

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

УДК: 615.065

ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ НИМЕСУЛИДА (НИМЕСИЛ, BERLIN CHEMIE) У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С ЯЗВЕННЫМ АНАМНЕЗОМ

А.Е. Каратеев, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов
ГУ Институт Ревматологии РАМН, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить безопасность применения нимесулида у больных ревматическими заболеваниями (РЗ), имеющих в анамнезе язвы или множественные эрозии (МЭ) слизистой желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Материал и методы. Исследованы 42 больных с РЗ в возрасте от 22 до 73 лет, у которых при ЭГДС в срок не более 6 мес до начала исследования выявлялись язвы или МЭ ($n > 10$) желудка или ДПК, возникшие на фоне приема НПВП. Больные включались в исследование после заживления язв или эрозий. Пациентам рандомизированно назначался нимесулид 200 мг/сут (группа 1) или диклофенак в форме свечей 100 мг/сут + ранитидин 150 мг/сут ЭГДС проводилась до и через 12 нед после начала лечения.

Результаты. Рецидив язвы желудка отмечен у одной больной группы 1 (5.6%). Рецидив язв и МЭ отмечен у 6 больных группы 2 (33.3%); у 4-х язвы желудка, у 1 МЭ, у 1 язвы ДПК ($p = 0.0424$). Наличие гастралгий и диспепсии отмечено у 7 из 19 больных группы 1 (36.8%), у 4 из 18 больных группы 2 (20.0%) ($p = 0.0539$).

Выводы. Нимесил может рассматриваться как более безопасное, по сравнению с "классическими" НПВП, средство в отношении развития серьезных гастродуоденальных осложнений у больных РЗ, имеющих язвенный анамнез. Нимесил может быть рекомендован как препарат выбора при необходимости приема НПВП у пациентов, имеющих в анамнезе НПВП-индуцированные гастропатии.

Ключевые слова: селективный ингибитор ЦОГ-2, нимесулид, НПВП-индуцированная гастропатия, безопасность противоревматических препаратов

Поиск путей профилактики НПВП-индуцированных гастропатий привел к разработке новой группы НПВП - селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2). Важнейшим отличием этих препаратов от "классических" НПВП (неселективных ЦОГ - ингибиторов) является лучшая гастродуоденальная переносимость. Ряд доказательных многоцентровых исследований продемонстрировал, что на фоне приема селективных ЦОГ-2 ингибиторов серьезные гастродуоденальные осложнения (язвы верхних отделов ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) и перфорации язв) возникают достоверно реже, чем при "классических" НПВП. При этом противовоспалительный и обезболивающий эффекты первых оказались удовлетворительными и сопоставимыми с "классическими" НПВП [1, 2, 4, 6]. Эти данные позволили рекомендовать селективные ЦОГ-2 ингибиторы к широкому использованию в клинической практике.

Однако до настоящего времени для селективных ингибиторов ЦОГ-2 четко не определена область применения, что затрудняет их рациональное использование. Селективные ЦОГ-2 ингибиторы не имеют официально представленных фирмами-производителями показаний к назначению, отличающихся от показаний к назначению "классических" НПВП.

Естественно было бы предположить целесообразность использования этих препаратов у пациентов, имеющих т.н. факторы риска развития НПВП-индуцированных гастропатий, прежде всего у больных с язвенным анамнезом. Дей-

ствительно, прием "классических" НПВП больными, имеющими в анамнезе язвы или множественные эрозии слизистой (МЭ) верхних отделов ЖКТ, существенно увеличивает риск рецидивов этой патологии и таких опасных осложнений, как перфорация и ЖКК. Данная группа пациентов, составляющая по различным оценкам не менее 15-20% из числа лиц, имеющих показания к длительному применению НПВП, может рассматриваться как наиболее сложная в плане подбора адекватной противовоспалительной терапии. В то же время отсутствуют убедительные данные, что использование селективных ЦОГ-2 ингибиторов у больных с язвенным анамнезом безопаснее, чем "классических" НПВП. Специальные исследования в этом направлении не проводились. Подходы к проведению безопасной терапии НПВП до сих пор не до конца систематизированы, поэтому изучение гастродуоденальной переносимости селективных ЦОГ-2 ингибиторов у больных с язвенным анамнезом представлялось важным и своевременным.

