

(диклофенак, напроксен и т.д.) в дозе 150 мг/сут, ГК в дозе 10–15 мг/сут, аминоксинолиновые и антиоксидантные средства. При единичных узлах используют ГК-обкалывание очагов поражения, не опасаясь развития атрофии ПЖК [1–5, 9, 11]. При этом варианте заболевания также эффективны физиотерапевтические процедуры: фонофорез 2,5–5% гидрокортизоном, лидазой, аппликации озокерита или 50–60% раствора димексида, ультразвуковая терапия, магнитотерапия, УВЧ-терапия и воздействие лучами лазера непосредственно на очаги поражения.

В связи с отсутствием данных об инфекционном процессе при СП применение антибактериальных препаратов считается нецелесообразным.

**Бляшечная форма хронического или подострого течения и инфильтративная форма хронического течения** СП требуют назначения ГК (20–30 мг/сут) и различных цитостатических препаратов – циклофосфана и др. Учитывая возможность токсического действия последних на печень, целесообразно назначение гепатопротекторов [8, 10].

Большие проблемы возникают при лечении **инфильтративной формы системного СП**. В этих случаях часто применяют мегадозы ГК и цитостатических препаратов, однако данная терапия бывает эффективной далеко не всегда. В настоящее время в литературе имеются описания случаев успешного применения при упомянутой форме СП генно-инженерных биологических препаратов из группы ингибиторов ФНО- $\alpha$  – инфликсимаба и этанерцепта [7, 9].

Хирургические вмешательства при любых формах СП признаны нецелесообразными, более того, они способствуют прогрессированию заболевания (рис. 4, 5).

Важную роль в курации больных СП играет профилактика рецидивов, заключающаяся в санации очагов инфекции, предупреждении травм, простудных заболеваний, избыточной инсоляции, отказ от инъекций (по мере возможности) и соблюдение гипоаллергенной диеты с ограничением жиров и углеводов.

Таким образом, СП представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание, протекающее с характерными изменениями кожи, лихорадкой, поражением внутренних органов, которое может встретиться в практике клиницистов различных специальностей. Клинический полиморфизм СП требует

проведения тщательного опроса и всестороннего обследования пациента для верификации диагноза. Лечение следует назначать в зависимости от формы и течения заболевания с целью достижения ремиссии или уменьшения длительности и выраженности воспалительного процесса.

#### Литература

1. Вербенко Е.В. Спонтанный панникулит. В кн.: *Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. Т. 2.* Под ред. Ю.К.Скряпкина. М.: Медицина, 1995; с. 399–410.
2. Diaz Cascajo C, Borgbi S, Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. *Am J Dermatol* 2000; 22: 530–49.
3. Poorten MC, Thiers BH. Panniculitis. *Dermatol Clin* 2002; 20 (3): 421–33.
4. Segura S, Requena L. Anatomy and histology of normal subcutaneous fat, necrosis of adipocytes, and classification of the panniculitides. *Dermatol Clin* 2008; 26: 419–24.
5. Moraes AJP, Soares PMF, Zapata AL et al. Panniculitis in childhood and adolescence. *Pediatr Inter* 2006; 48: 48–53.
6. White JW, Winkelmann RK. Weber-Christian panniculitis: a review of 30 cases with this diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39 (1): 56–62.
7. Mavrikakis J, Georgiadis T, Fragiadaki K et al. Orbital Lobular Panniculitis in Weber-Christian Disease: Sustained Response to Anti-TNF Treatment and Review of the Literature. *Surv Ophthalmol* 2010; 55 (6): 584–9.
8. Iwasaki T, Hamano T, Ogata A et al. Successful treatment of a patient with febrile, lobular panniculitis (Weber-Christian disease) with oral cyclosporin A: implications for pathogenesis and therapy. *Intern Med* 1999; 38 (7): 612–4.
9. Lamprecht P, Moosig F, Adam-Klages S et al. Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis periodic syndrome (TRAPS) in tumor necrosis factor receptor associated. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1518–20.
10. Сучкова Т.Н., Гамаюнов Б.Н., Попов И.В., Тихомиров А.А. Болезнь Пфайфера–Вебера–Крисчена (спонтанный панникулит) у девочки подростка. Тезисы III Всероссийского Конгресса дерматовенер. Казань, 2009.
11. Requena L, Yus ES. Erythema nodosum. *Dermatol Clin* 2008; 26 (4): 425–38.
12. Голова Р.Г., Алекберова З.С., Мач Э.С. и др. Сосудистые проявления болезни Бехчета. *Научно-практич. ревмат.* 2010; 2: 51–7.
13. Жигальцова О.А., Силивончик Н.Н. Дефицит  $\alpha 1$ -антитрипсина: генетические основы, патогенез, клинические проявления. *Леч. дело.* 2009; 5 (9): 50–6.
14. Визель А.А., Амиров Н.Б. *Саркоидоз.* Казань, 2010.

