

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-ти месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка)

Л. И. Алексеева, А. Е. Каратеев, Т. В. Попкова, Д. С. Новикова, Е. П. Шарапова,
Е. П. Маркелова, Е. Л. Насонов
НИИР РАМН, Москва

Резюме

Парацетамол и НПВП наиболее популярны для симптоматического лечения ОА. Однако длительных исследований, в которых изучалась их сравнительная эффективность и безопасность, недостаточно.

Цель: Сравнить эффективность и безопасность нимесулида и парацетамола при лечении пациентов с ОА в течение 12-ти месяцев.

Материал и методы: 40 жен., $66,8 \pm 5,1$ лет, с гонартрозом II – III стадии по Kellgren-Lawrence, испытывающих выраженную боль (≥ 40 мм по ВАШ). Группа 1 (n=20) – прием нимесулида 200-100 мг/сут., группа 2 (n=20) – парацетамола до 3,0 г/сут. Эффективность оценивалась по динамике WOMAC, безопасность – по данным эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ, состоянию сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, СМАД, холтеровское мониторирование ЭКГ), клиническим и биохимическим показателям. Статистическая значимость различия непрерывных показателей оценивалась с помощью t-теста Стьюдента, ранговых переменных – критерия χ^2 и точного теста Фишера.

Результаты: Суммарный индекс WOMAC составил в начале/конце исследования $1182,7 \pm 345,9$ и $698,4 \pm 351,1$ для нимесулида, и $1136,4 \pm 313,8/1031,6 \pm 211,2$ для парацетамола ($p < 0,05$). Общее число ЖКТ – осложнений по 6, случаев дестабилизации или развития артериальной гипертензии – по 4 в каждой группе. На фоне приема нимесулида у 4-х больных отмечалось развитие или ухудшение ишемической болезни сердца (ни одного в контроле). На фоне приема нимесулида не было отмечено отрицательной динамики биохимических показателей функции печени.

Заключение: Нимесулид эффективнее парацетамола при симптоматическом лечении ОА. Однако риск развития кардиоваскулярных осложнений при использовании НПВП требует серьезного внимания. Нимесулид не показал гепатотоксичности при длительном приеме.

Ключевые слова: остеоартроз, нимесулид, парацетамол, НПВП-гастропатия, кардиоваскулярные осложнения

Современная концепция лечения остеоартроза (ОА) основывается на комплексном использовании немедикаментозных методов, таких как снижение массы тела, изменение образа жизни, коррекция биомеханических нарушений и т. д., и лекарственной терапии, целью которой является замедление дегенерации суставного хряща, подавление локального воспаления и восстановление вязко-эластических свойств синовиальной жидкости [1-3].

При этом очень большое значение придается активной симптоматической терапии, направленной на купирование хронической боли — главного клинического проявления этого заболевания, определяющего страдание больных и существенно ухудшающего качество жизни. С этой целью при ОА используются парацетамол (благодаря благоприятному соотношению эффективности и безопасности он рекомендуется как препарат «первой линии»), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), центральные анальгетики (опиоиды), а также локальные средства (НПВП -мази, гели, капсулин) [1-4].

НПВП в этом списке занимают важнейшую позицию. Их терапевтическая активность доказана при основных локализациях ОА (коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей) и не вызывает сомнений. НПВП эффективнее парацетамола и сопоставимы по лечебному действию с опиоидами, но при этом существенно реже вызывают нежелательные эффекты (НЭ) со стороны ЦНС [1,5, 6]. Кроме того, многие исследователи придают большое значение противовоспалительному эффекту этих препаратов и экспериментальным данным, показывающим наличие у некоторых представителей НПВП хондропротективных свойств [7,8]. Немаловажно, что НПВП удобны в использовании и доступны.

К сожалению, оборотной стороной эффективности НПВП оказывается риск развития серьезных нежелательных явлений (НЯ), прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы [9]. Это серьезная проблема, особенно для пожилых пациентов, страдающих ОА и вынужденных длительно и регулярно принимать НПВП. Подавляющее большинство из них имеют множество сопутствующих заболеваний. Так, по данным российских и зарубежных исследователей, примерно у 7-10% больных ОА имеется язвенный анамнез, а у 30-40% — диспепсия и признаки гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Существенно выше частота заболеваний сердечно-сосудистой системы: 70-80% больных ОА страдают артериальной гипертензией (АГ), а каждый пятый — ишемической болезнью сердца (ИБС) [10,11].

