

А.Н. Беловол, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, **І.І. Князькова**, д.м.н., кафедра внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету

Терапевтична ефективність нимесуліда

В наше часе стає все більш очевидним, що захворювання опорно-двигального апарату суттєво погіршують якість життя пацієнтів із-за постійної болю, порушення функціональної активності, які тягнуть за собою життя самого хворого, його родини і суспільства в цілому. Остеоартроз (ОА) лідирує серед ревматических захворювань: їм страждає 10-12% населення. Переважно уражаються колінні суглави, відчуваючи велику навантаження. Важливість проблеми лікування ОА обумовлена не тільки його високою поширеністю, але і різким зниженням рухової активності, що призводить до вираженого погіршення якості життя, втрати працездатності, а при важкому перебігу захворювання – і здатності до самообслуговування.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПВП) належать до числа найбільш поширених і найбільш востребованих симптоматических лікареских засобів, що застосовуються при лікуванні ревматических захворювань. Це визначається унікальним поєднанням протизапальних, анальгетических, жаропонижаючих і антиагрегативних властивостей, що охоплюють майже весь спектр основних симптомів, найбільш характерних для захворювань ревматическої природи. Достатньо згадати, що щодня приблизно 30 млн осіб приймають НПВП.

Препарати групи НПВП суттєво відрізняються за хімічною будовою, селективністю в відношенні ферменту циклооксигенази (ЦОГ) і ступеню вираженості оказуваного фармакологіческого і можливих побічних ефектів. Розглянемо з цієї точки зору один з найбільш широко застосовуваних в клінічній практиці НПВП – нимесулід.

Нимесулід представляє собою 4-нітро-2-феноксиметан-сульфонамід, який є нейтральним НПВП (рKa приблизно 6,5) з помірною ліпофільністю (рис.).

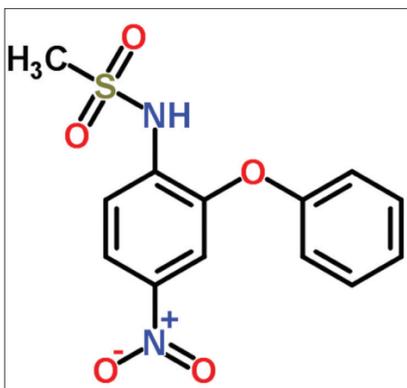


Рис. Структура молекули нимесуліда

В відмінність від класических неселективних НПВП він не містить карбоксильну групу, але містить метансульфонамідний фрагмент. Сульфонамідні або метилсульфонильні групи містяться і в молекулах селективних інгібіторів ЦОГ-2 целекоксиба і рофекоксиба. Метансульфонамідний фрагмент нимесуліда ефективно взаємодіє з ЦОГ-2, забезпечуючи глибоке протизапальне діє. В той же час фенольне кільце нимесуліда за характером своїх зв'язей суттєво відрізняється від селективних інгібіторів ЦОГ-2. При дослідженні зв'язі активності препарату з його структурою показано, що похідні нимесуліда, не містять NO₂-групи, мають менше виражені ноцицептивні ефекти. Це дозволяє говорити про участь NO₂-фрагмента в реалізації терапевтисеского ефекту нимесуліда.

Незважаючи на те, що дієвість всіх НПВП ґрунтується на гніттенні активності

ферменту ЦОГ, вираженість анальгетисеского і протизапального ефектів у них може бути різною. Так, протизапальне діє НПВП обумовлено переважно глибоким гніттенням активності ЦОГ-2 (ізоферменту ЦОГ, що бере участь в синтезі простагландинів, індуюючих розвиток запалення і болю), а побічні ефекти асоціюються з гніттенням іншого ізоферменту – ЦОГ-1, що контролює агрегацію тромбоцитів і синтез простагландинів, що мають достатньо цитопротективні властивості. Дієвість різних НПВП призводить до різної ступеню гніттення активності ЦОГ-1 і ЦОГ-2, що і визначає відмінності в вираженості клініческих ефектів і небажанеских явищ при їх застосовуванні.

Вибір НПВП слід давати перевагу препарату, з однієї сторони, що має достатньо клініческим ефектом, а з іншої – відзначаючись високою безпекою. До таких препаратів належить нимесулід, який діє в основному на ЦОГ-2 і значно менше впливає на ЦОГ-1. Однак ця вибірковість в відношенні ЦОГ-2 у нимесуліда значно менше виражена, ніж у селективних інгібіторів ЦОГ-2. Тому деякі автори називають нимесулід переважно інгібітором ЦОГ-2.

