

А.Е. Каратеев, д.м.н., профессор, НИИ ревматологии РАМН, г. Москва

## Нимесулид: достоинства превышают недостатки

**Заболевания опорно-двигательной системы (ревматические заболевания – РЗ) – одна из главных проблем современной цивилизации. С ними связаны существенное сокращение продолжительности жизни, инвалидизация огромного числа людей и весьма существенные материальные затраты на лечение и реабилитацию, которые тяжким бременем ложатся на государство и общество. Поэтому повышение эффективности лечения РЗ является не только медицинской, но серьезной социальной задачей. Среди терапевтических подходов, используемых при ведении ревматических пациентов, важное место занимает эффективное обезболивание. Ведь методы патогенетической (базисной) терапии, активное применение которых является основой современной концепции лечения РЗ, не всегда позволяют достичь полного, быстрого, купирования симптомов болезни. Поэтому приходится прибегать к лекарствам, которые обладают симптоматическим действием, и прежде всего, анальгетикам.**

Не вызывает сомнений, что наиболее удачным средством для симптоматической терапии при РЗ следует считать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При этом основным достоинством, выделяющим НПВП среди других анальгетиков (таких как парацетамол и опиоиды), является сочетание обезболивающего и противовоспалительного эффектов.

Формирование хронической боли при РЗ – сложный процесс, который проходит под воздействием целого спектра взаимосвязанных патологических механизмов. На первом месте здесь, конечно, стоит системное или локальное воспаление синовиальной оболочки суставов и околосуставных структур, сопровождающееся гиперпродукцией интерлейкинов (ИЛ) 1,6, фактора некроза опухоли (ФНО) α; активной экспрессией фермента циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и быстрым увеличением локальной концентрации простагландинов (ПГ). Накапливающиеся в области тканевого воспаления лимфоцитотоксические клетки выделяют агрессивные ферменты (металлопротеиназы) и перекисные продукты, которые повреждают клетки синовию, хряща и субхондральной кости. Образующиеся при этом аллогены стимулируют периферические болевые рецепторы, а цитокины и ПГ резко повышают их чувствительность к болевому возбуждению, что на пике воспалительной активности, которая приходится на вторую половину ночи и ранние утренние часы, приводит к появлению типичной воспалительной боли.

Однако воспаление определяет появление боли не только при тех РЗ, которые относят к числу воспалительных (ревматоидный артрит (РА), серонегативные спондилоартриты, микрокристаллические артриты), но и при остеоартрозе (ОА), заболевания, которое традиционно считается дегенеративным. Так, работа британских ученых показала, что в синовиальной оболочке коленного сустава (исследованию подвергался материал, полученный при тотальном эндопротезировании) имеются не только признаки выраженного воспаления, но и неонатогенеза (прорастания в воспаленную ткань новообразованных кровеносных сосудов) – феномена, хорошо известного для РА.

Другой причиной хронизации боли при РЗ является формирование выраженных биомеханических расстройств, что приводит к нефизиологическому напряжению и травме участвующих в передаче мышечного усилия мягкотканых структур. Нарушение естественной динамики движения в пораженных отделах опорно-двигательной системы наблюдается, например, в поздней стадии РА, когда за счет разрушения субхондральной кости и связок возникают подвывихи и стойкие контрактуры; при анкилозе позвоночника у больных атеросклерозом; весьма характерны для ОА из-за выраженной дегенерации суставного хряща и развития остеофитов. Обычное движение при этом становится для поврежденного сустава избыточно нагруженным, физиологическое усилие сопровождается существенным повышением внутрисуставного давления, сопровождающимся нарушением трофики и компрессией субхондральной кости (вплоть до микропереломов костных трабекул). Попытка организма компенсировать недостаточность связочного аппарата приводит к стойкому защитному напряжению мышц, болезненный гипертонус которых становится дополнением в сумме общих страданий пациента.

Одной из важных причин появления боли механического характера является поражение околосуставных мягких тканей. В патологический процесс вовлекаются структуры, ответственные за передачу биомеханических усилий, возникающих при движении – связки (особенно страдают места их прикрепления к кости – энтезисы), околосуставные сумки, синовиальные влагалища. Конечно, выраженное воспаление околосуставных структур, которое наблюдается, например, в качестве специфического проявления серонегативных спондилоартритов, имеет собственную, четко выраженную клиническую картину (ахиллодинит, трохантерит и др.). Однако во многих случаях энтезопатия может протекать стерто, проявляясь болями, усиливающимися при напряжении соответствующих мышц и связок. Такая патология нередко сопровождается, в частности, гонартрозом, когда в патологический процесс вовлечены медиальная и латеральная коллатеральные связки, связка надколенника, крестообразные связки и т.д.