С точки зрения ведущих российских экспертов, у больных с серьезным коморбидным фоном целесообразно использовать значительно более безопасные с точки зрения снижения риска ЖКТ — осложнений селективные ЦОГ-2 ингибиторы (с-НПВП)

[9]. В нашей стране одним из наиболее популярных с-НПВП является нимесулид, препарат с мощным анальгетическим и противовоспалительным эффектом и хорошей переносимостью. Этот препарат широко используется для купирования острой и хронической боли, в т. ч. при ОА [12-14]. Тем не менее данных о его длительном использовании при этом заболевании немного. С другой стороны, если безопасность нимесулида в отношении ЖКТ изучена достаточно хорошо, то данных по его влиянию на состояние сердечно-сосудистой системы явно недостаточно, особенно в свете обостренного (в силу печально знаменитого «кризиса коксибов») внимания медицинской общественности к вопросу кардиоваскулярной безопасности НПВП [9].

Поэтому нам представлялось важным и актуальным оценить соотношение эффективности и безопасности нимесулида у больных ОА в ходе длительного проспективного исследования, с использованием методов активного и раннего выявления НЯ со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности нимесулида в сравнении с парацетамолом у больных ОА в течение 12-ти месячного периода лечения.

материал и методы

В исследование были включены 40 амбулаторных пациентов, женщин, в возрасте от 60 до 74 лет ($66,8 \pm 5,1$), находившихся под наблюдением в НИИ ревматологии РАМН с диагнозом остеоартроз коленных суставов. Больные имели II (47,5%) и III (52,5 %) рентгенологическую стадию гонартроза по Kellgren-Lawrence. Критериями включения являлся достоверный диагноз гонартроза (соответствующий критериями Американской коллегии ревматологов) и наличие выраженной суставной боли (интенсивность боли при ходьбе не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале — ВАШ), требовавшей приема НПВП в течение по меньшей мере 30 дней за последние 3 мес. Критериями исключения являлись: наличие язвы или более 5 эрозий слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, желудочно-кишечного кровотечения или перфорации в анамнезе, неконтролируемых лекарственной терапией ИБС и АГ или иных заболеваний сердечно-сосудистой системы, клинически выраженной патологии иных органов и систем (прежде всего, печени и почек), а также аллергической реакции на препараты, используемые в настоящем исследовании. Критерием исключения также являлся прием гастропротективных препаратов (ингибиторы протонной помпы или H2-блокаторы).

Больные были рандомизированно включены в две группы по 20 чел., в зависимости от получаемой терапии. Группу 1 составили пациентки, принимавшие нимесулид (НИМЕСИЛ®) в дозе 200 мг/сут (на фоне существенного уменьшения суставных болей допускалось снижение дозы до 100

мг/сут), а группу 2 — принимавшие парацетамол (ПАНАДОЛ®) в режиме «по требованию» до 3 г/сут, в комбинации с местным применением кетопрофена (ФАСТУМ-ГЕЛЬ®). Исследуемые группы не различались по таким параметрам, как средний возраст, длительность болезни, индекс массы тела (ИМТ), боль по ВАШ и рентгенологическая стадия ОА. Не отмечалось различий по частоте коморбидной патологии и инфицированности больных *H. pylori*, которая определялась с помощью уреазного теста в биоптате слизистой желудка (табл. 1).

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП		
Параметры	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)
Возраст (годы)	67,1±4,3	66,2±5,5
Длительность болезни (годы)	7,3 ± 4,5	8,9±5,6
ИМТ (кг/м ²)	30,9 ± 4,9	31,8±4,8
Боль по ВАШ (мм)	51,8±10,1	52,3±8,9
Рентгенологическая стадия ОА	2 50%	45%
	3 50%	55%
Язвенный анамнез	10%	5%
Артериальная гипертензия	90%	85%
ИБС	40%	33%
Общее число кардиоваскулярных факторов риска*	4±0,9	4±1,2
Наличие <i>H. pylori</i>	70%	75%

*Наследственность по ССЗ, курение, АГ, увеличение индекса массы тела, менопауза, дислипидемия

Оценка эффективности лечения проводилась по динамике индекса WOMAC (уровень боли, скованности, функциональной недостаточности и суммарный счет) через 3, 6, 9 и 12 мес. от начала исследования.

Состояние ЖКТ определялось по наличию или отсутствию соответствующих жалоб, а также по данным эндоскопического исследования (ЭГДС), которое проводилось всем больным на момент включения в исследование, а затем через 3 и 12 мес. после начала приема препаратов.

Динамика состояния сердечно-сосудистой системы оценивалась врачом-кардиологом с использованием инструментальных и лабораторных методов обследования. Всем больным исходно и в конце исследования проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) и ультразвуковое доплеровское сканирование (УЗДГ) брахиоцефальных артерий с оценкой толщины комплекса интима — медиа (КИМ). Также проводился биохимический анализ крови для определения показателей липидного обмена (общий холестерин сыворотки — ОХС, холестерин липопротеидов высокой плотности — ХС ЛВП, триглицериды — ТГ), а также стандартный клинический и биохимический анализ крови. Особое внимание уделялось динамике

показателей состояния печени — АСТ, АЛТ, ЩФ, которые являются наиболее важными маркерами развития лекарственной гепатопатии. Эти показатели оценивались до-, через 3 мес. после начала исследования и по его окончании.