## Нимесулид в терапевтической практике

В.Г.Барскова

Учреждение Российской академии медицинских наук НИИ ревматологии, Москва

По данным опроса, проведенного в европейских странах, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) назначают 82% врачей общей практики и 84% ревматологов [1].

У препаратов этой группы есть несколько общих хорошо известных эффектов – анальгетический, противовоспалительный и жаропонижающий, благодаря которым они пользуются популярностью у врачей и пациентов. В основном эти эффекты реализуются за счет ингибиции фермента циклооксигеназы (ЦОГ) 2-го типа, который отвечает за выработку провоспалительных простагландинов и других медиаторов воспаления. Нежелательные эффекты связаны с подавлением фермента ЦОГ-1, снижением синтеза цитопротективных простагландинов. Этот факт дал возможность синтезировать новый класс потенциально более безопасных НПВП –

ЦОГ-2-селективных, что открыло ряд новых терапевтических возможностей.

#### Нимесулид

Среди ЦОГ-2-селективных НПВП наиболее популярным и широко используемым препаратом на сегодняшний день является нимесулид, имеющий хорошую переносимость, высокую безопасность, большой выбор лекарственных форм. Он применяется в 50 странах мира под различными торговыми названиями с 1985 г. В России в 2007 г. было продано более 13 млн упаковок нимесулида [2]. В Италии он назначается врачами чаще, чем другие препараты этой группы [3].

Препарат был разработан швейцарской фирмой Helsinn Healthcare в 1980 г. В 1994 г. показана способность нимесулида ингибировать ЦОГ-2 при значительном меньшем влиянии на ЦОГ-1, которая в дальнейшем

была неоднократно подтверждена в исследованиях *in vitro* [4–7], *ex vivo* [8], а также *in vivo* [4, 9]. В данном случае умеренная селективность может являться преимуществом по сравнению с высокой селективностью. Предполагается, что нимесулид ингибирует ЦОГ-1 именно в очаге воспаления и боли, что может носить особое терапевтическое преимущество при отсутствии влияния на ЦОГ-1 в желудке и почках [10].

Многими исследованиями подтверждена противовоспалительная, анальгетическая и антипиретическая активность нимесулида при различных патологических состояниях человека: головная, зубная, отоларингологическая боль, боль при онкологических процессах, костно-мышечная патология, гинекологические и урологические проблемы, послеоперационные состояния, инфекции дыхательных путей, флебиты и тромбозы [11]. Препарат обычно назначается в дозе 100–200 мг/сут. Детям от 6 до 12 лет – по 50 мг 2 раза в сутки в гранулах или в суспензии. Нимесулид производится в виде геля, свечей, в таблетированной и гранулированной формах.

