

НИМЕСУЛИД В РОССИЙСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:

СТАРЫЙ ДРУГ ЛУЧШЕ НОВЫХ ДВУХ

Контроль боли является одной из важнейших задач клинической практики. Современная концепция анальгетической терапии основывается на комплексном подходе, точном знании патогенеза боли и применении средств с различным механизмом действия. Препаратами первой линии здесь являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Одной из наиболее популярных молекул этой группы в России считается нимесулид, который используется в отечественной клинической практике более 15 лет. За эти годы нимесулид прошел всестороннюю проверку в ходе многочисленных клинических испытаний и доказал свою эффективность и хорошую переносимость. В настоящем обзоре представлены достоинства нимесулида, выделяющие его среди других представителей этой лекарственной группы.

Ключевые слова: остеоартроз, хроническая боль в спине, симптоматическая обезболивающая терапия, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид

Рациональное обезболивание относится к числу важнейших задач повседневной клинической практики. Очень важно поставить точный диагноз и определить с патогенетической терапией, которая может замедлить или (когда это возможно) остановить прогрессирование болезни. Но если пациент испытывает боль, то первое, что он ожидает от врача – как можно более полного и быстрого облегчения своих страданий; и в этой ситуации именно купирование боли должно стать главным направлением медицинской помощи.

Особое значение симптоматическая обезболивающая терапия имеет при заболеваниях опорно-двигательной системы, таких как остеоартроз (ОА), хроническая боль в спине (бывший «остеохондроз») и локальное ревматическое воспаление мягких тканей, поскольку при этой патологии нет четко разработанной патогенетической терапии [1, 2].

Следует помнить, что боль, особенно хроническая – не просто неприятный симптом. Персистенция болевых ощущений оказывает многоплановое негативное влияние на человеческий организм и ассоциируется с широким спектром патологических изменений. Это и стимуляция симпатoadrenalной системы, сопровождающаяся учащением сердечных сокращений, повышением артериального давления (АД) и протромботическими сдвигами; и депрессия, и нарушения сна, и проблемы с пищеварительной системой, иммунные нарушения и т. д. Суммарно хроническая боль приводит к существенному повышению кардиоваскулярного риска; тем самым она не только существенно снижает качество жизни пациентов, но и сокращает ее продолжительность [2–5].

Понимание боли как серьезной, самостоятельной угрозы для здоровья и жизни человека существенно повышает значение рационального обезболивания и выделяет его в качестве

отдельного направления лечебного процесса. Нужно отметить, что боль по своей природе неспецифична; независимо от причины появления она развивается по единым патогенетическим закономерностям. Например, причины боли в плече, связанной с поражением мышц т. н. «вращающей манжетки» плечевого сустава, ОА коленного сустава и неспецифической люмбагии различны. Но при этом основные элементы развития боли будут общими: местное воспаление (наиболее часто – субклиническое, «low-grade»), мышечный спазм, локальное повреждение соединительнотканых структур, нарушение биомеханики, дисфункция болевой системы («центральная сенситизация»). Учитывая сходство патогенеза, подходы к лечению боли также будут едиными с общим набором инструментов фармакологического и нефармакологического воздействия [2–5].

■ Нимесулид (Нимесил®) является одним из наиболее популярных представителей НПВП в России

Цель обезболивающей терапии очевидна – максимально полный контроль болезненных ощущений, в идеале – их полное устранение. Однако добиться этого очень непросто, и основным препятствием на пути адекватной анальгезии становится многоплановость патогенеза хронической боли.

Терапия должна быть комплексной, направленной на различные элементы патогенеза. Не может существовать какое-либо одно «чудесное» лекарство, способное разрешить проблему хронической боли. Каждый элемент патогенеза боли является объектом терапевтического воздействия. Локальная гиперпродукция медиаторов воспаления подавляется с помощью противовоспалительных средств – нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), локального введения глюкокортикоидов, в определенной степени – при использовании т. н. «хондропротекторов» (хондроитин, глюкозамин, диациреин и неомыляемые соединения авокадо и

сой), поскольку последние, по современным представлениям, обладают слабым и медленным, но значимым противовоспалительным потенциалом. Мышечный спазм устраняется с помощью центральных миорелаксантов, таких как толперизон и тизанидин. Коррекция биомеханических нарушений достигается при использовании различных ортопедических изделий, а основным методом терапии дисфункции болевой системы является применение антиконвульсантов (прегабалин, габапентин) и определенных антидепрессантов, таких как дулоксетин [5].

Однако наиболее часто обезболивающая терапия начинается с назначения нестероидных противовоспалительных препаратов. Применение этого класса анальгетиков, обладающих, помимо собственно обезболивающего действия, выраженным противовоспалительным и жаропонижающим потенциалом, позволяет получить «базовый» уровень улучшения и оценить дальнейшее направление терапии. Если на фоне использования НПВП отмечается полное или значительное снижение выраженности болевых ощущений, то можно сосредоточить свое внимание на патогенетической терапии основного заболевания или профилактике рецидивов патологии, вызвавших боль; недостаточный эффект является показанием для продолжения обезболивающего лечения уже в рамках комплексного подхода, с подключением препаратов, оказывающих различное фармакологическое действие [5].