Полученные в ходе исследования данные вносились в специальную карту для последующего проведения статистического анализа. Для определения статистической значимости различия непрерывных показателей использовался t-тест Стьюдента, для ранговых переменных — критерий χ^2 и точный тест Фишера. Значение непрерывных переменных представлены в тексте в виде $M \pm \sigma$.

Результаты

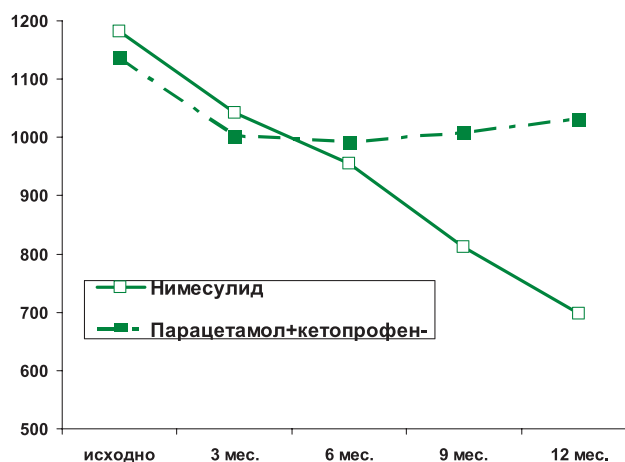
В ходе исследования по 5 больных из каждой группы (25%) вышли из-под наблюдения. Причиной этого стали НЯ — у 2-х в группе 1 и одной в группе 2, отсутствие эффекта — у 2 (обе на фоне приема парацетамола) и нарушение протокола — у 3 и 2 больных соответственно.

И нимесулид, и парацетамол в комбинации с локальной формой кетопрофена были достоверно эффективны в отношении купирования боли, снижая ее выраженность на 20–40%. При этом, начиная с 9-го месяца наблюдения, в группе 1 отмечалась тенденция к более выраженному снижению боли, однако это отличие статистически недостоверно. Оба лечебных режима не продемонстрировали значимого снижения скованности в суставах по сравнению с исходным уровнем. В отношении нарушения функции суставов в обеих группах отмечен четкий клинический эффект (за исключением 6 мес. на фоне приема парацетамола), причем на момент завершения исследования нимесулид оказался достоверно более эффективным (табл. 2).

Статистически достоверное снижение общего индекса WOMAC было отмечено лишь после 9-го месяца терапии, и только у больных группы 1 (рис. 1).

Рисунок 1

ДИНАМИКА СУММАРНОГО ИНДЕКСА WOMAC



Все НЯ, отмеченные за время проведения настоящего исследования, приведены в табл. 3.

Таблица 2
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ В
ГРУППЕ 1 (НИМЕСИЛ) И ГРУППЕ 2 (ПАРАЦЕТАМОЛ +
ФАСТУМ-ГЕЛЬ)

Факты и цифры					
Значение WOMAC		Боль	Скова- нность	Наруше- ние фун- кции	Суммарно
Исходно	Группа 1	236,3±	97,4±	883,7±	1182,7±
		66,5	47,9	275,5	345,9
	Группа 2	211,2±	94,6±	833,8±	1136,4±
		68,6	46,1	195,7	313,8
Через 3 мес.	Группа 1	168,6±	95,1±	672,7±	1043,0±
		89,1	45,9	339,9	325,5
	Группа 2	p=0,01*		p=0,008*	
		165,5±	98,4±	693,3±	1002,0±
Через 6 мес.	Группа 1	77,0	54,5	317,3	330,6
		p=0,028*			
	Группа 2	159,7±	68,7±	647,4±	956,1±
		91,3	42,4	318,2	347,6
Через 9 мес.	Группа 1	p=0,007*		p=0,025*	
		157,1±	91,1±	728,0±	992,5±
	Группа 2	72,1	44,7	306,1	319,3
		p=0,03*			
Через 12 мес.	Группа 1	130,1±	67,6±	559,8±	812,2±
		76,5	43,5	293,7	307,4
	Группа 2	p=0,000*		p=0,001*	p=0,002*
		158,5±	92,6±	693,3±	1007,5±
Оконча- ние (12 мес.)	Группа 1	79,7	40,9	317,3	312,
		p=0,044*		p=0,028*	
	Группа 2	119,1±	81,5±	592,8±	698,4±
		66,3	71,1	204,1	351,1
	Группа 1	p=0,000*		p=0,000*	p=0,000*
				p=0,008**	p=0,004**
	Группа 2	145,8±	88,3±	779,8±	1031,6±
		67,5	40,9	155,2	211,2
		p=0,008*			

