пациенты, как правило, хорошо переносили данный препарат. По характеру возможных НР он не имел существенных отличий от других НПВП. Наиболее часто он вызывал НР со стороны ЖКТ. При этом серьезные НР, включая язвы, перфорацию и кровотечение, на фоне лечения НМ возникали значительно реже, чем при использовании других НПВП [40, 41]. Благоприятный профиль безопасности НМ определяется совокупностью его фармакологических и физико-химических свойств. В отличие от других НПВП, имеющих кислую реакцию, рКа НМ близка к нейтральной. Щадящему действию на слизистую оболочку ЖКТ способствуют также сохранение активности ЦОГ1, которая подавляется лишь в небольшой степени, контроль высвобождения гистамина и его действия на выработку кислоты, снижение уровня реактивных кислородных радикалов, которые вырабатываются при воспалении слизистой оболочки, индуцированном *Helicobacter pylori*.

А.Е. Каратеев и соавт. наблюдали 322 больных, которые в течение длительного времени (не менее 12 мес.) принимали НМ [42]. Всем пациентам проводилось эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки были выявлены у 13% больных. В большинстве случаев они не сопровождались четкой клинической симптоматикой. Авторы отмечают, что частота эндоскопических язв при использовании НМ была значительно ниже, чем при назначении других НПВП. Так, при обследовании 4931 пациента, регулярно принимавшего неселективные НПВП, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки были обнаружены в 18% случаев. J.R. Laporte et al. анализировали опыт

НИМЕСАН®
5 : 0
БОЛЬ



ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ВОСПАЛЕНИИ И БОЛИ



НИМЕСАН®

Нимесулид таблетки 100 мг №20
Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие
- Низкая степень ЖКТ-осложнений
- Оказывает хондропротективное действие
- Таблетка НИМЕСАНА® уникальной треугольной формы, имеет риску, легко делится
- Доступная цена

Доказанная биоэквивалентность оригинальному препарату*
Производство по GMP**

За дополнительной информацией обращаться «Шрея Лайф Саенсиз»:
Тел./факс: +7 (495) 646-22-25



SHREYA
LIFE SCIENCES
www.shreyalife.com

* Внутренние данные компании Шрея Лайф Саенсиз
** Сертификат № NEW-WHO-GMP/CERT/AD/3613/2013/11/2347 от 03.04.2013

РЕКЛАМА
Подробную информацию смотрите в инструкции к медицинскому применению препарата.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения

работы клиник Испании и Италии в многоцентровом исследовании [43]. В базу данных исследования была включена информация, которая охватывала 10 734 897 пациенто-лет. В этих стационарах было зафиксировано 2813 случаев ЖК-кровотечений. В контрольную группу вошли 7193 пациента без кровотечений. Общая частота ЖК-кровотечений для жителей старше 18 лет составила 401,4 на 1 млн. НМ вызывал кровотечения в ЖКТ значительно реже, чем кеторолак, декскетопрофен, мелоксикам и рофекоксиб.

В настоящее время, несмотря на успехи, достигнутые в лечении целого ряда хронических заболеваний, число больных, предъявляющих жалобы на стойкие скелетно-мышечные боли, постоянно растет, что обуславливает растущую потребность в анальгетиках. В большинстве случаев развитие стойкого болевого синдрома при заболеваниях опорно-двигательного аппарата опосредовано действием воспалительных механизмов. Поэтому важную роль в лечении таких пациентов играют противовоспалительные средства, и особое место среди них занимают НПВП. Их число в аптечной сети довольно велико, что указывает на отсутствие единственного препарата, который был бы оптимальным для всех пациентов.

С 2013 г. в России зарегистрирован препарат Нимесан (ООО «Шрея Лайф Саенсиз», Индия). Доказанная эффективность и безопасность в сочетании с удобством формы (таблетки Нимесана имеют уникальную треугольную форму, риску, легко делятся) и доступностью цены позволяют рекомендовать НМ (Нимесан) к широкому клиническому применению в РФ.