Помимо боли, связанной с непосредственным раздражением периферических болевых рецепторов, при РЗ может формироваться феномен центральной сенситизации, проявляющейся нейропатической болью. Причиной этого является длительности и стойкое болевое раздражение, которое испытывают афферентные нейроны на разных звеньях ноцицептивной системы. Такое сверхильное раздражение приводит к активации медленных кальциевых каналов нейронов (что, в свою очередь, связано с возбуждением глутаматчувствительных рецепторов) и резкому повышению чувствительности клеток. Это явление возникает вследствие процесса, весьма напоминающего воспаление (его называют «асептическим нейрональным воспалением»), сопровождающимся пролиферацией глиальных клеток и гиперпродукцией цитокинов и ПГ.

Как видно, все основные звенья патогенеза хронической боли связаны с процессом воспаления. Именно поэтому применение НПВП, основное фармакологическое действие которых связано с блокадой ЦОГ-2 и подавлением синтеза ПГ, представляется в этой ситуации наиболее уместным.

Как показывает практика, НПВП были и продолжают оставаться основным классом препаратов, используемых для облегчения страданий и улучшения качества жизни больных, страдающих РЗ как воспалительного характера, так и ОА.

В этом плане очень наглядными представляются данные американских ученых Y. Lee и соавт. Они оценили, как изменился характер фармакотерапии при РА за период с 2000 по 2010 год (исследуемую группу составили около 15 тыс. больных). Несомненно, что лечение стало более агрессивным: так, если в 2000 г. генно-инженерные биологические препараты получали 18,9% больных, то десятилетие спустя – 38,2%. Тем не менее уровень боли остался прежним: среднее значение ВАШ в 2000 г. составило 3,7 балла, а в 2010 г. – 3,9 балла. Такая же ситуация отмечалась в отношении нарушений функции: если в 2000 г. значение HAQ составило в среднем 0,98 баллов, то в 2010 г. – 1,02. Естественно, что подавляющее большинство больных получали активную обезболивающую терапию. Правда, НПВП стали использовать реже – их получали 67,3 и 41,4% соответственно, но при этом заметно чаще стали назначать слабые опиоиды – 22,0 и 25,0%, сильные опиоиды – 2,6 и 6%,

а также анальгетики центрального действия – 8,7 и 15,8%.

К сожалению, терапевтический потенциал столь ценного для современной медицины класса обезболивающих средств, которым являются НПВП, ограничивается опасностью развития лекарственных осложнений.

В широком спектре ятрогенных проблем, связываемых с НПВП, центральное место принадлежит, несомненно, НПВП-гастропатии. Это специфическая патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которая проявляется эрозиями слизистой оболочки, язвами и гастроинтестинальными катастрофами – кровотечениями и перфорацией. Развитие НПВП-гастропатии связано со способностью НПВП подавлять (помимо индуцируемого фермента ЦОГ-2) активность структурного фермента ЦОГ-1, отвечающего, в частности, за выработку цитопротекторных ПГ в слизистой ЖКТ. Тем самым происходит существенное снижение защитного потенциала слизистой и становится возможным развитие ее повреждения под воздействием кислоты и пепсина, содержащихся в желудочном секрете.

Однако НПВП-гастропатия далеко не единственное осложнение, которое может возникнуть при использовании этих лекарств. В последние годы пристальное внимание медицинской общественности приковано к иной проблеме, связанной с этими лекарствами, – риску развития угрожающих жизни осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), таких как инфаркт миокарда, внезапная коронарная смерть и ишемический инсульт. Опасность сердечно-сосудистых катастроф существенно увеличивается у пациентов, в течение длительного времени регулярно принимающих высокие дозы НПВП, ее частота составляет 0,5-1 эпизода на 100 пациентов в год. Причиной повышения сердечно-сосудистого риска считается влияние НПВП на баланс синтеза тромбосана А2 (ЦОГ-1-зависимый процесс) и простаглицлина (ЦОГ-2-зависимый процесс) – субстанций, обладающих про- и антитромботическим действием.