* Достоверное отличие в сравнении с исходным уровнем

** Достоверное отличие между группами

Таблица 3
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, ВОЗНИКШИЕ
У БОЛЬНЫХ ЗА ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ

Нежелательные эффекты	Группа 1	Группа 2
Со стороны ЖКТ		
Эрозивный эзофагит	0	1
Множественные эрозии желудка	1	0
Единичные эрозии желудка	0	1
Изжога	0	2
Гастралгии	2	1
Метеоризм	1	0
Запоры	2	3
Со стороны сердечно-сосудистой системы:		
Дестабилизация артериальной гипертензии*	4	4
Развитие артериальной гипертензии*	1	1
Ухудшение течения ИБС**	2	0
Впервые выявленная ИБС**	2	0
Транзиторная ишемическая атака на фоне гипертонического криза	1	0

* АД 140/90 мм рт. ст. и выше

** Ухудшение или появление соответствующей киники и отрицательная динамика сегмента ST по данным ХМ-ЭКГ

Различные осложнения со стороны ЖКТ возникли суммарно у 6 больных группы 1 (30%), у двух из них они стали причиной прекращения терапии (множественные эрозии слизистой желудка и выраженные гастралгии). В группе 2 осложнения со стороны ЖКТ развились у 9 больных (45%), причем у 3-х была выявлена отрицательная динамика эндоскопической картины – эрозивный эзофагит (который стал причиной прекращения терапии), единичные эрозии и бессимптомная язва двенадцатиперстной кишки (ДПК). Последняя оказалась случайной находкой при контрольной ЭГДС и была обнаружена на последнем визите, поэтому не стала причиной прерывания терапии.

У 5-х больных из каждой группы за время наблюдения отмечалось развитие или дестабилизация АД (АД 140/90 мм рт. ст. и выше). При этом, однако, отрицательной динамики средних значений АД по результатам СМАД отмечено не было. Так, для группы 1 они составили (исходно и в конце наблюдения) 132,4±6,8/83,1±1,8 и 134,4±7,1/77,6±3,1 мм рт. ст., группы 2 – 129,8±6,5/74,5±2,1 и 133,5±6,9/77,1±2,1 мм рт. ст.

У 4 больных группы 1 за период наблюдения отмечалось появление или усиление выраженности клинических сердечно-сосудистых симптомов, а также отрицательная динамика ЭКГ (по данным ХМ-ЭКГ), свидетельствующие о развитии или прогрессировании ИБС. Так, у двух пациенток 65 и 70 лет, страдавших гипертонической болезнью II стадии, у которых отмечалось появление ангинозных приступов, при проведении планового ХМ-ЭКГ была зафиксирована ишемическая динамика сегмента ST. Ранее они не имели установленного диагноза ИБС. При этом обе пациентки, как выяснилось при расспросе, самостоятельно прерывали назначенную им антигипертензивную терапию. У больной 69 лет с установленным ранее диагнозом ИБС и АД II стадии 3 ст. тяжести, получавшей ингибитор АПФ и антагонист кальция, в течение года усилилась одышка, периодически повышалось АД, по данным ХМ-ЭКГ выявлена ишемическая динамика сегмента ST. У больной 59 лет, также страдавшей ИБС и АД II стадии 2 ст. тяжести, на фоне адекватного контроля АД с использованием комбинации ингибитора АПФ и β-блокатора, в течение года отмечалось усиление одышки, появление ощущения перебоев в работе сердца, при этом результаты ХМ-ЭКГ также показали наличие ишемической динамики сегмента ST.

У одной пациентки 66 лет из группы 1, имевшей диагноз АД II стадии, 2 ст. тяжести, без установленного ранее диагноза ИБС и получавшей ингибиторы АПФ, в течение года отмечалось периодическое повышение АД, и на фоне гипертонического криза (повышение АД до 220/110 мм рт. ст.) развилась транзиторная ишемическая атака.

Следует отметить, что все эти эпизоды были отмечены кардиологом при расспросе больных

и зафиксированы по окончании исследования. Данные осложнения не послужили причиной госпитализации или значимого изменения терапии, а также прерывания лечения ОА.

У больных группы 2 не отмечалось появления или ухудшения сердечно-сосудистых клинических симптомов, а также отрицательной динамики при ХМ-ЭКГ, которые свидетельствовали бы о развитии или прогрессировании ИБС.

Данные лабораторных исследований и УЗДГ брахиоцефальных сосудов не выявили признаков, которые могли бы косвенно свидетельствовать о прогрессировании атеросклероза — усугубление дислипидемии (за исключением более высокого уровня триглицеридов в группе 2) и изменение толщины комплекса интима — медиа (табл. 4).

Таблица 4

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ДАННЫХ УЗДГ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ СОСУДОВ (ТОЛЩИНА КОМПЛЕКСА ИНТИМА — МЕДИА).