Для проведения данного исследования был выбран препарат нимесулид (нимесил, Berlin Chemie). Этот препарат является представителем группы селективных ЦОГ-2 ингибиторов, достаточно широко используется в России, обладает стабильным противовоспалительным и анальгетическим эффектом и хорошей гастродуоденальной переносимостью. Лекарственная форма нимесулида (растворимая) позволяет существенно уменьшить время контакта со слизистой верхних отделов ЖКТ и, в определенной степени, снизить риск развития контактного повреждения.

Целью исследования явилась оценка безопасности применения нимесила у больных с ревматическими заболеваниями (РЗ), имеющих в анамнезе язвы или МЭ слизистой желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Материалы и методы.

Исследуемую группу составили 42 больных с хроническими РЗ в возрасте от 22 до 73 лет, длительно (не менее 6 мес) принимавших НПВП.

Критериями включения являлись выявленные в анамнезе при ЭГДС в срок не более 6 мес до начала исследования язвы или МЭ ($n > 10$) желудка или ДПК, достоверно возникшие на фоне приема НПВП, и необходимость в продолжении лечения НПВП на протяжении как минимум 3-х мес.

Критериями исключения являлись:

1. Наличие открытой язвы или более 5 эрозий верхних отделов ЖКТ на момент начала исследования
2. Тяжелая функциональная недостаточность, не позволяющая осуществить явку пациентов в стационар для проведения ЭГДС в контрольные сроки
3. Тяжелая сопутствующая патология
4. Наличие в анамнезе доказанного ЖКК (в течение последних 12 мес) или перфорации язвы
5. Аллергическая реакция на исследуемые препараты в анамнезе
6. Прием на момент включения в исследование ингибиторов протонной помпы (ИПП) или мизопроста

Исследуемые больные были рандомизированно разделены на 2 группы. Основные демографические показатели больных представлены в таблице 1. Как видно, в группах преобладали женщины среднего и пожилого возраста, преимущественно больные с ревматоидным артритом (РА) и остеоартрозом (ОА). Подавляющее большинство пациентов в обеих группах на момент включения в исследование принимали диклофенак (таблица 2), около трети получали ГКС в дозе от 5 до 15 мг/сут и цитотоксические препараты (преимущественно метотрексат). Статистически значимых различий в демографических показателях и характере терапии основного заболевания по группам отмечено не было.

Таблица 1

Основные демографические показатели у больных в исследуемых группах

Показатели	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=20)	Различие (p)
Средний возраст, годы	58.2 ± 16.3	62.3 ± 9.3	>0.05
Пол (муж: жен)	6 : 16	7 : 13	>0.05
Диагнозы (число больных)	РА (15), ОА (6), ПА (1)	РА (13), ОА (5), АС (1), Подагра (1)	>0.05
Исходная оценка боли по ВАШ, мм	52.8 ± 16.8	58.3 ± 18.9	>0.05

Исходная патология ЖКТ ("язвенный анамнез") у пациентов обеих групп представлена в таблице 3. Преобладали язвы, локализованные в желудке, что в целом соответствует популяционной структуре НПВП-индуцированных гастропатий. Реже встречались язвы ДПК или МЭ слизистой желудка. Статистически значимого различия по характеру язвенного анамнеза у больных в исследуемых группах не отмечалось.

Больным группы 1 был назначен нимесил в дозе 200 мг/сут на 2 приема.

Больным группы 2 был назначен (продолжен) диклофе-

Таблица 2
Характер терапии основного заболевания у больных в исследуемых группах

Противоревматическая терапия	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=20)	Различие (p)
Препараты из группы НПВП, %	Диклофенак (90.9%)	Диклофенак (90.0%)	>0.05
Прием ГКС, %	27.3	30.0	>0.05
Средняя доза ГКС, мг/сут*	6.1 ± 1.7	7.7 ± 2.5	>0.05
Прием цитотоксиков, %	27.3	40.0	>0.05

* В эквиваленте преднизолона

Таблица 3

Характер патологии ЖКТ у больных в исследуемых группах (в%)

Патология	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=20)	Различие (p)
Язвы желудка	59.1	55.0	>0.05
Язвы ДПК	31.8	25.0	>0.05
МЭ	9.1	10.0	>0.05
Сочетание язв желудка и ДПК	0	5.0	-

нак по 100 мг/сут. Для более адекватного сравнения действия исследуемых препаратов, используемых в различных лекарственных формах, и исключения контактного влияния НПВП в контрольной группе, диклофенак был назначен в форме свечей по 50 мг 2 раза в день.