Раннее развитие этой патологии в большей степени относилось к селективным ЦОГ-2-ингибиторам (с-НПВП). Однако сейчас уже не вызывает сомнений, что и применение многих неселективных НПВП (н-НПВП) (таких как индометацин и диклофенак) также способно повышать риск развития сердечно-сосудистых катастроф.

Помимо протромботического влияния, НПВП могут дестабилизировать артериальную гипертензию (АГ), и это также важный момент в развитии осложнений со стороны ССС. Данная проблема в большей степени связана с блокадой ЦОГ-2 (а не ЦОГ-1, как думали раньше), которая образуется клетками почек в условиях повышенного артериального давления; при этом ПГ, синтезируемые благодаря активности ЦОГ-2, играют роль важного фактора контроля АГ.

Необходимо отметить, что подавляющее большинство серьезных осложнений как со стороны ЖКТ, так и ССС возникают у больных, имеющих так называемые факторы риска. Важнейшими факторами риска НПВП-гастропатии является наличие язвенного анамнеза, пожилой возраст (старше 65 лет), а также совместный прием НПВП и низких доз аспирина. К сердечно-сосудистым факторам риска относят, прежде всего, установленный диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) и АГ. У тех пациентов,

которые уже перенесли инфаркт миокарда или ишемический инсульт, опасность повторных сердечно-сосудистых катастроф особенно высока.

Серьезная проблема заключается в том, что факторы риска очень часто присутствуют у пожилых больных, представляющих наибольшую часть людей, которые нуждаются в регулярном приеме обезболивающих средств.

Отличной иллюстрацией этого положения является работа испанских ученых А. Lanas и соавт. Они определили наличие основных факторов риска у больных ОА, нуждавшихся в регулярном приеме НПВП. Материал для анализа был набран при обследовании всех больных ОА, которые обращались в Испанию за амбулаторной помощью за один день (25 марта 2009 г.). Всего было обследовано 17 105 пациентов. Оказалось, что подавляющее большинство из них имеет риск сердечно-сосудистых осложнений, а 60,3% – осложнений со стороны ЖКТ, при этом четверть больных имела сочетание факторов риска как со стороны пищеварительного тракта, так и ССС.

Широкий спектр НПВП, присутствующий на российском фармакологическом рынке, делает возможным подбор конкретного препарата для любой клинической ситуации и для каждого конкретного врача. В аптеках России представлены следующие представители этой лекарственной группы: аспирин, ацеклофенак, декскетопрофен, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, мелоксикам, метамизол, напроксен, нимесулид, пироксикам, теносикам, фенилбутазон, флбупрофен, целекоксиб и эторикоксиб – всего 18 разных наименований.

Основным критерием выбора препарата является максимальное сочетание полезных качеств – быстрого и сильного анальгетического действия, противовоспалительного эффекта и хорошей переносимости. В отношении безопасности очень важно, чтобы она касалась как осложнений со стороны ЖКТ, так и ССС. Как отметил в одной из своих работ академик Е.Л. Насонов, «выбор анальгетика при РЗ можно сравнить с путешествием между Сциллой и Харибдой гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых рисков».

При этом желательно, чтобы лекарство по своей цене было доступно широкому кругу потребителей. Ведь не вызывает сомнений тот факт, что большинство лиц, страдающих заболеваниями опорно-двигательного аппарата, относятся к числу людей с низким доходом.

Такое сочетание благоприятных свойств имеет нимесулид, один из самых популярных НПВП в нашей стране. Масштаб его применения в России можно оценить по объему продаж: с 2006 по 2010 год реализация нимесулида выросла с 7 до 18 млн упаковок в год. На сегодняшний день, этот препарат по уровню использования обгоняют лишь диклофенак, который представлен в нашей стране почти сотней генериков, и безрецептурный анальгетик ибупрофен.

Достоинства нимесулида отмечают многие эксперты. Например, итальянские ученые С. Mattia и соавт., которые представили свое мнение в большой обзорной статье, посвященной 25-летию начала использования нимесулида в Италии (опубликовано в августе 2010 г.). Авторы подчеркивают явное преимущество положительных качеств этого лекарства – эффективность, быстродействие, преимущественная ЦОГ-2 селективность, в сравнении с его недостатками.

