

M. Bianchi, P. Ferrario, P. Balzarini, M. Broggin

# Концентрация нимесулида и его основного метаболита в плазме крови и синовиальной жидкости после однократного и курсового приема препарата пациентами с остеоартрозом коленного сустава

**Нимесулид\* (4'-нитро-2'-фенокси-метансульфонанилид) является нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП), который относится к классу сульфонанилидов, преимущественно ингибирующих циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и обладающих разносторонним действием (A. Bennett, 2001).**

В рекомендуемой суточной дозе (100 мг 2 р/день) нимесулид по своей эффективности как минимум сопоставим с другими НПВП, подавляющими воспаление и купирующими боль при многих заболеваниях (A. Bennett, 2001; K. Rainsford, 2005; R. Davis, R. Brogden, 1994). В частности, E. Huskisson (2001) было показано, что нимесулид высокоэффективно устраняет боль, обусловленную остеоартритом (ОА). Согласно данным одного из последних исследований, в которое вошли пациенты с ОА коленного сустава (КС), нимесулид купирует боль быстрее, чем цефекоксиб и рофекоксиб (M. Bianchi, M. Broggin, 2003).

Фармакокинетический профиль нимесулида и его основного метаболита — 2-(4'-гидроксифенокси)-4-нитрометансульфонанилида, или гидроксинимесулида (M1), — тщательно изучен (A. Bernareggi, 1998; D. Castoldi et al., 1988; A. Bernareggi, 1993). Фармакологическое тестирование показало, что M1 также присущи противовоспалительные и анальгетические свойства, выраженность которых, однако, уступает таковой нимесулида (A. Bernareggi, 1998; R. Maffei-Facino et al., 1993).

В то же время получено мало данных, касающихся способности нимесулида и M1 проникать в хрящевую ткань после перорального введения препарата (G. Ligniere et al., 1990). Недавно было установлено, что у пациентов с артритами нимесулид ингибирует внутрисуставной синтез простагландина E<sub>2</sub> — ПГЕ<sub>2</sub> (T. Duffy et al., 2003). Тем не менее сведения о концентрации нимесулида и его основного метаболита в суставной полости у пациентов с ОА отсутствуют. Поскольку сустав является главной мишенью действия НПВП, концентрацию этих препаратов в синовиальной жидкости следует рассматривать как важный показатель их клинической эффективности (P. Netter et al., 1989).

В силу указанных соображений представляет интерес исследование концентрации нимесулида и M1 в плазме крови и синовиальной жидкости после однократного приема 100 мг препарата, а также по истечении 14-дневного курса его назначения (в дозе 100 мг 2 р/сут) у больных с ОА КС, осложненным реактивным синовитом.

## Материал и методы

### Характеристика обследованных

В исследование включали амбулаторных пациентов обоего пола в возрасте ≥18 лет с ОА, соответствующим диагностическим критериям Американской

коллегии ревматологов (R. Altman, 1987) и осложненным выпотом в КС, поражение которого являлось основной причиной болевого синдрома, локализуемого в нижней конечности. Критерием включения служила исходная выраженность боли, вызываемой ходьбой: ее оценка, согласно визуальной аналоговой шкале, должна была составлять ≥40 мм. Больных исключали из исследования, если имели место сопутствующее поражение суставов воспалительного или иного недегенеративного генеза (например, инфекционного, микрокристаллического), анамнестические указания на аллергию/гиперчувствительность к нимесулиду либо результаты лабораторного обследования выходили за референтные границы. Все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании. Клиническое испытание проводили в ревматологическом отделении с учетом принципов GCP и Хельсинской декларации. Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом.

### Методы

После периода «вымывания», длившегося 48 ч, больным на протяжении 14 дней назначали таблетированный нимесулид по 100 мг 2 р/сут. Забор синовиальной жидкости и образцов крови осуществляли исходно, через 30 мин после приема первой дозы нимесулида (100 мг), а также по окончании лечения (на 14-й день приема утром, спустя 30 мин после приема последней дозы препарата). Свежеаспирированную синовиальную жидкость (3,0 мл) помещали в пробирки, содержащие этилендиамидтетрауксусную кислоту (ЭДТА). В течение 10 мин жидкость при температуре 4 °С центрифугировали со скоростью 1500 об/мин, после чего отделяли супернатант, который замораживали (-20 °С) до проведения иммуноферментного анализа. Кровь помещали в пробирки, содержащие ЭДТА. Далее полученную плазму центрифугировали (10 мин со скоростью 1500 об/мин при температуре 4 °С) и замораживали (-20 °С) до проведения иммуноферментного анализа.