Практика использования НПВП в России, в отличие от многих западных стран, имеет существенные особенности. Вообще обезболивание в клинике внутренних болезней основывается на применении трех классов анальгетиков – парацетамола, НПВП и опиоидов. Парацетамол, т. н. «простой анальгетик» – достаточно мягкий препарат, не обладающий значимым противовоспалительным потенциалом, который применяется в основном для купирования умеренно выраженной боли. Он рекомендуется при многих хронических заболеваниях (в частности, при ОА) как средство «первой линии», но не из-за своей эффективности, а благодаря хорошей переносимости и высокому профилю безопасности. Однако парацетамол явно уступает НПВП по своему анальгетическому действию; при этом короткий период выведения требует его назначения 3–4 раза в день, что достаточно неудобно при продолжительном лечении. Поэтому российские врачи относительно редко применяют парацетамол при ОА и дорсалгиях – нозологических формах, которые являются главной причиной развития хронической боли в современной популяции [2, 5].

В качестве примера преимущества НПВП в сравнении с парацетамолом можно привести данные российского исследования ДИНАМО. В ходе этой работы в течение года проводилось сравнение эффективности нимесулида (Нимесил®) в дозе 100–200 мг/сут и парацетамола 3 г/сут у больных ОА. Нимесил® оказался существенно эффективнее: можно сказать, что 1 саше этого препарата (а многие больные испытывали облегчение после приема 100 мг нимесулида в течение суток) оказывала лучшее действие, чем 6 таблеток парацетамола [6].

Опиоидные анальгетики традиционно воспринимаются как наиболее мощное средство для лечения выраженной боли. Во многих странах мира они широко используются для контроля хронической неонкологической боли. Например, в США – государстве, которое во многом является «законодателем мод» в обезболивающей терапии, опиоиды в качестве симптоматического средства при ОА и хронической боли в спине назначаются даже чаще, чем НПВП. Предпочтения американских врачей можно оценить, анализируя динамику продаж обезболивающих средств в США. Данные по этому вопросу можно найти на сайте www.drugs.com – интернет-энциклопедии по различным аспектам лекарственной терапии, который поддерживается рядом государственных и негосударственных учреждений общественного здравоохранения этой страны, таких как FDA (Food and Drug Administration). На *рисунке 1* представлены некоторые данные по продажам наиболее популярных в США препаратов за 2013 г. Единственный представитель НПВП, вошедший в число ста наиболее продаваемых лекарств, – целекоксиб, используется существенно реже, чем наркотические анальгетики: 3,9 млн назначений против 37,8 млн для гидрокодона и 4,4 для оксиконтинна [7].

Рисунок 1. Продажи анальгетиков в США (данные за 2013 г.): отчетливо лидируют опиоиды [5]



Но в России из-за жестких ограничений на выписку опиоидов амбулаторное назначение препаратов этого ряда при ОА и дорсалгии крайне затруднено – даже относительно мягкого трамадола или его комбинации с парацетамолом. По сути, сегодня НПВП в России являются единственным приемлемым с точки зрения эффективности и доступным для врачей терапевтических специальностей классом анальгетиков.

Российским врачам доступен широкий спектр препаратов этой группы, не менее 18 различных наименований – и речь здесь идет, разумеется, не о генериках, которых на порядок больше, а о т. н. международных непатентованных наименованиях (МНН). Такое обилие четко указывает на тот факт, что ни один из представителей этой лекарственной группы не может считаться идеальным по своим фармакологическим свойствам. Ведь если бы существовал НПВП, обладающий наилучшим сочетанием клинических достоинств, едва ли врачи продолжали бы использовать в своей практике его заведомо худших конкурентов.

Тем не менее динамика назначения НПВП определенно указывает на некоторых лидеров среди них; одним из таких препаратов в нашей стране, несомненно, является нимесулид. Масштаб его применения в России можно оценить по объему продаж: с 2006 по 2010 г. реализация нимесулида выросла с 7 до 18 млн упаковок в год. На сегодняшний день препараты нимесулида по уровню использования «обгоняют» лишь диклофенак, который представлен в нашей стране почти сотней генериков, и безрецептурный анальгетик ибупрофен [8].

Почему нимесулид столь популярен в России? Этот вопрос не раз поднимался российскими и зарубежными экспертами с трибун медицинских конференций, особенно в свете серьезных ограничений, которые наложены на использование этого препарата в ряде стран мира из-за крайне спорной темы его предполагаемой гепатотоксичности.

Нимесулид является ярким представителем своего класса, достоинства которого отмечают многие эксперты. Например, итальянские ученые Mattia C. и сотр., которые представили свое мнение в большой обзорной статье, посвященной 25-летию начала использования нимесулида в Италии (опубликована в августе 2010 г.). Авторы подчеркивают явное преобладание положительных качеств этого лекарства – эффективности, быстродействия, преимущественной ЦОГ-2 селективности, в сравнении с его недостатками [9].

