

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ НИМУЛИДА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Р.М.Балабанова, Т.П.Гришаева, О.В.Степанец
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Изучить клиническую эффективность и безопасность нимулида.

Материал и методы. У 33 больных с различными ревматическими заболеваниями. Проведено открытое клиническое исследование действия нимулида. Нимулид назначался в дозе 100-200 мг/сут в течение 30 дней. Базисную терапию оставляли неизменной. Контролируемые клинические и лабораторные параметры оценивали перед включением пациентов в исследование и после окончания терапии.

Результаты. Отмечена достоверная положительная динамика по всем клиническим проявлениям суставного синдрома. Значительное улучшение достигнуто у 22 (66,6%) больных, удовлетворительный эффект - у 11 (33,3%). Побочные эффекты, выявленные у 5 пациентов (7%), были слабо выражены и не потребовали отмены препарата. Все побочные реакции были полностью обратимыми.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости нимулида у исследуемой категории больных.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеоартроз, нимулид, ингибиторы циклооксигеназы-2.

Наиболее часто используемыми препаратами в ревматологической практике во всем мире являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В начале 1970-х годов проф. Джоном Вейном было установлено, что основной мишенью действия НПВП является циклооксигеназа (ЦОГ) - фермент, превращающий арахидоновую кислоту в простагландины [1]. В последнее десятилетие стало очевидным, что существуют две изоформы ЦОГ. Конститутивная ЦОГ-1 в физиологических условиях вырабатывает простагландины с защитной функцией и оказывает цитопротективное действие на слизистую желудка, предотвращает агрегацию тромбоцитов при ее высвобождении клетками эндотелия и участвует в нормальном функционировании почек. Индуцируемая ЦОГ-2 в норме отсутствует и вырабатывает простагландины при активизации медиаторами воспаления [2]. В настоящее время накоплено достаточное количество фактических данных, свидетельствующих о том, что основные терапевтические эффекты НПВП (аналгезия, противовоспалительное и жаропонижающее действие) являются результатом ингибирования ЦОГ-2, в то время как развитие побочных реакций связано с ингибированием ЦОГ-1. Таким образом, применение классических НПВП, подавляющих выработку как провоспалительных, так и физиологических простагландинов, сопряжено с повышенным риском возникновения "НПВП-гастропатий", появлением и нарастанием артериальной гипертензии и рядом других неблагоприятных реакций. В связи с этим были предприняты попытки поиска новых препаратов, преимущественно ингибирующих ЦОГ-2 по сравнению с ЦОГ-1, с более низким индексом токсичности при сохранении их клинической эффективности.

Одним из сравнительно новых селективных ингибиторов ЦОГ-2 является нимулид (международное непатентованное название - нимесулид), который обладает высокой анальгетической, противовоспалительной и антипиретической активностью. Нимулид (4-нитрофеноксиметаносульфанилид) имеет оригинальную химическую структуру, состоящую из двух ароматических колец и метилсульфониловой группы, представляет собой слабую кислоту ($pK_a=6,5$) и обладает умеренными липофильными свойствами [7]. Все это обуславливает чрезвычайно низкое ulcerирующее действие ни-

месулида на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ).

В ряде исследований было продемонстрировано, что нимулид в 5-20 раз сильнее подавляет ЦОГ-2, чем ЦОГ-1 [3, 4]. Помимо ингибции ЦОГ, терапевтический эффект нимулида также связан с воздействием на ряд других факторов. К ним относятся: подавление генерации нейтрофилами свободных кислородных радикалов, ингибция активности коллагеназы, повреждающей хрящ, подавление выработки фактора некроза опухоли - альфа, гистамина, интерлейкина-6, эластазы [5]. Целый ряд клинических исследований продемонстрировал высокую эффективность нимулида, сравнимую с классическими НПВП (диклофенак, напроксен, пироксикам, кетопрофен) при заболеваниях костно-суставной системы, хирургической патологии, тромбоблеите и других нозологиях [6].

В то же время в экспериментах на животных было выявлено, что доза нимулида, индуцирующая развитие язвенно-эрозивного повреждения ЖКТ, во много раз превышает таковую для индометацина (> 20 мг/кг и 1,6 мг/кг - соответственно) [8]. В том же исследовании показано отсутствие клинически значимых нарушений лабораторных показателей, отражающих функцию почек, или изменений концентрации почечной фракции простагландина E2 при назначении нимулида в дозе до 9 мг/кг. При использовании той же дозы индометацина регистрировалось повышение уровня мочевины, мочевой N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы и протеина. Кроме того, индометацин в дозе 3-9 мг/кг значительно уменьшал концентрацию почечной фракции простагландина E2. Таким образом, механизм действия нимулида определяет более высокую безопасность по сравнению с классическими НПВП.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости нимулида ("Панацея Биотек", Индия) у больных с различными ревматическими заболеваниями: ревматоидный артрит (РА), остеоартроз (ОА), серонегативный спондилоартрит и облитерирующий тромбангиит, - в ходе открытого клинического исследования.

Материал и методы

Нимулид в форме лингвальных таблеток получали 33 пациента обоего пола (7 муж., 26 жен.). Из них с диагнозом РА - 21 чел., ОА - 8 чел., серонегативный спондилоар-

трит - 3 больных, облитерирующий тромбангиит - 1 пациент. Средний возраст больных составил $50,9 \pm 12,7$ лет (от 22 до 66 лет). Препарат назначался в дозе 200 мг в сутки в течение 30 дней.

