

А.Е. Каратеев, д.м.н., профессор, ГУ «Институт ревматологии» РАМН, г. Москва

Нимесулид: вопросы безопасности и возможность длительного применения

Хроническая боль, в том числе при ревматических заболеваниях, оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни больных, ведет к потере трудоспособности и социальной активности.

Значение хронической боли и место НПВС в ее лечении

Боль является наиболее тягостным проявлением заболеваний человека, определяющим основные страдания и снижение качества жизни. По современным представлениям, это не только неприятный симптом, но и важнейший фактор, серьезно влияющий на жизненный прогноз. Хорошо известно, что неадекватное обезболивание после тяжелых травм и в послеоперационном периоде существенно увеличивает риск развития таких жизнеугрожающих состояний, как респираторный дистресс-синдром, парез кишечника, кардиоваскулярные катастрофы.

Важнейшей причиной потери трудоспособности и социальной активности в современной популяции является хроническая боль (ХБ), связанная с заболеваниями суставов и позвоночника. ХБ тесно ассоциируется с такими патологическими состояниями, как депрессия, нарушения сна, развитие и дестабилизация сердечно-сосудистых заболеваний. Фармакотерапия хронических болевых синдромов различного генеза является серьезным финансовым бременем для общества и государства. Поэтому глобальная проблема ХБ привлекает все большее внимание представителей многих медицинских специальностей и организаторов медицины.

Четким подтверждением роли ХБ как важнейшего фактора, влияющего на жизненный прогноз, стала работа австралийских ученых К. Zhu и соавт. (2007). В течение 5 лет они наблюдали когорту из 1484 пожилых женщин (старше 70 лет) с ХБ в нижней части спины. Среди этих пациенток 21,7% исходно и 26,9% в конце периода наблюдения испытывали эти боли ежедневно. Результаты наблюдения показали, что в данной подгруппе риск гибели от инфаркта миокарда и ишемического инсульта был более чем в 2 раза выше (относительный риск – 2,13) по сравнению с пациентками, испытывавшими боли реже, чем 1 раз в день.

Эти данные имеют принципиальное значение, поскольку многие больные пожилого возраста, испытывающие ХБ, имеют сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы. Анализ коморбидных заболеваний у 15 тыс. жителей США в возрасте 65 лет и старше, страдающих остеоартрозом (ОА), показал, что у 80% из них имеется артериальная гипертензия (АГ), у 31,3% – сахарный диабет, у 38% – признаки сердечной недостаточности (СН), у 16,9% – ишемическая болезнь сердца, у 17,3% – цереброваскулярные нарушения.

Быстрое и максимально полное купирование боли относится к числу первоочередных задач фармакотерапии большинства острых и хронических заболеваний. Не будет преувеличением сказать, что с точки зрения пациента эффективность купирования боли является важнейшим критерием качества медицинской помощи и квалификации лечащего врача.

Важнейшим классом лекарств, используемых для патогенетической терапии болевого синдрома (особенно в ситуациях, когда развитие боли тесно связано с процессами тканевого воспаления),

являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Их отличают хорошо доказанная эффективность, предсказуемость фармакологического действия, доступность и удобство применения.

Особое значение НПВС имеют в комплексной терапии ревматических заболеваний (РЗ), при которых боль и воспаление являются основными симптомами поражения суставов и позвоночника. Только для НПВС характерно сочетание анальгетического, противовоспалительного и жаропонижающего эффектов, обеспечивающих контроль практически всех основных симптомов, характерных для поражения суставов и позвоночника. Поэтому, по мнению ведущих экспертов, назначение НПВС не просто желательно, но и определено показано всем больным РЗ, испытывающим боли, связанные с острым или хроническим поражением опорно-двигательного аппарата.