Концентрацию нимесулида и M1 в плазме крови и синовиальной жидкости измеряли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовой детекцией, используя ранее описанную и валидированную методику (P. Ferrario, M. Bianchi, 2003), позволяющую определять уровни нимесулида и M1 в пределах от 25 до 10 000 нг/мл. В ходе исследования были

использованы образцы нимесулида и M1 (Helsinn Healthcare, Швейцария); внутренний стандарт — 2'-(циклогексилокси-4'-нитрофенилметансульфонанилид (Inalco, Италия); динатрия ортофосфата додекагидрат, натрия цитрат, ортофосфорная кислота, аналитические реактивы (Sigma, Италия); метанол и ацетонитрил (Merck, Германия); гепарин (Parke-Davis, Италия); одноразовые картриджи C18 100 мг/1 мл для экстракции твердой фазы (International Sorbent Technology, Великобритания). ВЭЖХ осуществляли с помощью жидкостного хроматографа Millipore Waters 590 (США), спектрофотометрического ультрафиолетового детектора с переменной длиной волны LC 75 (США), инжекторного клапана Rheodyne 7125 (США). Систему подключали к хроматоинтегратору Hitachi-Merck D — 2000 (США). Колонка Waters Symmetry (C18 3,5 мкм, внутренний диаметр 150×4,6 мм), соединенная с проводниковой колонкой Waters Sentry Symmetry (C18, внутренний диаметр 10×2,1 мм), работала при комнатной температуре. В качестве мобильной фазы применяли ацетонитрил : буфер натрия цитрат 50 ммоль, рН 3,00 (53:47). Буфер готовили ежедневно путем разведения 16,8 г лимонной кислоты и 2,66 г натрия гидроксида 1000 мл бидистиллированной воды с добавлением ортофосфорной кислоты до достижения рН 3,0. Скорость тока жидкости составляла 1,1 мл/мин. Мониторинг элюции происходило на волне длиной 240 нм.

### Статистический анализ

Анализ результатов проводили с помощью ANOVA. Результаты представляли в виде M±m. В качестве уровня статистической значимости принимали p<0,05.

### Результаты

В исследовании принимали участие 10 больных — 1 мужчина и 9 женщин. Средний возраст обследованных составил 72,3±2,9 года. На рисунке показана средняя концентрация нимесулида в плазме крови и синовиальной жидкости на 1-е и 14-е сутки исследования.

Расчетное отношение концентраций нимесулида в синовиальной жидкости и плазме крови на 1-е и 14-е сутки исследования в среднем было равно 0,17±0,03 и 0,46±0,03 соответственно. Средние значения плазменных концентраций нимесулида на 1-е и 14-е сутки исследования оказались сопоставимыми: 2,00±0,15 мкг/мл (6,5 мкмоль/л) и 2,50±0,20 мкг/мл (8,1 мкмоль/л) соответственно. Следовательно, нимесулид в плазме крови не аккумулируется. В то же время концентрация препарата в синовиальной жидкости на 14-е сутки исследования была достоверно (p<0,05) выше аналогичного уровня нимесулида на 1-е сутки: 0,34±0,20 мкг/мл (1,1 мкмоль/л) и 1,20±0,16 мкг/мл (3,8 мкмоль/л) соответственно. Таким образом, для достижения в синовиальной жидкости стабильной концентрации нимесулида требуется определенное время.

В таблице 1 представлена средняя концентрация M1 в плазме крови и синовиальной жидкости на 1-е и 14-е сутки исследования. Расчетное отношение концентраций M1 в синовиальной жидкости и плазме крови на 1-е и 14-е сутки исследования в среднем было равно 0,25±0,03 и 0,59±0,04 соответственно. Необходимо отметить, что у некоторых пациентов уровень M1 оказался ниже порога чувствительности методики (25 нг/мл), из-за чего данные результаты в анализ не могли быть включены. Также рассчитывали отношение концентраций нимесулида и его основного метаболита M1 в плазме крови и синовиальной жидкости на 1-е и 14-е сутки исследования (табл. 2). Полученные значения в основном определялись существенным увеличением уровня M1 в синовиальной жидкости на момент завершения курсовой терапии нимесулидом.