Як і інші НПВП, нимесулід гнітить активність ЦОГ-2 в очагах запалення. Препарат обернено гнітить утворення простагландину E₂ в очагах запалення, так і в висхідних шляхах ноцицептивної системи, включаючи шлях проведення болевих імпульсів спинного мозку. Зниження концентрації простагландину E₂ призводить до зниження ступеню активації простагландинових рецепторів EP-типу, що виражається в посиленні анальгетисеского і протизапального ефектів. Крім основної фармакологіческої дієвості, він демонструє ряд ефектів, незалежних від клас-специфіческого впливу на синтез простагландинів і в значній мірі визначаючих його терапевтисеске особливості. Ці ефекти обумовлені здатністю гнітити синтез провоспалительних цитокінів (ІЛ-6, фактор некрозу опухоли α), активність металопротеїнази (відповідальної за руйнування глікопротеїнового комплексу хрящової тканини при ОА), блокувати фермент фосфодієстеразу-4, тим самим знижуючи активність клітин запальної агресії – макрофагов і нейтрофілів, а також оказувати антигістамінне діє.

Відомо, що дієвість препарату залежить від його розподілу в органах і тканинах. Рівномірність розподілу в них препарату, що багато обумовлює його клініческі ефекти. Благодаря своїм біохіміческим особливостям нимесулід легко потрапляє в область запалення, де рівень рН середовища нижчий (в частині, в уражені суглави при артрите), накопичуючись в більшій концентрації, ніж в плазмі крові. Уже через 30 хв після прийому першої дози препарату в сироватці крові і синовіальній рідині досягається 25-80% його максимальної концентрації, що обумовлює анальгетисеский ефект. При цьому пік концентрації в крові досягається через 1,2-2,8 ч після перорального прийому препарату.

Слід підкреслити, що при прийомі нимесуліда перорально ефект настає в перші 15-30 хв, що особливо важливо в лікуванні гострої болю.

Слід підкреслити, що при прийомі нимесуліда перорально ефект настає в перші 15-30 хв, що особливо важливо в лікуванні гострої болю.

В дослідженні Ф.М. Кудавої і соавт. проведено порівняльну оцінку швидкості настання анальгетисеского і протизапального ефектів при застосовуванні різних форм нимесуліда (гранульованої і таблетованої) в дозі 200 мг/сут у хворих подагрическим артритом. Дієвість терапії складала 7 днів. Хворі, що приймали таблетовану нимесулід, відзначали зменшення болю в перебігу першого часу, а більшість першої групи, що приймали гранульовану форму нимесуліда (Нимесил), – на 20-й хвилині. Було відзначено більша швидкість зменшення болю в покое і при русі, зниження суглавного індексу і індексу набуттості на протязі спостереження в групі пацієнтів, що приймали Нимесил, порівняно з пацієнтами, що приймали таблетовану нимесулід. Болевої синдром був повністю купований у 24 (80%) хворих, що приймали Нимесил, і у 11 (36%) пацієнтів, що приймали таблетовану форму нимесуліда.

Таким образом, дієвість гранульованої форми нимесуліда (Нимесил) в купуванні гострої приступу подагри перевищала такову у препарату в таблетованій формі.

Результати клініческих досліджень підтверджують потужний і швидкий знеболюючий і протизапальний ефект нимесуліда. В клініческих випробуваннях з участю пацієнтів з ОА встановлено, що нимесулід суттєво зменшує суб'єктивне проявлення захворювання: відзначається зниження інтенсивності болю при русі і в покое, а в деяких випадках – повне її купування, зменшення інтенсивності утретньої скованості, зменшення проявлень вторичного (реактивного) синовіта. Показано, що оптимальна доза нимесуліда при ОА складає 100 мг 2 рази в сутки.

В ряді робіт показано переважно нимесуліда перед іншими НПВП в відношенні швидкості настання ефекту і безпеки застосовування.

В подвійному слепому дослідженні з участю хворих з ОА порівнювали дієвість нимесуліда і напроксену: 183 пацієнта отримували нимесулід



А.Н. Беловол



І.І. Князькова

200 мг/сут і 187 – напроксен 750 мг/сут. Через 6 і 12 мес від початку лікування обидва препарати однаково ефективно зменшували інтенсивність болю в суглавах. Результати лікування оцінювалися пацієнтами як відмінні або хороші на фоні терапії нимесулідом в 57% випадків, в групі напроксену – в 52,7%. В обох групах пацієнти в цілому добре перенесли лікування, але на фоні терапії нимесулідом небажанескі явища зі сторони шлунково-кишечного тракту (ЖКТ) відзначалися рідше.