Нимесулид – удачное средство для купирования острой боли, поскольку его высокая биодоступность позволяет добиться быстрого клинического эффекта. Уже через 30 мин после перорального приема достигается значимая концентрация препарата в крови, составляющая не менее 25% от максимальной. Полный обезболивающий и противовоспалительный эффект нимесулида отмечается через 1–3 ч после приема [10–13].

Как известно, фармакологическое действие всех НПВП связано с блокадой ЦОГ-2, а ассоциированные с их приемом осложнения со стороны ЖКТ в основном определяются подавлением активности ЦОГ-1 в слизистой оболочке ЖКТ. Но ЦОГ-1 также принимает участие в развитии воспаления, и поэтому локальное снижение ее активности в области повреждения следует рассматривать как положительный фактор. Таким действием обладает нимесулид – он лишь в небольшой степени влияет на «структурную» ЦОГ-1 слизистой желудка, но существенно снижает эффекты этого фермента в области воспаления [10–13].

В последнее время активно обсуждается вопрос о центральных эффектах НПВП, связанных с их способностью проникать в ткань ЦНС и влиять на развитие ряда звеньев патогенеза хронической боли, связанной с активацией центральной болевой системы (феномен «центральной сенситизации») [14–17]. Нимесулид, очевидно, обладает таким действием, что подтверждают данные экспериментальных и клинических исследований. Доказательством этого, в частности, стали результаты Bianchi M. и сотр., которые исследовали концентрацию ПГЕ2 и ФНО- α в ликворе крыс после периферической болевой стимуляции. Концентрация обеих субстанций при развитии боли резко возросла: ПГЕ2 с 30

до 180 пг/мл и ФНО- α с 12 до 40 пг/мл. Однако если до появления боли животному вводился НПВП (в эксперименте был использован нимесулид) или парацетамол, концентрация ПГЕ2 не повышалась в сравнении с контролем; аналогичный эффект, правда несколько менее выраженный, давал трамадол. В отношении ФНО- α ситуация была иной: лишь прием НПВП и комбинации парацетамол + трамадол снижали концентрацию этого вещества до уровня контроля; ни парацетамол, ни трамадол по отдельности такого эффекта не обеспечивали [18].

■ Основными преимуществами нимесулида является высокая скорость наступления обезболивающего эффекта, значительный противовоспалительный потенциал, хорошая переносимость (в сравнении с «традиционными» НПВП)

Есть серьезные основания предполагать, что нимесулид обладает рядом фармакологических эффектов, не зависящих от класс-специфического воздействия на ЦОГ-2. В частности, он подавляет гиперпродукцию главных провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α), снижает активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при остеоартрозе), оказывает антигистаминный эффект. Среди «не-ЦОГ2-ассоциированных эффектов» нимесулида следует особо отметить способность подавлять фермент фосфодиэстеразу IV и тем самым снижать активность макрофагов и нейтрофилов, играющих в патогенезе острой воспалительной реакции столь важную роль [11, 12].

Эффективность нимесулида для купирования острой и хронической боли при ревматических заболеваниях (РЗ) подтверждается серией клинических испытаний. Так, имеются данные по его использованию при послеоперационном обезболивании. Например, в работе Binning A. и сотр. 94 пациентам, перенесшим артроскопическую операцию, в качестве анальгетика на 3 дня назначались нимесулид 200 мг, напроксен 1000 мг или плацебо. Согласно результатам исследования оба НПВП демонстрировали превосходство над плацебо. Но нимесулид, в сравнении с препаратом контроля, обеспечивал более высокий обезболивающий эффект в первые 6 ч после операции [19].

Нимесулид эффективен при воспалительном поражении околосуставных мягких тканей – энтезитах, бурситах и тендинитах. Его терапевтический потенциал в данной ситуации не уступает или более выражен, чем действие высоких доз «традиционных» НПВП диклофенака и напроксена. Так, Wober W. и сотр. провели исследование, в ходе которого 122 пациента с субакромиальным бурситом и тендинитом в течение 14 дней принимали нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. При этом «хороший» или «отличный» ответ на лечение несколько чаще отмечался у лиц, принимавших нимесулид – 82,3%, в сравнении с 78,0% в группе диклофена-

ка. Субъективная оценка переносимости использованных лекарств демонстрировала еще более значимое преимущество нимесулида: 96,8% больных оценили его переносимость как «хорошую» или «отличную», в то время как аналогичную оценку диклофенаку дали лишь 72,9% ($p < 0,05$) [20].

Хорошие результаты были отмечены при использовании нимесулида для купирования острой боли в нижней части спины (БНЧС). По результатам клинического испытания, проведенного финскими учеными ($n = 102$), нимесулид 100 мг 2 р/сут превосходил ибупрофен в дозе 600 мг 3 р/сут как по выраженности обезболивающего эффекта, так и по восстановлению функции позвоночника. К 10-му дню терапии использование нимесулида обеспечило улучшение функциональной активности более чем в 2 раза. Среди больных, получавших нимесулид, индекс Остерверти снизился в среднем с 38 до 15 баллов (-23), что достоверно отличалось от ибупрофена – с 35 до 20 (-15), $p = 0,02$. При этом, в сравнении с препаратом контроля, нимесулид почти в 2 раза реже (7% и 13% соответственно) вызывал побочные эффекты со стороны ЖКТ [21].

