Антикризисный анальгетик

А.Е.Каратеев
ГУ институт ревматологии РАМН, Москва

Сложная экономическая ситуация, связанная с глобальным экономическим кризисом, пока, к счастью, в меньшей степени коснулась российского общественного здравоохранения. Тем не менее рациональное использование средств, которые тратятся на лечение, представляется актуальной задачей. Именно сегодня, более чем когда-либо, практикующие врачи заинтересованы иметь в своем терапевтическом арсенале действенные, надежные, но при этом недорогие лекарственные средства.

Российский фармакологический рынок весьма насыщен. Практически каждая лекарственная группа включает несколько близких по свойствам препаратов, реальные различия между которыми относительно невелики и часто понятны лишь узким специалистам. Огромное количество оригинальных лекарственных препаратов дополняется на порядок большим числом генериков. Практикующему врачу непросто сделать выбор среди этого многообразия, учитывая агрессивную рекламу, а также обилие разнородной и порой необъективной информации, предоставляемой фармакологическими фирмами и сотрудничающими с ними экспертами.

Важнейшее оружие, которое может помочь в данной ситуации, – использование единых и ясных критериев оценки эффективности и безопасности препарата, основанных на проведении контролируемых исследований и длительной оценки опыта использования конкретного лекарственного средства в реальной клинической практике.

С этой позиции мы предлагаем рассмотреть ситуацию с обезболивающими препаратами, которые применяются в российской терапевтической практике. Интерес к анальгетикам не случаен, ведь эти лекарственные средства наиболее широко используются в клинической практике и повседневной жизни. Причина их популярности очевидна – купирование боли, являющейся наиболее тягостным проявлением болезни, относится к числу первоочередных задач для врача любой терапевтической специальности.

Наилучшей моделью, которая может быть использована для изучения клинических достоинств лекарственных препаратов, обладающих обезболивающим действием, могут считаться заболевания суставов и позвоночника. Такая патология, как остеоартроз и дорсопатии, является наиболее частой (после заболеваний сердечно-сосудистой системы) причиной обращения за медицинской помощью и главным основанием для длительного использования анальгетиков. С другой стороны, больные, страдающие хроническими ревматическими заболеваниями, – в своем большинстве лица пожилого возраста, имеющие множественную коморбидную патологию, а значит, и факторы риска лекарственных осложнений, которые могут возникать на фоне приема обезболивающих средств. Поэтому при ревматических заболеваниях столь отчетливы основные проблемы, связанные с использованием анальгетиков [1–4].

Среди препаратов, используемых в российской ревматологической практике, прямым анальгетическим действием обладают парацетамол, мягкие опиоидные препараты (практически единственным их представителем в России является трамадол), а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Парацетамол обладает умеренным обезболивающим действием и хорошей переносимостью (если используется в терапевтических дозах). Он рекомендован ассоциациями ревматологов Европы (EULAR) и США (ACR) как препарат «первой линии» для купирования боли при остеоартрозе (ОА), и рекомендации эти поддерживает Ассоциация ревматологов России [2].

Однако низкий риск развития побочных эффектов является, пожалуй, основным достоинством парацетамола, потому что по своему обезболивающему потенциалу он явно проигрывает НПВП. Это наглядно демонстрируют несколько длительных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) – PACES-a, PACES-b, VACT, IPSO, в которых парацетамол в дозе 3–4 г/сут сравнивался с разными НПВП (использовалась среднетерапевтические дозы последних) у пациентов с ОА. Во всех этих работах лечебное действие парацетамола, оцениваемое как по стандартным индексам выраженности боли, – визуальная аналоговая шкала (ВАШ), WOMAC, так и по уровню удовлетворенности пациентов лечением, оказалось на 30–40% меньше, чем соответствующий эффект НПВП [5–7].

Аналогичные данные демонстрирует российское исследование ДИНАМО, в ходе которого 40 больных с ОА в течение 12 мес получали нимесулид 200–100 мг/сут или парацетамол до 3 г/сут. Согласно полученным результатам, по динамике общего индекса WOMAC нимесулид оказался достоверно эффективнее. Причем этот эффект отчетливо нарастал по времени и был максимальным через 6–9 мес приема препарата; парацетамол же обеспечил меньший и стабильный (но не нарастающий по времени) уровень обезболивания.

Лечебный потенциал парацетамола при боли в нижней части спины (БНЧС) относительно невелик. Вопрос применения этого анальгетика при БНЧС был освящен в метаанализе R.Davies и соавт. (2008 г.). В своей работе авторы изучили данные 7 РКИ, обнаруженных в доступных медицинских источниках: работы эти были относительно небольшие и невысокого качества (всего 676 больных), в них эффективность парацетамола при БНЧС сравнивалась с отсутствием лечения или действием плацебо. Любопытно, что согласно суммарной оценке парацетамол при этом страдании не оказывал значимого эффекта в отношении уменьшения выраженности боли и улучшения функции позвоночника [8].

Гораздо больший интерес в качестве анальгетиков вызывают опиоидные препараты. Целесообразность их применения при выраженной боли любого генеза не вызывает сомнений, несмотря на очевидные ограничения и сложности, возникающие при назначении опиоидов в реальной практике. Едва ли какие-либо ненаркотические анальгетики могут быть сопоставимы по своему обезболивающему потенциалу с «жесткими» опиоидами. В настоящее время накоплен серьезный международный опыт применения этих препаратов (в частности, трансдермальной формы фентанила) при хронической неонкологической боли, в том числе в ревматологической практике [9–11]. Но в силу общеизвестных причин эти препараты фактически недоступны российским терапевтам. Поэтому всерьез обсуждать перспективы их использования в нашей стране в ближайшее время не приходится.