Это превосходный ургентный анальгетик. Высокая биодоступность нимесулида позволяет быстро добиться клинического эффекта. Уже через 30 мин после перорального приема достигается значимая концентрация препарата в крови, составляющая не менее

Продолжение на стр. 34.

А.Е. Каратеев, д.м.м. профессор, НИИ ревматологии РАМН, г. Москва

**Нимесулид: достоинства превышают недостатки**

Продолжение. Начало на стр. 33.

25% от максимальной. Полный обезболивающий и противовоспалительный эффект нимесулида отмечается через 1-3 ч после приема.

Фармакологическое действие всех НПВП, как уже было отмечено, связано с блокадой ЦОГ-2, а ассоциированные с их приемом осложнения со стороны ЖКТ в основном определяются подавлением активности ЦОГ-1 в слизистой ЖКТ. Но ЦОГ-1 также принимает участие в развитии воспаления, и поэтому локальное снижение ее активности в области повреждения следует рассматривать как положительный фактор. Таким действием обладает нимесулид — он лишь в небольшой степени влияет на структурную ЦОГ-1 слизистой желудка, но существенно снижает эффекты этого фермента в области воспаления.

Есть серьезные основания предполагать, что нимесулид обладает рядом фармакологических эффектов, не зависящих от классического воздействия на ЦОГ-2. В частности, он подавляет гиперпродукцию главных провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, ФНО α), снижает активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при ОА), показывает антигистаминный эффект. Среди не-ЦОГ-2-ассоциированных эффектов нимесулида следует особо отметить способность подавлять фермент фосфолипазу IV и тем самым снижать активность макрофагов и нейтрофилов, играющих в патогенезе острой воспалительной реакции столь важную роль.

Эффективность нимесулида для купирования острой и хронической боли при РЗ подтверждается серией клинических испытаний. Так, при остром ревматическом воспалении околоуставных мягких тканей — энтезитах, бурситах и тендинитах, — он демонстрирует хороший терапевтический потенциал, сопоставимый или более выраженный, чем действие высоких доз традиционных НПВП — диклофенака и напроксена. В частности, W. Wober и соавт. провели исследование, в ходе которого 122 пациента с субакромиальным бурситом и тендинитом в течение 14 дней принимали нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. При этом «отличный» или «отличный» ответ на лечение несколько чаще отмечался у лиц, принимавших нимесулид — 82,3%, в сравнении с 78,0% в группе диклофенака. Субъективная оценка переносимости использованных лекарств демонстрировала еще более значимое преимущество нимесулида: 96,8% больных оценили его переносимость как «хорошую» или «отличную», в то время как аналогичную оценку диклофенаку дали лишь 72,9% ( $p < 0,05$ ).

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

Одним из последних клинических испытаний, в котором применялся нимесулид, стала работа L. Konstantinovic и соавт. В ней изучалась эффективность низкоэнергетической лазерной терапии при острой БНЧС, сопровождающейся сдавлением седалищного нерва — лумбоишалгией. Авторы оценивали действие лазеротерапии у

больных, которые одновременно использовали нимесулид в дозе 200 мг/сут. Всего в исследование были включены 546 больных, составивших три группы. В первой пациенты получали нимесулид и настоящую лазеротерапию, во второй — только нимесулид, а в третьей — сочетание этого препарата и ложной лазеротерапии (плацебо). Согласно полученным данным, в первой группе эффект был максимальным — здесь уровень обезболивания достоверно превосходил результаты, полученные в двух контрольных группах. Тем не менее, весьма интересно отметить тот факт, что нимесулид сам по себе (вторая группа) и в комбинации с плацебо лазера давал весьма существенное облегчение не только механической боли в спине, но и радикулярной (нейропатической) боли. В среднем болевые ощущения уменьшились в каждой из групп на 44, 18 и 22 мм, а в ноге — на 33, 17 и 20 мм (ВАШ). Переносимость лечения была очень хорошей: ни лазеротерапия, ни прием нимесулида не привели к развитию каких-либо серьезных осложнений.

Нимесулид показал свою эффективность не только при острой боли, но и как удачное средство для купирования основных симптомов при хронических РЗ, таких как ОА. Так, P. Locker и соавт. провели сравнение нимесулида 200 мг или этодолака 600 мг у 199 больных ОА в ходе 3-месячного исследования. Лечебное действие нимесулида оказалось более высоким — его оценили как «хорошее» или «превосходное» 80% больных и лишь 68% дали аналогичную оценку этодолаку.