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

Не следует думать, что доказательства преимуществ нимесулида касаются лишь купирования острой боли. Этот препарат показал себя весьма удачным средством для контроля основных симптомов при ревматических заболеваниях, таких как ОА. Так, Locker P. и сотр. провели сравнение нимесулида 200 мг и этодолака 600 мг у 199 больных ОА в ходе 3-месячного исследования. Лечебное действие нимесулида оказалось более высоким – его оценили как «хорошее» или «превосходное» 80% больных, и лишь 68% дали аналогичную оценку этодолаку [23].

В работе Huskisson E. и сотр. нимесулид в дозе 200 мг/сут сравнивался с диклофенаком 150 мг/сут у 279 больных ОА в течение полугода. Эффективность изучаемых препаратов, которая оценивалась по динамике самочувствия пациентов и

функциональному индексу Лекена, была практически одинаковой. Однако переносимость нимесулида была значительно лучше – так, ЖКТ-осложнения были отмечены у 36% больных, получавших нимесулид, и у 47%, принимавших диклофенак ($p < 0,05$) [24].

Масштабное 12-месячное исследование нимесулида при ОА было проведено Kriegel W. и сотр. Препаратом сравнения здесь был напроксен в дозе 750 мг, а число участников составило 370 человек. Результаты этой работы оказались близкими с данными, которые получили Huskisson E. и сотр. Эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, хотя нимесулид показал некоторое преимущество – так, динамика суммарного индекса WOMAC к моменту окончания исследования была 22,5% и 19,9% соответственно. В сравнении с напроксеном частота осложнений на фоне приема нимесулида была ниже – 54,5% и 47,5% соответственно [25]. Нужно заметить, что в приведенных выше работах при использовании нимесулида не было отмечено серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Нимесулид хорошо переносится и относительно редко вызывает серьезные побочные эффекты со стороны ЖКТ. Это одно из главных достоинств нимесулида, поскольку развитие патологии пищеварительной системы является, несомненно, главным лимитирующим фактором при использовании НПВП.

Низкую частоту ЖКТ-осложнений при лечении нимесулидом подтверждают данные Bradbury F., который оценил переносимость диклофенака ($n = 3\ 553$), нимесулида ($n = 3\ 807$) и ибупрофена ($n = 1\ 470$) в реальной клинической практике. Общая частота на фоне приема нимесулида (8,1%) оказалась ниже в сравнении с диклофенаком (12,1%), но не отличалась от ибупрофена – 8,6% [26].

■ В нашей стране была проведена широкая серия клинических испытаний, подтвердивших эффективность и высокий профиль безопасности нимесулида

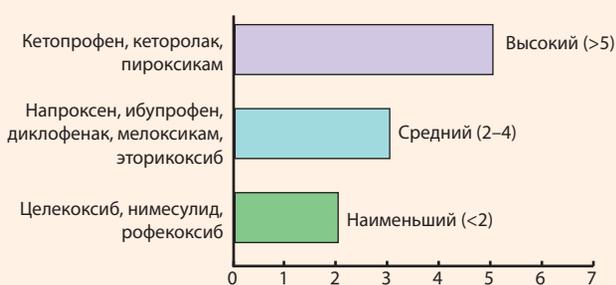
Преимущество нимесулида было также показано в работе итальянских эпидемиологов Conforti A. и сотр., которые провели анализ 10 608 спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах (1988–2000 гг.), связанных с приемом различных НПВП. Нимесулид стал причиной развития тех или иных осложнений со стороны ЖКТ в 2 раза реже, в сравнении с другими НПВП. Число спонтанных сообщений о проблемах, связанных с этим препаратом, составило лишь 10,4% от их общего числа. При этом доля сообщений об осложнениях при использовании диклофенака составила 21,2%, кетопрофена – 21,7%, а пироксикама – 18,6% случаев [27].

Laporte J. и сотр. провели масштабное популяционное исследование, в котором оценивалась опасность развития ЖКТ-кровотечения на фоне приема различных НПВП. Данные были получены при анализе причин 2 813 эпизодов этого осложнения и 7 193 пациентов в качестве контроля. Нимесулид продемонстрировал более высокий профиль без-

опасности, чем многие другие популярные в Европе НПВП: так, относительный риск кровотечения для нимесулида составил 3,2, для диклофенака 3,7, мелоксикама 5,7, а рофекоксиба 7,2 [28].

Совсем недавно – в 2013 г., были представлены результаты нового европейского популяционного исследования, подтверждающего относительно высокий профиль безопасности нимесулида в отношении развития язв и кровотечений верхних отделов ЖКТ. Castellsague J. и сотр. оценили риск развития серьезных ЖКТ-осложнений в одной из областей Италии за период с 2001 по 2008 г. Всего в этой области было зафиксировано 588 827 лиц, получавших различные НПВП, и отмечен 3 031 эпизод серьезных ЖКТ-осложнений. Суммарно НПВП значимо повышали риск развития патологии ЖКТ – относительный риск (ОР) 3,28 (доверительный интервал 2,86–3,71). Однако индивидуальные значения этого риска существенно различались. Как видно на рисунке 2, нимесулид демонстрировал наиболее низкий риск, так же как селективные ЦОГ-2 ингибиторы целекоксиб и рофекоксиб [29].