Эффективность, доступность и удобство применения сделали НПВС наиболее популярным классом лекарственных препаратов. Так, в США 70% людей старше 65 лет принимают эти препараты не реже 1 раза в неделю. По данным на 2001 г., в этой стране ежегодно выпивалось около 100 млн рецептов на НПВС на сумму более 5 млрд долларов. В Дании, где общая численность населения составляет 4 614 800 человек, с 1997 по 2005 год НПВС были назначены 2 663 766 жителям, т. е. 57,8%. В России, где в настоящее время насчитывается 141,7 млн жителей, за 2007 г. (по данным сетевого источника <http://www.tmbc.ru>) было продано свыше 105 млн упаковок различных НПВС и более 11 млн упаковок «кардиологического» аспирина.

Фармакологические свойства и эффективность нимесулида

Одним из наиболее популярных НПВС в России является нимесулид*. Этот препарат удачно сочетает быстрое обезболивающее и выраженное противовоспалительное действие, что особенно ценно для симптоматической терапии РЗ. Важнейшим достоинством нимесулида является наличие на российском фармрынке весьма доступных по цене генериков, эффективность и хорошая переносимость которых доказаны серией пострегистрационных исследований.

Нимесулид – весьма эффективное и удобное средство для купирования острой боли. В отличие от многих других НПВС молекула нимесулида обладает щелочными свойствами, что затрудняет ее проникновение в слизистую верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), существенно снижая вероятность контактного раздражения. С другой стороны, благодаря своим химическим свойствам этот препарат может легко проникать и накапливаться в очагах воспаления (например, в воспаленном суставе) в большей концентрации, чем в плазме крови.

Нимесулид отличает высокая биодоступность. Уже через 30 мин после приема внутрь его концентрация в крови составляет 25–80% от максимального уровня и отмечается обезболивающим

эффектом. Пик концентрации препарата, а соответственно, и максимальное анальгетическое действие достигаются через 1–3 ч.

Основное фармакологическое действие НПВС определяется блокадой циклооксигеназы (ЦОГ) типа 2 – фермента, активно синтезирующегося в очагах повреждения и воспаления клетками воспалительного ответа и отвечающего за синтез важнейших медиаторов боли и воспаления – простагландинов. В то же время ассоциированные с приемом НПВС осложнения (прежде всего, со стороны ЖКТ) в основном определяются блокадой структурной формы циклооксигеназы – ЦОГ типа 1, играющей важную роль в поддержании многих параметров гомеостаза человеческого организма. Тем не менее ЦОГ-1 также принимает участие в воспалительном процессе, поэтому локальное подавление ее активности в области повреждения следует рассматривать как позитивный момент. Нимесулид, обладающий умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, относительно слабо воздействуя на структурную ЦОГ-1 слизистой оболочки желудка, эффективно блокирует ее активность в очагах воспаления и тканевого повреждения.

Необходимо отметить, что нимесулид имеет ряд фармакологических эффектов, независимых от класс-специфического влияния на активность ЦОГ и во многом определяющих его терапевтические достоинства. Он способен блокировать синтез основных провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α), подавлять активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при остеоартрозе), оказывать антигистаминное действие, а также вызывать блокаду фермента фосфодиэстеразы IV, снижая активность клеток провоспалительной агрессии – макрофагов и нейтрофилов.

Быстрые и мощные обезболивающие и противовоспалительные эффекты нимесулида хорошо подтверждены данными многочисленных клинических исследований. Важным доказательством целесообразности назначения этого препарата при остром обезболивании стал успешный опыт его использования в анестезиологической практике. Это демонстрирует, в частности, работа А. Binning и соавт. (2007). В ходе этого исследования 94 больным, перенесшим артроскопическую операцию, в качестве анальгетика на 3 дня назначались нимесулид 200 мг, napроксен 1000 мг или плацебо. Полученные результаты показали, что оба НПВС достоверно превосходили плацебо, при этом нимесулид обеспечивал более выраженный обезболивающий эффект в первые 6 ч после операции.