Выбор НПВП в каждом конкретном случае может определяться индивидуальной восприимчивостью и риском возникновения побочных реакций. Возможности эффективного применения НПВП в значительной мере ограничиваются их нежелательным действием на ЖКТ. Вероятность возникновения осложнений со стороны ЖКТ существенно снижается при использовании НПВП, обладающих избирательностью по отношению к ЦОГ2, в частности НМ (Нимесана). Высокая биодоступность и комплексное действие на несколько ключевых механизмов воспаления позволяют получать при его применении быстрый и мощный анальгетический эффект. При этом НР со стороны ЖКТ возникают значительно реже, чем при использовании неселективных НПВП. Сочетание высокой эффективности с хорошей переносимостью определяет возможность широкого использования НМ (Нимесана) в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, в т. ч. у пожилых пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

- Zhu K, Devine A, Dick IM, Prince RL. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007 Aug 15, 32(18): 2012-2018.
- Kawahara K, Hohjoh H, Inazumi T, Tsuchiya S & Sugimoto Y. Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. *Biochimica et biophysica acta*, 2015, 1851: 414-421.
- Lazarus M, Yoshida K, Coppari R, Bass CE, Mochizuki T, Lowell BB, Saper CB. EP3 prostaglandin receptors in the median preoptic nucleus are critical for fever responses. *Nat Neurosci*, 2007 Sep, 10(9): 1131-1133.
- Singh AK, Zajdel J, Mirrasekhian E, Almoosawi N, Frisch I, Klawonn AM, Jaarola M, Fritz M, Engblom D. Prostaglandin-mediated inhibition of serotonin signaling controls the affective component of inflammatory pain. *J Clin Invest*, 2017 Apr 3, 127(4): 1370-1374. doi: 10.1172/JCI90678.
- O'Donovan A, Rush G, Hoatam G, Hughes BM, McCrohan A, Kelleher C, O'Farrelly C, Malone KM. Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder. *Depress Anxiety*, 2013 Apr, 30(4): 307-314. doi: 10.1002/da.22087
- Fond G, Hamdani N, Kapczinski F, Boukouaci W, Drancourt N, Dargel A, Oliveira J, Le Guen E, Marlinge E, Tamouza R, Leboyer M. Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: a systematic qualitative review. *Acta Psychiatr Scand*, 2014 Mar, 129(3): 163-179. doi: 10.1111/acps.12211.
- Maccarrone M, Bab I, Biró T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V, Konje JC, Kunos G, Mechoulam R, Pacher P, Sharkey KA, Zimmer A. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci*, 2015 May, 36(5): 277-296. doi: 10.1016/j.tips.2015.02.008.
- Dong L, Zou H, Yuan C, Hong YH, Kuklev DV, Smith WL. Different Fatty Acids Compete with Arachidonic Acid for Binding to the Allosteric or Catalytic Subunits of Cyclooxygenases to Regulate Prostanoid Synthesis. *The Journal of biological chemistry*, 2016, 291: 4069-4078.
- Qi Z, Hao CM, Langenbach RI, Breyer RM, Redha R, Morrow JD, Breyer MD. Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J Clin Invest*, 2002 Jul, 110(1): 61-69.
- Hewett SJ, Bell SC, Hewett JA. Contributions of cyclooxygenase-2 to neuroplasticity and neuropathology of the central nervous system. *Pharmacology & therapeutics*, 2006, 112: 335-357.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*, 2015, (1): 4-25.
- Олюнин Ю.А. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с высоким кардиоваскулярным риском. *Научно-практическая ревматология*, 2017, 55(3): 321-323.
- Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. *Clin Pharmacokinet*, 1998 Oct, 35(4): 247-274.
- Bennett A, Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Expert Opin Pharmacother*, 2000 Jan, 1(2): 277-286.
- Bianchi M, Ehrlich GE, Facchinetti F et al. Clinical application of nimesulide in pain, arthritic conditions and fever. In: Rainsford KD, editor. Nimesulide. Actions and uses. Basel: Birkhäuser, 2005: 245-313.
- Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 2009, 10: 895-926.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 2009, 139: 267-284.
- Nicol GD, Klingberg DK, Vasko MR. Prostaglandin E2 increases calcium conductance and stimulates release of substance P in avian sensory neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 1992, 12: 1917-1927.
- Chen L, Yang G, Grosser T. Prostanoids and inflammatory pain. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 2013, 104-105: 58-66.
- Manicourt DH, Bevilacqua M, Righini V, Famaey JP, Devogelaer P. Comparative effect of nimesulide and ibuprofen on the urinary levels of collagen type II C-terminopeptide degradation products and on the serum levels of hyaluronan and matrix metal-