В рандомізованому подвійному слепому дослідженні, проведеному А. Foiravanti і соавт., порівнювали дієвість нимесуліда (100 мг 2 рази в сутки) і напроксену (500 мг 2 рази в сутки). Незважаючи на те, що в лікуванні болевого синдрому при ОА в відповідності з протоколом в перші 2 тижні більшість пацієнтів отримували препарати постійно, а далі – за потреби. Лікарі і пацієнти оцінювали дієвість терапії обома препаратами як порівнювану. В той же час в групі напроксену частіше приходилося змінювати лікування із-за небажанеских явищ зі сторони ЖКТ.

В рандомізованому подвійному слепому дослідженні, в якому взяли участь 114 хворих гонартрозом, порівнювали дієвість нимесуліда (300 мг/сут) з відповідним показателем рофекоксиба (25 мг/сут). Ефект оцінювали через 15, 30 і 45 хв після прийому першої дози, а також через 2, 3, 15 і 30 днів неперервного лікування. Обидва препарати забезпечували суттєве зменшення болю і підвищення якості життя хворих. Разом з тим нимесулід дієво діяв значно швидше. Крім того, через 2, 3 і 30 днів лікування він продемонстрував більш високу дієвість порівняно з рофекоксибом. Тolerability обох препаратів була однаково доброю.

Порівняння впливу нимесуліда і целекоксиба на інтенсивність болю і концентрацію деяких цитокінів і медіаторів запалення (ІЛ-6 і ІЛ-8, субстанції Р) в синовіальній рідині проведено у 44 хворих гонартрозом. Пацієнтів рандомізували на прийом нимесуліда по 100 мг двічі в сутки або целекоксиба по 200 мг однократно в сутки. Дієвість дослідження складала 2 тижні. Проведено, що при хорошій переносимості обох препаратів нимесулід оказався більш ефектисеским в відношенні забезпечення анальгетисеского ефекту і швидкості його настання. Так, нимесулід значно знижував концентрацію субстанції Р і ІЛ-6 в синовіальній рідині уже через 30 хв після прийому першої дози, тоді як целекоксиб не впливав на концентрацію субстанції Р і зменшував концентрацію ІЛ-6 лише на 14-й день терапії.

Продолжение на стр. 90.

А.Н. Беловол, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор,
И.И. Князькова, д.м.н., кафедра внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології
Харківського національного медичного університета

Терапевтична ефективність нимесуліда

Продолжение. Начало на стр. 89.

В открытом контролируемом исследовании ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка), включавшем 40 женщин (средний возраст $66,8 \pm 5,1$ года) с гонартрозом II-III стадии по Kellgren-Lawrence, испытывавших выраженную боль (более 40 мм по ВАШ), проведено сравнение эффективности и безопасности нимесулида и парацетамола. Пациенты первой группы ($n=20$) принимали нимесулид в дозе 100-200 мг/сут, второй группы ($n=20$) – парацетамол до 3,0 г/сут. Длительность наблюдения составила 12 мес. Эффективность оценивалась по динамике WOMAC, безопасность – по данным эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ, состоянию сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, суточный мониторинг АД, холтеровский мониторинг ЭКГ), клиническим и биохимическим показателям. Продemonстрировано, что суммарный индекс WOMAC в начале/конце исследования составил $1182,7 \pm 345,9$ и $698,4 \pm 351,1$ для нимесулида и $1136,4 \pm 313,8/1031,6 \pm 211,2$ для парацетамола ($p < 0,05$). В зависимости от длительности приема симптоматическое действие нимесулида линейно увеличивалось, тогда как парацетамол – оставалось примерно на одном уровне, что позволило авторам предположить влияние нимесулида на темпы прогрессирования заболевания, связанное с его противовоспалительным эффектом и способностью ингибировать активность металлопротеиназ, которые играют важнейшую роль в патогенезе разрушения суставного хряща. Общее количество осложнений со стороны ЖКТ, случаев дестабилизации или развития АГ в группах нимесулида и парацетамола было одинаковым. На фоне приема нимесулида не было отмечено отрицательной динамики биохимических показателей функции печени.

! Таким образом, нимесулид оказался эффективнее парацетамола при симптоматическом лечении ОА.

Основным критерием оценки эффективности лечения обычно считается интенсивность болевого синдрома, однако не менее важно учитывать функцию суставов и качество жизни.