При острой ревматической патологии – плечелопаточном периартрите, бурситах и тендинитах – нимесулид показал сходный (или несколько более высокий) эффект в отношении купирования боли и восстановления функции опорно-двигательной системы по сравнению с высокими дозами традиционных НПВС – диклофенака и napроксена. Так, в исследовании W. Wober 122 больных с плечелопаточным периартритом в течение 14 дней принимали нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. В конце периода наблюдения «хороший» или «отличный» эффект терапии несколько

чаще отмечался у получавших нимесулид (82,3 против 78,0%). Субъективная оценка пациентов в отношении переносимости лекарств демонстрировала еще более значимое преимущество нимесулида. Так, 96,8% больных считали, что он переносится «хорошо» или «отлично», в то время как аналогичную оценку диклофенаку дали лишь 72,9% пациентов ($p < 0,05$).

Важным аспектом острого применения нимесулида является купирование неспецифической боли в нижней части спины. По данным исследования, проведенного в Финляндии ($n=102$), нимесулид 100 мг, назначавшийся 2 раза в сутки, превосходил ибупрофен в дозе 600 мг, назначавшийся 3 раза в сутки, как по выраженности обезболивающего эффекта, так и по восстановлению функции позвоночника. К 10-му дню от начала лечения на фоне его приема отмечено более чем двукратное улучшение функциональной активности. Среди пациентов, принимавших этот препарат, индекс Остерверти в среднем снизился с 38 до 15 баллов (-23), что достоверно отличалось от эффекта ибупрофена – с 35 до 20 (-15; $p=0,02$). Немаловажно, что нимесулид существенно реже (примерно в 2 раза – 7 против 13%) вызывал побочные эффекты со стороны ЖКТ по сравнению с препаратом контроля.

Принципиальное значение имеют российские исследования, демонстрирующие высокий терапевтический потенциал нимесулида при остром и хроническом подагрическом артрите. Это метаболическое заболевание характеризуется весьма интенсивной болью, связанной с микрокристаллическим воспалением, и часто воспринимается как своеобразная модель для оценки эффективности НПВС. Необходимо отметить, что успех применения нимесулида при остром подагрическом артрите определяется не только его анальгетической эффективностью, но в первую очередь выраженным противовоспалительным действием. Весьма вероятно, что важную роль в этой ситуации может играть подавление активности мононуклеарных клеток (прежде всего макрофагов), опосредованное специфической способностью этого препарата влиять на фосфодиэстеразу IV. Важно, что назначение нимесулида позволяло добиваться обратного развития клиники артрита даже у пациентов, у которых была недостаточно эффективна предшествующая терапия высокими дозами диклофенака.

Нимесулид, как было отмечено выше, обладает способностью блокировать активность металлопротеиназ, играющих важнейшую роль в патогенезе разрушения суставного хряща. Этот фармакологический эффект определяет целесообразность применения данного препарата при остеоартрозе. Снижение концентрации маркера катаболизма хрящевой ткани отражает позитивное влияние нимесулида на деградацию хряща у больных с ОА коленных и тазобедренных суставов.

Ценную информацию об эффективности нимесулида при РЗ дает российский опыт применения этого препарата при раннем ревматоидном артрите (РА). Нами было проведено 4-недельное рандомизированное исследование эффективности нимесулида в суточных дозах 400 и 200 мг у 268 больных РА. Препаратом сравнения являлся диклофенак

*В Украине зарегистрирован препарат Нимесил компании «Берлин Хемии».

Нимесулид: вопросы безопасности и возможность длительного применения

Продолжение. Начало на стр. 33.

в дозах 200 и 100 мг. По результатам исследования, во всех группах отмечено статистически достоверное снижение числа воспаленных суставов и утренней скованности. При этом нимесулид оказался несколько эффективнее по обезболивающему действию: снижение уровня боли на 50% и более (по ВАШ) отмечено у 44,8 и 40,8% больных соответственно, более чем у трети пациентов – существенное (на 50% и более) улучшение общего самочувствия. У пятерых больных на фоне монотерапии НПВС отмечено полное исчезновение клинических проявлений артрита.