В реальной практике нам доступны лишь так называемые «мягкие» опиоидные анальгетики, такие как трамадол и кодеин, который в низких дозах входит в состав некоторых комплексных обезболивающих средств. Однако имеют ли подобные препараты в отношении эффективности какие-либо преимущества перед НПВП, –

вопрос спорный. Самый очевидный недостаток мягких опиоидов связан с тем, что они воздействуют лишь на процесс проведения и восприятия боли, но не на причину ее появления. Ведь любая ноцицептивная боль возникает в ответ на тканевое повреждение – процесс, сопровождающийся воспалительной реакцией.

В этом принципиальное отличие действия опиоидов от НПВП. Последние влияют на ключевое звено патогенеза острой и хронической боли, подавляя активность циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) и снижая синтез простагландинов (прежде всего, E_2), являющихся важнейшими медиаторами боли и воспаления. Противовоспалительное действие НПВП является важным достоинством этого класса анальгетиков, определяя терапевтический успех при их использовании: особенно в тех ситуациях, когда появление боли тесно связано с процессами воспаления (как при ревматических заболеваниях) или сопряжено с острым повреждением ткани, сопровождающимся массивным выбросом противовоспалительных субстанций.

Именно поэтому использование НПВП для обезболивания при острых травмах и хирургических операциях более предпочтительно, чем мягких опиоидов. Удачной иллюстрацией этого положения может считаться масштабное исследование D.Chang и соавт. (2001 г.), в котором сравнивался обезболивающий эффект НПВП (рофекоксиб 50 мг) и комбинации кодеина 60 мг и парацетамола 600 мг у 393 больных, перенесших экстракцию 2 или более зубов. Контроль составляли больные, получавшие плацебо. Через 6 ч наблюдения полное купирование боли после приема НПВП зафиксировано в 2 раза чаще, чем после приема кодеина и парацетамола (на фоне приема плацебо – ни у кого); более высокой оказалась и суммарная удовлетворенность пациентов уровнем обезболивания [12].

Близкие результаты получены J.Gimbel и соавт. в ходе анализа данных двух сходных по дизайну РКИ, в которых сравнивалось обезболивающее действие селективного ЦОГ-2 ингибитора целекоксиба и мягкого опиоидного анальгетика оксикодона у пациентов, перенесших ортопедическое вмешательство. Суммарно в исследования были включены 418 больных, которым назначали целекоксиб 200 мг или оксикодон 10 мг + парацетамол 1 г однократно, а затем в течение 5 дней в режиме по требованию 2–3 раза в день. Целекоксиб, согласно полученным данным, продемонстрировал достоверно больший анальгетический потенциал. В частности, дополнительные анальгетики потребовались 12 и 20% больных соответственно (p<0,005). Важно, что опиоидный препарат достоверно чаще вызывал побочные эффекты, которые были зафиксированы суммарно у 43 и 89% соответственно (p=0,001) [13].

При лечении хронической боли ревматического происхождения оценка эффективности мягких опиоидов также имеет неоднозначный характер. Так, в методическом обзоре B.Martell и соавт. (2007 г.) обобщены данные 9 РКИ, в которых проводилось сравнение опиоидов с плацебо и другими анальгетиками, в том числе НПВП у пациентов с БНЧС. Проведенный анализ показал, что мягкие опиоиды оказывают при этом страдании умеренный обезболивающий эффект, ненамного превосходящий действие плацебо, и не имеют явных преимуществ перед другими анальгетиками [14]. При этом, по данным ряда работ, трамадол у больных с хронической БНЧС отчетливо уступает НПВП по своему анальгетическому действию и влиянию на функцию позвоночника [15, 16].

Большой интерес представляет сопоставление лечебного действия опиоидов и НПВП у пациентов, страдающих ОА и испытывающих выраженные суставные боли. Так, D.Parr и соавт. в ходе 8-недельного РКИ изучали сравнительную эффективность диклофенака 100 мг/сут и комбинации опиоидного препарата декстропоксифена в дозе 180 мг с парацетамолом 2 г/сут у 846 больных с ОА. Согласно полученным данным, диклофенак оказался достоверно эффективнее: снижение выраженности боли в среднем было больше на 8% (p=0,05), а улучшение физической активности – на 13% (p=0,01). При этом на фоне применения опиоидного препарата достоверно чаще возникали побочные эффекты, связанные с влиянием на центральную нервную систему (ЦНС): так, нарушение сна отмечено у 21 и 50 пациентов соответственно (p=0,01), с другой стороны, диклофенак значительно чаще вызывал побочные эффекты, связанные с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ). В частности, диспепсия возникла у 40 и 18 больных в каждой из исследуемых групп (p=0,01) [17].

В аналогичном по длительности РКИ A.Beaulieu и соавт. оценивали влияние диклофенака (75–100 мг) и трамадола (200–400 мг) на основные симптомы заболевания у 107 пациентов с ОА. Согласно плану работы доза НПВП и опиоидного анальгетика могла меняться в зависимости от достигнутого эффекта. При этом пациенты могли получать парацетамол в качестве дополнительного обезболивающего средства. По результатам исследования в обеих группах зафиксировано статистически значимое уменьшение выраженности боли, скованности и улучшение функции пораженных суставов. Эффективность препаратов фактически не различалась. Однако, как и в предыдущей работе, побочные эффекты со стороны ЦНС достоверно чаще возникали у пациентов, принимавших трамадол [18].