- loproteinases-3 and -13 in patients with flare-up of osteoarthritis. *Drugs R D*, 2005, 6(5): 261-271.
21. Kullich WC, Niksic F, Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study. *Int J Clin Pract Suppl*, 2002 Jul, (128): 24-29.
 22. Ding C. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation*, 2002 Jun, 26(3): 139-142.
 23. Kriegel W, Korff KJ, Ehrlich JC, Lehnhardt K, Macciocchi A, Moresino C, Pawlowski C. 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 Oct, 55(8): 510-514.
 24. Omololu B, Alonge TO, Ogunlade SO, Aduroja OO. Double blind clinical trial comparing the safety and efficacy of nimesulide (100mg) and diclofenac in osteoarthritis of the hip and knee joints. *West Afr J Med*, 2005 Apr-Jun, 24(2): 128-133.
 25. Herrera JA, González M. Comparative evaluation of the effectiveness and tolerability of nimesulide versus rofecoxib taken once a day in the treatment of patients with knee osteoarthritis. *Am J Ther*, 2003 Nov-Dec, 10(6): 468-472.
 26. Балабанова Р.М., Белов Б.С., Чисасова Н.В. и др. Эффективность нimesулида при ревматоидном артрите. *Фарматека*, 2004, 7: 55-58.
 27. Марусенко И.М., Везикова Н.Н., Игнатьев В.К. Разумный выбор НПВП при сочетанной патологии: заболеваниях суставов и гипертонической болезни. *Лечащий врач*, 2004, 02.
 28. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите. *РМЖ*, 2006, 16: 24-29.
 29. Сизова Л.В., Багирова Г.Г., Чернышева Т.В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности диклофенака и нimesулида у больных ранним ревматоидным артритом. *Клиническая медицина*, 2009, 10: 62-66.
 30. Кудяева Ф.М., Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нimesулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите. *Терапевтический архив*, 2007, 5: 35-40.
 31. Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Применение нimesулида при подагрическом артрите. *Терапевтический архив*, 2003, 5: 60-64.
 32. Sacerdote P et al. Cytokine modulation is necessary for efficacious treatment of experimental neuropathic pain. *Journal of neuroimmune pharmacology: the official journal of the Society on Neuro Immune Pharmacology*, 2013, 8: 202-211.
 33. Peul WC et al. Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. *The New England journal of medicine*, 2007, 356: 2245-2256.
 34. 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 (Phila Pa 1976)*, 2000 Jun 15, 25(12): 1579-1585.
 35. Ilic KV, Sefik-Bukilica M, Jankovic S, Vujasinovic-Stupar N. Efficacy and safety of two generic copies of nimesulide in patients with low back pain or knee osteoarthritis. *Reumatismo*, 2009 Jan-Mar, 61(1): 27-33.
 36. Konstantinovic LM, Kanjuh ZM, Milovanovic AN, Cutovic MR, Djurovic AG, Savic VG, Dragin AS, Milovanovic ND. Acute low back pain with radiculopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Photomed Laser Surg*, 2010 Aug, 28(4): 553-560. doi: 10.1089/pho.2009.2576.
 37. Шихкеримов Р.К. Применение нimesулида в терапии острой боли в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2016, 116(5): 28-32. doi: 10.17116/jnevro20161165128-32.
 38. Pulkkinen MO. Is there a rationale for the use of nimesulide in the treatment of dysmenorrhea? *Drugs Today*, 2001, 37(SupplB): 31-38.
 39. Facchinetti F, Piccinini F, Sgarbi L et al. Nimesulide in the treatment of primary dysmenorrhea: a double-blind study versus diclofenac. *Drugs Today*, 2001, 37(Suppl B): 39-45.
 40. Bjarnason I, Bissoli F, Conforti A et al. Adverse reactions and their mechanisms from nimesulide. In: Rainsford KD, editor. *Nimesulide. Actions and uses*. Basel: Birkhäuser, 2005: 315-415.
 41. Shah AA, Thjodleifsson B, Murray FE et al. Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastro-intestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. *Gut*, 2001, 48: 339-346.
 42. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нimesулида в реальной клинической практике. *РМЖ*, 2009, 17, 21: 1466-1471.
 43. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*, 2004, 27(6): 411-420.

Амбулаторная ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРНО ЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ

ИНФОРМАЦИОННОЕ
И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ
В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ



Журнал отличается четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама



www.asurgery.ru

• АРХИВ ВЫПУСКОВ

 РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru