

причем большую эффективность отмечают в случае сочетания ее с тракцией шейного отдела после манипуляции. Отмечается регресс не только боли, но и сопутствующих симптомов (фото-, фонофобия, тошнота, головокружение и др.). В затяжных и упорных случаях после мануальной терапии используют специальные упражнения. Особенно хорошо при реабилитации пациентов с цервикогенной головной болью в нашем медицинском центре зарекомендовал себя комплекс тренажеров с программным обеспечением «David Back Concept», специализированный для шейного отдела позвоночника, с помощью которого проводятся диагностика (измеряется сила глубоких мелких мышц и подвижность отделов позвоночника) и тренировка с биологической обратной связью по строго индивидуальной программе с гарантированным получением конечного результата (устранение мышечных дисбалансов, увеличение силы и «вработываемости» мышц, а это — «запас прочности» на случай стрессовых нагрузок). Указанные методики позволяют восстановить нормальную биомеханику движения в позвоночных двигательных сегментах и кранио-вертебральном переходе.

Возможно хирургическое лечение цервикогенных головных болей путем невротики большого затылочного нерва и декомпрессии корешка C₁ и ганглия его сенсорной вет-

Симптомы головной боли, указывающие на наличие у пациента серьезного, угрожающего жизни заболевания

- Любая внезапно возникшая головная боль с пиком интенсивности в несколько минут
- Любая впервые возникшая головная боль, отличающаяся от прежней, существовавшей у пациента
- Неуклонно нарастающая головная, лицевая боль или боль в шее
- Головная боль, сопровождающаяся лихорадкой или другими системными проявлениями
- Головная боль, сочетающаяся с очаговым неврологическим дефицитом (впервые возникшим)
- Увеличение интенсивности головной боли при пробе Вальсальвы (при кашле, чиханье, наклоне головы)
- Возникновение головной боли в возрасте старше 50 лет

ви, что дает положительный результат примерно в 90% случаев. Имеются данные об эффективности радиочастотной денервации синуввертебрального нерва, корешков C₁–IV и фасеточных суставов.

Поведенческая и когнитивно-поведенческая психотерапия помогает скорректировать неправильные, препятствующие выздоровлению, представления пациента о природе своего заболевания, изменить социальное подкрепление болевого поведения, уменьшить зависимость от анальгетической терапии и увеличить уровень повседневной активности.

А.Е. Каратеев

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Возможность применения нимесулида при неспецифической боли в нижней части спины

THE POSSIBILITY OF USING NIMESULIDE IN NONSPECIFIC LOW BACK PAIN

A.E. Karateev

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Nimesulide is an effective drug that may be successfully used to relieve both acute and chronic low back pain. The short- and long-term use of nimesulide is shown to be unassociated with an extremely high risk for class-specific cardiovascular events. The frequency of gastrointestinal complications, such as dyspepsia and ulcers of the upper gastrointestinal tract, due to the use of this drug is lower than that when conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are administered. The long-term use of nimesulide has been ascertained to be unassociated with the drastic increase in the rate of dangerous hepatotoxic reactions and their frequency does not differ from the total indices of hepatic complications that are characteristic for NSAID as whole.

Key words: low back pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide.

Andrei Evgeniyevich Karateev: aekarateev@rambler.ru

Одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью и назначения лекарственной терапии в мире является неспецифическая боль в нижней части спины (БНЧС) [1–3]. Эта патология всегда требует проведения активного лечения, даже если она носит «функциональный» характер (таких случаев, к счастью, подавляющее большинство) и не связана с серьезным органическим заболеванием

или травмой. По современным представлениям, боль не только вызывает страдания и ухудшает качество жизни, она серьезно влияет на жизненный прогноз. Поэтому разработка адекватных методов анальгетической терапии является в настоящее время принципиальной задачей для всего врачебного сообщества. Хроническая боль — важнейшая причина потери трудоспособности и социальной активности, а необ-

ходимость ее длительного лечения — тяжелое бремя для государства. С хронической болью тесно связаны такие патологические состояния, как депрессия, нарушения сна, развитие и дестабилизация сердечно-сосудистых заболеваний, повышение риска кардиоваскулярных катастроф [1–4].