Таким образом, наиболее эффективным классом доступных анальгетических препаратов являются НПВП. Их важнейшие достоинства, помимо патогенетического влияния на развитие острой и хронической боли и хорошо доказанного терапевтического потенциала, – относительно невысокая стоимость, удобство применения и отсутствие каких-либо ограничений при назначении [1, 3, 19].

Однако с НПВП связан широкий спектр класс-специфических побочных эффектов, риск развития которых серьезно снижает их терапевтическую ценность. Наибольшее беспокойство в этом плане, конечно, вызывает проблема негативного влияния этих препаратов на ЖКТ и прежде всего НПВП-гастропатия. Этим термином обозначают патологию верхних отделов ЖКТ, связанную с системным негативным воздействием НПВП, которая проявляется развитием эрозий, язв и опасных осложнений – желудочно-кишечных кровотечений и перфораций. У больных, регулярно принимающих НПВП, опасность появления данных осложнений более чем в 4 раза выше, чем в популяции, и составляет около 0,5–1 случая на 100 пациентолет. При этом согласно многолетним статистическим данным, каждый десятый больной, у которого на фоне приема НПВП развивается желудочно-кишечное кровотечение, погибает [1, 3, 20].

НПВП-гастропатия не является самым частым осложнением, возникающим на фоне приема этих препаратов. Ведь у 20–30% больных на фоне приема НПВП при отсутствии значимого повреждения слизистой оболочки ЖКТ отмечается появление различных диспептических симптомов (гастралгии, тошноты, чувства «жжения» или «тяжести» в эпигастрии и др.). Хотя диспепсия не угрожает жизни, она вызывает серьезное беспокойство пациентов и является наиболее распространенной причиной прерывания лечения [3, 21].

К числу класс-специфических побочных эффектов НПВП также относится и повышение риска развития кардиоваскулярных катастроф – инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Развитие этих осложнений связано с потенциальной способностью НПВП оказывать протромботическое действие (за счет влияния на баланс системы простациклин/тромбоксан A_2), а также спо-

собствовать дестабилизации артериальной гипертензии (АГ). Эта патология, так же как НПВП-гастропатия, имеет большое клиническое значение, поскольку может прямо угрожать жизни больных [3, 22, 23].

Тем не менее польза от применения НПВП в качестве эффективного и доступного средства для лечения острой и хронической боли, по мнению большинства мировых экспертов, существенно превышает вред, связанный с риском развития опасных осложнений. Прежде всего, это связано с тем, что класс-специфические осложнения можно успешно предупреждать. Ведь хорошо известно, что подавляющее большинство эпизодов как гастроинтестинальных, так и кардиоваскулярных катастроф возникает у лиц, имеющих так называемые факторы риска. Для НПВП-гастропатии – это возраст старше 65 лет, наличие язвенного анамнеза (наибольшая опасность отмечается у пациентов, ранее перенесших желудочно-кишечное кровотечение), а также сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови [3, 20]. Факторами риска кардиоваскулярных осложнений являются прежде всего коморбидные заболевания сердца и сосудов – ишемическая болезнь сердца и некомпенсированная адекватным лечением АГ [3, 22, 23].

Учет этих факторов и использование адекватных мер профилактики (назначение ингибиторов протонной помпы при риске развития НПВП-гастропатии, адекватная антигипертензивная терапия с использованием кальциевых блокаторов и применение низких доз аспирина у больных с повышенным кардиоваскулярным риском) позволяют значительно снизить опасность развития НПВП-ассоциированных осложнений.

Важнейшей мерой по совершенствованию использования НПВП является применение препаратов с наиболее удачным соотношением эффективности, безопасности и невысокой стоимости. Вероятно, одним из наиболее удачных препаратов, обладающим этими свойствами и имеющимся на нашем фармакологическом рынке, является нимесулид [25–27].

Нимесулид – действенный ургентный анальгетик, который удобно использовать для быстрого облегчения умеренной или выраженной острой боли. Молекула нимесулида в отличие от многих других представителей лекарственной группы НПВП имеет свойства основания. Это затрудняет ее проникновение в слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ, тем самым уменьшая возможность контактного раздражения. При этом благодаря своим биохимическим особенностям нимесулид легко попадает в область воспаления (в частности, в пораженные суставы при артрите), накапливаясь в большей концентрации, чем в плазме крови [26, 27].

Благодаря высокой биодоступности уже через 30 мин после перорального приема концентрация препарата в крови достигает ~50% от пиковой, и отмечается отчетливый обезболивающий эффект. Через 1–3 ч наступает пик концентрации препарата, и, соответственно, развивается максимальное анальгетическое действие [26, 27].

Нимесулид, как и все другие НПВП, подавляет активность ЦОГ-2 в очагах воспаления. Однако помимо этого основного действия, он имеет ряд фармакологических эффектов, не зависимых от класс-специфического влияния на синтез простагландинов и во многом определяющих его терапевтические достоинства, – это способность подавлять синтез основных противовоспалительных цитокинов (интерликина-6, фактора некроза опухоли-α), активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при ОА), а также блокировать фермент – фосфодиэстеразу IV, тем самым снижая активность клеток воспалительной агрессии – макрофагов и нейтрофилов. Кроме того, нимесулид обладает антигистаминным эффектом [28–31].