В исследовании Л.В. Сизовой изучены особенности изменения качества жизни больных ОА при использовании различных схем лечения, а также эффективность этих схем. Установлено, что при обострении гонартроза у больных существенно ухудшается качество жизни, которое зависит от рентгенологической стадии заболевания и выраженности его клинических проявлений. Продemonстрировано, что по анальгетическому и противовоспалительному эффекту НПВП нимесулид в суточной дозе 200 мг эквивалентен диклофенаку в дозе 75 мг/сут и практически не вызывает побочных реакций и является безопасным для больных с сопутствующими хроническими заболеваниями. Кроме того, отмечено, что одним из наиболее эффективных и безопасных комплексов лечебных мероприятий, способствующих значительному улучшению показателей качества жизни больных ОА с преимущественным поражением коленных суставов в стадии декомпенсации, является сочетание нимесулида с курсами хондропротекторов.

Одним из современных требований к идеальному НПВП, назначаемому пациентам с патологией суставов, является отсутствие влияния на здоровый контралатеральный хрящ и способность к стимуляции синтеза хрящевой ткани, замедлению резорбции хряща и ингибированию синтеза катаболических цитокинов. НПВП оказывают различное действие на гиалиновый хрящ, но в отношении большинства стандартных представителей этой группы существует мнение о том, что они усиливают дегенерацию хряща посредством торможения метаболической активности хондробластов и угнетения синтеза протеогликанов хондроцитами, а также других макромолекул, обеспечивающих нормальное функционирование гиалинового хряща. Вопрос о негативном влиянии НПВП на прогрессирование ОА является предметом дискуссий. В исследованиях *in vitro* показано, что некоторые НПВП (например, салицилаты, индометацин) ингибируют синтез компонентов матрикса хряща и способствуют прогрессированию заболевания. Индометацин оказывает прямое негативное действие, снижая содержание протеогликанов в гиалиновом хряще и повышая потерю вновь образовавшихся протеогликанов. Указанный препарат также влияет на синтез полисахаридных цепей протеогликанов и воздействует на скорость инкорпорирования сульфатов. Это в равной степени относится к напрокссену и ибупрофену.

Важно подчеркнуть, что данные о влиянии НПВП на метаболизм суставного хряща получены в основном в эксперименте на модели культуры ткани суставного хряща, поэтому к ним следует относиться с осторожностью. Однако не вызывает сомнений, что действие НПВП на метаболические процессы в хондроцитах тесно связано с метаболической активностью, дозой исследуемого препарата, возрастом донора, стадией ОА и степенью повреждения хряща. В то же время некоторые НПВП стимулируют анаболическую функцию хрящевой ткани путем ингибирования экспрессии ИЛ-1 и его рецептора, способствуют интенсификации синтеза факторов роста, включая трансформирующий фактор роста β и инсулиноподобный фактор роста, ингибируют деградацию агрекана, тормозят катаболизм хряща, нейтрализуют действие металлопротеиназ и снижают интенсивность апоптоза хондроцитов. Такими свойствами обладает небольшое число НПВП, в частности нимесулид, мелоксикам и ацеклофенак.

! В отличие от традиционных НПВП нимесулид не оказывает повреждающего действия на суставной хрящ. Экспериментально установлено, что нимесулид активно ингибирует высвобождение ФНО α , обуславливающего каскадное образование цитокинов, в то же время он ингибирует синтез металлопротеиназ, в большей степени эластазы и коллагеназы, и тем самым предотвращает разрушение протеогликанов и коллагена хрящевой ткани.

Продemonстрировано также снижение концентрации маркеров катаболизма хрящевой ткани под действием нимесулида, отражающее позитивное влияние препарата на деградацию хряща, у больных с ОА коленных и тазобедренных суставов.

Важной проблемой у больных, длительно принимающих НПВП, является развитие различных побочных эффектов. Негативное влияние НПВП на слизистую оболочку может отмечаться во всех отделах ЖКТ, от полости рта до прямой кишки. В тонкой кишке происходит всасывание большей части НПВП при пероральном приеме, что создает предпосылки для локального повреждающего воздействия препаратов. В исследовании Е.А. Загребинной, включавшем 145 больных, принимающих НПВП по поводу ОА, проведена сравнительная оценка изменений клинико-функционального состояния тонкой кишки при использовании неселективных и селективных НПВП.

! Анализ негативного действия различных НПВП показал, что селективные НПВП (нимесулид, мелоксикам) по сравнению с неселективными в меньшей степени поражают тонкую кишку.

Об этом свидетельствовали выявленные нарушения полостного и пристеночного пищеварения, степень морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и данные о развитии дисбиоза кишечника.

Еще один важный вопрос, широко обсуждаемый сегодня, – прием НПВП на фоне артериальной гипертензии (АГ). По данным эпидемиологических исследований, в США от 12 до 20 млн человек принимают одновременно НПВП и гипотензивные препараты, а в целом НПВП назначаются более чем трети больных, страдающих АГ.