Терапия неспецифической БНЧС как социально значимой патологии требует четкой организации лечебного процесса, предусматривающей сочетание своевременной диагностики с назначением эффективных лекарств. Серьезной ошибкой в этой ситуации бывает излишнее увлечение (зачастую без серьезного обоснования) сложными и дорогостоящими диагностическими методиками. Проведение сложного диагностического поиска и лечения опасных (но редких) нозологических форм — удел узких специалистов, сосредоточенных в высокоспециализированных медицинских центрах. Поэтому, исключив наличие травмы, инфекционного, онкологического процесса хронического ревматического заболевания (РЗ), а сделать это возможно в большинстве случаев после простого опроса и осмотра больного, — врач должен немедленно сосредоточить свои усилия на эффективной анальгезии. Использование при этом страдании патогенетических обезболивающих средств имеет не только лечебное, но и диагностическое значение. Быстрое купирование боли и отсутствие ее рецидивов в ближайшее время после назначения подобных препаратов четко указывают на функциональную природу БНЧС и позволяют исключить опасную органическую патологию [5, 6].

Важно, чтобы в распоряжении врача были надежные и удобные инструменты терапевтического воздействия, позволяющие добиться быстрого симптоматического улучшения при дорсопатии. Несомненно, таким инструментом являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Сегодня они занимают незыблемую позицию средства выбора для купирования боли, воспаления и лихорадки [4].

Одним из самых популярных в России НПВП является нимесулид. По анальгетическому, противовоспалительному и жаропонижающему действию он не уступает, а по некоторым данным [2, 3], и несколько превосходит другие НПВП. В последние годы продажи этого препарата в нашей стране стремительно росли: так, если в 2001 г. было реализовано 634 тыс. упаковок нимесулида, то в 2006 г. — уже 10 млн 204 тыс. (по данным Pharmexpert).

Популярность этого препарата закономерна. Нимесулид — весьма эффективное и удобное средство купирования острой боли. В отличие от многих других НПВП молекула нимесулида обладает свойствами слабого основания, что затрудняет ее проникновение в слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), снижая риск контактного повреждения. В то же время нимесулид может легко проникать в очаги воспаления и накапливаться там в большей концентрации, чем в плазме крови [7–9]. Нимесулид обладает высокой биодоступностью — уже через 30 мин после перорального приема достигается не менее 25% от максимальной концентрации препарата в крови, что сопровождается началом терапевтического действия. Пик концентрации препарата, а соответственно, и максимальный анальгетический эффект отмечаются через 1–3 ч [7–10].

Как известно, основное фармакологическое действие НПВП связано с блокадой циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2), фермента, активно синтезирующегося в очагах повреждения и воспаления клетками воспалительного ответа и отвечающе-

го за синтез важнейших медиаторов боли и воспаления — простагландинов. Ассоциированные с приемом НПВП осложнения (прежде всего патология ЖКТ) в основном определяются блокадой «структурной» формы циклооксигеназы 1 (ЦОГ 1), играющей важную роль в поддержании многих параметров гомеостаза в организме. Тем не менее, ЦОГ 1 также принимает участие в процессе развития воспаления, поэтому локальное подавление ее активности в области повреждения следует рассматривать как позитивный момент. Нимесулид, обладающий умеренной селективностью в отношении ЦОГ 2, оказывает подобное действие: относительно мало воздействуя на «структурную» ЦОГ 1 слизистой оболочки желудка, он эффективно блокирует ее активность в очагах воспаления и тканевого повреждения [7–10].

Нимесулид также имеет ряд фармакологических эффектов, не зависящих от класс-специфического влияния на активность ЦОГ 2. Так, он способен блокировать синтез основных провоспалительных цитокинов (ИЛ 6, ФНО α), подавлять активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при остеоартрозе), оказывает антигистаминное действие, а также блокирует фермент фосфодиэстеразу IV, снижающий активность клеток воспалительной агрессии — макрофагов и нейтрофилов [9–11].