Многочисленные клинические исследования подтверждают мощный и быстрый обезболивающий и противовоспалительный эффект нимесулида. В этом плане очень важным представляется успешный опыт его применения в анестезиологической практике. Так, в работе A.Binning и соавт. (2007 г.) 94 больным, перенесшим артроскопическую операцию, в качестве анальгетика на 3 дня назначался нимесулид (200 мг), напроксен (1000 мг) или плацебо. Согласно полученным данным, оба НПВП были достоверно эффективнее плацебо. Однако нимесулид продемонстрировал более высокий обезболивающий эффект в первые 6 ч после операции [32].

При лечении острой патологии околосуставных мягких тканей (плечелопаточный периартрит, бурсит и тендинит), нимесулид оказался столь же (или несколько более) эффективным, чем традиционные НПВП – диклофенак и напроксен, которые использовались в высоких дозах [33, 34]. Например, в работе W.Wober 122 больных с плечелопаточным периартритом 2 нед получали нимесулид (200 мг/сут) или диклофенак 150 (мг/сут). Хороший или отличный эффект на момент окончания исследования несколько чаще отмечался у получавших нимесулид (82,3%), чем на фоне приема диклофенака (78%). Еще более значимое преимущество нимесулида показала субъективная оценка пациентов в отношении переносимости лечения. Так, 96,8% больных считали, что нимесулид переносится «хорошо» или «отлично», и лишь 72,9% дали аналогичную оценку диклофенаку (p<0,05).

Имеются четкие данные, подтверждающие эффективность нимесулида при острой БНЧС. Так, в Финляндии проведено РКИ, в ходе которого 102 больных с этой патологией в течение 10 дней получали нимесулид по 100 мг 2 раза в сутки или ибупрофен в дозе 600 мг 3 раза в сутки. Как по степени облегчения боли, так и по влиянию на функцию позвоночника нимесулид превосходил препарат контроля. У больных, получавших нимесулид, динамика индекса Осверстри в среднем составила 23 балла (с 38 до 15), в то время как на фоне приема ибупрофена – 16 (с 35 до 20; p=0,02). При этом среди больных, получавших нимесулид, побочные эффекты со стороны ЖКТ возникли лишь у 7%, а среди принимавших ибупрофен – у 13% [35].

Очень важные результаты получены в серии отечественных работ, в которых показана высокая эффективность нимесулида при лечении острого и хронического подагрического артрита. Использование этого препарата позволяло добиться обратного развития артрита даже у тех больных, у которых ранее оказалось недостаточно эффективной терапии диклофенаком в высоких дозах. Как известно, подагрический артрит, вызванный микрокристаллическим воспалением, проявляется чрезвычайно сильной болью и локальным воспалением. Поэтому его часто используют как «модель» для определения терапевтического потенциала того или иного НПВП. Очевидно, что высокая эффективность нимесулида при этом страдании связана не только с его обезболивающей активностью, но в первую очередь с его мощным противовоспалительным эффектом. Возможно, немаловажную роль при этой патологии имеет подавление активности мононуклеарных клеток (таких как макрофаги), что может быть связано с характерной для нимесулида способностью блокировать фосфодиэстеразу VI [36].

Как было отмечено выше, нимесулид обладает способностью блокировать активность металлопротеиназ, играющих принципиальную роль в патогенезе деструкции суставного хряща при ОА. Данный фармакологический эффект определяет целесообразность использования нимесулида при ОА. Так, показано снижение концентрации маркеров катаболизма хрящевой ткани, отражающее позитивное влияние

приема нимесулида на деградацию хряща, у больных с ОА коленных и тазобедренных суставов [37, 38].

Нимесулид показал себя как действенное средство для симптоматической терапии РА. Так, в России было проведено 4-недельное рандомизированное исследование эффективности нимесулида в суточной дозе 400 и 200 мг у 268 больных с ранним ревматоидным артритом. Диклофенак в дозе 200 и 100 мг/сут являлся препаратом контроля. Согласно полученным данным во всех группах отмечалось статистически достоверное снижение числа воспаленных суставов и утренней скованности. Нимесулид при этом оказался несколько эффективнее по обезболивающему действию, чем диклофенак. Так, уменьшение боли на 50% и более (по ВАШ) отмечалось у 44,8 и 40,8% больных соответственно, и более чем у 1/3 отмечено существенное более чем на 50% улучшение общего самочувствия. У 5 больных на фоне монотерапии НПВП зафиксировано полное купирование симптомов артрита [39].

Нимесулид обладает хорошей переносимостью, выгодно отличающейся от многих других представителей группы НПВП, имеющихся на российском фармакологическом рынке. Результаты нескольких российских и зарубежных исследований подтверждают это положение.

Одним из них стала работа ирландского исследователя F.Bradbury, который провел оценку частоты осложнений со стороны ЖКТ при использовании диклофенака (n=3553), нимесулида (n=3807) и ибупрофена (n=1470) в реальной клинической практике. Суммарная частота этой патологии при использовании нимесулида была существенно меньше в сравнении с диклофенаком (12,1%) и не отличалась от таковой ибупрофена (8,1 и 8,6%) [40].

Итальянские исследователи A.Conforti и соавт. провели анализ 10 608 сообщений о серьезных нежелательных эффектах, связанных с приемом разных НПВП, с 1988 по 2000 г. Оказалось, что нимесулид был причиной развития тех или иных осложнений со стороны ЖКТ в 2 раза реже, чем другие НПВП. Так, число жалоб на нимесулид составляло 10,4%, на диклофенак – 21,2%, кетопрофен – 21,7%, пироксикам – 18,6% [41].

