

Преимущества совместного применения пероральной и локальной форм нимесулида в терапии болевого синдрома

О.А. Шавловская, <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>, shavlovskaya@1msmu.ru

Международный университет восстановительной медицины; 105062, Россия, Москва, Фурманский переулок, д. 8/2

Резюме

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обычно назначаются либо локально (топические формы) на первом этапе, либо перорально на втором этапе, если эффект от местного облегчения боли при применении НПВП не был достигнут. Совместное применение разных форм с одной и той же молекулой НПВП позволит усилить и пролонгировать противовоспалительный и обезболивающий эффект, снизить дозировку перорального препарата и тем самым уменьшить риски развития нежелательных явлений (НЯ). Нимесулид – представитель класса сульфонанилидов среди НПВП, относится к препаратам, ингибирующим преимущественно фермент циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), и не оказывает влияния на ЦОГ-1. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 достоверно реже вызывают развитие НПВП-гастропатий. Нимесулид характеризуется низким интервалом значений относительных рисков (ОР) в сравнении с другими часто назначаемыми НПВП: <2 для рофекоксиба, цецекоксиба, нимесулида; от 2 до < 5 для напроксена, ибупрофена, диклофенака, эторикоксиба, мелоксикама и ≥ 5 для кетопрофена, пироксикама, кеторолака. Противовоспалительный и обезболивающий эффект нимесулида осуществляется за счет ингибирования высвобождения фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), гистамина, торможения образования активных форм кислорода, высвобождения матричных металлопротеаз (ММП), ингибирования апоптоза хондроцитов. Клиническая эффективность обезболивающего эффекта нимесулида доказана при болевом синдроме у пациентов с остеоартритом (ОА), болями в нижней части спины (БНЧС), болями в шее, головной болью напряжения, подагрическим артритом. Противовоспалительное действие нимесулида проявляется в подавлении провоспалительных цитокинов. Нимесулид обладает низким уровнем НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поэтому может быть рекомендован пациентам пожилого возраста.

Ключевые слова: НПВП, нимесулид, болевой синдром, боль в нижней части спины, остеоартрит

Для цитирования: Шавловская ОА. Преимущества совместного применения пероральной и локальной форм нимесулида в терапии болевого синдрома. *Медицинский совет*. 2025;19(5):17–23. <https://doi.org/10.21518/ms2025-042>.

Конфликт интересов: статья опубликована при поддержке ООО «Др. Реддис Лабораторис», это никак не повлияло на мнение автора.

Combined use advantages of nimesulide oral and local forms in pain syndrome treatment

Olga A. Shavlovskaya, <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>, shavlovskaya@1msmu.ru

International University of Restorative Medicine; 18, Bldg. 2, Furmannyy Lane, Moscow, 105062, Russia

Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are usually prescribed either locally (topical forms) at the first stage, or orally at the second stage, if the effect of local pain relief when using NSAIDs has not been achieved. The combined use of different forms with the same NSAID molecule will enhance and prolong the anti-inflammatory and analgesic effect, reduce the dosage of the oral drug, and thereby reduce the risks of adverse events (AE). Nimesulide is a representative of the sulfonanilide class among NSAIDs, refers to drugs that inhibit mainly the enzyme cyclooxygenase-2 (COX-2), and has no effect on COX-1. Selective COX-2 inhibitors are significantly less likely to cause the development of NSAID-gastropathies. Nimesulide is characterized by a low range of relative risks (RR) compared to other commonly prescribed NSAIDs: <2 for rofecoxib, celecoxib, nimesulide; from 2 to < 5 for naproxen, ibuprofen, diclofenac, etoricoxib, meloxicam; and ≥ 5 for ketoprofen, piroxicam, ketorolac. The anti-inflammatory and analgesic effect of nimesulide is achieved by inhibiting the release of tumor necrosis factor alpha (TNF-α), histamine, inhibiting the formation of reactive oxygen species, releasing matrix metalloproteinases (MMPs), and inhibiting chondrocyte apoptosis. The clinical effectiveness of the analgesic effect of nimesulide has been proven in pain syndrome in patients with osteoarthritis (OA), lower back pain (LBP), gouty arthritis. The anti-inflammatory effect of nimesulide is manifested in the suppression of pro-inflammatory cytokines. Nimesulide has a low level of AE from the gastrointestinal tract (GIT), therefore it can be recommended for elderly patients.

Keywords: NSAIDs, nimesulide, pain syndrome, lower back pain, osteoarthritis

For citation: Shavlovskaya OA. Combined use advantages of nimesulide oral and local forms in pain syndrome treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(5):17–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-042>.

Conflict of interest: the article was published with the support of the LLC “Dr. Reddys Laboratories”, which did not influence the author own opinion.

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (НПВП), согласно АТХ-классификации ВОЗ, относятся к группе M01A «Препараты, обладающие обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием», которые рекомендуются пациентам с острой, подострой или обострением хронической боли в нижней части спины (БНЧС). НПВП имеют наивысший уровень достоверности доказательств (УДД) – 1 и уровень убедительности рекомендаций (УУР) – А в отношении подавления выраженности болевого синдрома, повышения статуса функциональной активности пациента¹ [1].