Таким образом, преимущества использования НПВС в целом и нимесулида в частности при кратковременном лечении боли не вызывает сомнений. Совершенно иная ситуация возникает, когда речь идет о длительном применении этих средств. И проблема здесь связана не с эффективностью этих препаратов, в целом устраивающей врачей, а с их переносимостью.

Известно расхожее пожелание, касающееся использования НПВС: минимальные дозы в течение минимального времени. К сожалению, в реальной клинической практике выполнение его весьма затруднительно, а во многих случаях невозможно.

Конечно, применение НПВС позволяет добиться лишь симптоматического улучшения, но не замедлить прогрессирование заболевания. Достижение стратегического эффекта при РЗ базируется на использовании иных лекарственных средств. Так, при РА – это раннее комплексное применение базисных противовоспалительных препаратов, включая биологические агенты; при ОА – комбинация немедикаментозных методов (образовательные программы, снижение массы тела, применение ортезов и др.) и фармакотерапии (хондропротекторы, препараты гиалуроновой кислоты, локальное введение глюкокортикоидов).

Однако достижение ремиссии или существенного улучшения состояния больных на фоне современной комплексной терапии требует месяцев, а порой и нескольких лет. Так, при РА даже на фоне применения комбинации биологических препаратов и цитостатиков у 50-60% больных сохраняются умеренно выраженные суставные боли и, следовательно, потребность в обезболивающей симптоматической терапии.

С другой стороны, существенную часть пациентов с РЗ в реальной клинической практике составляют лица, длительно страдающие этими заболеваниями; активная патогенетическая терапия не позволила достичь у них значительного успеха, а порой – и это бывает нередко – вообще не проводилась. Это инвалидизированные больные, имеющие выраженные деформации суставов; у этих пациентов даже адекватная современная терапия не позволяет полностью купировать суставные боли, и симптоматическое лечение становится важнейшим направлением фармакотерапии.

Для этих больных НПВС незаменимы, поскольку их использование обеспечивает стабильный уровень обезболивания и улучшение общего самочувствия. Серия длительных масштабных исследований продолжительностью от 6 до 18 мес, таких как VIGOR, CLASS, TARGET и MEDAL, четко показала, что применение НПВС позволяет достичь 25-30% снижения выраженности боли и улучшения общего самочувствия у пациентов с хроническими РЗ, при этом частота случаев

неэффективности терапии не превышала 12-15%. Очень важно, что в отличие от опиоидов НПВС не вызывают привыкания и не теряют своей эффективности при длительном использовании.

Безопасность и переносимость нимесулида

В ряде случаев на фоне приема НПВС могут возникать серьезные класс-специфические побочные эффекты, риск развития которых существенно увеличивается в зависимости от длительности использования препаратов. Среди этих осложнений наиболее известна т. н. НПВС-гастропатия – патология верхних отделов ЖКТ, связанная с системным влиянием НПВС и характеризующаяся развитием эрозий, язв и опасных осложнений (желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) и перфораций). Риск этой патологии у пациентов, регулярно принимающих данные препараты, возрастает по сравнению с общей популяцией более чем в 4 раза (примерно 0,5-1,0 случаев на 100 пациенто-лет). Больные, регулярно принимающие НПВС, умирают от подобных осложнений в 2-3 раза чаще, чем лица, не получающие НПВС и/или низкие дозы аспирина.

Самым частым осложнением со стороны ЖКТ, возникающим на фоне приема НПВС, является диспепсия. Различные неприятные симптомы – гастралгии, чувство тяжести и жжения в эпигастрии, тошнота – возникают у 20-30% больных, регулярно использующих эти препараты. К счастью, данная патология не ассоциируется с опасными исходами, однако существенно влияет на качество жизни, ведет к ощутимым материальным потерям, связанным с необходимостью приема препаратов для купирования диспепсии, и является частой причиной (-10%) прерывания терапии.

Куда более серьезной проблемой использования НПВС является опасность развития класс-специфических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. К ним относятся дестабилизация АГ, прогрессирование СН и повышение риска сердечно-сосудистых катастроф.