Рисунок 2. Относительный риск развития серьезных ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВП (Италия, 2001–2008 гг.) [26]



Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при использовании нимесулида, по всей видимости, определялся лишь в одной крупной работе. Ее провели финские ученые. В ходе масштабного популяционного исследования было проанализировано 33 309 эпизодов инфаркта миокарда, при этом контроль составили 138 949 лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Согласно полученным результатам, относительный риск инфаркта для нимесулида составил 1,69. Это значение было близким соответствующему показателю, определенному для мелоксикама, набуметона, этодолака и других НПВП [30].

В нашей стране оценка терапевтического потенциала и профиля безопасности нимесулида проводится на протяжении последних 15 лет. Ранее нами был опубликован обзор отечественных клинических исследований, в которых определялась сравнительная эффективность и профиль безопасности этого препарата. За период с 1995 по 2009 г. в нашей стране было проведено 21 испытание, в которых нимесулид назначался в дозе от 200 до 400 мг/сут на срок от 7 дней до 12 мес. (всего 1 590 больных). Причем помимо пациентов с РЗ здесь были и больные с острыми травмами, пациенты после стоматологических операций и страдающие урологи-

ческой патологией. Активным контролем являлись лица, которые получали иные НПВП (в основном диклофенак), парацетамол, трамадол и гомеопатический препарат артрофон (n = 526) [31].

По результатам этих исследований, нимесулид не уступал или превосходил препараты сравнения; при этом число больных, у которых отмечалось значимое улучшение, составляло от 40 до 90%. В плане профиля безопасности он также показал себя с самой лучшей стороны. Так, число больных с диспепсией при использовании нимесулида составило 9,1%, препаратов сравнения – 10,8%; язвы ЖКТ развились у 1,6% и 10,6% (p < 0,001); повышение АД – у 1,6% и 5,5% (p < 0,001); повышение АЛТ – у 0,9% и 2,5% (p < 0,05); потребовались отмены – у 1,4% и 2,5% (p < 0,05) соответственно. У единичных больных отмечались отеки и кожные аллергические реакции [31].

Конечно, нельзя сказать, что нимесулид совершенно безопасен для всех пациентов. Однако его переносимость была значительно лучше, чем у диклофенака, который наиболее часто применялся в качестве активного контроля.

Несколько лет назад был проведен ретроспективный анализ частоты осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и печени у 322 больных РЗ, находившихся на стационарном лечении в клинике НИИР РАМН в 2007–2008 гг. и не менее 12 мес. до поступления принимавших нимесулид в дозе 200 мг/сут. Всем больным была проведена гастроскопия, определялась динамика артериального давления и биохимических показателей крови [32].

Ни у кого из пациентов применение нимесулида не осложнилось развитием серьезной патологии ЖКТ – кровотечением или перфорацией язвы. Язвы желудка и ДПК были обнаружены у 13,3% обследованных пациентов. Это было примерно на 1/3 меньше, чем число язв, возникающих на фоне приема неселективных НПВП (н-НПВП). В частности, ранее нами было показано, что в группе из 4 931 больного, получавшего н-НПВП (преимущественно диклофенак), язвы верхних отделов ЖКТ были выявлены у 18,1%.

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

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

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

Эти пациенты страдали РА и, помимо нимесулида, получали цитотоксические препараты (метотрексат и лефлунамид), которые являются потенциально гепатотоксичными [32].

Говоря о профиле безопасности нимесулида, нельзя не обратить внимание на проблему осложнений со стороны печени. НПВП-гепатопатия представляет собой проявление метаболической идиосинкразии и возникает редко (в сравнении с другими лекарственными осложнениями). По многолетней статистике, серьезные гепатотоксические осложнения, проявляющиеся выраженным внутрипеченочным холестазом или острой печеночной недостаточностью, возникают примерно у 1 из 10 тыс. больных, регулярно принимающих НПВП [33–36].

Что касается нимесулида, то за 15-летний период (1985–2000 гг.) применения этого препарата в 50 различных странах было отмечено лишь 192 случая серьезных осложнений со стороны печени. Учитывая, что на 2000 г. нимесулидом было пролечено 280 млн больных, суммарная частота опасных гепатотоксических реакций составила менее 1 случая на миллион проведенных курсов лечения [37].

Но в начале нового века отношение к проблеме гепатотоксичности нимесулида стало абсолютно иным. Контролирующие органы ряда европейских стран, последней из которых была Ирландия, прекратили использование этого препарата на своей территории, основываясь на статистике отдельных сообщений о тяжелых гепатотоксических реакциях. Так, фармаконадзор Ирландии (IMB) обосновал свою резолюцию информацией о 53 эпизодах серьезных осложнений со стороны печени, отмеченных за 12 лет использования нимесулида в этой стране. Девять подобных осложнений привели к развитию острой печеночной недостаточности, которая в 4 случаях закончилась летальным исходом [38].