Показатели	Группа 1		Группа 2	
	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.
ОХС, ммоль/л	6,3±0,8	6,35±1,1	6,6±0,8	6,6±1,2
ХС ЛВП, ммоль/л	0,56±2,3	0,5±0,27	0,88±1,9	0,9±2,8
ТГ, ммоль/л	1,38±0,12	1,52±0,17	1,35±0,12	1,6±0,19*
УЗДГ (КИМ ср., мм)	1,03±0,35	1,03±0,5	1,04±0,8	1,04±0,7

*достоверное отличие по сравнению с исходным уровнем ($p < 0.05$)

Оценка данных клинического и биохимического анализов крови не выявила отрицательной динамики. В частности, у пациенток группы 1 и группы 2 не было отмечено снижения гемоглобина. Отрицательной динамики биохимических показателей, отражающих состояние печени (АСТ, АЛТ и ЩФ) и являющихся маркерами лекарственной гепатопатии, не было отмечено ни через 3 месяца, ни в конце исследования в обеих исследуемых группах.

Обсуждение

Полученные нами результаты подтверждают, что нимесулид (НИМЕСИЛ®) — эффективное средство для симптоматической терапии ОА. Использование этого препарата позволило эффективно контролировать хроническую суставную боль и повысить функциональную активность больных. В целом, нимесулид в дозе 200–100 мг/сут оказался более эффективным, чем парацетамол в дозе до 3 г/сут в комбинации с локальной формой кетопрофена, что отражает положительная динамика суммарного индекса WOMAC с $1182,7 \pm 345,9$ до $698,4 \pm 351,1$ (т.е., на 41%). Необходимо отметить, что при использовании парацетамола, хотя и отмечалось значимое уменьшение боли и улучшение функции, этот эффект был несколько ниже, чем при использовании нимесулида, а суммарный индекс WOMAC,

в сравнении с исходным значением, практически не изменился (снизился лишь на 9,2%). Кроме того, выходы из исследования по причине неэффективности терапии отмечались лишь среди больных, получавших парацетамол.

Эти данные соответствуют результатам масштабных международных исследований (таких как PACES-a, PACES-b, VACT, IPSO), показавших при ОА значительное превосходство НПВП, используемых в среднетерапевтических дозах, над максимальной терапевтической дозой парацетамола (4 г/сут) [15–17].

Интересным фактом является очевидное нарастание эффекта НПВП в зависимости от длительности приема, которое носило линейный характер, в то время как симптоматическое действие парацетамола за время наблюдения оставалось примерно на одном уровне. Это может свидетельствовать о способности нимесулида влиять на прогрессирование заболевания, связанное с его противовоспалительным эффектом и способностью ингибировать активность металлопротеиназ, которые играют важнейшую роль в патогенезе разрушения суставного хряща. Так, положительное влияние приема нимесулида на деградацию хряща при ОА коленных и тазобедренных суставов было продемонстрировано W. Kullich и соавт. [18].

Имеется лишь небольшое число исследований, посвященных длительному использованию нимесулида при хронических ревматических заболеваниях. Среди них можно выделить работу E. Huskisson и сотр., в которой 279 больных ОА в течение 6 месяцев получали нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. Результаты исследования показали, что нимесулид был столь же эффективен, как диклофенак, но достоверно превосходил его по своей переносимости [19].

Близкие результаты показало российское многоцентровое исследование эффективности и безопасности различных доз нимесулида и диклофенака у 268 больных с ранним РА. Прием нимесулида в суточной дозе 400 мг и 200 мг (препарат сравнения назначался в дозе 200 мг и 100 мг соответственно) в течение 4-х недель позволил добиться статистически значимого снижения числа воспаленных суставов и утренней скованности. При этом нимесулид оказался несколько эффективнее диклофенака — снижение уровня боли $\geq 50\%$ отмечалось у 44,8% и 40,8% больных соответственно, и более чем у трети пациентов было отмечено $\geq 50\%$ улучшение общего самочувствия [20].

Оценка риска развития лекарственных осложнений, основанная на активном контроле состояния ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, являлась центральной задачей проведенной работы. При этом суммарное число выявленных НЯ оказалось достаточно велико — 16 и 13 эпизодов соответственно, и причиной этого являлся серьезный коморбидный фон у больных, включенных в исследование.

Следует отметить, что число осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема нимесулида оказалось несколько ниже, чем у больных, принимавших парацетамол. Так, частота развития диспепсии и нарушения функции кишечника была фактически одинакова. Однако осложнения, которые можно расценивать как серьезные — эрозивный эзофагит и язва ДПК, возникли у 2-х больных на фоне приема парацетамола и лишь у одной больной в группе нимесулида (множественные эрозии слизистой желудка). Интересно, что появление выраженной изжоги было отмечено только у больных, получавших парацетамол.