В исследовании О.В. Побегай изучены особенности течения АГ у больных ОА, а также влияние НПВП на показатели гемодинамики и эндотелиальной функции. Установлено, что количество факторов риска у больных ОА в сочетании с АГ значительно больше, чем у пациентов с АГ без ОА. Среди них такие модифицируемые факторы риска, как гиподинамия (83,8%), гиперхолестеринемия (75,7%) и гипергликемия (25,1%). Наряду с этим у данной группы больных имеются дополнительные факторы – хронический болевой синдром, функциональная недостаточность суставов, а также длительный прием НПВП, способствующие формированию АГ. Так, у больных ОА отмечена более высокая частота АГ, чем в популяции. Кроме того, в группе пациентов с ОА и АГ выявлено стабильное повышение систолического АД в дневные и ночные часы, пограничное повышение диастолического АД в ночные часы с увеличением их средних значений.

По данным метаанализа, подавление синтеза простагландинов вследствие приема НПВП может приводить к большему повышению артериального давления (АД) у нелеченых гипертоников, чем у нормотоников. Увеличенный риск повышения АД на фоне лечения НПВП отмечается у лиц пожилого возраста, пациентов с нарушением функции почек, больных сахарным диабетом. Таким образом, в реальной клинической практике врачи сталкиваются с определенными трудностями в ведении пациентов с АГ, нуждающихся в обеспечении длительной аналгезии с помощью НПВП, выбор которых для терапии болевого синдрома при ОА должен осуществляться с учетом его возможного влияния на уровень АД.

В исследовании О.Б. Коцобинской с участием больных ОА и АГ изучено влияние НПВП на уровень АД и проведен сравнительный анализ прогипертензивного действия преимущественных ингибиторов ЦОГ-2 и ЦОГ-неселективных

НПВП на фоне базисной антигипертензивной терапии. После четырехнедельного приема НПВП наименьшее повышение уровня систолического и диастолического АД наблюдалось при приеме нимесулида.

Продemonстрировано, что эндотелиальная дисфункция у больных ОА и АГ характеризуется снижением эндотелий-зависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации и увеличением количества циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов. Выраженность нарушения эндотелиальной функции у данной категории больных коррелирует с рентгенологической стадией ОА и наличием синовита. Кроме того, установлено, что включение в комплексное лечение пациентов с ОА и АГ преимущественного ингибитора ЦОГ нимесулида сопровождается менее выраженным ухудшением эндотелиальной функции и повышением уровня АД, чем у пациентов, принимавших неселективные ингибиторы ЦОГ.

! Эти данные позволили сделать вывод о том, что при проведении длительной комплексной терапии больных ОА и АГ целесообразно назначение преимущественного ингибитора ЦОГ-2 нимесулида, который в отличие от неселективных ингибиторов ЦОГ не приводит к ухудшению показателей функции эндотелия и не вызывает значимого повышения АД.

В другом исследовании установлено, что для больных анкилозирующим спондилоартритом характерно более выраженное нарушение вазорегулирующей функции сосудистой стенки по сравнению с пациентами с РА, тогда как различий в степени повреждения эндотелия при данных заболеваниях не отмечено. В этой же работе продemonстрировано, что двухнедельный прием нимесулида при анкилозирующем спондилоартрите не приводит к существенному нарушению вазорегулирующей функции сосудистой стенки и целостности эндотелиальной выстилки сосудов.

В исследовании А.С. Розенберг представлена оценка изменений функционального состояния почек и почечного кровотока у больных ревматоидным артритом (РА) в сочетании с АГ на доклинической стадии нефропатии под влиянием терапии НПВП разной степени селективности. Продemonстрировано, что НПВП оказывают негативное воздействие на функциональное состояние почек у больных РА в сочетании с АГ, однако это влияние зависит от уровня селективности НПВП. Авторы также отметили, что неселективные НПВП могут снижать в равной степени почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), в то время как нимесулид умеренно снижает почечный кровоток, не влияя на СКФ. При этом снижение концентрационной функции канальцевого отдела нефрона, характерное для некоторых неселективных НПВП, не обнаружено у нимесулида. Полученные результаты позволили авторам сделать заключение о том, что у пациентов с РА и АГ с нарушенной функцией почек необходимо ограничить прием НПВП, а при отсутствии такой возможности следует отдавать предпочтение ЦОГ-2-селективным препаратам.

! Таким образом, нимесулид (Нимесил) обладает выраженным противовоспалительным и анальгетическим эффектом, хорошей переносимостью и может быть препаратом выбора во многих ситуациях.

Список литературы находится в редакции.