Однако ЕМЕА (European Medicines Agency) – основной орган Европейского союза, обеспечивающий контроль над оборотом лекарственных препаратов в Европе, после рассмотрения этой проблемы не нашел оснований для прекращения использования нимесулида (пресс-релиз от 21.09.07). ЕМЕА приняла компромиссное решение – *рекомендовать* ограничение длительности приема нимесулида в странах Европы – не более 15 дней и в дозе, не превышающей 200 мг/сут. С этой целью странам-членам Евросоюза было рекомендовано изъять из аптечной сети упаковки, которые содержат более 30 стандартных доз нимесулида в виде таблеток или саше [39].

Очень важно, что в этом документе, по мнению авторов упомянутого выше обзора по нимесулиду 2010 г. – Mattia C. и соотр., содержится признание того факта, что гепатотоксичность нимесулида не превышает гепатотоксичности многих других НПВП, которые активно применяются в современной медицине [9].

Новое обсуждение проблемы гепатотоксичности нимесулида было проведено медицинским руководством Евросоюза 23 июня 2011 г. Последнее решение European Medicines Agency подтвердило основные положения, обозначенные в пресс-релизе от 21.09.07: достоинства нимесулида при

кратковременном купировании острой боли явно превышают его недостатки, что делает оправданным его дальнейшее использование [40].

На самом деле непредвзятый анализ имеющихся литературных данных показывает, что гепатотоксичность нимесулида не выше, чем у многих других представителей класса НПВП. По данным клинических исследований, негативная динамика лабораторных биохимических показателей, свидетельствующая о развитии патологии печени, отмечается при использовании нимесулида с такой же частотой, как и на фоне приема других НПВП. При назначении нимесулида коротким курсом (не более 30 дней) повышение АЛТ и АСТ в 2 и более раз отмечается лишь у 0,4% больных и не превышает 1,5% при длительном многомесячном приеме [35, 36].

Важные данные о *реальной* гепатотоксичности нимесулида можно почерпнуть из работы Sanchez-Matienzo D. и соотр. [41]. Обычно это исследование как раз используют в качестве доказательства того факта, что осложнения со стороны печени при использовании нимесулида возникают достоверно чаще в сравнении с другими НПВП. Но при тщательном исследовании представленного материала можно сделать совсем другие выводы.

Так, авторы провели сопоставление частоты осложнений, связанных с приемом разных НПВП. При этом материалом для анализа являлись спонтанные сообщения практикующих врачей, собранных со всего мира американской организацией, занимающейся контролем за оборотом лекарственных средств (FDA), и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Так, на 2003 г. ВОЗ получила 185 253 таких «сигнала», большинство из которых, естественно, касалось типичных для НПВП осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. При этом число сообщений об осложнениях со стороны печени составило для всех НПВП лишь 2,7%.

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

■ Риск развития осложнений со стороны печени при использовании нимесулида не выше, чем при использовании других НПВП (например, ибупрофена и диклофенака)

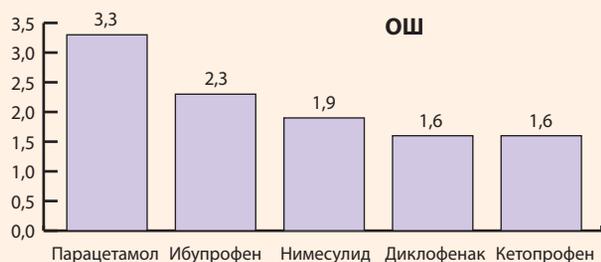
При анализе абсолютных данных ситуация представляется иной. Так, общее число сообщений о гепатотоксических реакциях при использовании диклофенака было 990, ибупрофена – 590, а нимесулида – лишь 152. Самое главное, что угрожающая жизни патология – печеночная недостаточность, была зафиксирована ВОЗ у 21 больного, получавшего диклофенак, и у 32 больных, получавших ибупрофен. На фоне приема нимесулида это осложнение было отмечено лишь в 4 случаях (!) [41].

Мы видим, что осложнения со стороны печени при использовании нимесулида возникают крайне редко, а их абсолютное число очень невелико в сравнении с другими популярными НПВП.

Одним из немногих популяционных исследований гепатотоксичности НПВП как класса стала работа итальянских ученых Traversa G. и сотр. Они провели анализ частоты гепатотоксических реакций у 397 537 больных, получавших НПВП, за период с 1997 по 2001 г. Суммарная частота осложнений со стороны печени на фоне приема этих препаратов составила 29,8 на 100 тыс. пациенто-лет. Показатель относительного риска развития гепатотоксических реакций для всех НПВП оказался равным 1,4. Это означает, что на фоне приема НПВП риск развития гепатотоксических реакций на 40% выше в сравнении с лицами, не получавшими этих препаратов. Частота серьезных осложнений со стороны печени при использовании нимесулида составила 35,3 случая на 100 тыс. человек в год, что было меньше в сравнении с диклофенаком (39,2), кеторолаком (66,8) и ибупрофеном (44,6), хотя и выше, чем в целом по группе [42].