### Фармакологические особенности

По химической структуре нимесулид представляет N-(4-нитро-2-феноксифенил) метансульфонамид, относится к сульфаниламидам и обладает умеренно выраженными кислотными свойствами ( $pK_a=6,5$ ), что обуславливает его низкую гастротоксичность [12–14] и способность накапливаться в очаге воспаления. Препарат обладает хорошей биодоступностью, быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). После приема первой дозы в течение 30 мин достигается 25–80% максимальной концентрации, в это же время в среднем наступает его анальгетический эффект. Пик концентрации в крови (2,86–6,5 мг/л) отмечается на 70–170-й минутах после перорального приема. Несмотря на то, что скорость абсорбции различных форм считается одинаковой, наименьшее время для достижения максимальной концентрации в плазме крови требуется для гранулированной формы и суспензии – менее 2 ч, для таблетированной формы – 2–3 ч. При использовании свечей пик плазменной концентрации ниже по сравнению с другими формами и наступает позже, в среднем через 4 ч [15, 16]. Устойчивая концентрация в крови достигается в течение 24–48 ч при повторных приемах препарата. Средний период полураспада составляет от 1,8 до 4,7 ч, но при двукратном назначении препарата лейкоцитарная ЦОГ-2 ингибируется в течение 8 ч. В синовиальной жидкости максимальная концентрация достигается аналогично концентрации в крови. После приема препарата в течение недели в дозе 200 мг/сут нимесулид задерживается в синовиальной жидкости в течение 12 ч. Помимо ингибирования активности ЦОГ-2 была показана способность нимесулида уменьшать образование этого фермента на культуре фибробластов синовиоцитов [17]. Доказано, что фармакокинетика препарата не зависит от пола и возраста больного. В крови нимесулид связывается с альбумином, метаболизируется в печени, 1–3% препарата в неизменном виде выводится с мочой. Метаболит нимесулида 4-гидроксинимесулид, который также обладает противовоспалительными и обезболивающими эффектами, выводится в основном почками и желчными кислотами. В связи с преимущественным метаболизмом в печени повреждение почек не является частой проблемой непереносимости этого препарата. Нимесулид может применяться у больных с клиренсом креатинина от 30 до 80 мл/мин и снижения дозы препарата не требуется. При более тяжелом поражении почек, особенно у пожилых женщин с ожирением (механизмы нефротоксичности у этой группы риска не ясны), нимесулид нужно назначать с осторожностью. Учитывая связывание нимесулида с белком, возможны неблагоприятные лекарст-

венные взаимодействия только с теми препаратами, которые также связываются с белком. Самое неблагоприятное сочетание отмечено с фуросемидом, приводящее к фуросемид-индуцированному повышению плазменного уровня ренина, альдостерона, снижению экскреции с мочой простагландина  $E_2$  при уменьшении натрий- и калийуретического и собственно диуретического эффектов фуросемида [18]. Умеренные взаимодействия отмечаются с противодиабетическими препаратами, фенофибратом, циметидином, антацидами, теофиллином, метотрексатом, вальпроевой и салициловой кислотами, варфарином.

### Переносимость

В 1995 г. I.Tavares и соавт. показали, что нимесулид, подавляя воспаление путем ингибирования лейкоцитарного ЦОГ-2, относительно слабо ингибирует формирование простагландинов в слизистой оболочке желудка, что обуславливает отсутствие гастротоксичности у этого препарата [4]. Отсутствие значительного влияния нимесулида на ЦОГ-1 в слизистой оболочке желудка человека *ex vivo* были подтверждены рядом исследований [19, 20]. Концентрация нимесулида, назначенного перорально и достигающего слизистой оболочки желудка, предположительно выше, чем в крови. На изолированном мышине желудке 10  $\mu$ M нимесулида ингибировало стимулированную гистамином секрецию соляной кислоты, а 3  $\mu$ M – индуцированную пентагастрином [21]. Хотя эти данные не объясняют до конца, каким образом ингибируется секреция кислоты в желудке, возможность существования таких же эффектов на людях может прояснить вопрос его хорошей переносимости. По мнению A.Vennet, для реализации повреждающего эффекта синтез простагландина в почках и желудке должен подавляться в течение нескольких часов [10]. В таком случае, если время полужизни препарата достаточно короткое, синтез простагландина может возобновиться до окончания действия протективного эффекта, что в полной мере можно отнести к нимесулиду, период полужизни которого составляет от 2 до 5 ч, в зависимости от формы препарата [10]. Однако пептические язвы являются противопоказанием для назначения нимесулида, так как при заживлении язвенных поражений желудка отмечается естественная активация ЦОГ-2, в связи с чем подавление фермента в этот период нежелательно [22]. В проведенном двойном слепом исследовании по изучению гастротоксичности нимесулида и напроксена с использованием эндоскопических методов обследования продемонстрирована значительно более низкая гастротоксичность нимесулида по сравнению с напроксеном [14]. Частота осложнений со стороны ЖКТ в различных исследованиях сравнима с эффектом плацебо [23], ниже по сравнению с другими НПВП, включая диклофенак [24, 25], или сравнима с диклофенаком [26].

При применении терапевтических доз нимесулида преимущественно ингибируются лейкоцитарная ЦОГ-2 при незначительном влиянии на тромбоцитарную ЦОГ-1, что подтверждается также отсутствием значительного эффекта на систему гемостаза [19, 20, 27–29]. Проведено несколько исследований, подтверждающих отсутствие гипертензивного эффекта при кратковременном приеме препарата, с соблюдением рекомендуемых терапевтических доз нимесулида – 200 мг/сут [30–33]. Этот вопрос недостаточно изучен, так как имеется лишь одно популяционное исследование, показавшее, что риск развития инфаркта миокарда на фоне приема нимесулида не превышал этого показателя при приеме всех НПВП, однако был выше по сравнению с диклофенаком, мелоксикамом [34].