Высокий терапевтический потенциал нимесулида подтверждается данными многочисленных клинических исследований. Важным доказательством целесообразности использования его при ургентном обезболивании стал успешный опыт применения в анестезиологической практике. Это демонстрирует, в частности, исследование A. Binning [12], в ходе которого 94 больным, перенесшим артроскопию, в качестве анальгетика на 3 дня назначали нимесулид в дозе 200 мг, напроксен в дозе 1000 мг или плацебо. Полученные результаты показали, что оба НПВП достоверно превосходили плацебо, при этом нимесулид по сравнению с препаратом контроля обеспечивал более высокий обезболивающий эффект в первые 6 ч после операции.

При острой ревматической патологии — плечелопаточном периаартрите, бурситах и тендинитах — нимесулид показал сходный (или даже более высокий) эффект в отношении купирования боли и восстановления функции опорно-двигательной системы по сравнению с высокими дозами «традиционных» НПВП — диклофенака и напроксена [9]. Так, в исследовании W. Wober и соавт. [13] 122 больных плечелопаточным периаартритом в течение 14 дней принимали нимесулид в дозе 200 мг/сут или диклофенак в дозе 150 мг/сут. В конце периода наблюдения «хороший» или «отличный» эффект терапии несколько чаще отмечался у получавших нимесулид (82,3%) по сравнению с получавшими диклофенак (78,0%). Субъективная оценка пациентов в отношении переносимости лекарств демонстрировала еще более значимое преимущество нимесулида. При этом 96,8% больных оценили переносимость нимесулида как «хорошую» или «отличную», в то время как аналогичную оценку диклофенаку дали лишь 72,9% ($p < 0,05$).

Нимесулид также эффективен для купирования неспецифической БНЧС. По данным исследования, проведенного в Финляндии [14] ($n=102$), нимесулид (100 мг 2 раза в сутки) превосходил ибупрофен (600 мг 3 раза в сутки) как по выраженности обезболивающего эффекта, так и по восстановлению функции позвоночника. К 10-му дню лечения на фоне приема нимесулида отмечалось более чем 2-кратное

улучшение функциональной активности. У пациентов, принимавших этот препарат, индекс Остерверти в среднем снизился с 38 до 15 баллов (-23), а у леченных ибупрофеном — с 35 до 20 (-15); различия достоверны — $p=0,02$. Немаловажно, что нимесулид существенно реже (примерно в 2 раза — 7 и 13% соответственно) вызывал побочные эффекты со стороны ЖКТ по сравнению с препаратом контроля.

Ценный материал для анализа обезболивающего и противовоспалительного действия нимесулида дает российский опыт его применения при остром и хроническом подагрическом артрите. Это метаболическое заболевание характеризуется интенсивной болью, связанной с микрокристаллическим воспалением, и часто используется как «модель» для оценки эффективности НПВП. Необходимо отметить, что успех применения нимесулида при остром подагрическом артрите определяется, прежде всего, его выраженным противовоспалительным действием. Можно предположить, что в этой ситуации важную роль играет подавление активности мононуклеарных клеток (прежде всего макрофагов), опосредованное специфической способностью нимесулида влиять на фосфодиэстеразу VI. Очень важно, что назначение препарата позволяло добиться обратного развития проявлений артрита даже у тех пациентов, у которых была недостаточно эффективна предшествующая терапия высокими дозами диклофенака [15, 16].

Нимесулид как уже отмечено, блокирует активность металлопротеиназ, которые играют важнейшую роль в патогенезе разрушения суставного хряща, что определяет целесообразность применения препарата при остеоартрозе. Отмечено [17, 18] снижение концентрации маркеров катаболизма хрящевой ткани, отражающее позитивное влияние нимесулида на деградацию хряща у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов.