### Обсуждение

Эффективность и хорошую переносимость перорального приема нимесулида при ОА, который сопровождается болевым синдромом, удалось продемонстрировать во множестве исследований

Продолжение на стр. 14.

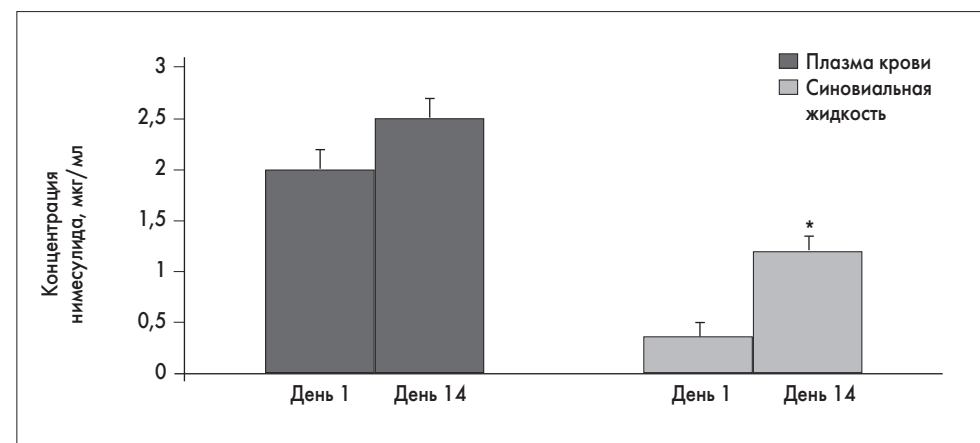


Рис. Концентрация нимесулида (мкг/мл) в плазме крови и синовиальной жидкости, измеренная в 1-й день (через 30 мин после перорального приема первой дозы (100 мг) препарата) и на 14-й день (через 30 мин после перорального приема последней дозы (100 мг) препарата)

Данные представлены в виде M±m для 10 пациентов с ОА КС. Линии, расположенные сверху столбцов, соответствуют величинам стандартной ошибки среднего. \* — p<0,05 в сравнении с результатами, полученными в 1-й день.

\* В Украине зарегистрирован препарат нимесулида Нимесил («Берлин-Хеми», Германия).



M. Bianchi, P. Ferrario, P. Balzarini, M. Brogginini

# Концентрация нимесулида и его основного метаболита в плазме крови и синовиальной жидкости после однократного и курсового приема препарата пациентами с остеоартрозом коленного сустава

Продолжение. Начало на стр. 13.

(P. Bardi et al., 1992; P. Bourgeois et al., 1994; A. Porto et al., 1994; W. Wober, 1999; E. Huskisson et al., 1999; S. Sharma et al., 1999; W. Krieger et al., 2001). Установлено, что у больных с артритом нимесулид подавляет внутрисуставной синтез ПГЕ<sub>2</sub> (T. Duffy et al., 2003). Однако, насколько это известно авторам, в представленном исследовании у пациентов с ОА впервые оцениваются внутрисуставная концентрация нимесулида, а также отношение его уровней в плазме крови и синовиальной жидкости после однократного и курсового приема. G. Ligniere и соавт. (1990) определяли концентрацию нимесулида у пациентов с ревматоидным артритом, которым назначали данный НПВП в дозе 100 мг 2 р/сут на протяжении 7 дней. Согласно результатам этих исследований, через 3 и 12 ч после последнего приема нимесулида отношение его концентраций в синовиальной жидкости и плазме крови составляло 0,44 и 0,54 соответственно. Сравнение приведенных данных с результатами, полученными в настоящей работе, показывает, что на фоне курсового приема нимесулида его способность проникать в суставную полость при ревматоидном артрите и ОА аналогична. В обоих случаях после перорального назначения препарат быстро диффундирует в синовиальную жидкость. Как и ожидалось, в настоящем исследовании к моменту достижения концентрационного плато уровень нимесулида в синовиальной жидкости оказался ниже (на 48%) уровня препарата в плазме крови (1,2 vs 2,5 мкг/мл на 14-е сутки). Учитывая короткий период полувыведения нимесулида из плазмы крови (1,8-4,7 ч), можно допустить, что к 14-му дню приема данного средства его плазменный уровень достигает своего плато. Величина отношения концентраций нимесулида в синовиальной жидкости и плазме крови соответствует аналогичным показателям, полученным для других НПВП, которые назначались пациентам с ревматологической патологией. Прямое сравнение нимесулида с прочими НПВП, однако, затруднительно, поскольку в разных клинических испытаниях принимали участие больные с различными заболеваниями (A. Strusberg et al., 1983; J. Gallo et al., 1986; D. Borenstein, 1995). Степень аккумуляции нимесулида в плазме крови оказалась минимальной, и это соответствует особенностям фармакокинетического профиля препарата (A. Bernareggi, 1998).