Согласно рекомендациям ВОЗ 2023 г., НПВП могут назначаться в рамках лечения взрослых пациентов с хронической первичной БНЧС. В клинических рекомендациях «Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины» 2023 г. указывается, что предпочтительнее использовать пероральные формы НПВП, поскольку парентеральное применение не имеет преимуществ в отношении эффективности, но существенно уступает в безопасности [1]. У пациентов с риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) рекомендуется использовать НПВП с минимальным риском развития таких осложнений (например, нимесулид) [2] в низких дозах и не продолжительное время и/или рассмотреть возможность гастропротекции для профилактики таких осложнений.

В 2012 г. в рамках контроля лекарственного препарата нимесулид со стороны европейских регуляторных органов проведено ретроспективное групповое исследование (n = 588 827) и групповое исследование типа «случай – контроль» в районе Фриули-Венеция-Джулия (Италия) [2] для того, чтобы оценить уровни риска развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих и не принимающих различные НПВП, а также для того, чтобы сравнить риск, связанный с использованием препарата нимесулид и других НПВП, с риском у пациентов, не принимающих никаких НПВП. В ходе исследования получено, что нимесулид характеризуется низким или средним интервалом значений относительных рисков (ОР) среди исследуемых НПВП: ОР составил < 2 для рофекоксиба, целекоксиба и нимесулида; от 2 до < 5 для напроксена, ибупрофена, диклофенака, эторикоксиба и мелоксикама и ≥ 5 для кетопрофена, пироксикама и кеторолака [2].

Медикаментозную терапию болевого синдрома при остеоартрите (ОА) различной локализации (кость, колено, бедро), согласно рекомендациям Американского колледжа ревматологии 2019 г. [3], следует начинать с топических НПВП как препаратов с меньшими системными побочными нежелательными явлениями (НЯ), а при неэффективности топических форм переходить на пероральные НПВП. Аналогичного мнения придерживаются эксперты Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита [4]:

препаратом выбора (шаг 1) после приема хондропротекторов (если симптомы сохраняются) являются местные формы НПВП и далее (шаг 2) при сохранении симптомов рекомендуются НПВП перорально.

НПВП С НИЗКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Основные положения по рациональному использованию НПВП сформулированы экспертами Ассоциации ревматологов России, Российского общества по изучению боли (РОИБ), Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации травматологов-ортопедов России, Российской ассоциации паллиативной медицины [5], в которых отражено (в сокращении), что все системные НПВП могут вызывать НЯ в виде поражения верхних и нижних отделов ЖКТ (язвы, диспепсии, перфорации), НПВП-энтеропатии, со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) повышать вероятность развития кардиоваскулярных рисков (инсульт, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия (АГ)).

В настоящее время все НПВП разделяют на три группы: 1) неселективные ингибиторы циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и ЦОГ-2 (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, пироксикам); 2) селективные ингибиторы ЦОГ-2, которые в меньшей степени оказывают влияние на ЦОГ-1 (нимесулид, мелоксикам, набуметон); 3) высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2, практически не действующие на ЦОГ-1 (целекоксиб, эторикоксиб) [6, 7]. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 (или традиционные НПВП) оказывают жаропонижающий и противовоспалительный эффект, однако на фоне их применения могут развиваться НЯ (НПВП-гастропатии) вследствие блокады синтеза ЦОГ-1, что в дальнейшем ведет к нарушению синтеза простагландинов E₂ (ПГ) и PGI₂, являющихся цитопротекторами слизистой оболочки ЖКТ. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 достоверно реже вызывают развитие НПВП-гастропатий.

НПВП-ингибиторы ферментов как ЦОГ-1, так ЦОГ-2 вызывают НЯ и в краткосрочной, и в долгосрочной перспективе. Именно степень негативного влияния на ЖКТ является основным отличием селективных НПВП от неселективных. Селективность препаратов в отношении ЦОГ-2, соотношения ЦОГ-2/ЦОГ-1, совместимость с другими лекарственными препаратами (ЛП) (например, гипотензивными) рассматриваются как основные критерии выбора НПВП. У пожилых пациентов с ОА и АГ препаратами выбора являются ингибиторы ЦОГ-2, которые в настоящее время рекомендованы Американской коллегией ревматологов в качестве препаратов первой линии для лечения ОА крупных суставов. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам) уступают в проявлении прямых эффектов неселективным НПВП, но в своих НЯ менее агрессивны в отношении ЖКТ. Значительный риск НЯ со стороны ССС возникает у лиц, принимающих высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы – целекоксиб, эторикоксиб) [8].

Нимесулид (химическое название N-(4-нитро-2-феноксифенил)-метансульфонамид) – единственный представитель класса сульфонанилидов среди НПВП, относится

¹ Руководство ВОЗ по безопасному лечению хронической первичной боли в нижней части спины у взрослых на уровне первичного и общинного звена здравоохранения: краткий обзор. 2023. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/publications/b/71563>.