Нимесулид с успехом применялся в такой сложной клинической ситуации, как дебют ревматоидного артрита (РА). Нами проведено 4-недельное рандомизированное исследование эффективности нимесулида в суточной дозе 400 и 200 мг у 268 больных ранним РА. Препаратом сравнения являлся диклофенак в дозе 200 и 100 мг. Во всех группах отмечалось статистически достоверное снижение числа воспаленных суставов и утренней скованности. Нимесулид оказался несколько эффективнее — снижение уровня боли на 50% и более по ВАШ отмечалось у 44,8 и 40,8% больных соответственно и более чем у 1/3 отмечено существенное (на 50% и более) улучшение общего самочувствия. У 5 больных на фоне монотерапии НПВП наблюдалось полное исчезновение клинических проявлений артрита [19].

Одним из наиболее важных достоинств нимесулида является относительно низкая частота развития осложнений со стороны ЖКТ. Именно развитие патологии ЖКТ, относящейся к класс-специфическим осложнениям НПВП, является одним из основных факторов, определяющих соотношение риск/польза при лечении препаратами этого класса. Данные, подтверждающие благоприятную переносимость нимесулида в отношении ЖКТ, получены российскими и зарубежными учеными в серии проспективных и когортных наблюдательных исследований [4]. Так, ирландский ученый F. Bradbury провел оценку частоты ЖКТ-осложнений при использовании диклофенака ($n=3553$), нимесулида ($n=3807$) и ибупрофена ($n=1470$) в клинической практике. Суммарная частота этой патологии при использовании нимесулида бы-

ла существенно меньше по сравнению с таковой при лечении диклофенаком (12,1%), хотя и не отличалась от аналогичных показателей у принимавших ибупрофен (8,1 и 8,6%) [20].

Существенно меньшая частота ЖКТ-осложнений при использовании нимесулида продемонстрирована итальянскими эпидемиологами A. Conforti и соавт. [21]. Они проанализировали 10 608 сообщений о серьезных побочных эффектах (1988—2000), связанных с приемом различных НПВП. Согласно полученным данным, нимесулид был причиной развития тех или иных осложнений со стороны ЖКТ в 2 раза реже, чем иные НПВП: число жалоб на этот препарат составило 10,4% от их общего числа. При этом диклофенак был причиной «проблем» в 21,2% случаев, кетопрофен — в 21,7%, а пироксикам — в 18,6%.

В масштабном эпидемиологическом исследовании J. Laporte и соавт. [22] оценивали риск развития ЖКТ-кровотечения на фоне приема различных НПВП в клинической практике. Проанализированы причин 2813 опасных ЖКТ-кровотечений, контроль составили 7193 пациента без данного осложнения. Нимесулид показал большую безопасность, чем многие другие НПВП, популярные в Европе. Так, относительный риск кровотечения для нимесулида составил 3,2, для диклофенака — 3,7, мелоксикама — 5,7, а рофекоксиба — 7,2.

О.Н. Минушкин [23] представил анализ данных многоцентрового исследования эффективности и безопасности нимесулида. Нимесулид назначали 600 больным с РЗ в дозе 200 мг/сут в течение 1—3 мес. Осложнения со стороны ЖКТ выявлены лишь у ~9% больных. Хотя не менее 10% больных имели язвенный анамнез, не отмечено ни одного эпизода ЖКТ-кровотечения или перфорации язвы.

При исследовании эффективности высоких доз НПВП у больных ранним РА серьезная патология ЖКТ — язвы и множественные эрозии желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК) — на фоне приема нимесулида в дозе 200—400 мг/сут была выявлена лишь у 2 (1,3%) пациентов, а в контрольной группе (диклофенак в дозе 100—200 мг/сут) — у 7 (5,9%) ($p=0,042$) [19].

Другое российское исследование [24] было посвящено оценке частоты рецидивов НПВП-индуцированных язв на фоне приема нимесулида. Нимесулид в дозе 200 мг/сут использовали у 20 больных, непосредственно перед этим закончивших курсовое лечение по поводу язвы или множественных (>10) эрозий желудка и/или ДПК, возникших при использовании других НПВП. Соответствующий по полу, возрасту и диагнозу основного заболевания контроль составляли 20 пациентов, которым после заживления НПВП-индуцированных язв и множественных эрозий назначали диклофенак в дозе 100 мг/сут в виде ректальных свечей. Через 2 мес наблюдения рецидив язвы был отмечен лишь у 1 больного (5,6%), принимавшего нимесулид, и у 1/3 (33,3%) больных, получавших свечи с диклофенаком ($p<0,05$).