В 6-месячном исследовании E. Huskisson и соавт. нимесулид в дозе 200 мг/сут сравнивался с диклофенаком 150 мг/сут у 279 больных ОА. Эффективность изучаемых препаратов, которая оценивалась по динамике самочувствия пациентов и функциональному индексу Лекена, была практически одинаковой. Но переносимость нимесулида была значительно лучше: так, ЖКТ-осложнения были отмечены у 36% больных, получавших этот препарат, и у 47% — принимавших диклофенак ( $p < 0,05$ ).

Одно из наиболее длительных (12 мес) и масштабных исследований нимесулида при ОА было проведено W. Kriegel и соавт. Здесь препаратом сравнения был напроксен в дозе 750 мг, а число участников составило 370. Результаты этой работы оказались близкими с данными, которые получили E. Huskisson и соавт. Эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, хотя нимесулид показал некоторое преимущество — так, динамика суммарного индекса WOMAC к моменту окончания исследования была 22,5 и 19,9% соответственно. В сравнении с напроксеном, частота осложнений на фоне приема нимесулида была ниже — 54,5 и 47,5% соответственно. Следует особенно отметить, что в данных работах при использовании нимесулида не было отмечено серьезных кардиоваскулярных осложнений.

Одним из наиболее ценных для реальной клинической практики достоинств нимесулида является хорошая переносимость со стороны ЖКТ. Ведь именно развитие патологии пищеварительной системы, которая относится к числу класс-специфических осложнений НПВП, является одним из главных параметров, определяющих соотношение риска и пользы для этого класса обезболивающих средств.

Среди работ, подтверждающих хорошую переносимость нимесулида, следует выделить исследование F. Bradbury. Он оценил частоту ЖКТ-осложнений при использовании диклофенака ( $n=3553$ ), нимесулида ( $n=3807$ ) и ибупрофена ( $n=1470$ ), в реальной клинической практике. Общая частота этой патологии на фоне приема нимесулида была значительно ниже по сравнению с диклофенаком — 12,1%, но не отличалась от ибупрофена — 8,1 и 8,6%.

Достаточно низкий риск осложнений со стороны ЖКТ при использовании нимесулида был также показан в работе итальянских

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

В масштабном эпидемиологическом исследовании J. Laporte и соавт. оценивалась опасность развития ЖКТ-кровотечения на фоне приема различных НПВП. Материал для исследования был получен при анализе причин 2813 эпизодов этого осложнения и 7193 пациентов в качестве контроля. Нимесулид оказался более безопасен, чем многие другие популярные в Европе НПВП: так, относительный риск кровотечения для нимесулида составил 3,2, для диклофенака — 3,7, мелоксикама — 5,7, а рофекоксиба — 7,2.

Вопрос сравнительного риска развития инфаркта миокарда при использовании нимесулида, по всей видимости, был освещен лишь в одной крупной работе, проведенной финскими учеными. В ходе этого масштабного исследования были проанализированы 33 309 эпизодов инфаркта миокарда, при этом контроль, соответствующий по полу и возрасту, составили 138 949 лиц. Согласно полученным результатам, относительный риск инфаркта для нимесулида составил 1,69. Это значение было близким соответствующему показателю, определенному для мелоксикама, набуметона, этодолака и н-НПВП.

В нашей стране оценка эффективности и безопасности нимесулида проводится на протяжении последних 15 лет. Недавно нами был опубликован обзор российских клинических исследований, в которых определялась сравнительная эффективность и безопасность этого препарата. За период с 1995 по 2009 год в нашей стране было проведено 21 испытание, в которых нимесулид назначался в дозе от 200 до 400 мг/сут на срок от 7 дней до 12 мес (всего 1590 больных). Причем, помимо пациентов с РЗ, здесь были и больные с острыми травмами, пациенты после стоматологических операций и страдающие урологической патологией. Активным контролем являлись лица, которые получали иные НПВП (в основном диклофенак), парацетамол, трамадол и гомеопатический препарат ( $n=526$ ).