J.Pelletier и соавт. показали, что в терапевтических концентрациях нимесулид, в отличие от напроксена,

индуцировал внутриклеточное фосфорилирование и активацию глюкокортикоидных рецепторов, приводящее к изменению экспрессии глюкокортикоидных генов-мишеней. Таким образом, одним из механизмов противовоспалительной активности нимесулида может являться также и воздействие на глюкокортикоидные рецепторы [35]. Нимесулид в дозе 200 мг перорально значительно снижал продукцию *ex vivo* супероксидных анионов при фагоцитозе нейтрофилов и моноцитов [27]. Уникальным свойством, выделяющим его из всех НПВП, считается вызываемое им уменьшение действия цитокинов. В частности показано, что у крыс нимесулид ингибирует фактор некроза опухоли  $\alpha$ , являющийся ключевым в стимуляции образования других цитокинов гипералгезии [36, 37]. На культуре синовиальных фибробластов у больных остеоартрозом нимесулид в терапевтических концентрациях снижал синтез интерлейкина-6 и урокиназы при повышении продукции ингибитора активатора плазминогена. Аналогичным действием обладал и напроксен, но для этого требовались более высокие дозы препарата [38]. В низких концентрациях нимесулид может проявлять себя как антиоксидант, вызывая подавление синтеза супероксидных радикалов, что в свою очередь ингибирует активность капсазы-3, принимающей участие в апоптозе многих клеток, в том числе хондроцитов. В отличие от индометацина, значительно повреждающего хрящ, нимесулид *in vitro* даже в высоких дозах не нарушал синтез протеогликана хрящом [39]. Этот факт является крайне важным в отношении безопасности и эффективности препарата при длительном применении у больных остеоартрозом. В синовиальной жидкости больных артритом нимесулид в низкой концентрации ингибирует коллагеназу в среднем на 63% [40]. Обнаружено, что нимесулид в низких концентрациях ( $10^{-12}$ – $10^{-6}$  М) вызывает дозозависимый протективный эффект на крысиные хондроциты путем ингибирования апоптоза [41]. Если этот эффект, не полностью зависимый от ЦОГ-2, также встречается у людей, увеличение выживаемости хондроцитов может быть дополнительным действием нимесулида. Большим преимуществом нимесулида перед другими НПВП является уменьшение бронхоконстрикции и его антигистаминный эффект [42, 43], дающие возможность назначения препарата больным аспириновой бронхиальной астмой [10].

### **Применение при остеоартрозе**

Наиболее широко изучено применение нимесулида при остеоартрозе. На основании анализа динамики болезненных симптомов (визуальная аналоговая шкала – ВАШ, функциональный индекс Лекена и т.д.), оценки побочных реакций было показано, что оптимальная дозировка нимесулида при остеоартрозе составляет 100 мг 2 раза в сутки [44, 45]. Открытое исследование, проведенное во Франции, показало, что терапия гранулированным нимесулидом в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес снижала боль на 54% по ВАШ и в 77% случаев результаты лечения оценивались врачами как отличные и хорошие. Побочные эффекты, развившиеся у 33% больных со стороны ЖКТ, кожи и нервной системы, расценивались как легкие или умеренные [46]. Учитывая ассоциацию остеоартроза с пожилым возрастом, вопросы безопасности терапии НПВП имеют особое значение. В сравнительном исследовании нимесулида и напроксена у пожилых людей с остеоартрозом было показано, что при равной эффективности обоих препаратов переносимость нимесулида была лучше [47]. Возможно назначение препарата больным и другими ревматическими заболеваниями. P.Sarzi-Puttini и соавт. было показано, что у больных псориазической артропатией нимесулид в дозе 200 и 400 мг был эффективнее, чем в дозе 100 мг или плацебо [48]. Дозо-