Особый интерес вызывает оценка влияния нимесулида на состояние сердечно-сосудистой системы. Хорошо известно, что проблема риска сердечно-сосудистых катастроф при использовании НПВП в последние годы привлекает пристальное внимание врачей [4]. В мировой медицинской литературе вопрос сравнительного риска развития инфаркта миокарда при использовании нимесулида, по-видимому, освещен лишь в одной крупной работе, проведенной финскими учеными [25]. В ходе эпидемиологического исследования проанализировано 33 309 эпизодов инфаркта мио-

карда, соответствующий по полу и возрасту контроль составили 138 949 пациентов. Относительный риск инфаркта для нимесулида составил 1,69, что приближалось к соответствующим показателям для мелоксикама, набуметона, этодалака и неселективных НПВП.

При определении риска угрожающих жизни кардиоваскулярных осложнений, ассоциированных с применением НПВП, большое значение имеет такой показатель, как дестабилизация АД, что является важнейшим фактором риска, а возможно, весьма показательным «суррогатным маркером» инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Именно поэтому влияние нимесулида на риск дестабилизации АД стало предметом специального изучения. В этом плане большой интерес представляют результаты исследования В.И. Мазурова и соавт. [26], в котором определяли динамику АД (по данным суточного мониторинга) у 40 больных остеоартрозом, имевших артериальную гипертензию, 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 со 143 до 140 мм рт. ст., в то время как при использовании диклофенака оно повысилось с 147 до 156 мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Сходные результаты — фактическое отсутствие негативного влияния нимесулида на АД — ранее получены В.Г. Барсковой и соавт. [16] у мужчин, страдавших хроническим подагрическим артритом и имевших серьезный кардиоваскулярный коморбидный фон.

В последние годы активно обсуждается безопасность нимесулида, в частности риск гепатотоксических реакций.

НПВП-гепатопатия, представляющая собой проявление метаболической идиосинкразии, — очень редкая патология. По многолетней статистике, тяжелые гепатотоксические осложнения, проявляющиеся клинически выраженным внутрисеченочным холестазом или острой печеночной недостаточностью, развиваются примерно у 1 из 10 тыс. больных, регулярно принимающих НПВП [4, 27—29].

Что касается нимесулида, то за 15 лет его применения (~50 различных стран, 1985—2000 гг.) в мире зафиксировано всего 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 [30].

Но сегодня отношение к проблеме гепатотоксичности нимесулида коренным образом изменилось. Контролирующие органы ряда европейских стран, последней из которых была Ирландия, прекратили его использование на своей территории. Обоснованием этого решения стала статистика отдельных сообщений о тяжелых повреждениях печени. Например, контролирующий орган Ирландии (IMB) обосновывал свою резолюцию информацией о 53 эпизодах серьезных осложнений со стороны печени, отмеченных за 12 лет использования нимесулида в этой стране. 9 подобных осложнений привели к развитию острой печеночной недостаточности с летальным исходом у 4 больных [31].

Однако European Medicines Agency (ЕМЕА, основной орган Европейского Союза, контролирующий оборот лекарственных препаратов в Европе) после обсуждения сложившейся ситуации не нашел достаточных оснований для пре-

крашения использования нимесулида (пресс-релиз от 21.09.2007 г.). При этом было принято компромиссное решение: в странах Европы ограничить использование нимесулида курсом не более 15 дней в дозе, не превышающей 200 мг/сут. В то же время государствам — членам Евросоюза было рекомендовано изъять из аптечной сети упаковки нимесулида, содержащие более 30 стандартных доз препарата [32].

Данное решение стало предметом активного обсуждения на ежегодной конференции НИИ ревматологии РАМН в ноябре 2007 г. На специальном заседании были представлены российские и зарубежные данные, касающиеся использования нимесулида в клинической практике. Согласно позиции ведущих экспертов-ревматологов, достоинства нимесулида существенно преобладают над его недостатками, поэтому сегодня нет необходимости ограничивать его использование в России [33].