Риск развития желудочно-кишечного кровотечения при использовании нимесулида в реальной клинической практике оценивался в масштабном эпидемиологическом исследовании J.Laporte и соавт. В этой работе был использован анализ причин 2813 эпизодов опасного желудочно-кишечного кровотечения. Соответствующий по полу и возрасту контроль составили 7193 пациентов без данного осложнения. Согласно полученным данным, нимесулид демонстрировал большую безопасность, чем ряд других популярных в Европе НПВП. Так, относительный риск кровотечения для нимесулида составил 3,2, для диклофенака – 3,7, мелоксикама – 5,7, а рофекоксиба – 7,2 [42].

Российские ученые также не остались в стороне от вопроса изучения безопасности этого препарата. В 2003 г. О.Н.Минушкин представил анализ данных многоцентрового исследования эффективности и безопасности нимесулида. Препарат был назначен 600 больным с РЗ в дозе 200 мг/сут, длительность непрерывного приема составляла 1–3 мес. Согласно полученным результатам, какие-либо осложнения со стороны ЖКТ были выявлены лишь у ~9% больных. При этом, хотя не менее 10% больных в исследуемой группе имели язвенный анамнез, не отмечено ни одного эпизода желудочно-кишечного кровотечения или перфорации язвы [43].

В другом российском исследовании, в котором определялась эффективность НПВП при раннем ревматоидном артрите (его результаты были представлены выше), серьезная патология ЖКТ (язвы и множественные эрозии желудка или двенадцатиперстной кишки – ДПК), на фоне приема нимесулида выявлена лишь у 2 (1,3%) больных. В то же время в контрольной группе (прием диклофенака) подобные осложнения возникли у 7 больных (5,9%; p=0,042) [39].

Нами проведен анализ частоты выявления язв желудка и/или ДПК у пациентов с РЗ, лечившихся нимесулидом. Хотя эта работа не являлась специально организованным исследованием, тем не менее она четко отражает переносимость препаратов в реальной клинической практике. Материалом для исследования были данные кабинета эндоскопии НИИР РАМН (директор – акад. РАМН Е.Л.Насонов). За период с 2000 по 2007 г. эндоскопическое исследование прошел 591 больной с РЗ, не менее 1 мес до этого принимавший нимесулид. Контроль составил 4931 аналогичный больной, прошедший ЭГДС (1998–2007 гг.) и получавший традиционные НПВП (из них 81,7% диклофенак). Частота выявленных язв в целом по группе была существенно меньше среди получавших нимесулид (9,6 и 13,1% соответственно; p<0,05). Для уточнения влияния такого важного фактора риска, как язвенный анамнез, который был отмечен у 16 и 15% больных в выделенных группах, проводился дополнительный анализ. Он также подтвердил преимущество нимесулида: частота язв у больных, получавших нимесулид и имевших исходно язвенный анамнез, была почти в 2 раза ниже по сравнению с теми, кто принимал традиционные НПВП.

В другом исследовании оценивалась частота рецидивов НПВП-индуцированных язв на фоне приема нимесулида. В ходе этой работы нимесулид в дозе 200 мг/сут назначался 20 пациентам, непосредственно перед этим закончившим курсовое противоязвенное лечение по поводу язвы или множественных (более 10) эрозий желудка и/или ДПК, возникших при использовании других НПВП. Соответствующий по полу, возрасту и диагнозу основного заболевания контроль составили 20 больных, которым после заживления НПВП-индуцированных язв и множественных эрозий был назначен диклофенак (100 мг/сут) в виде ректальных свечей. Согласно полученным данным, через 2 мес наблюдения рецидив язвы отмечен лишь у 1 (5,6%) больного, принимавшего нимесулид, и у 1/3 ч (33,3%) больных, получавших свечи с диклофенаком (p<0,05) [44].

Проблема развития опасных кардиоваскулярных осложнений при использовании нимесулида изучена недостаточно. По всей видимости, риск инфаркта миокарда на фоне приема этого препарата оценивался лишь в одной эпидемиологической работе, проведенной финскими учеными. В ходе исследования было проанализировано 33 309 эпизодов инфаркта миокарда, при этом контроль, соответствующий по полу и возрасту, составили 138 949 лиц. По результатам статистического анализа, относительный риск развития инфаркта миокарда для нимесулида составил 1,69. Это значение приближалось к соответствующим показателям для мелоксикама, набуметона, этодолака и неселективных НПВП [45].

По данным НИИР РАМН, у больных с подагрой, в том числе у лиц с имеющейся АГ, использование нимесулида не сопровождалось значимым повышением артериального давления (АД) [46].

В плане оценки влияния нимесулида на течение АГ большой интерес представляют результаты исследования В.И.Мазурова. В ходе этой работы изучалась динамика АД (по данным суточного мониторирования АД) у 40 больных с ОА, имевших АГ, на фоне приема нимесулида или диклофенака. Через 30 дней наблюдения у больных, получавших нимесулид, не отмечено дестабилизации АД. Использование же диклофенака сопровождалось четкой негативной динамикой. Так, на фоне приема нимесулида среднее систолическое АД изменилось с 143 до 140 мм рт. ст., в то же время как при использовании диклофенака повысилось с 147 до 156 мм рт. ст. (p<0,05) [47].