Согласно полученным данным, нимесулид превосходил или, по крайней мере, не уступал препаратам сравнения: число больных, у которых отмечалось значимое улучшение, составляло от 40 до 90%. В плане безопасности, он также показал себя с самой лучшей стороны. Так, число больных с диспепсией при использовании нимесулида составило 9,1%, препаратов сравнения — 10,8%, язвы ЖКТ развились у 1,6 и 10,6% ( $p < 0,001$ ), повышение АД у 1,6 и 5,5% ( $p < 0,001$ ), повышение АЛТ у 0,9 и 2,5% ( $p < 0,05$ ), потребовались отмены у 1,4 и 2,5% ( $p < 0,05$ ). У единичных больных отмечались отеки и кожные аллергические реакции.

Конечно, переносимость нимесулида не была идеальной. Однако его переносимость была значительно лучше, чем у диклофенака, который наиболее часто использовался в качестве активного контроля.

Два года назад мы представили работу, посвященную изучению развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида. Был проведен ретроспективный анализ частоты осложнений со стороны ЖКТ, ССС и печени у 322 больных РЗ, находившихся на стационарном лечении в клинике НИИР РАМН в 2007-2008 гг. и не менее 12 мес до поступления принимавших нимесулид в дозе 200 мг/сут. Всем больным была проведена гастроскопия, определялась динамика артериального давления и биохимических показателей крови.

Ни у кого из пациентов применение нимесулида не осложнилось развитием серьезной патологии — ЖКТ-кровотечением или перфорацией язвы. Язвы желудка и ДПК были обнаружены у 13,3% обследованных пациентов. Это было примерно на 1/3 мень-

ше, чем число язв, возникающих на фоне приема н-НПВП. В частности, ранее нами было показано, что в группе из 4931 больного, получавшего н-НПВП (преимущественно диклофенак), язвы верхних отделов ЖКТ были выявлены у 18,1%.

Несмотря на наличие серьезного коморбидного фона по заболеваниям ССС, за 12-месячный период приема нимесулида инфаркт миокарда был зафиксирован лишь у одного пациента. Это мужчина с РА, в возрасте 68 лет, который в течение многих лет страдал ИБС и высокой артериальной гипертензией. Еще у двух пациенток на фоне приема нимесулида была отмечена отрицательная динамика ЭКГ, описанная кардиологом как постинфарктный кардиосклероз.

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

Клинически выраженная патология печени — желтуха, гепатомегалия, симптомы печеночной недостаточности, не была выявлена ни у кого из наших пациентов. Существенное повышение печеночных ферментов (более чем в 2 раза выше по сравнению с нормой) возникло лишь у 7 больных (2,2%). Эти пациенты страдали РА и, помимо нимесулида, получали цитотоксические препараты (метотрексат и лефлуномид), которые являются потенциально гепатотоксическими.

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

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

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

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

Очень важно, что в этом документе, по мнению авторов упомянутого выше обзора по нимесулиду 2010 г. — S. Cattia и соавт., содержится признание того факта, что гепатотоксичность нимесулида не превышает гепатотоксичность многих других НПВП, которые активно применяются в современной медицине.

Новое обсуждение проблемы гепатотоксичности нимесулида было проведено медицинским руководством Евросоюза 23 июня 2011 г. Последнее решение ЕМА подтвердило основные положения, обозначенные в пресс-релизе от 21.09.07: достоинства нимесулида при кратковременном купировании острой боли явно превышают его недостатки, что делает оправданным его дальнейшее использование.

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

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

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

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

Ситуация видится совсем иной, если оценить не относительные, а абсолютные данные. Так, общее число сообщений о гепатотоксических реакциях при использовании диклофенака составило 990, ибупрофена – 590, а нимесулида – лишь 152. Самое главное, что угрожающая жизни патология – печеночная недостаточность была зафиксирована ВОЗ у 21 больного, получавшего диклофенак, у 32 больных, получавшего ибупрофен. На фоне приема нимесулида это осложнение было отмечено лишь в 4 случаях.

Становится понятным, что осложнения со стороны печени при использовании нимесулида возникают крайне редко, а их абсолютное число по сравнению с другими популярными НПВП очень невелико.