На самом деле, объективный анализ данных литературы показывает, что гепатотоксичность нимесулида не выше, чем у многих других представителей класса НПВП [27—29]. Результаты РКИ показывают, что негативная динамика лабораторных биохимических показателей, свидетельствующих о повреждении печени, отмечается при использовании нимесулида с такой же частотой, как и при приеме других НПВП. При назначении нимесулида коротким курсом (не более 30 дней), повышение уровня АЛТ и АСТ в 2 раза и более отмечается лишь у 0,4% больных, а при длительном многомесячном приеме частота подобных изменений не превышает 1,5% [28, 29].

Масштабных эпидемиологических работ, в которых изучалась сравнительная частота повреждения печени при использовании НПВП, относительно немного. Среди них наиболее значимой представляется работа итальянских ученых [34], которые в популяционном исследовании (1997—2001) анализировали частоту гепатотоксических реакций у 397 537 больных. Суммарная частота данных осложнений на фоне приема НПВП составила 29,8 на 100 тыс. пациентов-лет. Соответственно, показатель относительного риска поражения печени для всех НПВП составил 1,4. Индивидуальная частота серьезных осложнений со стороны печени при использовании нимесулида — 35,3 на 100 тыс. пациентов-лет, что меньше по сравнению с таковой диклофенака (39,2), кеторолака (66,8) и ибупрофена (44,6).

Влияние нимесулида на функцию печени в клинической практике можно оценить на основании российского опыта его применения при остром и хроническом подагрическом артрите. Пациенты, страдающие подагрой, имеют комбинацию факторов, негативно влияющих на функцию печени. Это метаболические нарушения, жировой гепатоз, желчнокаменная болезнь, прием алкоголя и пищи, содержащей большое количество жиров. Сотрудниками НИИ ревматологии РАМН проанализировано влияние нимесулида на биохимические показатели функции печени у больных (81 мужчина) подагрическим артритом, которым в качестве анальгетика и противовоспалительного средства назначали нимесулид в дозе 100—400 мг/сут. Существенная часть больных исходно имела повышение уровня АЛТ. Однако после курсового применения нимесулида отрицательной динамики биохимических показателей, свидетельствующей о повреждении печеночных клеток или холестазе, не наблюдалось [27].

Оценка безопасности того или иного лекарственного препарата должна базироваться прежде всего на опыте его

длительного применения. Для лечения БНЧС этот вопрос имеет большое значение. Ведь преобладающее число больных с хронической БНЧС, нуждающихся в длительном применении НПВП, — лица пожилого возраста. Именно у них из-за наличия множественных коморбидных заболеваний риск развития побочных эффектов максимален [4]. Поэтому столь важен опыт длительного применения нимесулида в клинической практике, документированный в ряде клинических работ. P. Lüscher и соавт. [35] провели сравнение нимесулида в дозе 200 мг и этодолака в дозе 600 мг у 199 больных остеоартрозом в 3-месячном исследовании. Действие нимесулида оказалось более выраженным — его оценили как «хорошее» или «превосходное» 80% больных, в то время как этодолак получил аналогичную оценку лишь у 68% больных. Надо отметить, что этодолак относится к селективным НПВП и считается препаратом с очень хорошей переносимостью. Однако общее число побочных эффектов в обеих лечебных группах не различалось [32]. В другом масштабном исследовании [36] нимесулид в дозе 200 мг/сут сравнивали с диклофенаком в дозе 150 мг/сут у 279 больных остеоартрозом. В этой работе длительность наблюдения составила 6 мес. Эффективность лечения, которую оценивали по динамике самочувствия больных и функциональному индексу Лекена, практически не различалась, но нимесулид достоверно лучше переносился: развитие гастроинтестинальных осложнений зафиксировано соответственно у 36 и 47% пациентов ($p < 0,05$).