Данные, касающиеся концентрации нимесулида в синовиальной жидкости, свидетельствуют о том, что по сравнению с однократным приемом препарата его курсовое назначение в течение 2 нед вызывает значительно более существенное повышение внутрисуставного уровня этого НПВП.

Таблица 1. Концентрация М1 (мкг/мл) в плазме крови и синовиальной жидкости, измеренная в 1-й день (через 30 мин после перорального приема первой дозы (100 мг) препарата) и на 14-й день (через 30 мин после перорального приема последней дозы (100 мг) препарата) у 10 пациентов с ОА КС

Порядковый номер больного	День исследования			
	1-й		14-й	
	плазма крови	синовиальная жидкость	плазма крови	синовиальная жидкость
1	НД	НД	1,10	0,94
2	0,17	0,04	1,20	0,60
3	0,19	0,05	0,95	0,44
4	0,36	0,07	0,67	0,31
5	0,44	НД	0,98	0,57
6	0,46	НД	НД	НД
7	0,20	0,09	1,05	0,65
8	0,30	0,07	0,85	0,55
9	0,27	0,06	1,00	0,80
10	0,35	0,06	0,90	0,44
M±m	0,30±0,03	0,060±0,006	0,97±0,05*	0,59±0,06*

Примечания. НД – нет данных (<25 нг/мл); \* p<0,05 при сопоставлении с результатами, полученными на 14-й день.

Таблица 2. Отношение концентраций нимесулида/М1 в плазме крови и синовиальной жидкости, рассчитанное в 1-й день (через 30 мин после перорального приема первой дозы (100 мг) препарата) и на 14-й день (через 30 мин после перорального приема последней дозы (100 мг) препарата) у 10 пациентов с ОА КС

Биологическая жидкость	День исследования	
	1-й	14-й
Плазма крови	6,95±0,70	2,57±0,17
Синовиальная жидкость	5,30±0,40	2,00±0,18

Примечание. Данные представлены в виде M±m.

Подавление ЦОГ, а следовательно, и образования простагландинов является механизмом действия, общим для всех НПВП. В частности, именно ингибирование активности ЦОГ-2 скорее всего опосредует анальгетический эффект данных средств (J. Steinmeyer, 2000; B. Hinz, K. Wlone, 2002). Хотя установлено, что нимесулид обладает рядом ЦОГ-независимых фармакологических эффектов, обуславливающих уменьшение боли воспалительного генеза (A. Bennett, 2001; K. Rainsford, 2005; R. Davis, R. Brogden, 1994), важно определить, достаточна ли достигнутая в настоящем исследовании концентрация нимесулида для подавления активности ЦОГ. Основываясь на результатах F. Giuliano и соавт. (2001), изучавших степень ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 под действием ряда НПВП, в т. ч. нимесулида, можно утверждать, что у больных ОА препарат после перорального приема быстро (в течение 30 мин от момента назначения первой дозы) достигает эффективной (обеспечивающей подавление 80% активности ЦОГ-2) концентрации в плазме крови. В то же время одновременно измеренная концентрация нимесулида в синовиальной жидкости ингибирует активность ЦОГ-2 на >50% (по стандарту WHMA). Следовательно, у пациентов с ОА уменьшение выраженности синовиального воспаления, обусловленное местным действием препарата, также вносит вклад в реализацию его анальгетического эффекта.

Согласно представленным результатам, спустя 2 нед лечения как плазменная, так и синовиальная концентрация М1 по сравнению с аналогичными уровнями, измеренными после первого приема нимесулида, становятся значительно выше. Таким образом, у больных, получающих курсовую терапию, фармакологические эффекты нимесулида (во всяком случае суставные), возможно, опосредуются М1, повышение концентрации которого оказалось вполне отчетливым.