к препаратам, ингибирующим преимущественно ЦОГ-2, и не оказывает влияния на «физиологическую» ЦОГ-1 [9]. Нимесулид обладает низким уровнем НЯ со стороны ЖКТ, а также доказанной способностью снижать выработку ПГ, защищающих ЖКТ. Показатель соотношения ЦОГ-2/ЦОГ-1 у нимесулида равен 0,038 [10]. В молекуле нимесулида карбоксильная группа заменена сульфонилидом, что обеспечивает дополнительную защиту слизистой оболочки ЖКТ [11, 12]. У пациентов в возрасте ≥ 75 лет назначение местных НПВП предпочтительнее пероральных, поскольку они обладают такой же эффективностью, как и пероральные препараты, но при этом снижают риск системных побочных эффектов [13].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НИМЕСУЛИДА

Активность нимесулида в отношении ингибирования ЦОГ-2 в 5–50 раз превосходит таковую в отношении ЦОГ-1 [14]. Противовоспалительный и обезболивающий эффект нимесулида осуществляется за счет ингибирования высвобождения фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), гистамина, торможения образования активных форм кислорода, высвобождения матриксных металлопротеаз (ММП), ингибирования апоптоза хондроцитов [15].

Нимесулид индуцирует внутриклеточное фосфорилирование и активацию глюкокортикоидных рецепторов, связывание их с генами-мишенями, что повышает чувствительность к эндо- и экзогенным глюкокортикоидам. Среди вероятных механизмов действия нимесулида выделяется влияние на синтез факторов активации тромбоцитов (ФАТ) – фосфолипидный медиатор воспаления, синтез лейкотриена В₄, активацию интегрин, активность эластазы, коллагеназы и стромелизина, экспрессию интерлейкина-6 (ИЛ-6), урокиназы, синтез ингибитора активатора плазминогена и высвобождение гистамина базофилами и тучными клетками [16].

Обезболивающий эффект нимесулида оценивался в исследовании на нескольких экспериментальных животных моделях, акцент в исследовании сделан на оценке центрального механизма боли [17]. Эффект нимесулида сравнивался в группах животных (4–10 самцов крыс) с различными моделями боли. Две отдельные группы крыс лечили или только нитроглицерином, или только нимесулидом с последующим введением нитроглицерина. В ходе эксперимента получены клинические результаты: нимесулид показал значительный обезболивающий эффект в обоих тестах (движение кончиком хвоста, тест с формалином). В дальнейшем мозг крыс обрабатывали для иммуноцитохимического определения белка Fos, маркера активации нейронов. Картирование ядер головного мозга, активированных введением нитроглицерина, показало, что предварительная обработка нимесулидом значительно подавляла активацию нейронов в нескольких областях головного мозга (nucleus supraoptic, ventrolateral column locus coeruleus, nucleus tractus solitarius и area postrema ствола мозга). Авторами исследования сделан вывод [17]: нимесулид продемонстрировал устойчивую антиноцицептивную активность (в отношении боли и гипералгезии)

у экспериментальных моделей (крысы); высказано предположение, что это зависит от прямого воздействия препарата на спинномозговые и супраспинальные структуры.

Для оценки фармакологического действия и получения профиля свойств (накопление в разных клетках и тканях организма человека) НПВП-гелей используется хемореактомный анализ. Хемореактомный анализ по исследованию трансдермальных форм НПВП показал [18]: нимесулид отличается от других исследованных НПВП минимальным взаимодействием с ферментами метаболизма липидов, антиоксидантов и витаминов. Средняя вероятность взаимодействия нимесулида с ферментами метаболизма антиоксидантов (глутатионпероксидазы, глутатион S-трансферазы и др.), по данным анализа, составила $0,27 \pm 0,10$ у.е., что существенно ниже, чем у других НПВП ($0,50 \pm 0,16$ у.е.). Также проведенный хемореактивный анализ взаимодействий НПВП с метаболизмом нейротрансмиттеров показал, что нимесулид в большей степени взаимодействует с NMDA-рецепторами к глутамату, нежели другие НПВП. Проведенный хемореактомный анализ выявил, что нимесулид обладает наибольшей селективностью трансдермального действия в сравнении с другими НПВП.

В одном из исследований дана оценка концентрации нимесулида и его основного метаболита (гидроксинимесулида, ГН) в плазме крови и синовиальной жидкости после однократного перорального приема нимесулида (100 мг) и повторного (14-дневного) приема (100 мг 2 р/сут) у пациентов ($n = 10$; средний возраст $72,3 \pm 2,9$ года) с ОА коленного сустава, имеющих выпот в суставе, выраженный болевой синдром в колене [19]. В ходе исследования было получено: 1) в 1-й день эффективные концентрации были достигнуты через 30 мин после приема первой дозы, а на 14-й день концентрация нимесулида в синовиальной жидкости была значительно выше, чем в 1-й день; 2) накопления в плазме на 1-й день не наблюдалось; 3) после 14 дней лечения концентрация ГН в плазме крови и синовиальной жидкости была значительно выше, чем в 1-й день. Авторами сделан вывод [19]: нимесулид быстро всасывается в плазму и распределяется в синовиальной жидкости, оказывая обезболивающее действие, у пациентов с ОА коленного сустава, включая ОА, осложненный синовитом и выраженным болевым синдромом.

В исследованиях на добровольцах ($n = 6$) с использованием гамма-сцинтиграфического изображения было получено, что средний процент проникновения меченного радиоактивными веществами ($^{99m}\text{Tc-NSD}$) нимесулида геля через кожу на спине составил до 36,37% через 5 мин с сохранением 2,86% через 240 мин [20].