Наиболее крупным и продолжительным стало исследование W. Krieger и соавт. [37], изучавших эффективность и безопасность нимесулида в дозе 200 мг и напроксена в дозе 750 мг у 370 больных остеоартрозом в течение 12 мес. Как и в работе E. Huskisson и соавт. [36], эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, правда, с некоторым преимуществом нимесулида. Так, изменение суммарного индекса WOMAC ко времени завершения исследования составило -22,5 и -19,9%. Общее число лекарственных осложнений при использовании нимесулида по сравнению с напроксом также оказалось ниже — 47,5 и 54,5%. Во всех трех исследованиях на фоне приема нимесулида не зафиксировано значимого повышения частоты кардиоваскулярных осложнений.

Для уточнения частоты побочных эффектов при длительном использовании нимесулида нами проведен ретроспективный анализ частоты развития побочных эффектов со стороны ЖКТ, кардиоваскулярной системы и печени у больных с РЗ, длительно принимавших этот препарат [38]. Исследуемую группу составили 322 больных с различными РЗ, поступивших для стационарного лечения в клинику НИИ ревматологии РАМН в 2007—2008 гг., которые не менее 12 мес до поступления в клинику принимали нимесулид и продолжали его прием в течение периода госпитализации. Всем пациентам проведено эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ, кроме того, осуществляли систематический контроль АД и биохимических показателей крови.

Большую часть пациентов (18,6%) составляли женщины среднего и старшего возраста (65 лет и старше), страдавшие РА и имевшие серьезный коморбидный фон, в том числе патологию сердечно-сосудистой системы (16% больных диагностирована ИБС). Сопутствующие заболевания гепатобилиарной системы (прежде всего желчнокаменная болезнь) и язвенный анамнез имелись более чем у 10% обследованных. Из-за наличия системных воспалительных забо-

леваний суставов более 1/3 больных получали, помимо нимесулида, глюкокортикоиды и цитотоксические препараты (в основном метотрексат и лефлуномид). Сочетание РЗ и ИБС стало причиной длительного сочетанного приема нимесулида и низких доз аспирина у 10,6% пациентов.

Мы не отметили угрожающих жизни осложнений со стороны ЖКТ (кровотечение или перфорация язвы). Суммарно язвы при эндоскопическом исследовании выявлены у 13,3% пациентов. Частоту эндоскопических язв при использовании нимесулида можно сопоставить с данными предшествующих эндоскопических исследований, проводившихся в клинике НИИ ревматологии РАМН. Так, язвы желудка и/или ДПК выявлены у 18,1% из 4931 больных, регулярно принимавших неселективные НПВП, преимущественно диклофенак [18]. Таким образом, на фоне длительного непрерывного приема нимесулида эндоскопические язвы выявляются на 26,6% реже, чем у больных, принимающих традиционные НПВП.

Ни у кого из пациентов в период госпитализации не развился инфаркт миокарда. В то же время за предшествующие 12 мес это опасное осложнение было достоверно зафиксировано у 1 мужчины 68 лет, страдающего РА, ИБС и артериальной гипертензией. У 2 других пациенток на фоне приема нимесулида отмечена отрицательная динамика на ЭКГ («постинфарктный кардиосклероз» вследствие перенесенного инфаркта миокарда). У обследованных ни во время госпитализации, ни в течение предшествующих 12 мес не отмечено эпизодов ишемического инсульта. Стойкое повышение АД в период госпитализации имело место у 11,5% больных. У исходно имевших эту патологию частота дестабилизации АД была существенно выше (26,8%), чем в целом по группе.

Мы не зафиксировали эпизодов клинически выраженной патологии печени — желтухи, гепатомегалии, симптомов печеночной недостаточности. При этом существенное (более чем в 2 раза), повышение уровня печеночных ферментов наблюдалось лишь у 7 (2,2%) больных РА, получавших, помимо нимесулида, цитотоксические препараты (метотрексат или лефлуномид).

Эти данные позволяют в определенной мере заполнить пробел в наших знаниях о безопасности длительного использования нимесулида — одного из наиболее популярных в России НПВП. Конечно, отсутствие контрольной группы существенно ограничивает значение результатов нашего исследования. Тем не менее они дают представление о риске наиболее важных класс-специфических осложнений, связанных с использованием этого препарата.