Больные 1 и 2 групп по необходимости (при возникновении гастралгий и диспепсии) принимали антацидные препараты (до 4-х раз в день). Всем пациентам группы 2 был назначен ранитидин 150 мг/сут.

ЭГДС проводилась до и через 12 нед после начала исследования. При наличии у пациентов при первой ЭГДС язвы или МЭ проводилась стандартная противовоспалительная терапия (омепразол 40 мг/сут 2-4 недели), и после подтвержденного ЭГДС рубцевания язвы, эпителизации эрозий больные были включены в программу исследования.

Безопасность применения НПВП оценивалась при повторной ЭГДС (через 12 нед) по частоте рецидивов НПВП-индуцированных гастропатий. Рецидивом НПВП-индуцированных гастропатий считалось повторное выявление язв (локальное повреждение слизистой не менее 0.5 см, имеющее отчетливо видимую глубину) и МЭ слизистой желудка или ДПК.

Оценивалась также динамика субъективных ощущений со стороны ЖКТ (гастралгии и диспепсия). Некоторым пациентам при возникновении выраженных гастралгий и диспепсии ЭГДС проводилась досрочно.

Математическая обработка материала проводилась с использованием стандартных статистических программ. Статистическая значимость отличия показателей в группах оценивалась по t-критерию Стьюдента, χ^2 и точному тесту Фишера.

Результаты.

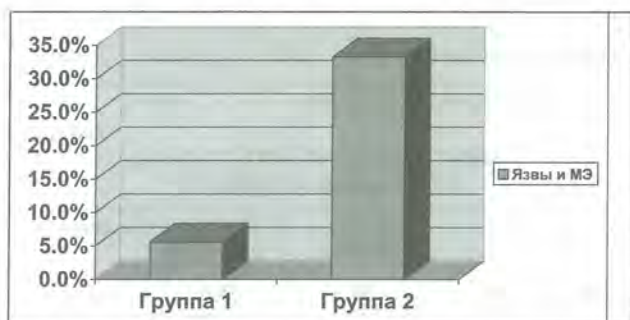
Повторная ЭГДС была проведена 18 больным группы 1, в том числе у 2-х больных досрочно через 6 и 10 нед от начала исследования. У трех пациентов ЭГДС не проводилась из-за прерывания приема нимесила на ранних сроках (менее 2-х нед от начала испытания). 1 пациентка выбыла из под наблюдения (не явилась для исследования в контрольные сроки).

Повторная ЭГДС была проведена 18 больным группы 2, в том числе у 1 больной досрочно через 6 нед от начала исследования. 2 пациентки выбыли из-под наблюдения (не явились для исследования в контрольные сроки).

Рецидив язвы желудка отмечен у одной больной группы 1 (5.6%). Рецидив НПВП-индуцированных язв и МЭ отмечен у 6 больных группы 2 (33.3%): у 4-х язвы желудка, у 1 МЭ, у 1 язва ДПК ($p=0.0424$) (диаграмма).

Диаграмма

Частота рецидивов язв и МЭ у больных в исследуемых группах



Гастралгии и диспепсии отмечены у 7 из 19 больных группы 1 (36.8%) и у 4 из 18 больных группы 2 (20.0%). ($p=0.0539$), причем у одной больной группы 2 выраженные гастралгии явились причиной досрочного проведения ЭГДС.

Лечебный эффект нимесила был оценен как "хороший" 8 (38.1%), "удовлетворительный" 9 (42.9%), "неудовлетворительный" 4 больными (19.0%), причем у 2-х больных неудовлетворительный эффект явился причиной прекращения терапии на ранних сроках. Оценку проводил 21 пациент группы 1.

Лечебный эффект диклофенака был оценен как "хороший" 7 (38.9%), "удовлетворительный" 10 (52.6%), "неудовлетворительный" 2 больными (10.5%). Оценку проводили 19 пациентов группы 2.

Нежелательные реакции (не связанные с возникновением эрозивно-язвенных изменений), возникшие у больных в группах 1 и 2, представлены в таблице 4. Наиболее часто появлялись диспепсические симптомы, причем у больных группы 1 чаще (статистически недостоверно), чем в группе 2.