Принципиальное значение для оценки безопасности нимесулида

имеет опыт его длительного применения. Так, в работе P.Locker и соавт., 199 больных с ОА получали нимесулид (200 мг) или этодолак (600 мг) в течение 3 мес. Терапевтический потенциал нимесулида оказался выше: его действие оценили как «хорошее» или «превосходное» 80% больных, в то время как препарату сравнения аналогичную оценку дали лишь 68% больных. При этом, хотя этодолак относится к селективным НПВП и считается препаратом с очень хорошей переносимостью, число побочных эффектов в обеих лечебных группах не различалось [48]. В масштабном исследовании E.Huskisson и соавт. нимесулид (200 мг/сут) или диклофенак (150 мг/сут) был назначен 279 пациентам с ОА, причем длительность терапии составила 6 мес. Эффективность препаратов, которая оценивалась по динамике самочувствия больных и функциональному индексу Лекена, оказалась фактически одинаковой. Однако нимесулид существенно превосходил диклофенак по переносимости: появление побочных эффектов со стороны ЖКТ отмечалось у 36 и 47% больных соответственно (p<0,05) [49].

В настоящее время наиболее длительным и крупным РКИ нимесулида стала работа W.Kriegel и соавт. В этом исследовании определялись эффективность и безопасность нимесулида (200 мг) и напроксена (750 мг) у 370 больных ОА в течение 12 мес. Как и в работе E.Huskisson, эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, однако с некоторым преимуществом нимесулида. Например, суммарное изменение индекса WOMAC на момент окончания исследования составило 22,5 и 19,9%. Число лекарственных осложнений при использовании нимесулида также оказалось меньше: суммарно 47,5% (54,5% у получавших напроксен) [50]. Очень важно, что ни в одной из трех представленных работ не зафиксировано значимого повышения частоты кардиоваскулярных осложнений на фоне длительного приема нимесулида.

Обсуждая вопросы безопасности нимесулида, мы должны остановиться на риске гепатотоксических реакций. В последние годы проблема гепатотоксичности НПВП активно обсуждается в мировой литературе.

Необходимо отметить, что эта редкая патология, связанная с метаболической идиосинкразией, не относится к числу класс-специфических осложнений НПВП. По данным многолетней статистики, тяжелые гепатотоксические осложнения развиваются примерно у 1 из 10 тыс. больных [3, 51].

Что касается нимесулида, то за период 15 летнего применения этого препарата в мировой клинической практике (~50 разных стран за период с 1985 по 2000 г.) всего отмечено 192 эпизода значимых осложнений со стороны печени. Учитывая, что к 2000 г. нимесулидом было пролечено 280 млн больных, суммарная частота опасных гепатотоксических реакций, таким образом, составляет менее 0,1 эпизода на 100 тыс. лечебных курсов [52–54].

Однако контролирующие органы ряда европейских стран, последней из которых была Ирландия, прекратили использование нимесулида на своей территории, обосновывая свое решение статистическими данными спонтанных сообщений о тяжелых гепатотоксических реакциях. Так, контролирующий орган Ирландии (IMB) основывал свою резолюцию на информации о 53 эпизодах серьезных осложнений со стороны печени, которые были зафиксированы за 12 лет использования нимесулида в этой стране. Из них 9 осложнений привели к развитию острой печеночной недостаточности, а у 4 больных отмечался летальный исход [55].

Тем не менее EMEA (European Medicines Agency) – основной орган Европейского союза, который обеспечивает контроль над оборотом лекарственных препаратов в Европе, после обсуждения сложившейся ситуации не нашел достаточных оснований для прекращения использования нимесулида (пресс-релиз от 21.09.07 г.). При этом было принято компромиссное решение рекомендовать ограничить использование нимесулида в странах Европы курсом не более 15 дней в дозе, не превышающей 200 мг/сут. При этом участникам Евросоюза рекомендовано изъять из аптечной сети все упаковки нимесулида, содержащие более 30 стандартных доз этого препарата [56].

Резолюция EMEA активно обсуждалась на ежегодной конференции НИИР РАМН, прошедшей в ноябре 2007 г. Этому вопросу было посвящено специальное заседание, на котором были представлены российские и зарубежные данные, касающиеся использования нимесулида в клинической практике. Согласно позиции ведущих экспертов-ревматологов, достоинства нимесулида существенно превосходят его недостатки, поэтому необходимости в каких-либо мерах по ограничению его использования в России в настоящее время нет [57].

Действительно, непредвзятая оценка доступных данных показывает, что гепатотоксичность нимесулида не выше, чем у многих других представителей класса НПВП [56]. Результаты РКИ показывают, что отрицательная динамика изменений лабораторных биохимических показателей, свидетельствующих о повреждении 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 уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы в 2 раза и более отмечается лишь у 0,4% больных, а при длительном многомесячном приеме частота подобных изменений не превышает 1,5% [52, 53].

При этом серьезных эпидемиологических работ, в которых изучалась сравнительная гепатотоксичность НПВП, относительно немного. Среди них наиболее значимой является масштабная популяционная работа, проведенная итальянскими учеными G.Traversa и соавт. В ходе исследования анализировалась частота гепатотоксических реакций у 397 537 больных за период с 1997 по 2001 г. Суммарная частота данных осложнений на фоне приема НПВП составила 29,8 на 100 тыс. пациентолет. Соответственно, показатель относительного риска тяжелых гепатотоксических реакций для НПВП суммарно составил 1,4. При этом частота осложнений со стороны печени при использовании нимесулида составила 35,3 на 100 тыс. пациентолет, что оказалось ниже, чем на фоне приема диклофенака – 39,2, кеторолака – 66,8 и ибупрофена – 44,6 на 100 тыс. [58].