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НИМЕСУЛИДА В ОТНОШЕНИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ НПВП (ИБУПРОФЕН, ЦЕЛЕКОКСИБ, НАПРОКСЕН)

В проспективном одиночном слепом исследовании дана сравнительная оценка влияния нимесулида и ибупрофена на изменение уровня сывороточных ММП-3,

тканевого ингибитора ММП-1 (ТИММП-1), гиалуроновой кислоты (ГК), хрящевого провоспалительного гликопротеина (известного как YKL-40) после 28-дневного курса терапии [21]. В исследовании приняли участие пациенты ($n = 60$) с ОА с синовиальным воспалением и выраженным болевым синдромом, оцениваемым по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 30$; средний возраст 66 ± 9 лет) принимала внутрь нимесулид (200 мг/с), 2-я ($n = 30$; 66 ± 5 лет) – ибупрофен (1200 мг/с). В ходе исследования было получено: нимесулид существенно снижал уровни ГК, ММП-3 в сыворотке крови, в то время как ибупрофен умеренно, но значительно повышал концентрацию ММП-3 в сыворотке крови и не оказывал влияния на концентрацию ГК в сыворотке крови. Оба НПВП не влияли на уровень ТИММП-1 и YKL-40 в сыворотке крови. Таким образом, полученные авторами [21] результаты свидетельствуют о воздействии нимесулида на внутрисуставной метаболизм при ОА.

В одном из исследований дана оценка обезболивающего действия нимесулида и целекоксиба, а также проведена оценка влияния на концентрацию субстанции П (СП), ИЛ-6 и ИЛ-8 в синовиальной жидкости у пациентов ($n = 44$) с ОА коленного сустава, у части из этих пациентов ($n = 20$) наблюдался суставной выпот [22]. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я принимала внутрь нимесулид (100 мг 2 р/сут), 2-я – целекоксиб (200 мг 1 р/сут) в течение 2 нед. Интенсивность боли в суставах оценивали по ВАШ. Образцы синовиальной жидкости были взяты в 1-й день начала исследования (через 30 мин после первого приема препарата) и в 14-й день (через 30 мин после последнего приема препарата). В ходе исследования получено: 1) в группе пациентов, принимавших нимесулид, обезболивающий эффект был более выраженным, чем в группе целекоксиба; 2) как после однократного, так и после многократного приема нимесулид статистически значимо снижал концентрацию СП и ИЛ-6 в синовиальной жидкости; 3) целекоксиб не изменял концентрацию СП и значительно снижал уровень ИЛ-6 только на 14-й день; 4) ни один из препаратов не влиял на уровень ИЛ-8. Авторами сделан вывод [22]: нимесулид является эффективным средством симптоматического лечения ОА, за счет подавления активности медиаторов воспаления проявляет свое противовоспалительное действие, оказывая быстрый обезболивающий эффект.

Проведено сравнительное исследование по оценке влияния нимесулида и напроксена на разрушение протеогликанового матрикса и синтез ММП в хрящевой ткани при ОА [23]. В исследование вошли пациенты с ОА ($n = 11$), которые перенесли полное протезирование коленного сустава, при этом ни один из пациентов не получал внутрисуставных инъекций стероидов в течение 6 мес. до операции. Результаты, полученные в ходе исследования, выявили: нимесулид статистически значимо снижал высвобождение протеогликанов с максимальным ингибированием (на 25%) при терапевтических концентрациях в крови (3 мг/л; $p < 0,002$ по сравнению с контролем); напроксен статистически значимо снижал

распад протеогликанов с максимальным ингибированием (на 25%) при самой низкой тестируемой концентрации (10 мг/л) и при терапевтической концентрации (90 мг/л; $p < 0,04$), хотя и был менее выраженным (12%); нимесулид оказывал выраженное подавляющее действие на синтез стромелизина с максимальным ингибированием (45%) при терапевтической концентрации. Авторами сделан вывод [23]: 1) в условиях *in vitro* оба НПВП значительно снижают как деградацию протеогликанов, так и синтез стромелизина; 2) однако только нимесулид обладает способностью значительно снижать синтез коллагеназы.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ, ОЦЕНИВАЮЩИЕ ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЙ ЭФФЕКТ НИМЕСУЛИДА

Проведен ретроспективный анализ, в котором дана оценка эффективности и безопасности применения нимесулида (100 мг 2 р/сут) на протяжении 10 дней у пациентов ($n = 54$; средний возраст $46,2 \pm 9,1$ года) с острой БНЧС, осложненной корешковым синдромом [24]. Безопасность терапии контролировалась путем учета НЯ, результатов физикального и лабораторного обследования (повышение в сыворотке крови уровня аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина или его фракций), кардиоваскулярная безопасность оценивалась по показателям артериального давления и липидного спектра крови на 10-й день. Было показано, что на фоне терапии нимесулидом отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности БНЧС как в состоянии покоя, так и при движении (сгибания при наклонах вперед, вправо, влево). Значительный обезболивающий эффект проявился на 5-е сут. лечения, при последующей терапии его выраженность увеличивалась. Наряду с купированием боли, наблюдалось и снижение интенсивности корешкового синдрома, увеличение подвижности в поясничном отделе позвоночника. Автором сделан вывод [25]: нимесулид обладает выраженным обезболивающим эффектом, что свидетельствует о противовоспалительной активности препарата, высокой безопасностью (отсутствие изменений в биохимических показателях крови и серьезных НЯ), хорошей переносимостью.