Таким образом, собственные данные и анализ исследований, представленных в литературе, позволяют заключить, что нимесулид является эффективным препаратом, который с успехом может использоваться для купирования как острой, так и хронической боли, в том числе БНЧС. И кратковременный, и длительный прием нимесулида не ассоциируется с чрезмерно высоким риском развития класс-специфических кардиоваскулярных осложнений. Частота осложнений со стороны ЖКТ (диспепсия и язвы верхних отделов ЖКТ) на фоне приема препарата ниже, чем у традиционных НПВП. Длительное использование нимесулида не приводит к существенному нарастанию частоты опасных осложнений со стороны печени, а их частота не отличается от суммарных показателей, характерных для класса НПВП в целом.

1. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10(4):287—333.
2. Neville A., Peleg R., Singer Y. et al. Chronic pain: a population-based study. *Isr Med Assoc J* 2008;10(10):676—80.
3. Woolf A., Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003;81(9).
4. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009;167 с.
5. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М., 2001; Т. 1.
6. Алексеев В.В., Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Алгоритмы диагностики и лечения пациентов с болевыми синдромами в пояснично-крестцовой области. *Боль* 2006;2:29—37.
7. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата Нимесулид: новые данные. *РМЖ* 2001;15:6—8.
8. Балабанова Р.М., Белов Б.С., Чичасова Н.В. и др. Эффективность нимесулида при ревматоидном артрите. *Фарматека* 2004;7:55—8.
9. 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.
10. 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*. Eds Vein J.R., Botting R.M. William Harvey Press, 2001: 524—40.
11. Ferreira S.H. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L. et al. 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.
15. Klumb E. The treatment of acute gout arthritis. Double-blind randomized comparative study between nimesulid and indomethacin. *Revista Brasileira De Medicina* 1996;53:540—6.
16. Барскова В.Г., Насонова В.А. Цапина Т.Н. и др. Эффективность и безопасность применения нимесулида (нимесил) у больных подагрическим артритом. *Клин мед* 2004;12:49—54.
17. Pelletier J.P., Mineau F., Fernandes J.C. 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.
18. 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.
19. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите. *РМЖ* 2006;16:24—9.
20. 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* 2004;144(Suppl.):27—32.
21. 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.
22. Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety* 2004;27:411—20.
23. Минушкин О.Н. Использование препарата «Найз» у больных, страдающих сочетанной патологией суставов и поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Науч-практ ревматол* 2003;5:72—6.
24. Каратеев А., Каратеев Д., Насонов Е. Гастроудуodenальная 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-практ ревматол* 2003;1:45—8.
25. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen 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.
26. 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. Кафедра терапии I им. Э.Э. Эйхвальда с курсом ревматологии Медицинской академии последипломного образования, Санкт-Петербург, 2007 г.
27. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? *Consilium medicum* 2007;9:60—4.
28. Rainsford K. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin* 2006;22(6):1161—70.
29. Boelsterli U. Nimesulide and hepatic adverse affects: roles of reactive metabolites and host factors. *Int J Clin Pract* 2002;128(Suppl.):30—6.
30. HELSINN's response. На сайте: HELSINN, 2002, 12. <http://www.pharmabiz.com>
31. Irish Board Suspends Marketing of Drugs Containing Nimesulide <http://www.imb.ie>
32. Press release. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulide-containing medicinal products. Doc. Ref. EMEA/432604/2007. На сайте: <http://www.emea.europa.eu>
33. БОЛЬ: информационный портал. Новости: Казнить или помиловать нимесулид? <http://www.paininfo.ru/press/1164.html>
34. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003;327:18—22.
35. Ljacker P., Pawlowski C., Friedrich I. et al. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodolac in patients suffering from osteoarthritis of the knee. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1994;14(2):29—38.
36. 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.
37. Krieger 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.
38. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А. и др. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике. *РМЖ* 2009;17(21):1466—72.