Таблица 4

Основные нежелательные реакции, не связанные с развитием эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ

Нежелательные реакции (число больных)	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=20)
Диспепсия	7	4
Повышение артериального давления*	2	0
Ухудшение зрения**	1	0
Геморроидальное кровотечение***	1	0

* Явилась причиной прекращения приема нимесила у 1 больной (длительно страдает артериальной гипертензией).

** Явилось причиной прекращения терапии (больная имела катаракту, страдала артериальной гипертензией, сахарным диабетом)

*** Явилось причиной прекращения терапии

Обсуждение.

На фоне приема нимесила 200 мг/сут в течение 3-х мес рецидивы НПВП-индуцированных язв и МЭ возникали до-

стоверно реже, чем на фоне применения диклофенака в форме свечей по 100 мг/сут. Таким образом, насколько нам известно, впервые в нашей стране получены достоверные данные о возможности безопасного использования селективных ЦОГ-2 ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий. Конечно, небольшие размеры исследуемых групп, относительно короткий период наблюдения, открытый характер исследования не позволяют делать глобальные выводы о перспективах широкого использования селективных ЦОГ-2 ингибиторов у больных с язвенным анамнезом. В то же время наша работа может послужить "отправной точкой" для проведения более длительных, многоцентровых исследований по данному вопросу.

Группа больных с серьезными факторами риска гастропатий представляется наиболее сложной в плане проведения адекватной противовоспалительной и обезболивающей терапии. Именно на таких больных сосредоточено внимание многих исследовательских групп, занимающихся проблемой НПВП-индуцированных гастропатий [5, 7].

Возникновение рецидивов язв и МЭ у трети больных контрольной группы представляется весьма закономерным. Так, по данным большого специального исследования, проведенного в США, число рецидивов язвенного поражения желудка, связанного с приемом НПВП, оказалось еще выше - 49% случаев [5].

Наша контрольная группа, по сути, имитирует весьма распространенную в России и малоэффективную в плане достижения профилактического эффекта тактику ведения больных с РЗ, имевших в анамнезе НПВП-индуцированные гастропатии. Использование свечевых форм, как было показано нами ранее [2] и подтверждено в данной работе, не позволяет избежать рецидивов язв и МЭ верхних отделов ЖКТ. Ведущим в патогенезе НПВП-индуцированных гастропатий является системное негативное влияние на слизистую, контактное же действие в большей степени ответственно за развитие диспепсических нарушений.

Ранитидин до настоящего времени широко используется российскими врачами при НПВП-ассоциированной патологии верхних отделов ЖКТ из-за своей относительно невысокой стоимости и хорошей переносимости. Однако не вызывает сомнения, что этот препарат в настоящее время не может рассматриваться как эффективное профилактическое средство в отношении рецидивов НПВП-индуцированных язв и эрозий ЖКТ [2].

Следует отметить, что контрольная группа отличалась от основной наличием у больных факторов, которые потенциально могли способствовать развитию рецидивов. В частности, больные контрольной группы несколько чаще принимали цитотоксические препараты. Кроме того, в контрольной группе была пациентка, имевшая в анамнезе сочетание язв желудка и ДПК (у нее отмечался рецидив), а среди больных основной группы исходно такой патологии не было. Однако указанные различия не были статистически значимыми.

Особого обсуждения требует относительно высокая частота нежелательных реакций, не связанных с рецидивированием язв и эрозий, возникших у больных, принимавших нимесил, по сравнению с больными контрольной группы. В первую очередь, это объясняется тем, что практически все больные до начала исследования длительно (не менее 6 мес) принимали диклофенак. Поэтому при назначении диклофенака в свечах пациентам, длительно принимавшим этот препарат перорально и переносившим его достаточно хорошо, едва ли можно было ожидать каких-либо неблагоприятных реакций. Более того, использование свечевой формы препарата в комбинации с H2-блокатором позволило существенно уменьшить частоту и выраженность диспепсических явлений у пациентов контрольной группы, что определило субъективно лучшую переносимость терапии.