Еще одним доводом в пользу нимесулида стала работа Gulmez S. и сотр., которые изучали причины развития острой печеночной недостаточности у лиц, вошедших в список нуждающихся в экстренной трансплантации печени медицинской системы Евросоюза в 2005–2007 гг. (всего 9 479 человек). НПВП стали этиологическим фактором этого потенциально фатального осложнения в 40 случаях, парацетамол – 192. Относительный риск острой печеночной недостаточности для различных препаратов представлен на рисунке 3. Как видно, нимесулид был менее опасен, чем парацетамол и ибупрофен, и фактически равен таким препаратам, как диклофенак и кетопрофен [43].

Рисунок 3. Относительный риск острой печеночной недостаточности при использовании различных анальгетиков (9 479 лиц, вошедших в лист ожидания для трансплантации печени, Евросоюз, 2005–2007 гг.) [40]



В заключение можно сказать, что работы зарубежных и российских ученых четко показывают, что нимесулид имеет важные преимущества в сравнении со многими другими популярными НПВП. В нашей стране накоплен весьма серьезный и в целом позитивный опыт длительного применения данного препарата в различных отраслях медицины. Результаты серии отечественных клинических исследований подтверждают, что риск осложнений со стороны ЖКТ (эндо-

скопические язвы) и сердечно-сосудистой системы (дестабилизация артериальной гипертензии) на фоне приема нимесулида значительно ниже по сравнению с другими неселективными НПВП, в частности диклофенаком.

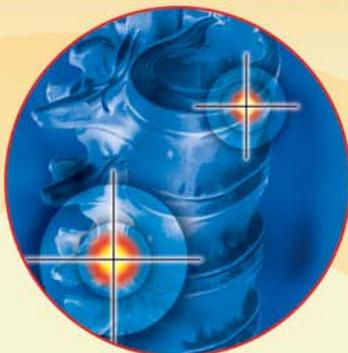
■ Нимесулид используется в России в течение более 15 лет; за это время этот препарат принимали миллионы пациентов. Однако в российской отечественной медицинской литературе не было отмечено ни одного случая тяжелых гепатотоксических реакций, связанных с приемом препарата

Сегодня на российском фармакологическом рынке представлено несколько генериков нимесулида от разных производителей, что делает непростым проблему выбора конкретного препарата. К сожалению, прямые сравнения генериков, которые могли бы показать достоинства того или иного фармакологического продукта, в нашей стране практикуются достаточно редко. Поэтому основными критериями выбора конкретного препарата становится доверие к фирме-производителю, более удачная лекарственная форма и длительный позитивный опыт применения в российской клинической практике. Этим критериям соответствует быстрорастворимое саше Нимесил® – препарат, хорошо известный российским врачам как весьма эффективный и обладающий высоким профилем безопасности анальгетик. Следует отметить, что существенная часть наиболее важных и интересных исследований нимесулида в России была проведена именно с использованием препарата Нимесил®. К ним относятся 12-месячное ДИНАМО [7], сравнение профилей безопасности саше нимесулида и диклофенака в виде свечей у больных с язвенным анамнезом [44], динамики артериального давления с использованием суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у пациентов с подагрой и др. [45].

Кстати, именно Нимесил® стал одним из немногих НПВП, прошедших прямое сравнение с другим продуктом, содержащим нимесулид. Это исследование Кудяевой Ф.М. и сотр., в котором сопоставлялась клиническая эффективность препарата Нимесил® (гранулированный препарат), таблетированного нимесулида и диклофенака в качестве активного контроля. Исследуемую группу составили 90 больных подагрическим артритом, которые получали исследуемые лекарства в течение 7 дней: оба «нимесулида» в дозе по 100 мг 2 раза в сутки, диклофенак 75 мг 2 раза в сутки. Обезболивающее действие после первого приема оценивалось через 20, 60 и 180 мин. Согласно полученным данным, через 20 мин после приема лишь Нимесил® показал наступление значимого анальгетического эффекта у трети больных, а к концу первого часа облегчение страданий отмечалось у всех участников исследования, которым был назначен этот препарат (рис. 4). К концу 7-дневного периода наблюдения болевой синдром был полностью купирован у 24 (80%) пациентов, принимав-



нимесулид Нимесил®



Точность попадания в цель!²

- Гранулированная форма – более быстрый результат^{1*}
- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}
- Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ⁴

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca C. Clin Ther 1986; 118 (3): 177-182.

2. Rainsford KD. Inflammofarmacology 14 (2006): 120-137.

3. Bianchi M, Brogini M. Drugs 2003; 63 Suppl. 1: 37-46.

4. Laporte JR et al. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.

* по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по применению препарата НИМЕСИЛ®. Показания к применению: Лечение острых болей (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая травмы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза с болевым синдромом; альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. Побочные действия: наиболее часто встречающиеся побочные эффекты - диарея, тошнота, рвота. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к нимесулиду или к одному из компонентов препарата; гиперергические реакции связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВП; гепатотоксические реакции на нимесулид; однократный прием лекарственных средств с потенциальной гепатотоксичностью; воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; рикордочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе; наличие в анамнезе цереброваскулярных кровотечений или других кровотечений, а также заболеваний, сопровождающихся кровоточностью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность, подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; дети в возрасте до 12 лет; беременность и период лактации; алкоголизм, наркозависимость. **С осторожностью:** тяжелые формы артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, сердечная недостаточность, ИБС, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, инфекция вызванной Helicobacter pylori; пожилой возраст, длительное предшествующее использование НПВП, тяжелые соматические заболевания. **Способ применения и дозы:** Нимесил® принимают внутрь, по 1 пакету (100 мг нимесулида) два раза в день. Препарат рекомендуется принимать после еды. Максимальная длительность лечения нимесулидом составляет 15 дней.