В открытом рандомизированном клиническом исследовании дана оценка скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффекта таблетированного нимесулида и диклофенака при остром подагрическом артрите [25]. В исследование вошли пациенты ($n = 90$) с подагрой, которые были разделены на группы: 1-я группа ($n = 30$; $49,9 \pm 8,1$ лет) принимала *per os* нимесулид по 100 мг 2 р/сут, 2-я ($n = 30$; $48,8 \pm 11,4$ лет) – *per os* диклофенак натрия по 75 мг 2 р/сут. Длительность каждого препарата составляла 7 дней. Результаты: 7-дневный прием НПВП купировал приступ артрита у 73% больных 1-й группы, у 13% 2-й группы. На фоне приема нимесулида отмечена хорошая переносимость, отсутствие НЯ со стороны ЖКТ. Авторами [25] показано заметное преимущество нимесулида перед диклофенаком натрия при лечении подагрического артрита.

В ряде статей описываются клинические случаи, демонстрирующие эффективность нимесулида при отсутствии НЯ. Так, в одной из статей показана высокая клиническая эффективность нимесулида в комплексной терапии пациента 27 лет с болями в шее и головной болью напряжения умеренной интенсивности (5 баллов по ВАШ) [26]. Уже через 10 дней лечения нимесулидом отмечается снижение болевого синдрома на 50%, повышение функциональной активности, через 2 мес. боль полностью регрессировала, повысились повседневная активность и качество жизни. Наблюдение за пациентом в течение 6 мес. показало устойчивость достигнутых терапевтических результатов.

В других исследованиях описаны клинические случаи наблюдения за пациентами с БНЧС [27, 28]. На фоне фармакотерапии нимесулидом (100 мг 2 р/сут в течение 10 дней) наблюдалось быстрое облегчение болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника: к 10-му дню терапии пациентка 34 лет сообщила о значимом снижении болевого синдрома, через 1,5 мес. лечения боль регрессировала, нормализовалась повседневная активность. Наблюдение за пациенткой в течение 6 мес. показало устойчивость достигнутого терапевтического эффекта [27]. На фоне острого эпизода БНЧС 46-летнему пациенту с интенсивной болью (6 баллов по ВАШ) был назначен внутримышечно декскетопрофен (2 мл/50 мг) в течение 2 дней с последующим переходом на нимесулид (100 мг 2 р/д) в течение 7 дней в комбинации с омепразолом (20 мг/сут) [28]. На фоне терапии интенсивность боли снизилась на 67% от первоначального уровня, НЯ не зарегистрированы.

КОМБИНИРОВАННОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ И ТОПИЧЕСКОЙ ФОРМ НПВП

НПВП обычно назначаются либо локально (топические формы) на первом этапе, либо перорально на втором этапе, если эффект от местного облегчения боли при применении НПВП не был достигнут. Совместное применение разных форм с одной и той же молекулой НПВП позволит усилить и пролонгировать противовоспалительный и обезболивающий эффект, снизить дозировку перорального препарата и тем самым уменьшить риски развития НЯ.

Более четверти пациентов используют местные НПВП в сочетании с пероральными неопиоидными анальгетиками, такими как парацетамол, для купирования боли при ОА. Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование по оценке эффективности одновременного применения парацетамола и топического НПВП (пластырь с кетопрофеном) у пациентов ($n = 43$) с ОА коленного сустава [29]. Длительность наблюдения составила 4 нед. В исследовании было показано, что комбинация перорального приема парацетамола и топического кетопрофена статистически значимо уменьшает боль ($p = 0,03$), улучшает показатели оценки по шкале общей оценки врачом ($p = 0,01$) в сравнении с группой пациентов, принимавших только парацетамол.

В другом исследовании оценивали эффективность сочетанного применения таблетированного Кеторола

(30 мг/сут) и топического Кеторол-геля (4 раза в день) в терапии пациентов ($n = 60$) с посттравматическим повреждением (ушиб) коленного сустава и пациентов ($n = 60$) с ОА коленного сустава [30]. Длительность терапии составила 7 дней. Каждая из групп была дополнительно рандомизирована на 2 подгруппы: 1-я включала монотерапию (таблетки Кеторол), 2-я – комплексную терапию (Кеторол таблетки + Кеторол-гель). С 3-х сут. в подгруппах с комплексной терапией болевой синдром был менее выражен, отмечено уменьшение местного воспалительного процесса, нежели в группах, где была только монотерапия. Выраженность болевого синдрома у пациентов групп (посттравматическая, ОА) с комплексной терапией уменьшилась на 77 и 75% соответственно. В данном исследовании продемонстрировано, что эффективность действия НПВП возрастает, если использовать сочетание пероральной формы с его местным применением.