## Выводы

Результаты, полученные в настоящем исследовании, подтверждают данные других работ (K. Rainsford, 2005; M. Bianchi, M. Brogginini, 2003; M. Pulkkinen, 2001; M. Bianchi, M. Brogginini, 2002), в которых продемонстрированы эффективность и быстрое купирующее действие нимесулида при ОА и прочих состояниях, сопровождающихся болью воспалительного генеза. Помимо этого, в представленном исследовании раскрыты механизмы, ответственные за реализацию быстрого анальгетического эффекта нимесулида и, вероятно, модулирующие влияние медиаторов внутрисуставного воспаления.

Bianchi M., Ferrario P., Balzarini P., Brogginini M. Plasma and synovial fluid concentrations of nimesulide and its main metabolite after a single or repeated oral administration in patients with knee osteoarthritis. *Int Med Res.* 2006; 34 (4): 348-354.

Перевел с англ. Глеб Данин

## НОВОСТИ

### Ответ на АСК и влияющие на него факторы у пациентов пожилого возраста

Целью исследования, проведенного китайскими учеными, было изучить клинические и лабораторные факторы, ассоциированные с ответом на ацетилсалициловую кислоту (АСК), а также связь между гастроинтестинальными кровотечениями и ответом на АСК у пациентов пожилого возраста.

В исследовании приняли участие 136 пациентов в возрасте 60 лет и старше (средний возраст – 74,9±7,0 лет) с установленным диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС) или высоким риском ее развития. Агрегацию тромбоцитов, индуцированную арахидоновой кислотой (АТ-АК), определяли в начале и через 7 дней после приема АСК 100 мг/сут. Пациентов наблюдали 6 мес; на протяжении этого периода регистрировали все случаи гастроинтестинальных кровотечений.

После лечения АТ-АК значительно уменьшалась по сравнению с исходной, существенно варьируя у отдельных пациентов (от 0,42 до 30,50%) и проявляя положительную корреляцию с исходной АТ-АК. У пациентов в возрасте 80 лет и старше АТ-АК после лечения была значительно ниже по сравнению с таковой у больных в возрасте 60-69 лет и 70-79 лет. Многомерный статистический анализ показал, что независимыми предикторами АТ-АК после лечения были исходный уровень АТ-АК, возраст ≥80 лет, сахарный диабет и острый коронарный синдром.

На протяжении наблюдения зарегистрировано 4 (2,9%) случая легкого желудочно-кишечного кровотечения, при этом трое таких больных относились к нижнему квартилю по уровню АТ-АК после лечения.

На основании полученных результатов авторы пришли к заключению, что у пациентов пожилого возраста вероятность недостаточного ответа на АСК увеличивается при исходно повышенной реактивности тромбоцитов, а также при наличии в анамнезе сахарного диабета и острого коронарного синдрома. У больных в возрасте 80 лет и старше ответ на АСК, напротив, значительно более выражен.

Feng X.R. et al. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2011; 39 (10): 925-928

### АСК недостаточно широко используется для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин

В современных клинических руководствах, основанных на принципах доказательной медицины, четко обозначена целесообразность применения АСК для профилактики сердечно-сосудистых событий у женщин. Несмотря на это, АСК у данной категории пациентов используется недостаточно широко. Целью исследования, проведенного американскими учеными, было изучить динамику назначения АСК женщинам для первичной и вторичной профилактики ИБС и ассоциированных состояний за период 2004-2009 гг.

Авторы проанализировали анкеты, заполненные пациентами 127 клинических центров США. Содержащиеся в анкетах вопросы включали информацию о факторах риска ИБС, наличии сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, а также о принимаемых препаратах, в том числе АСК.

Как показали результаты, из 217 987 респонденток 29 701 женщине были предоставлены рекомендации по приему АСК согласно современным руководствам, при этом ежедневный прием препарата осуществляли только 41% женщин, соответствовавших критериям первичной профилактики, и лишь 48% пациенток, которым АСК была показана для вторичной профилактики. Факторами, которые способствовали назначению АСК, были отягощенный по ИБС семейный анамнез и гиперхолестеринемия.

За период 2004-2009 гг. существенных изменений в применении АСК для вторичной профилактики не произошло, однако значительно увеличилась частота назначения препарата для первичной профилактики.

Таким образом, результаты исследования подтвердили, что большинство женщин, которым в соответствии с международными и национальными руководствами показан прием АСК с целью первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, этот препарат не получают. Одним из подходов, призванных улучшить исходы ИБС у женщин, может быть разработка программ для клиницистов и пациенток по рациональному применению АСК.

Rivera C.M. et al. *Journal of Women's Health.* Опубликовано онлайн 3 февраля 2012 г.

Подготовил Алексей Терещенко