Материалы рандомизированных клинических исследований (РКИ) и данные метаанализов свидетельствуют о том, что к возрастанию артериального давления (АД) может вести прием как традиционных, так и селективных НПВС. А. Johnson и соавт., обобщив результаты 50 исследований, показали, что прием НПВС приводит к увеличению АД в среднем на 5 мм рт. ст. Этот эффект оказался более выраженным у пациентов, получавших антигипертензивную терапию, чем у лиц с исходно нормальным АД. Результаты РКИ свидетельствуют, что индометацин, пироксикам и напроксен (в средних дозах), а также ибупрофен (в высокой дозе) способны снижать эффективность α -адреноблокаторов, диуретиков, ингибиторов АПФ и в меньшей степени – антагонистов кальция. К сожалению, применение селективных НПВС (коксибов) не решает эту проблему: по данным метаанализа Т.А. Aw (2005), при их использовании отмечено такое же увеличение систолического и диастолического АД, как и при лечении традиционными неселективными НПВС.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что применение НПВС может ассоциироваться с повышением риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Если оценивать результаты проспективных исследований, то абсолютная частота серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы превышает аналогичные показатели опасной

лекарственной патологии со стороны ЖКТ. Это четко подтверждают данные наиболее крупного на сегодняшний день исследования безопасности НПВС – программы MEDAL. В ходе MEDAL 34 701 больной ОА или РА в течение 18 мес принимали селективный НПВС (эторикоксиб 60 и 90 мг) или диклофенак 150 мг/сут. Оказалось, что суммарная частота серьезных осложнений со стороны ЖКТ (язвы, ЖКК, перфорации) составила 1,0% на фоне приема эторикоксиба и 1,4% в контрольной группе. В то же время сердечно-сосудистые осложнения отмечены у 1,9% пациентов в каждой из групп, а цереброваскулярные – у 0,53 и 0,48% больных соответственно.

Важно подчеркнуть, что нежелательные эффекты НПВС являются серьезной, но вполне разрешимой проблемой. Дело в том, что подавляющее большинство опасных осложнений возникает у больных с факторами риска. Для НПВС-гастропатии это пожилой возраст (старше 65 лет), язвенный анамнез и сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (наиболее часто – низкие дозы аспирина); для сердечно-сосудистых катастроф – наличие некомпенсированной адекватным лечением АГ, СН, ишемической болезни сердца, а также заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся повышенным риском развития сосудистых тромбозов.

Тщательный учет факторов риска и рациональное применение адекватных мер

практике оценивалась в масштабном эпидемиологическом исследовании J. Laroche и соавт. Анализ включал 2813 эпизодов ЖКК, а контроль составили 7193 больных без данного осложнения, соответствующих по полу и возрасту. Нимесулид показал себя более безопасным препаратом, чем ряд других популярных в Европе НПВС: относительный риск ЖКК для нимесулида составил 3,2, диклофенака – 3,7, мелоксикама – 5,7, рофекоксиба – 7,2.

Несколько работ, подтвердивших высокий уровень безопасности нимесулида в отношении ЖКТ, было проведено в России. Наиболее масштабной из них стало исследование О.Н. Минускина, в котором был проведен анализ данных многоцентрового исследования эффективности и безопасности нимесулида (n=600). Оказалось, что при длительности непрерывного приема препарата от 1 до 3 мес суммарная частота осложнений со стороны ЖКТ составила примерно 9%, при этом не было отмечено эпизодов ЖКК или перфорации язвы, хотя не менее 10% исследуемых больных имели язвенный анамнез.

В российском исследовании эффективности НПВС при раннем РА (его результаты были представлены выше) серьезная патология ЖКТ – язвы и множественные эрозии желудка или двенадцатиперстной кишки – на фоне приема нимесулида была выявлена лишь у 2 (1,3%) пациентов, а среди принимавших диклофенак – у 7 (5,9%; p=0,042).