Отпускается по рецепту.

Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (от 09.12.2009).

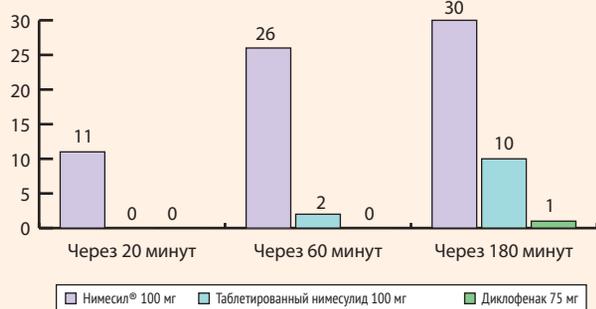
ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

пип.код. утверждено в печать 31.01.14

Реклама.

Рисунок 4. Число больных с острым подагрическим артритом, у которых отмечалось облегчение боли после однократного перорального приема различных форм нимесулида и диклофенака [42]



ших Нимесил®, у 11 (36%), принимавших таблетированный нимесулид, и лишь у 4 (13%) в группе диклофенака [46].

Проблема оценки реального уровня гепатотоксичности нимесулида, на наш взгляд, еще требует своего решения. Существенный риск осложнений со стороны печени при использовании этого препарата не подтверждается данными клинических и популяционных исследований. При этом, хотя нимесулид в России получали миллионы людей (причем многие длительно!), в российской медицинской литературе не отмечено ни одного эпизода тяжелого поражения печени, возникшего на фоне приема этого лекарства. Поэтому вопрос о введении каких-либо ограничений на применение нимесулида в России представляется как минимум несвоевременным.

Очевидно, что к середине второго десятилетия XXI в. нимесулид сохраняет позицию одного из наиболее удачных по соотношению *эффективность – переносимость* препаратов из группы НПВП, что оправдывает его широкое использование в качестве эффективного обезболивающего и противовоспалительного препарата.



ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. *Consilium medicum*, 2000, 2 (12): 7-14.
2. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л., М.: Издательство РАМН, 2012.
3. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician*, 2013, Jun, 1, 87 (11): 766-72.
4. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.*, 2013, 15 (Suppl. 3): S2. doi: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24.
5. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г. и др. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013.
6. Барскова В.Г. Письмо редактора. *Совр. Ревматол.*, 2011, 2: 82-83.
7. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В. и др. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-ти месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка). *Научно-практическая ревматология*, 2009, 4: 64-72.
8. drugs.com [интернет] U.S. Pharmaceutical Sales - 2013 [доступ 02.03.2014]. URL: <http://www.drugs.com/stats/top100/2013/units>
9. Mattia C, Ciarcia S, Muhindo A, Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later. *Minerva Med.*, 2010, 101(4): 285-293.
10. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. *ПМЖ*, 2001, 15: 6-8.
11. 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.
12. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors*. Editors Vein J.R., Botting R.M., William Harvey Press: 524-540.
13. Camu F. The role of COX-2 inhibitors in pain modulation. *Drug*, 2003, 63 (suppl): 1-7.
14. Mehta V, Johnston A, Cheung R et al. Intravenous parecoxib rapidly leads to COX-2 inhibitory concentration of valdecoxib in the central nervous system. *Clin Pharmacol Ther.*, 2008, 83 (3): 430-435.
15. Dembo G, Park S, Kharasch E. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. *Anesthesiology*, 2005, 102 (2): 409-415.
16. McCrory C, Fitzgerald D. Spinal prostaglandin formation and pain perception following thoracotomy: a role for cyclooxygenase-2. *Chest*, 2004, 125 (4): 1321-1327.
17. 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.
18. 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: 949-954.
19. 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): 565-570.
20. Wober W, Rahlfs V, Buchl N et al. Comparative efficacy and safety of the non-steroidal anti-inflammatory drugs nimesulide and diclofenac in patients with acute subdeltoid bursitis and bicipital tendinitis. *Int J Clin Pract.*, 1998, 52 (3), 169-175.
21. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine*, 2000, 25 (12): 1579-1585.
22. Konstantinovic L, Kahjun Z, Milovanovic A et al. Acute low back pain with radiculopathy: a double – blind, randomized, placebo-controlled study. *Photomed laser surg*, 2010, 28 (4): 555-560.
23. 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.
24. Huskisson E, Macciocchi A, Rahlfs V et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res*, 1999, 60: 253-265.
25. Kriegel W, Korff K, Ehrlich J et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract.*, 2001, 55 (8): 510-514.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.