Краткая характеристика 8 больных с развившейся гепатотоксичностью на фоне приема нимесулида					
Номер сообщения на сайте и дата подачи	Возраст	Пол	Доза нимесулида	Сопутствующая терапия	Исход
5942677-5 29.10.2008	56	Женский	Неизвестна	Габапентин, amitриптилин, трамадол, бендрофлуметиазин, амлодипин, пароксетин, левотириксин	Выздоровление
5942679-9 29.10.2008	61	Женский	Неизвестна	Флуоксетин, АСК, вальсартан, гидрохлортиазид, небиволол, левотириксин	Смерть
5947681-9 4.11.2008	23	Мужской	Неизвестна	Цефтриаксон, цефуроксим, бетаметазон	Выздоровление
5952681-9 4.11.2008	56	Женский	Неизвестна	Габапентин, amitриптилин, трамадол, бендрофлуметиазин, амлодипин, пароксетин, левотириксин	Выздоровление
5952682-0 4.11.2008	61	Женский	Неизвестна	Флуоксетин, АСК, вальсартан, гидрохлортиазид, небиволол, левотириксин	Смерть
5959529-7 3.11.2008	56	Женский	Неизвестна	Габапентин, amitриптилин, трамадол, бендрофлуметиазид, амлодипин, пароксетин, левотириксин	Пересадка печени
5959531-5 3.11.2008	56	Женский	Неизвестна	Преднизолон, клиогест, левотириксин, бетегестин	Пересадка печени
5959536-4 3.11.2008	56	Женский	Неизвестна	Габапентин, amitриптилин, трамадол, бендрофлуметиазин, амлодипин, пароксетин, левотириксин	Пересадка печени
5964555-8 4.11.2008	56	Женский	Неизвестна	Диазепам, троспиум хлорид, лозартан	Выздоровление
5964559-5 4.11.2008	61	Женский	Неизвестна	Флуоксетин, АСК, вальсартан, гидрохлортиазид, небиволол, левотириксин	Смерть
5964576-5 4.11.2008	61	Женский	Неизвестна	Флуоксетин, АСК, вальсартан, гидрохлортиазид, небиволол, левотириксин	Смерть

Примечание. АСК – ацетилсалициловая кислота.

зависимый эффект в отношении частоты развития побочных эффектов со стороны ЖКТ в этом исследовании не отмечался. В многоцентровом исследовании, проведенном в России, исследовалась эффективность и переносимость гранулированной формы нимесулида у больных ревматоидным артритом. Препарат назначался в течение 12 нед в дозе 200–400 мг. Значительное улучшение к концу исследования было зарегистрировано у 23,4% больных и улучшение – у 79,2%. Обратимые побочные явления отмечались у 8 (15,3%) больных, из них у 5 потребовалась отмена препарата [49]. В Институте ревматологии РАМН был проведен ряд исследований по изучению эффективности и безопасности гранулированной формы нимесулида при подагрическом артрите. Основным результатом явился тот факт, что уже к пятому дню значительная положительная динамика в отношении боли и воспаления отмечалась у всех больных, при этом мы включали в исследование пациентов с длительным артритом, поражением нескольких суставов и в связи с неэффективностью предварительно назначенной терапии [50]. При дальнейшем исследовании, посвященном безопасности этого препарата, нами не было отмечено гастро- и гепатотоксичности, а также влияния на артериальное давление при 2- и 3-недельных курсах [51].

### Анальгезия

Помимо эффективности и безопасности, скорость наступления анальгетического эффекта является важной характеристикой, особенно в отношении острой боли. Наступление анальгетического эффекта отмечается в течение 20–30 мин, что дает основание назначать нимесулид при хирургических вмешательствах в стоматологии, головной боли, при дисменорее. Некоторые исследования показали отсутствие влияния на внутриматочное давление, скорость и распространение маточной активности [52]. Показана эффективность нимесулида при урогенитальных заболеваниях: эпидидимите, цистите, уретрите, простатите, пиелонефрите [53].