Стойкое повышение артериального давления у двух больных основной группы является вполне закономерным

осложнением, с учетом того, что обе этих пациентки длительно страдали артериальной гипертензией и получали соответствующую антигипертензивную терапию. Тем не менее очевидно, что возможность подобных нежелательных явлений, характерных для всей группы НПВП, следует учитывать при назначении нимесила больным с артериальной гипертензией. Эпизод снижения остроты зрения у одной пациентки должен рассматриваться с учетом имевшейся у нее множественной сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет, глаукома, катаракта). Несомненно, подобное осложнение может быть и не связано с приемом нимесила, однако хронологически совпало с моментом проведения исследования и поэтому должно быть отнесено к нежелательным реакциям. Эпизоды снижения остроты зрения также относятся к возможным, хотя и относительно редким, неспецифическим нежелательным реакциям, возникающим на фоне приема НПВП.

В целом следует отметить, что довольно высокая частота нежелательных реакций, возникших на фоне приема ни-

месила, определяется особенностями исследуемой группы, в которую были включены пациенты с тяжелой хронической суставной патологией, получавшие комплекс противоревматических препаратов. Тем не менее основная цель исследования представляется достигнутой, поскольку главной проблемой применения НПВП в ревматологической практике являются именно серьезные гастродуоденальные осложнения, связанные с развитием язв или МЭ.

Выводы.

1. Нимесил может рассматриваться как более безопасное, по сравнению с "классическими" НПВП, средство в отношении развития серьезных гастродуоденальных осложнений у больных РЗ, имеющих язвенный анамнез.
2. Полученные данные позволяют рассматривать нимесил как препарат выбора при необходимости продолжения применения НПВП у пациентов, имеющих в анамнезе НПВП-индуцированные гастропатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы циклооксигеназы-2 и воспаление: перспективы применения препарата целебрекс. *Росс. ревматол.*, 1999, 4, 2-11
2. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (Часть 1). *Клин. мед.*, 2000, 3, 4-10; (Часть 2) *Клин. мед.*, 2000, 4, 4-9.
3. Цветкова Е.С. Мовалис при остеоартрозе. *Тер. архив*, 1999, 11, 48-50
4. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. *International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br.J. Rheumat.*, 1998, 37(9), 1142
5. Graham D.Y., Agrawal N.M., Campbell D.R. et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch. intern. med.*, 2002, 162, 1/28, 169-175
6. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: A randomised controlled trial. *JAMA*, 2000, 284, 10, 1247-1255
7. Steen K.S.S., Lems W.F., Aertsen J. et al. Incidence of clinically manifest ulcers and their complication in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, 60, 443-447

Поступила 10.11.2002

Abstract

Gastroduodenal safety of Nimesulid (Nimesil, Berlin Chemie) in rheumatic patients with history of ulcer.
A.E. Karateyev, D.E. Karateyev, E.L. Nasonov

Objective. To assess safety of nimesulid in rheumatic pts with history of ulcer or multiple erosions (ME) of stomach and/or duodenal mucosa.

Methods. 42 pts with rheumatic diseases aged 22-73 years were included. All had gastric or duodenal ulcers or ME (n>10) connected with NSAID treatment and confirmed by endoscopy no more than 6 months before the beginning of the study. Pts were included after healing of ulcers and erosions. The pts were randomized to receive Nimesulid 200 mg/day (group 1) or Diclofenac suppositories 100 mg/day + ranitidine 150 mg/day (group 2). Esophagogastroduodenoscopy was performed before and 12 weeks after the beginning of treatment.

Results. Relapse of stomach ulcer was observed in 1 pts of group 1 (5,6%). Relapse of NSAID-induced ulcers and ME was noted in 6 pts of group 2 (33,3%): in 4 cases stomach ulcers, in 1 case stomach ME, in 1 case duodenal ulcer (p=0,0424). Presence of gastralgias and dyspepsia was noted in 36,8% pts of group 1 and in 20% pts of group 2 (p=0,0539). In 1 pts of group 2 gastralgias were the reason for premature endoscopy.

Conclusion. Nimesil (Nimesulid) can be considered as a more safe drug than classical NSAIDs with smaller risk of serious gastroduodenal complications development in rheumatic pts with ulcer history. The results of the study allow to recommend Nimesulid as a drug of choice for treatment of pts with history of NSAID-induced gastropathy.

Key words: selective COX-2 inhibitor, nimesulid, NSAID-induced gastropathy, safety of antirheumatic drugs