Реальная гепатотоксичность нимесулида может быть оценена на основании российского опыта его использования для купирования острого и хронического подагрического артрита. Больные с подагрой имеют комбинацию неблагоприятных факторов, таких как метаболические нарушения, частое сопутствующее поражение печени (жировой гепатоз) и желчного пузыря (желчно-каменная болезнь), прием алкоголя и пищи, содержащей большое количество жиров, которые могут считаться факторами риска лекарственной гепатопатии. Сотрудниками НИИР РАМН проведен анализ влияния нимесулида на биохимические показатели функции печени у 81 мужчины с подагрическим артритом, которому в качестве анальгетика и противовоспалительного средства был назначен нимесулид (100–400 мг/сут). Важно отметить, что существенная часть больных исходно имели повышенное значение АЛТ. Тем не менее отрицательной динамики биохимических показателей, свидетельствующих о повреждении печеночных клеток или холестазе, после курсового использования нимесулида не отмечено. Несомненно, эти данные свидетельствуют против высокой гепатотоксичности нимесулида [59].

Таким образом, нимесулид – универсальный анальгетик, обладаю-

щий удачным сочетанием высокого анальгетического потенциала и значимого противовоспалительного действия. При этом он, несомненно, превосходит по своей переносимости традиционные НПВП, поскольку относительно редко вызывает диспепсию и другие осложнения со стороны ЖКТ. Доказана его эффективность как при кратковременном купировании острой боли, так и при длительном многомесячном лечении хронического болевого синдрома.

Важнейшим достоинством этого препарата является наличие весьма доступных по цене генериков – таких как Найз, эффективность и хорошая переносимость которого доказана серией пострегистрационных исследований [60]. В настоящее время наличие на нашем фармакологическом рынке подобных препаратов – несомненное благо для российской медицины. Ведь большую часть наших пациентов составляют люди с низким доходом, не защищенные социально. Сейчас, в разгар экономического кризиса, приобретение дорогостоящих «фирменных» препаратов становится для них непосильным бременем, поэтому использование генериков часто является для наших больных единственной возможностью получить лечение современными эффективными средствами.