### Факты

В последнее время продолжают рождаться мифы о гепатотоксичности нимесулида. Но есть ли такая проблема в действительности? В 2008 г. врачи из Ирландии доложили о неоднократных случаях развития тяжело поражения печени при приеме нимесулида (см. таблицу), которые были рассмотрены ЕМЕА (Европейское медицинское агентство). Подробнее с этими документами можно ознакомиться на сайте [http://patientsville.com/medication/nimesulide\\_side\\_effects.htm](http://patientsville.com/medication/nimesulide_side_effects.htm). При тщательном изучении всех этих данных можно обнаружить, что, во-первых, неизвестны доза и длительность приема нимесулида, кем и когда он был назначен. Во-вторых, в данном случае имеет место огромное количество лекарственных средств для лечения сопутствующих заболеваний (от 3 до 7), причем целый ряд из них настойчиво не рекомендуется к сочетанному приему с нимесулидом, что неизменно указывается в инструкции к препарату. В-третьих, почему так много женщин 50–60 лет? Неужели мы свидетели нового открытия – полового и возрастного диморфизма действия нимесулида? Более того, при пристальном рассмотрении представленных на сайте данных мы убедились, что в итоге представлено не 8, а 5 случаев развития патологии печени на фоне приема препарата и погибли не 4, а 1 больная (4 раза была указана одна и та же пациентка). Настораживает идентичность данных по другим четырем больным. Они были одинакового возраста, принимали совершенно одинаковую терапию сопутствующих заболеваний, практически совпадает время подачи данных о развитии нежелательного эффекта, а исход терапии различный – от выздоровления до пересадки печени. Возможно, что данные на сайт подавались разными инстанциями. После анализа всего вышеперечисленного закрадывается сомнение в непредвзятости отношении к нимесулиду в Ирландии в октябре–ноябре 2008 г., так как именно этому препарату приписывают возникшие осложнения, хотя больные одновременно принимали несколько метаболизирующихся в печени лекарств. Давайте обратимся к другим серьезным источникам. Компания Helsinn Healthcare

приводит частоту гепатотоксических реакций на фоне приема нимесулида, равную 0,1 на 100 тыс. пролеченных больных. По данным испанских ученых, нимесулид занимает отнюдь не лидирующие позиции по частоте развития побочных эффектов, связанных с поражением печени (см. рисунок). Самое большое эпидемиологическое исследование было выполнено G.Traversa и соавт., опубликованное в 2003 г., в котором сравнивался нимесулид (около 2 млн назначений) с другими НПВП в реальной клинической практике. Исследование показало, что нимесулид имеет низкий риск госпитализации из-за острой печеночной недостаточности, не было зарегистрировано случаев летального исхода или трансплантации печени в отличие от опыта ирландских врачей. После рассмотрения поднятых вопросов ЕМЕА признало профиль «преимущество/риск нимесулида» благоприятным. В нашей стране ни одно исследование не показало развития патологии печени на фоне применения нимесулида.

### Практика

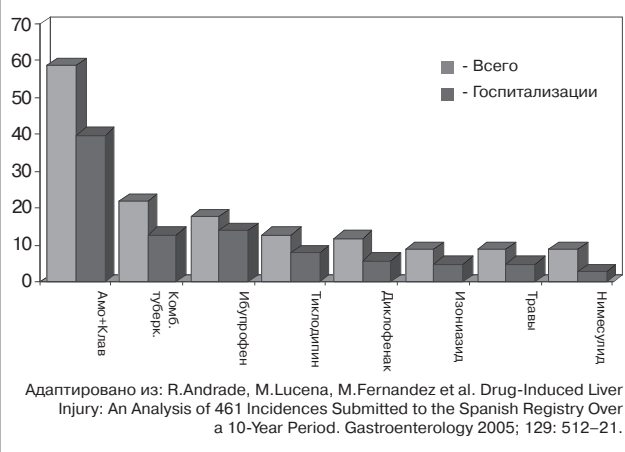
Считаем возможным поделиться личным опытом применения нимесулида в своей ежедневной ревматологической практике. За 10 лет мы столкнулись с двумя серьезными побочными эффектами на фоне его приема. У больного подагрой на 2-й день приема препарата (в суточной дозе 200 мг) произошло 30-кратное повышение печеночных ферментов, что является идиосинক্রазией, что не поддается прогнозированию и профилактике. Второй больной подагрой бесконтрольно в течение 4-х мес самостоятельно принимал нимесулид по 600 мг/сут. Уровень печеночных ферментов повысился в 10 раз и связано с приемом нетерапевтических доз препарата. Напомним, что метаболизм нимесулида происходит в печени, в связи с чем необходимо осторожное его назначение больным с повреждением ее функции. В проведенном нами исследовании по изучению безопасности нимесулида у больных подагрой мы не отметили увеличения уровня печеночных ферментов при 2- и 3-недельных курсах препарата в рекомендуемой дозе 200 мг/сут, несмотря на то, что у обследованного контингента больных отмечалась склонность к избыточному употреблению алкоголя и в начале исследования у 1/4 больных фиксировалось двукратное повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспартатамино-трансферазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы [42].