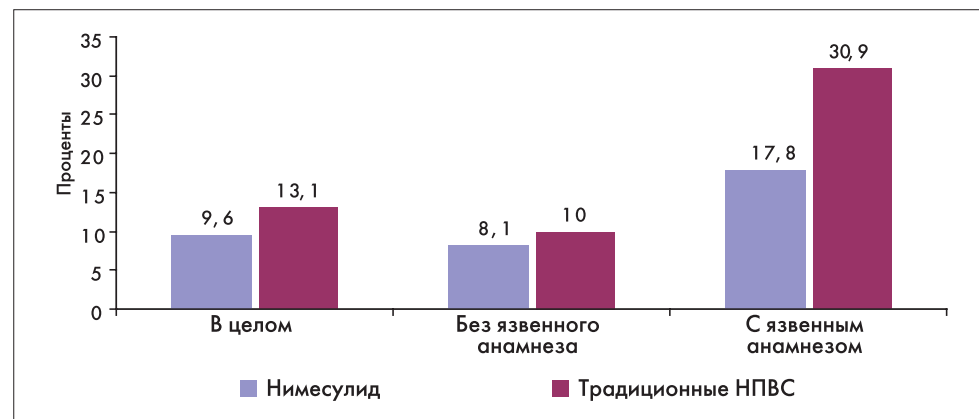


Рис. Частота выявления язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки у больных, принимавших нимесулид (n=591) и/или традиционные НПВС (n=4931): данные ГУ ИР РАМН 1998-2007 гг.

профилактики позволяют свести риск развития осложнений к минимуму. И нимесулид в этом плане является более безопасным, чем многие другие представители группы НПВС. Так, ирландский исследователь F. Bradbury оценил частоту осложнений со стороны ЖКТ при использовании в реальной клинической практике диклофенака (n=3553), нимесулида (n=3807) и ибупрофена (n=1470). Большая часть больных (77,8%) получала НПВС не более 14 дней. Оказалось, что суммарная частота гастроинтестинальных осложнений при использовании нимесулида не отличалась от таковой при применении ибупрофена (8,1 и 8,6%), но была существенно меньше по сравнению с диклофенаком (2,1%; p<0,05).

А. Conforti и соавт. оценили число сообщений о серьезных нежелательных эффектах, связанных с приемом различных НПВС. В ходе этого исследования было проанализировано 10 608 подобных сообщений (1988-2000). Согласно полученным данным, нимесулид вызывал серьезные осложнения со стороны ЖКТ в 2 раза реже, чем иные НПВС. Число сообщений, связанных с этим препаратом, составило 10,4%, в то время как с диклофенаком – 21,2%, кетопрофеном – 21,7%, пироксикамом – 18,6%.

Опасность развития ЖКК на фоне приема нимесулида в реальной клинической

Мы провели ретроспективный анализ частоты выявления язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки у больных, принимавших нимесулид. Материалом для этого исследования послужили данные кабинета эндоскопии Института ревматологии РАМН. Хотя эта работа не была организованным исследованием, тем не менее данное наблюдение отражает переносимость препаратов в реальной клинической практике. Так, с 2000 по 2007 год эндоскопическое исследование прошли 591 больной с различными РЗ, не менее 1 мес до проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), принимавшие нимесулид. Контроль составили 4931 аналогичный больной, прошедшие ЭГДС (1998-2007) и получавшие различные традиционные НПВС (81,7% – диклофенак). Больные направлялись лечасьими врачами из-за наличия тех или иных показаний для проведения ЭГДС. Частота выявленных язв представлена на рисунке. В целом риск этой патологии был существенно ниже среди получавших нимесулид: 9,6 против 13,1% (p<0,05). Для уточнения влияния такого важного фактора риска, как язвенный анамнез (он отмечен у 16 и 15% пациентов соответственно), мы провели дополнительный анализ. Оказалось, что частота язв у больных с язвенным анамнезом, получавших нимесулид, была почти