Это подтверждает данные ряда российских и зарубежных исследований, показавших хорошую переносимость нимесулида в отношении ЖКТ, по крайней мере в сравнении с неселективными НПВП.

Так, F. Bradbury был проведен анализ частоты ЖКТ-осложнений при использовании диклофенака ($n=3553$), нимесулида ($n=3807$) и ибупрофена ($n=1470$) в реальной клинической практике. Большинство больных (77,8%) получали НПВП не более 14 дней. На фоне приема нимесулида суммарная частота НЯ со стороны ЖКТ не отличалась от ибупрофена — 8,1% и 8,6%, и была достоверно меньше в сравнении с диклофенаком — 12,1% ($p<0,05$) [21].

Анализ данных 10608 сообщений о серьезных НЯ со стороны ЖКТ, проведенный итальянскими эпидемиологами (период с 1988 по 2000гг.), показал, что нимесулид вызывал осложнения в 2 раза реже, чем иные НПВП. Так, число сообщений о НЯ, связанных с этим препаратом, составило 10,4%, в то время как с диклофенаком — 21,2%, кетопрофеном 21,7%, пироксикамом 18,6% [22].

Хорошую переносимость нимесулида подтверждает популяционное исследование J. Laporte и соавт., в котором оценивался риск развития желудочно-кишечного кровотечения на фоне приема различных НПВП (2813 эпизод кровотечения, 7193 контроль). Нимесулид оказался безопаснее, чем ряд других популярных в Европе НПВП — так, отношение шансов развития кровотечения для этого препарата составило 3,2, для диклофенака — 3,7, мелоксикама 5,7, а рофекоксиба 7,2 [23].

В России было проведено несколько важных исследований, показавших высокий уровень безопасности нимесулида в отношении развития патологии ЖКТ. Из них наиболее крупным является работа О. Н. Минушкина, который проанализировал результаты когортного многоцентрового исследования эффективности и безопасности нимесулида в дозе 200 мг/сут у 600 больных ревматическими заболеваниями, при длительности непрерывного приема от 1 до 3-х месяцев. Суммарная частота ЖКТ-осложнений составила примерно 9%. Очень важно, что не было зафиксировано ни одного случая кровотечения или перфорации язвы, хотя

исследуемая группа включала не менее 10% больных с язвенным анамнезом [24].

В российском исследовании эффективности НПВП при раннем артрите, результаты которого представлены выше, было показано, что язвы и множественные эрозии желудка или ДПК на фоне приема нимесулида были выявлены у 2 (1,3%), а среди принимавших диклофенак у 7 (5,9%) пациентов ($p=0,042$) [20].

Нами проведено собственное исследование безопасности этого препарата у больных с высоким риском ЖКТ-осложнений, в ходе которого нимесулид по 200 мг/сут назначался 20 больным, непосредственно перед этим прошедшим курсовое противоязвенное лечение по поводу язвы или множественных эрозий желудка и/или ДПК, возникших на фоне приема других НПВП. Контроль составили 20 аналогичных больных, которым был назначен диклофенак 100 мг/сут в ректальных свечах. Через 2 месяца наблюдения рецидивы язв возникли лишь у 1 больного, получавшего нимесулид (5,6%), и у трети больных (33,3%), получавших диклофенак ($p<0,05$) [25].

Если, в соответствии с полученными нами данными, в плане ЖКТ-осложнений ситуация для нимесулида выглядела достаточно благоприятно, то этого, к сожалению, нельзя сказать о проблеме осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Частота дестабилизации или развития АГ у больных в обеих группах была одинакова. Однако клинические и ЭКГ — признаки, свидетельствующие о развитии или дестабилизации ИБС, были отмечены лишь у больных, принимавших нимесулид. Здесь может обсуждаться наличие описываемого рядом авторов класс — специфического протромботического действия с-НПВП, связанного с изменением соотношения активности тромбоксан/простациклин (синтез последнего является ЦОГ-2 зависимым процессом) [9,26].

С другой стороны, ранее подобные осложнения при использовании нимесулида в ходе проспективных РКИ, таких как работа E. Huskisson, описаны не были [19].

Вообще исследований, в которых проводилась оценка риска развития инфаркта миокарда (ИМ) у больных, принимающих нимесулид (в отличие, например, от целекоксиба, диклофенака, мелоксикама и др.), очень немного. Наиболее крупным из них является популяционное исследование A. Helin-Salmivaara и соавт., проведенное в Финляндии и охватившее 33309 больных с ИМ и 138949 лиц в качестве соответствующего контроля. По данным авторов, относительный риск развития этого осложнения на фоне приема нимесулида не превышал суммарного риска для всего класса и составил 1,69; с другой стороны, это значение оказалось несколько выше, чем при использовании диклофенака — 1,35, мелоксикама — 1,25 и целекоксиба — 1,06 [27].