Нимесулид – препарат, который используется в клинической практике почти 20 лет и имеет ряд преимуществ перед другими НПВП. Препарат показал свою эффективность и безопасность при соблюдении рекомендаций по его назначению. Контроль над приемом нимесулида должен осуществляться так же, как и при терапии другими лекарственными препаратами.

### Литература

- Emery P. Considerations for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy: benefits. *Scand J Rheumatol* 1996; 25 (Suppl 105): 5–12.
- Карамеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ИРЕСС, 2009.
- Traversa G, Bianchi C, Da Cas R et al Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003; 327: 18–22.
- Famaey JP. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview. *Inflamm Res* 1997; 46: 437–46.
- Tavares IA, Bisbai PM, Bennett A. Activity of nimesulide on constitutive and inducible cyclooxygenases. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1995; 45: 1093–6.
- Patrignani P, Panara MR, Sciulli MG et al. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide synthase-1 and 2 by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Physiol Pharmacol* 1997; 48: 263–31.

Частота гепатотоксических осложнений при применении различных групп препаратов



- Grossman CJ, Wiseman J, Lucas FS et al. Inhibition of constitutive and inducible cyclo-oxygenase activity in human platelets and mononuclear cells by NSAIDs and COX 2 inhibitors. *Inflam Res* 1995; 44: 253–7.
- Patrignani P, Panara MR, Santini G et al. Differential inhibition of the cyclooxygenase activity of prostaglandin endoperoxide synthase isozymes in vitro and ex vivo. *10th International Conference on prostaglandins and Related compounds [abstract]* 1996; 115: 22–27.
- Bianco S, Robuschi M, Gambaro G et al. Bronchial inflammation and NSAIDs. *Drug Invest* 1991; 3 (Suppl. 2): 33–8.
- 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*. Editors Vein JR, Botting RM, William Harvey Press: 524–40.
- Ward A, Brogden RN. Nimesulide. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammation and pain states. *Drugs* 1988; 36 (6): 732–53.
- Brune K, Craff P. Non-steroidal antiinflammatory drugs: influence of extra-cellular pH on biodistribution and pharmacological effects. *Biochem pharmacol* 1978; 27: 525–30.
- Rainford KD, Schweitzer A, Brune K. Autoradiographic and biochemical observations on the distribution of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arch Int pharmacodyn Therap* 1991; 250: 180–94.
- Bjarnason I, Thjodleifsson B. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract. *Rheumatology* 1999; 38 (Suppl. 1): 24–32.
- Bernareggi A. Pharmacokinetics of nimesulide. *Clin Pharm* 1998; 35 (4): 247–74.
- Bernareggi A. The pharmacokinetics profile of nimesulide in healthy volunteers. *Drugs* 1993; 46 (Suppl. 1): 64–72.
- Di Battista JA, Fabmi H, He Y et al. Differential regulation of interleukin-1 beta-induced cyclooxygenase-2 gene expression by nimesulide in human synovial fibroblasts. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (Suppl. 22): S3–5.
- Ward A, Brogden RN. Nimesulide. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammation and pain states. *Drugs* 1988; 36(6): 732–53.
- Shah AA, Murray FE, Fitzgerald DJ. The in vivo assessment of nimesulide cyclooxygenase-2 selectivity. *Rheumatology* 1999; 38 (Suppl 1): 19–23.
- Cullen L, Kelley L, Connor SO, Fitzgerald DJ. Selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide in man. *J Pharm Exp Ther* 1998; 287: 578–82.
- Tavares IA, Borrelli F, Welsh NJ. Inhibition of gastric acid secretion by nimesulide: a possible factor in its gastric tolerability. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (1 Suppl 22): S13–5.
- Wallace JL. Selective COX-2 inhibitors: is the water becoming muddy? *TIPS* 1999; 20: 4–6.
- Marini U, Spotti D, Magni E, Monti T. Double-blind endoscopic study comparing the effect of nimesulide and placebo on gastric mucosa, of dyspeptic subjects. *Drug Invest* 1990; 2: 162–6.
- 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* 1999; 38 (Suppl 1): 33–8.