Литература

1. Насонов ЕЛ. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М: Анко, 2000.
2. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. ЕЛ Насонова, ВА Насоновой. М: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Каратеев АЕ., Яхно НН., Лазебник ЛБ. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М: «ИМА-ПРЕСС», 2009.
4. Cooper R, Booker C, Spanswick C. What is pain management, and what its relevance to the rheumatologist? Rheumatology (Oxford) 2003; 42: 1133–7.
5. Pincus T, Koch G, Lei H et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63: 931–9.
6. Boureau F, Schneid H, Zeghari N et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. Ann Rheum Dis 2004; 63: 1028–35.
7. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis 2004; 63: 901–7.
8. Davies R, Maher C, Hancock M. A systematic review of paracetamol for non-specific low back pain. Eur Spine J 2008; 17 (11): 1423–30.
9. Trescot A, Helm S, Hansen H et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. Pain Physician 2008, 11 (2 Suppl.): 5–62.
10. Kivitz A, Ma C, Abdieh H, Galer B. A 2-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, phase III trial comparing the efficacy of oxymorphone extended release and placebo in adults with pain associated with osteoarthritis of the hip or knee. Clin Ther 2006; 28 (3): 352–64.
11. Langford R, McKenna F, Ratcliffe S et al. Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2006; 54 (6): 1829–37.
12. Chang D, Fricke J, Bird S et al. Rofecoxib versus codeine/acetaminophen in postoperative dental pain: a double-blind, randomized, placebo- and active comparator-controlled clinical trial. Clin Ther 2001; 23 (9): 1446–55.
13. Gimbel J, Brugger A, Zhao W et al. Efficacy and tolerability of celecoxib versus hydrocodone/acetaminophen in the treatment of pain after ambulatory orthopedic sur-gery in adults. Clin Ther 2001; 23 (2): 228–41.
14. Martell B, O'Connor P, Kerns R et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy and association with addiction. Ann Intern Med 2007; 146 (2): 116–27
15. Metscher B, K?bler U, Jahnel-Kracht H. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Orig 2001; 118 (4): 147–51.
16. O'Donnell J, Ekman E, Spalding W, McCabe D. Analgesic effectiveness, tolerability, and safety of celecoxib versus tramadol in patients with chronic low back pain. ACR, 2007.
17. Parr D, Darekar B, Fletcher A, Bulpitt C. Joint pain and quality of life: results of a randomized trial. Br J Clin Pharmacol 1989; 27: 235–42.
18. Beaulieu A, Peloso P, Haraoui B et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. Pain Res Manag 2008; 13 (2): 103–10.
19. Emery P. Considerations for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy: benefits. Scand J Rheumatol 1996; 25 (suppl. 105): 5–12.
20. Fries J, Kristen N, Bennet M et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drag-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 50: 2433–40.
21. Каратеев АЕ., Насонов ЕЛ., Корешков ГГ. НПВП-индуцированная диспепсия: распространенность и возможность медикаментозной коррекции. Науч.-практич. ревматол. 2003; 5: 76–8.
22. Cannon C, Curtis S, FitzGerald G et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet 2006; 368 (9549): 1771–81.
23. White W, West C, Borer J et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Cardiol 2007; 99 (1): 91–8.
24. Насонов ЕЛ. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. РМЖ 2001; 15: 6–8.
25. Балабанова РМ., Белов БС., Чичасова НВ. и др. Эффективность нимесулида при ревматоидном артрите. Фарматека. 2004; 7: 55–8.
26. Rainsford K. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. Curr Med Res Opin 2006; 22 (6): 1161–70.
27. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. Inflammopharmacology 2006; 14 (3–4): 120–37.
28. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors. Ed, J.R.Vein, R.M.Botting, William Harvey Press: 524–40
29. Ferreira SH. The role of interleukins and nitric oxid in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. Drugs 1993; 46 (suppl. 1): 1–9.
30. Pelletier JP, Mineau F, Fernandes JC et al. Two NSAIDs, nimesulide and naproxen, can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts. Clin Exp Rheumatol 1997; 15: 393–8.
31. Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G et al. Can non-steroidal anti-inflammatory drugs act as metalloproteinase modulators? An in-vitro study of inhibition of collagenase activity. J Pharm Pharmacol 1998; 50: 1417–23.
32. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. Clin J Pain 2007; 23 (7): 565–70.
33. Wober W. Comparative efficacy and safety of nimesulide and diclofenac in patients with acute shoulder, and a meta-analysis of controlled studies with nimesulide. Rheumatology (Oxford). 1999; 38 (Suppl. 1): 33–8.
34. Wober W, Rahlfs V, Buchl N et al. Comparative efficacy and safety of the non-steroidal anti-inflammatory drugs nimesulide and diclofenac in patients with acute subdeltoid bursitis and bicipital tendinitis. Int J Clin Pract 1998; 52 (3): 169–75.
35. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. Spine 2000; 25 (12): 1579–85.
36. Барскова ВГ., Якунина ИА., Насонова ВА. Применение нимесила при подагрическом артрите. Тер. архив. 2003; 5: 60–4.
37. Kullich W, Niksic F, Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study. Int J Clin Pract 2002; suppl. 128: 24–30.
38. Manicourt DH, Bevilacqua M, Righini V et al. Comparative effect of nimesulide and ibuprofen on the urinary levels of collagen type II C-telopeptide degradation products and on the serum levels of hyaluronan and matrix metalloproteinases-3 and -13 in patients with flare-up of osteoarthritis. Drugs R D 2005; 6 (5): 261–71.
39. Каратеев АЕ., Каратеев ДЕ., Лучихина ЕЛ. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите. РМЖ. 2006; 16: 24–9.
40. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. Int J Clin Pract (Suppl) 2004; 144: 27–32.
41. Conforti A, Leone R, Moretti U et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. Drug Saf 2001; 24: 1081–90.
42. Laporte J, Ibanez L, Vidal X et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. Drug Saf 2004; 27: 411–20.
43. Минушкин ОН. Использование препарата «Найз» у больных, страдающих сочетанной патологией суставов и поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Науч.-практич. ревматол. 2003; 5: 72–6.
44. Каратеев А, Каратеев Д, Насонов Е. Гастродуоденальная переносимость нимесулида (НИМЕСИЛ, Berlin Chemie) у больных с язвенным анамнезом: первое проспективное исследование безопасности селективных ЦОГ-2-ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий. Науч.-практич. ревматол. 2003; 1: 45–8.
45. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Veslainen R et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. Eur Heart 2006; 27: 1657–63.
46. Барскова ВГ., Насонова ВА., Цапина ТН. и др. Эффективность и безопасность применения нимесила у больных с подагрическим артритом. Клин. мед. 2004; 82 (12): 49–54.
47. Мазуров ВИ., Лила АМ. Отчет о результатах пилотного исследования по сравнительной оценке влияния найза (нимесулида) и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией. Кафедра терапии 1 им. Э.Э.Эйхвальда с курсом ревматологии Медицинской академии последипломного образования, СПб, 2007.
48. L?cker P, Pawlowski C, Friedrich I et al. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodalac in patients suffering from osteoarthritis of the knee. Eur J Rheumatol Inflamm 1994; 14 (2): 29–38.
49. Huskisson E, Macciocchi A, Rahlfs V et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. Curr Ther Res 1999; 60: 253–65.
50. Kriegel W, Korff K, Ehrlich J et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. Int J Clin Pract 2001; 55 (8): 510–4.
51. Каратеев АЕ., Насонова ВА. НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида. Науч. практич. ревматол. 2004; 1: 34–7.
52. Boelsterli U. Nimesulide and hepatic adverse affects: roles of reactive metabolites and host factors. Int J Clin Pract 2002; suppl. 128: 30–6.
53. Boelsterli U. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. Drug Saf 2002; 25: 633–48.
54. HELSINN's response. На сайте: HELSINN, 2002, 12. http://www.pharmabiz.com.
55. Irish Board Suspends Marketing of Drugs Containing Nimesulide http://www.imb.ie.
56. Press release. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulid-containing medicinal products. Doc Ref EMEA/432604/2007. На сайте: http://www.emea.europa.eu.
57. БОЛЬ: информационный портал. Новости: Казнить или помиловать нимесулид? http://www.painin.fo.ru/press/1164.html.
58. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R et al. Cohort study of hepatotoxity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 2003; 327: 18–22.
59. Каратеев АЕ., Барскова ВГ. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? Consilium Medicum 2007; 9: 60–4.
60. Каратеев АЕ. Экономические аспекты профилактики лекарственных осложнений. Трудн. пациент. 2007; 5 (5): 37–43.

Индекс лекарственных препаратов

Нимесулид: НАЙЗ
(Д-р Редди'с Лабораторис Лтд)