В сравнительном исследовании у пациентов ($n = 63$; средний возраст $54,7 \pm 14,0$ лет) с ОА коленного сустава изучали концентрацию нимесулида в синовиальной жидкости и плазме крови при использовании разных форм: топической (нанесение нимесулида геля над областью коленного сустава 3 р/сут) и пероральной (нимесулид 100 мг 2 р/сут) [9]. В ходе исследования получено: при пероральном применении в сравнении с локальным концентрация нимесулида в плазме была увеличена в 300 раз ($3\,631,9$ нг/мл), в синовиальной жидкости – в 100 раз ($2\,080,7$ нг/мл). Данное исследование продемонстрировало, что нимесулид гель, трансдермально проникая в синовиальную жидкость, синовию и периартикулярные мягкие ткани, проявляет клиническую эффективность, воздействие на болевой синдром, тугоподвижность суставов. При местном нанесении нимесулид геля НЯ появляются гораздо реже, чем при пероральном применении.

Поведено исследование по сравнению клинической эффективности (скорость наступления и продолжительность анальгетического эффекта) двух локальных форм НПВП – нимесулида геля ($n = 30$; средний возраст $59,1 \pm 15,3$ лет) и диклофенака у пациентов ($n = 30$; средний возраст $46,5 \pm 15,1$ лет) с ревматоидным артритом (РА) [31]. В ходе исследования было получено: в группе пациентов, использовавших нимесулид гель, число пациентов с позитивными результатами было несколько больше, чем в группе «диклофенак». Во время проведения исследования в обеих группах большее число пациентов принимало пероральные НПВП. Часть пациентов группы «нимесулид гель» снизили дозу перорального приема нимесулида на 100 мг. Таким образом, данное исследование подтверждает: 1) возможность усиления лечебного эффекта комплексной терапии заболеваний суставов при добавлении к пероральным формам НПВП локальных (гелевые); 2) по анальгетическому эффекту нимесулид-гель не уступает «классическому» НПВП диклофенаку. Автором сделан вывод [31]: нимесулид гель может использоваться в качестве аддитивного средства для усиления противовоспалительного и противоболевого действия у больных РА, что позволяет снизить дозу НПВП при системном приеме.

Применение нимесулида в таблетированной лекарственной форме в комбинации с топической формой «гель для наружного применения» позволяет достичь большего эффекта, не ухудшая переносимость терапии, что особенно актуально для коморбидных пациентов [32]. Нимесулид обладает выраженным противовоспалительным и анальгетическим эффектом, высокой скоростью развития обезболивающего эффекта и хорошей переносимостью, в т. ч. у больных с НПВП-гастропатией, метаболическим синдромом, АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое биохимическое и клеточное действие нимесулида, наряду с его фармакокинетическими свойствами (быстрое всасывание, короткий период полувыведения из плазмы крови), лежит в основе его противовоспалительного действия, обладающего низким уровнем НЯ в сравнении с другими НПВП. Нимесулид продемонстрировал хорошую переносимость при наличии патологии ЖКТ, АГ, сахарного диабета и ожирения. В ряде клинических наблюдений продемонстрирован обезболивающий и противовоспалительный эффект нимесулида при разных нозологических формах: остеоартрит, боль в нижней части спины, боли в шее, головные боли напряжения. Быстрое наступление обезболивающего эффекта нимесулида является оптимальным соотношением «польза – риск».

Важным обстоятельством безопасности нимесулида является тот факт, что у лиц пожилого возраста фармакокинетический профиль нимесулида не изменяется при назначении как однократных, так и многократных (повторных) доз. Скорость элиминации нимесулида не зависит от возраста и пола пациента. При повторном применении нимесулида кумулятивного эффекта не наблюдается.

Местные формы НПВП могут использоваться и в комбинации с системными НПВП для повышения

эффективности анальгетической терапии. Возможность совместного применения комбинированной терапии разных форм нимесулида (таблетированная, топическая), содержащего одну молекулу, имеет ряд преимуществ: меньше рисков НЯ, предсказуемый результат по проявлению обезболивающего и противовоспалительного эффекта. Например, лекарственный препарат Найз® – нимесулид производства компании Dr. Reddy's Laboratories, выпускается в форме таблеток 100 мг и наружной формы Найз гель, Найз Активгель.

Использование одной молекулы НПВП как в начале терапии, так и для продолжения лечения оказывает одновременно и системное, и локальное действие: накопление относительно низкой концентрации нимесулида в плазме крови и высокой в синовиальной жидкости.

Таким образом, можно выделить следующие преимущества применения пероральной и локальной форм одного и того же НПВП: 1) использование одного и того же действующего вещества НПВП в виде пероральной и топической формы обеспечивает кумулятивный эффект фармакодинамических и фармакокинетических свойств препарата, приводит к более выраженному терапевтическому воздействию; 2) применение одного действующего вещества НПВП в двух разных лекарственных формах позволяет упростить схему лечения (соблюдать режим лечения), терапевтический мониторинг; 3) применение двух разных НПВП повышает риск лекарственных взаимодействий, приводит к усилению аддитивного эффекта, тогда как применение одного действующего вещества НПВП в двух разных формах поможет избежать такого риска, обеспечивая более безопасный терапевтический подход.