Есть только одна масштабная эпидемиологическая работа, в которой изучалась сравнительная гепатотоксичность нимесулида. Это исследование итальянских ученых G. Traversa и соавт., которые провели анализ частоты гепатотоксических реакций у 397 537 больных, получавших НПВП, за период с 1997 по 2001 год. Суммарная частота осложнений со стороны печени на фоне приема этих препаратов составила 29,8 на 100 тыс. пациенто-лет. Показатель относительного риска гепатотоксических реакций для всех НПВП оказался равным 1,4. Это означает, что на фоне приема НПВП риск развития гепатотоксических реакций на 40% выше по сравнению с лицами, не получавшими эти препараты. Частота серьезных осложнений со стороны печени при использовании нимесулида составила 35,3 случая на 100 тыс. человек в год. Она была

меньше в сравнении с диклофенаком (39,2), кеторолаком (66,8) и ибупрофеном (44,6), хотя и выше, чем в целом по группе.

Данные, полученные зарубежными учеными, несомненно, интересны и важны. Но для российских врачей не меньшее значение имеет собственный, отечественный опыт использования нимесулида. Ведь по самым приблизительным подсчетам за минувшие 15 лет нимесулид был назначен миллионам жителей России. При этом до настоящего времени в российской медицинской литературе не появилось ни одного описания тяжелых гепатотоксических реакций, возникших на фоне приема нимесулида и приведших к развитию печеночной недостаточности.

Таким образом, удачное сочетание эффективности, хорошей переносимости и низкой стоимости, делает нимесулид одним из наиболее привлекательных представителей группы НПВП. В нашей стране имеется большой и, в целом, позитивный опыт длительного

использования этого лекарства в различных отраслях медицины. Результаты серии клинических исследований подтверждают, что риск осложнений со стороны ЖКТ (эндоскопические язвы) и ССС (дестабилизация артериальной гипертензии) на фоне приема нимесулида значительно ниже по сравнению с диклофенаком.

Ситуация в отношении гепатотоксических осложнений, связанных с нимесулидом, представляется не критической и, по крайней мере, не требует каких-либо ограничительных мер. В нашей стране не описаны случаи осложнений со стороны печени у лиц, получавших этот препарат. Очевидно, что и сегодня нимесулид имеет все шансы для сохранения позиции одного из наиболее популярных анальгетиков в России.

Таким образом, в России нимесулид был и остается одним из наиболее широко используемых НПВП. Основным преимуществом

нимесулида является наличие быстрого анальгетического эффекта, хорошего противовоспалительного действия, относительной безопасности (по сравнению с традиционными НПВП) и невысокой стоимости. Опасность развития осложнений со стороны печени при назначении нимесулида не выше, чем при использовании других НПВП, широко применяемых в клинической практике (прежде всего, диклофенака). В нашей стране был проведен ряд клинических исследований, в которых была показана эффективность и относительная безопасность нимесулида. В России за 15-летний период использования нимесулида (который получили миллионы пациентов), не было описано ни одного случая опасных осложнений со стороны печени.

Список литературы находится в редакции. Статья напечатана в сокращении. Журнал «Трудный пациент», № 4, 2012 г.