25. Huskisson EC, Macciocchi A, Rablfs VW 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.
26. Porto A, Reis C, Perdigoto R et al. Gastrointestinal tolerability of nimesulide and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Ther Res* 1998; 59: 654–65.
27. Panara MR, Padovano R, Sciulli M et al. Effects of nimesulide on constitutive and inducible prostanoïd biosynthesis in human beings. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 672–81.
28. Warner TD, Guiliano F, Vojnovic I et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7563–8.
29. Marbet GA, Yasikoff Strub ML, Macciocchi A, Tsakiris DA. The effect of nimesulide versus placebo on hemostasis in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 383–7.
30. Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н. и др. Эффективность и безопасность применения нимесулида у больных с подагрическим артритом. *Клин. Мед.*, 2004; 82 (12): 49–54.
31. Мазуров В.И., Лиля А.М. 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, кафедры терапии I им. Э.Э.Эйхвальда с курсом ревматологии Медицинской академии последипломного образования, Санкт-Петербурга, 2007.
32. Huskisson E, Macciocchi A, Rablfs V et al. Nimesulid versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res* 1999; 60: 253–65.
33. Kriegel W, Korff K, Ehrlich J et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulid and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int Clin Pract* 2001; 55 (8): 510–14.
34. Helin-Salmivaara A, Viranen A, Vesalainen R. et al. NSAID use the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006; 27: 1657–63.
35. Pelletier JP, Di Battista JA, Zhang M et al. Effect of nimesulide on glucocorticoid receptor activity in human synovial fibroblasts. *Rheumatology* 1999; 38 (Suppl. 1): 11–13.
36. 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.
37. Bianco S, Robuschi M, Petrigini G et al. Efficacy and tolerability of nimesulid in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Drugs* 1993; 46 (Suppl 1): 115–20.
38. 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.
39. Hentrotin YE, Labasse AH, Simonis PE et al. Effects of nimesulide and sodium diclofenac on interleukin-6, interleukin-8, proteoglycans and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes in vitro. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 151–60.
40. 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.
41. Mukherjee P, Rachita C, Aisen P, Pasinetti GM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (1 Suppl 22): S7–11.
42. Senna GF, Betteli C, Givanni S, Scaricabarozzi I, Andri LG. Antihistaminic activity of nimesulide, a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Allergy Clin Immunol* 1993; 9 (2): 241.
43. Rossoni G, Berti F, Buschi A, Villa LM, Della Bella D. New data concerning the antianaphylactic and antihistaminic activity of nimesulide. *Drugs* 1993; 46 (Suppl. 1): 22–8.
44. Dreiser RL. Nimesulid in the treatment of osteoarthritis of the hip: A dose-finding study. *Helsinki, Internal Report* 1991.
45. Bourgeois P, Dreiser RL, Lequesne MG et al. Multi-centre double-blind study to define the most favourable dose of Nimesulide in terms of efficacy/safety ratio in the treatment of osteoarthritis. *Eur J Rheum Inflamm* 1994; 14: 39–50.
46. Famaey JP, Vanderkerckhove K, Geczy J, Brubwyler J. A large, open-label trial of nimesulide in patients with osteoarticular conditions treated in a general practice setting. *Curr Ther Res* 1998; 59: 467–82.
47. Fossaluzza V, Montagnani G. Efficacy and tolerability of nimesulide in elderly patients with osteoarthritis: double-blind trial versus naproxen. *J Int Med Res* 1989; 17 (3): 295–303.
48. Sarzi-Puttini P, Santadrea S, Boccassini L, Panni B, Caruso I. The role of NSAID in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (1 Suppl 22): S17–20.
49. Балабанова Р.М., Белов Б.С., Чичасова Н.В. и др. Эффективность нимесулида при ревматоидном артрите. *Клин. Мед.*, 2002; 80 (6): 49–52.
50. Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Применение нимесулида при подагрическом артрите. *Тер. арх.*, 2003; 5: 60–4.
51. Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н. Эффективность и безопасность применения нимесулида при подагрическом артрите, *Клин. Мед.*, 2004; 82 (12): 49–54.
52. Pulkkinen MO. Alterations in intrauterine pressure, menstrual fluid prostaglandin F levels, and pain in dysmenorrheic women treated with nimesulide. *J Clinical Pharmacol* 1987; 27: 65–9.
53. Lotti T, Mirone V, Imbimbo C et al. Controlled clinical studies of Nimesulid in the treatment of urogenital inflammation. *Drugs* 1993; 46 (Suppl. 1): 144–6.

**Индекс лекарственных препаратов:****Нимесулид: НАИЗ (Д-р Редди'с Лабораторис ЛТД)**

\* —————