Поступила / Received 17.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 11.02.2025
Принята в печать / Accepted 13.02.2025

Список литературы / References

- Амелин АВ, Ахмадеева ЛР, Ачкасов ЕЕ, Баранцевич ЕР, Барулин АЕ, Бахтадзе МА и др. *Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины: клинические рекомендации*. 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/778_1.
- Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;22(4):365–375. <https://doi.org/10.1002/pds.3385>.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149–162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>.
- Bruyere O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ, Мартынов АИ, Яхно НН, Арутюнов ГП и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 1):1–29. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2536>.
- Karatyev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1):1–29. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2536>.
- Беляева ИБ, Мазуров ВИ. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: акцент на нимесулиде. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(7):40–46. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-7-40-46>.
- Максимов МЛ. Возможности снижения риска желудочно-кишечных осложнений при лечении современными нестероидными противовоспалительными препаратами. *РМЖ*. 2016;24(24):1643–1649. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/xrmavb>.
- Максимов МЛ. Modalities for risk reduction of gastrointestinal complications in the course of the treatment with modern non-steroidal anti-inflammatory drugs. *RMJ*. 2016;24(24):1643–1649. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/xrmavb>.
- Цурко ВВ, Шавловская ОА, Фокина НМ. НПВП – что изменилось за последние 10 лет? *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2014;22(27):1980–1985. Режим доступа: https://www.rusmedreview.com/articles/nevrologiya/NPVP_что_изменилось_за_последние_10_лет/.
- Tsurko BB, Shavlovskaya OA, Fokina NM. NSAIDs – what has changed in the last 10 years? *RMJ. Medical Review*. 2014;22(27):1980–1985. (In Russ.) Available at: https://www.rusmedreview.com/articles/nevrologiya/NPVP_что_изменилось_за_последние_10_лет/.
- Erdogan F, Ergün H, Gökay NS, Gulmez SE, Bolay B, Tulunay FC. The diffusion of nimesulide gel into synovial fluid: a comparison between administration routes. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006;44(6):270–275. <https://doi.org/10.5414/cpp44270>.
- Гриднева ГИ. Пациент-ориентированная терапия нимесулидом: безопасность и оптимальная лекарственная форма. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(13):30–34. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-13-30-34>.