Однако, учитывая небольшой объем нашего исследования, выраженный коморбидный фон и то, что нам не пришлось, к счастью, наблюдать ни одной истинной кардиоваскулярной катастрофы, мы не можем делать каких-либо принципиальных выводов о риске развития ИБС у больных, получающих нимесулид. Несомненно, требуются дальнейшие исследования в этом направлении. Необходимо отметить также, что у 4 из 5 больных, у которых отмечались эпизоды ишемии миокарда, имела место неадекватная коррекция артериальной гипертензии (в двух случаях — самостоятельный отказ больных от терапии). Этот аспект привлекает особое внимание к проблеме своевременного учета кардиоваскулярного риска у больных РЗ, прежде всего активной диагностике хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как АГ и ИБС, что особенно важно для лиц пожилого возраста.

Не вызывает сомнений, что наличие коморбидной кардиоваскулярной патологии резко увеличивает риск прогрессирования ИБС у больных, принимающих НПВП. Прекрасной иллюстрацией этого положения является работа W. Huang и соавт., наблюдавших когорту 9602 жителей Тайваня, не менее 180 дней принимавших целекоксиб, мелоксикам или рофекоксиб. Частота ИМ, нестабильной стенокардии, инсульта и транзиторной ишемической атаки составила у пациентов без ранее диагностированных кардиологических заболеваний 1,1%, 0,6%, 2% и 0,6%, но была более чем в 5 раз выше среди уже имевших данную патологию — 5,0%, 4,8%, 6%, 5,8% соответственно [28].

Поэтому ревматолог, работая в тесном контакте с кардиологом, должен оценивать адекватность терапии этих заболеваний и своевременно, если требуется, проводить ее коррекцию. Очевидно, что эффективная антигипертензивная терапия, применение антитромботических препаратов (в час-

тности, низких доз аспирина) и коррекция факторов риска ИБС (диета, снижение массы тела, коррекция дислипидемии и др.) позволят снизить до минимума риск развития кардиоваскулярных катастроф у больных, вынужденных длительно принимать НПВП [29].

Важным итогом настоящего исследования может считаться отсутствие эпизодов гепатотоксических реакций у больных, принимавших нимесулид. В последнее время проблема негативного влияния НПВП на печень, и в особенности нимесулида, активно обсуждается отечественными и зарубежными исследователями [13,30-32]. Хотя в ряде стран использование этого препарата запрещено или ограничено в связи с риском данных осложнений, многие российские эксперты считают, что эти опасения преувеличены, а введение ограничений по длительности использования нимесулида, аналогичных предложенным ЕМЕА [33], нецелесообразно [13,32].

Следует напомнить, что по результатам наиболее крупного эпидемиологического исследования G. Traversa и соавт., посвященного проблеме гепатотоксичности нимесулида, последняя не превышает аналогичный риск для других НПВП. Авторы оценили частоту гепатотоксических реакций у 397537 пациентов (1997-2001 гг.), при этом их частота на фоне приема нимесулида составила 35,3 на 100,000 человек-лет, что было ниже, чем при использовании диклофенака, кеторолака и ибупрофена — 39,2;66,8;44,6 на 100 тыс. пациентов-лет соответственно [34].

Полученные нами данные, представляющие результат 12-ти месячного непрерывного применения нимесулида у больных пожилого возраста, также свидетельствуют в пользу отсутствия у этого препарата выраженной гепатотоксичности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л. А. Остеоартроз. В изд.: «Ревматология. Национальное руководство». Под ред. Насонова Е. Л., Насоновой В. А., М., Геотар-Медиа, 2008, 573-89.
2. Zhang W., Doherty M., Leeb B., Alekseeva L., Arden N., et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66(3), 377-88.
3. Zhang W., Doherty M., Arden N., et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64(4), 655-66.
4. Jordan K., Arden N., Doherty M., et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62(12), 1145-55.
5. Emery P., Koncz T., Pan S., Lowry S. Analgesic effectiveness of celecoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis of the hip requiring joint replacement surgery: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, double-dummy, noninferiority study. *Clin. Ther.*, 2008, 30(1), 70-83.
6. Denoeud L., Mazieres B., Payen-Champeneis C., Ravaud P. First line treatment of knee osteoarthritis in outpatients in France: adherence to the EULAR 2000 recommendations and factors influencing adherence. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 70-4
7. Bonnet C., Turner E., McWilliams P., Walsh D. Osteochondral angiogenesis and synovial inflammation