3



**Німесил**<sup>®</sup>

**влучно досягнута ціль ЦОГ-2**

**висока гастроінтестинальна безпека<sup>1</sup>**

**висока антиколагеназна активність, зменшення деструкції хрящової тканини<sup>2</sup>**

**додаткове інгібування IL-1, IL-6, та ФНП-α<sup>3</sup>**

**30 пакетиків із гранулятом для приготування суспензії**

**100 мг у кожному пакетикі по 100 мг два рази на добу**

**курс лікування до 15 днів**

Інформація про лікарське средство

**Німесил<sup>®</sup>.** Регістраційне свідоцтво МЗ України № UA/9855/01/01 от 10.07.2009. **Діююче речовина.** Нимесулід. **Лікарська форма.** Гранули для приготування суспензії для перорального застосування. В 1 пакеті міститься 100 мг нимесуліду. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні препарати. Код АТС: M01AK17. **Показання.** Острый болевой синдром. Симптоматическое лечение остеоартрита с болевым синдромом. Первичная дисменорея. Нимесулід слід застосовувати тільки в якості препарату вторшої лінії. Рішення про призначення нимесуліду необхідно приймати на основі оцінки всіх ризиків для конкретного пацієнта. **Противопоказання.** Покращена чутливість до нимесуліду або будь-якому компоненту препарату. Гіперергічні реакції в анамнезі (бронхіт, риніт, крапивниця) в зв'язі з прийомом ацилсульцилалової кислоти або інших НПВП. Гепатотоксична реакція на нимесулід в анамнезі. Печінкова жовтка або дванадцятипалої кишки в фазі обострення, рецидивуючі печінкові язви або жодяно-кишкові кровотечення, цереброваскулярні кровотечення або інші стани, супроводжувані кровотеченнями. Значительне порушення свертливості крові. Серйозна недостаточність тяжкої ступеня. Тяжка печінкова недостаточність. Печінкова недостаточність. Діти в віці до 12 років. III триместр вагітності і період лактації грудью. Покращена температура тіла і гриппоподібні симптоми, підозрі на острую вірусну патологію. Не приймати одночасно з іншими препаратами, які можуть бути причиною гепатотоксичних реакцій. **Алергізм і наркотична залежність.** **Фармакологічні властивості.** Нимесил – НПВП групи метансульфонанілідів, окладає протизапальний, обезболиваючий і жаропонижувальний ефекти. Терапевтичний ефект Нимесуліду обумовлений тим, що він впливає на метаболізм арахідонової кислоти і сприяє блокуванню простагландинів шляхом інгібування ЦОГ-2. За рахунок селективного дії на ЦОГ-2 не порушується синтез простагландинів з цитопроTECTОРНИМ ефектом в системі обочонок шлунка, зменшується ризик побічних ефектів. Крім того, нимесулід зменшує обсяг крові нейтрофілів і унеможливує утворення вільних радикалів, утворюваних при запаленні. **Побічні ефекти.** Частота побічних ефектів класифікують таким чином: часто (<1/10); часто (>1/100 і <1/10); інколи (>1/1000 і <1/100); рідко (>1/10 000 і <1/1000); дуже рідко (<1/10 000); невідомо (неможливо оцінити на основі доступних даних). **Нарушення со стороны системы крови.** Рідко: анемія, лейкоцитоз. **Нарушення обміну речовини і метаболізму.** Рідко: гіперкаліємія. **Психічні порушення.** Рідко: почуття страху, нервозність, кошмарні сновидіння. **Со стороны нервной системы.** Інколи: головні болі, сонливість, запалювання (синдром Рейе). **Со стороны органа зрения.** Рідко: нечіткість зору. **Очень редко:** порушення зору. **Со стороны органа слуха и равновесия.** Рідко: вертиго (головокруження). **Со стороны сердечно-сосудистой системы.** Інколи: гіпертензія. Рідко: тахікардія, геморагія, лабільність АД, приливи. **Со стороны дыхательной системы.** Інколи: одышка. **Очень редко:** БА, бронхіт. **Со стороны ЖКТ.** Часто: діарея, тошнота, рідко: запор, метеоризм, гастрит. **Очень редко:** біль в животі, диспепсія, стоматит, окиснення калу в чорний колір (мелена), жодяно-кишкове кровотечення, язва, перфоруюча язва шлунка і дванадцятипалої кишки. **Со стороны печени и желчевыводящей системы.** Рідко: гепатит, фульмінантний гепатит (в тому числі випадки з летальним ісходом), жовтуха, жодяка. **Со стороны кожи и придатков.** Інколи: зуд, кожна свербіж, покращена потливість. Рідко: алергія, дерматит. **Очень редко:** крапивниця, ангіоневротичний набілок, стік льоду, поліморфна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. **Со стороны почек и мочевыводящих путей.** Рідко: дисурія, гематурія, задержка мочепускання. **Очень редко:** печінкова недостаточність, олигурія, інтерстиціальний нефрит. **Общие нарушения.** Інколи: отечі. Рідко: слабкість, астенія. **Очень редко:** гіпотермія. **Данные лабораторных исследований.** Часто: покращення рівня печінкових трансаміназ. **Категорія отпуску.** По рецепту. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.** **Інформація для професійної діяльності спеціалістів здравоохорони.** Представителство Berlin-Chemie/Menarini в Україні: 02098, Київ, ул. Березняківська, 29. Тел: (044) 494-33-88; факс: (044) 494-33-89

Представителство в Україні:  
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29  
тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Виробник: Лабораторіє Менаріні С.А., Іспанія  
РІП/УА/9855/01/01  
Немає МЗ/9855/01/01/01  
Немає МЗ/9855/01/01/01



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

Інформація для фахівця