- Gridneva GI. Patient-oriented therapy with nimesulide: safety and optimal dosage form. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(13):30–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-13-30-34>.
11. Шавловская ОА. Эффективность и безопасность синтетического селективного ингибитора циклооксигеназы-2 в лечении острой и хронической боли. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;11(1):19–23. Режим доступа: https://www.rusmedreview.com/articles/nevrologiya/Effektivnosty_i_bezopasnosty_sinteticheskogo_selektivnogo_ingibitora_ciklooksigenazy-2_v_lechenii_ostroy_i_hronicheskoy_boli.
 12. Shavlovskaya OA. Efficacy and safety of synthetic selective COX-2 inhibitor in the acute and chronic pain treatment. *RMJ. Medical Review*. 2019;11(1):19–23. (In Russ.) Available at: https://www.rusmedreview.com/articles/nevrologiya/Effektivnosty_i_bezopasnosty_sinteticheskogo_selektivnogo_ingibitora_ciklooksigenazy-2_v_lechenii_ostroy_i_hronicheskoy_boli.
 13. Старчина ЮА, Косивцова ОВ, Соколов ЕА. Хроническая неспецифическая боль в спине. *Поведенческая неврология*. 2024;(1):15–21. https://doi.org/10.46393/27129675_2024_1_15.
 14. Starchina YuA, Kosivtsova OV, Sokolov EA. Chronic nonspecific back pain. *Behavioral Neurology*. 2024;(1):15–21. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/27129675_2024_1_15.
 15. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, Herrero-Beaumont G, Bruyere O, Rannou F et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: What does the literature say? *Drugs & Aging*. 2019;36(Suppl. 1):S15–S24. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00660-1>.
 16. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(13):7563–7568. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.13.7563>.
 17. Rainsford KD, Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(6):1161–1170. <https://doi.org/10.1185/030079906X104849>.
 18. Bennet A, Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Exp Opin Pharmacother*. 2000;1(2):277–286. <https://doi.org/10.1517/14656566.1.2.277>.
 19. 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. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363001-00003>.
 20. Торшин ИЮ, Громова ОА, Гришина ТР, Семенов ВА. Положительные и отрицательные эффекты применения трансдермальных форм нестероидных противовоспалительных препаратов. Хемореактомный анализ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):123–129. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-123-129>.
 21. Torshin IYu, Gromova OA, Grishina TR, Semenov VA. Positive and negative effects of using transdermal nonsteroidal antiinflammatory drugs: chemoreactome analysis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):123–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-123-129>.
 22. Bianchi M, Ferrario P, Balzarini P, Broggin M. Plasma and synovial fluid concentrations of nimesulide and its main metabolite after a single or repeated oral administration in patients with knee osteoarthritis. *J Int Med Res*. 2006;34(4):348–354. <https://doi.org/10.1177/147323000603400402>.
 23. Sharma N, Khanna K, Kumar N, Karwasra R, Janakiraman AK, Rajagopal MS. Illuminating insights: clinical study harnessing pharmacoscintigraphy for permeation study of radiolabeled nimesulide topical formulation in healthy human volunteers. *Assay Drug Dev Technol*. 2023;21(7):325–330. <https://doi.org/10.1089/adt.2023.053>.
 24. Bevilacqua M, Devogelaer J-P, Righini V, Famaey J-P, Manicourt D-H. Effect of nimesulide on the serum levels of hyaluronan and stromelysin-1 in patients with osteoarthritis: a pilot study. *Int J Clin Pract Suppl*. 2004;144(58):13–19. https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2004.013_c.x.
 25. Bianchi M, Broggin M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int J Clin Pract*. 2007;61(8):1270–1277. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01453.x>.
 26. Pelletier J-P, Martel-Pelletier J. Effects of nimesulide and naproxen on the degradation and metalloproteinase synthesis of human osteoarthritic cartilage. *Drugs*. 1993;46(Suppl. 1):34–39. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00008>.
 27. Шихкеримов РК. Применение нимесулида у пациентов с поясничной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):28–32. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161165128-32>.
 28. Shikhkerimov RK. The use of nimesulide in patients with lumbar pain. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(5):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20161165128-32>.
 29. Кудяева ФМ, Барскова ВГ, Насонова ВА. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите: рандомизированное исследование. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(1):55–59. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/987>.
 30. Kudaeva FM, Barskova VG, Nasonova VA. Comparison of speed of anti-inflammatory and analgesic effect appearance of nimesulid and diclofenac sodium tablets in gout arthritis: a randomized study. *Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):55–59. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/987>.
 31. Головачева ВА, Головачева АА. Хроническая боль в шее и сочетанная головная боль напряжения: единый эффективный подход к лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(4):76–84. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-76-84>.
 32. Golovacheva VA, Golovacheva AA. Chronic neck pain and combined tension headache: a unified effective treatment approach. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):76–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-76-84>.
 33. Головачева ВА, Головачева АА. Эффективный комплексный подход к ведению пациентов с хронической скелетно-мышечной болью в нижней части спины и болями других локализаций. *Медицинский совет*. 2024;18(3):108–116. <https://doi.org/10.21518/ms2024-139>.
 34. Golovacheva VA, Golovacheva AA. An effective complex approach to the management of patients with chronic musculoskeletal low back pain and pains in other body sites. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):108–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-139>.
 35. Шавловская ОА, Романов ИД, Бокова ИА. Преимущество ингибитора циклооксигеназы 2 в терапии болевого синдрома. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(45):44–48. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-45-44-48>.
 36. Shavlovskaya OA, Romanov ID, Bokova IA. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor in pain syndrome therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(45):44–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-45-44-48>.
 37. Bell J, Sethi V, Siddiqui K, Conaghan PG. Combination of oral paracetamol and topical NSAIDs for osteoarthritis pain: a systematic scoping review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(Suppl. 2):1875. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.7257>.
 38. Пастернак ВД, Солоницын ЕА, Боровой ИС, Герусов МА. Комбинированное применение местной и пероральной формы кеторола в комплексном лечении болевого синдрома травматического и дегенеративно-воспалительного генеза. *Травма*. 2014;15(1):18–21. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/38199>.
 39. Pasternak DV, Solonitsyn YeA, Borovoy IS, Gerasov MA. Combined use of topical and oral form of ketorol in complex treatment of pain syndrome of traumatic and degenerative inflammatory origin. *Trauma*. 2014;15(1):18–21. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/38199>.
 40. Балабанова РМ, Федина ТП, Запругаева МЕ, Пушкова ОВ. Эффективность геля Найз (нимесулид) в качестве аддитивной терапии у больных ревматоидным артритом. *РМЖ*. 2008;16(10):684–686. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Effektivnosty_gelya_Nayz_nimesulid_v_kachestve_additivnoy_terapii_u_bolnyh_revmatoidnym_artritom.
 41. Balabanova RM, Fedina TP, Zapryagaeva ME, Pushkova OV. The effectiveness of Nise gel (nimesulide) as an additive therapy in patients with rheumatoid arthritis. *RMJ*. 2008;16(10):684–686. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Effektivnosty_gelya_Nayz_nimesulid_v_kachestve_additivnoy_terapii_u_bolnyh_revmatoidnym_artritom.
 42. Чисасова НВ, Лила АМ. Современные подходы к лечению острых и хронических болей у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата: фокус на безопасность фармакотерапии. *РМЖ*. 2020;18(9):65–70. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennyye_podhody_k_lecheniyu_ostryh_i_hronicheskikh_boley_u_pacientov_s_zabolevaniyami_oporno-dvigatel'nogo_apparata_fokus_na_bezopasnosty_farmakoterapii.
 43. Chichasova NV, Lila AM. Modern methods to the treatment of acute and chronic pain in patients with musculoskeletal disorders: the focus on the pharmacotherapy safety. *RMJ*. 2020;18(9):65–70. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennyye_podhody_k_lecheniyu_ostryh_i_hronicheskikh_boley_u_pacientov_s_zabolevaniyami_oporno-dvigatel'nogo_apparata_fokus_na_bezopasnosty_farmakoterapii.

Информация об авторе:

Шавловская Ольга Александровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры восстановительной медицины и медицинской реабилитации, Международный университет восстановительной медицины; 105062, Россия, Москва, Фурманский переулок, д. 8/2; shavlovskaya@1msmu.ru

Information about author:

Olga A. Shavlovskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Restorative Medicine and Medical Rehabilitation, International University of Restorative Medicine; 18, Bldg. 2, Furmannyy Lane, Moscow, 105062, Russia; shavlovskaya@1msmu.ru