- are features of osteoarthritis and may contribute to the severity of cartilage changes (abstract). *Rheumatology*, 2005, 44 (suppl. 1), 43-4.
8. Alvarez-Soria M., Largo R., Santillana J. et al. Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65(8), 998-1005.
 9. Насонов Е. Л., Лазебник Л. Б., Беленков Ю. М. и соавт. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации, М., 2006.
 10. Алексеева Л. И., Верткин А. Л., Иванов В. С., и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *РМЖ*, 2008, 7, 476-81.
 11. Wang P., Avorn J., Brookhart M., et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension*, 2005, 46(2), 273-9.
 12. Насонов Е. Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. *РМЖ*, 2001, 15, 6-8
 13. Карамеев А. Е., Барскова В. Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? *Consilium Medicum*, 2007, 9, 60-4.
 14. Rainsford K. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2006, 22(6), 1161-70.
 15. Schnitzer T., Weaver A., Polis A. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies. *J. Rheumatol.*, 2005, 32, 1093-105.
 16. Pincus T., Koch G., Lei H., et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 931-9.
 17. Boureau F., Schneid H., Zeghari N., et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 1028-35.
 18. Kullich W., Niksic F., Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study. *Int. J. Clin. Pract.*, 2002, suppl. 128, 24-30.
 19. 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.
 20. Карамеев А. Е., Карамеев Д. Е., Лучихина Е. Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите. *РМЖ*, 2006, 16, 24-9.
 21. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int. J. Clin. Pract. (suppl)*. 2004, 144, 27-32.
 22. 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.
 23. Laporte J., Ibanez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.*, 2004, 27, 411-20.
 24. Минушкин ОН. Использование препарата “Найз” у больных, страдающих сочетанной патологией суставов и поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Научно-практич. ревматол.* 2003, 5, 72-6.
 25. Карамеев А. Е., Карамеев Д. Е., Насонов Е. Л. Гастродуоденальная переносимость нимесулида (НИМЕСИЛ, Berlin Chemie) у больных с язвенным анамнезом: первое проспективное исследование безопасности селективных ЦОГ-2 ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий. *Научно-практич. ревматол.* 2003, 1, 45-8.
 26. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA*, 2006, 296, 633-44
 27. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R., et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J.*, 2006, 27(14), 1657-63.
 28. Huang W., Hsiao F., Tsai Y., et al. Cardiovascular events associated with long-term use of celecoxib, rofecoxib and meloxicam in Taiwan: an observational study. *Drug Saf.*, 2006, 29(3), 261-72.
 29. Карамеев А. Е., Насонов Е. Л. Как избежать развития кардиоваскулярных осложнений при лечении боли? *Consilium Medicum*, 2008, 10, 44-50.
 30. Lazerow S., Abdi M., Lewis J. Drug-induced liver disease 2004. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2005, 21(3), 283-92.
 31. Boelsterli U. Nimesulide and hepatic adverse affects: roles of reactive metabolites and host factors. *Int. J. Clin. Pract.*, 2002, suppl. 128, 30-6.
 32. Карамеев А. Е., Насонова В. А. НПВП – ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида. *Научно-практич. ревматол.*, 2004, 1, 34-7
 33. 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>.
 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.

Abstract

L.I. Alexeeva, A.E. Karateev, T.V. Popkova, D.S. Novikova, E.N. Sharapova, E.P. Markelova, E.L. Nasonov

Efficacy and safety of nimesulide long term administration in patients with osteoarthritis: results of 12-months open controlled study DINAMO (long term administration of nimesulide in osteoarthritis multifactor assessment)

Objective. To compare efficacy and safety of nimesulide and paracetamol in treatment of patients with osteoarthritis (OA) during 12 months.

Material and methods. 40 women (mean age $66,8 \pm 5,1$ years) with knee osteoarthritis (II-III stage according to Kellgren-Lawrence) having intensive pain (>40 mm on VAS) were included. Group 1 pts ($n=20$) received nimesulide 200-100 mg/day. Group 2 pts were treated with paracetamol till 3 g/day. WOMAC was used as efficacy measure. Safety was assessed with endoscopic examination of upper gastrointestinal tract, ECG, blood pressure and ECG Holter monitoring, clinical and biochemical blood parameters. Statistical significance of differences was assessed with Student's t-test, χ^2 and Fisher exact test

Results. WOMAC index decreased during treatment from $1182,7 \pm 345,9$ to $698,4 \pm 351,1$ for nimesulide and from $1136,4 \pm 313,8$ to $1031,6 \pm 21$ for paracetamol ($p < 0,05$). There were 6 cases of gastrointestinal complications and 4 cases of hypertension development or deterioration in each group. Coronary heart disease developed or deteriorated in 4 patients receiving nimesulide but not in control group. Liver function tests did not deteriorated during treatment with nimesulide.

Conclusion. Nimesulide was more effective than paracetamol in treatment of OA. But risk of cardiovascular complications development during treatment with NSAIDs requires serious attention. Nimesulide did not induced liver damage during long term treatment.

Key words: *osteoarthritis, nimesulide, paracetamol, NSAID-gastropathy*