Критериями исключения были: непереносимость сульфаниламидных препаратов, опухолевый процесс или указание на него в анамнезе в течение последних 5 лет, выраженные изменения функции сердечно-сосудистой системы, печени, почек, а также беременность и период лактации у женщин.

18 пациентов в связи с сопутствующей гипертонической болезнью получали соответствующую корригирующую терапию антигипертензивными препаратами: 9 чел. - ингибиторы АПФ, 6 - селективные бета-блокаторы, 2 - сочетание этих препаратов, в одном случае - комбинацию ингибиторов АПФ с калийсберегающими диуретиками. Доза гипотензивных средств оставалась неизменной на протяжении предшествующего месяца до начала лечения нимулидом.

Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в анамнезе имели 4 пациента, из них на момент включения в исследование гастропротективные препараты (ранитидин и омепразол) получали 2 человека.

Отдельно оценивалась эффективность и переносимость нимулида у больных РА. Данную группу составили 4 мужчин и 17 женщин в возрасте от 22 до 65 лет ($52 \pm 11,9$ лет). Диагноз РА во всех случаях был достоверным в соответствии с критериями Американской Коллегии Ревматологов [9].

На момент включения в исследование базисные препараты (метотрексат, сульфасалазин, азатиоприн, плаквенил, хлорбутин, лефлуномид) получали 20 чел., глюкокортикоиды (ГК) в дозе не более 10мг/сут в расчете на преднизолон - 12 больных. У всех пациентов базисная терапия и доза пероральных ГК оставалась неизменной как минимум на протяжении 4 недель до начала исследования. Нимулид назначали после 3-хдневного перерыва в приеме других НПВП.

До начала и после окончания лечения оценивались основные параметры суставного синдрома: число болезненных и воспаленных суставов, индекс Ричи, выраженность болей в суставах в покое, при движении и при пальпации с использованием ВАШ (100мм). Оценивались также эффективность терапии по мнению врача и пациента (хорошая, удовлетворительная, без эффекта), время наступления эффекта, продолжительность действия препарата после приема и переносимость нимулида (хорошая, удовлетворительная, плохая). Ежедневно проводился контроль артериального давления (АД). Лабораторное обследование включало клинический анализ крови (уровень гемоглобина, эритроциты, тромбоциты, эозинофилы, СОЭ, СРБ), определение аспарагиновой (АСТ) и аланиновой трансаминаз (АЛТ), билирубина, креатина, щелочной фосфатазы, клинический анализ мочи.

Статистическая обработка полученных данных проводилась по методам вариационной медицинской статистики (программа Statistica, version 5) с применением критерия Вилкоксона и методов описательной статистики.

Результаты

В результате проводимой терапии все клинические проявления суставного синдрома претерпели достоверную положительную динамику (таблица 1). В общей группе пациентов число болезненных суставов уменьшилось с $7,4 \pm 5,7$ до $4,9 \pm 4,7$ ($p < 0,0001$), число воспаленных суставов - с $4,1 \pm 4,0$ (медиана 4) до $2,6 \pm 3,6$ (медиана 2) ($p < 0,001$). Снизилась выраженность болевого синдрома в покое и при движении. Существенно уменьшилась болезненность при пальпации суставов.

Хороший эффект терапии по мнению врача имел место у 22 (66,6%) больных, удовлетворительный - у 11 пациентов (33,3%). По оценке пациента хороший эффект отмечался в 25 (76%) случаях, удовлетворительный - в 7 (21%) случаях

Таблица 1
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУСТАВНОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ НИМУЛИДОМ, n=33 чел.

Показатель	До лечения	Через 30 дней
Число болезненных суставов	$7,4 \pm 5,7$	$4,9 \pm 4,7^{**}$
Число воспаленных суставов	$4,1 \pm 4,0$	$2,6 \pm 3,6^{**}$
Индекс Ричи, баллы	$15,6 \pm 10,0$	$10,7 \pm 7,5^*$
Боль в покое, мм ВАШ	$42,6 \pm 22,9$	$25,7 \pm 18,9^{**}$
Боль при движении, мм ВАШ	$61,8 \pm 19,2$	$41,6 \pm 20,0^{**}$
Боль при пальпации, мм ВАШ	$48,3 \pm 24,0$	$29,5 \pm 21,8^{**}$

* - $p < 0,005$ ** - $p < 0,001$

и отсутствие эффекта - в одном случае (3%). Анальгетическое действие нимулида развивалось в среднем через 38 ± 12 мин. после приема препарата (от 15 до 60 мин.) и сохранялось от 2 до 12 часов (в среднем $5,2 \pm 2,2$ часа).

В группе больных РА выявлено достоверное улучшение по всем исследуемым показателям (таблица 2). Действие нимулида продолжалось в среднем $5,1 \pm 1,8$ часов.

У большинства пациентов - 28 чел. (93%) - переносимость нимулида была хорошей. В 5 случаях (7%) переносимость расценена как удовлетворительная. При этом серьезных побочных реакций отмечено не было. Побочные эффекты отмечены у 5 больных. Умеренная гастралгия в одном случае, небольшая тошнота и головная боль - во втором, изжога, послабление стула - еще у 2-х больных были выражены незначительно и не потребовали отмены препарата. У одной пациентки с гипертонической болезнью II ст. на фоне терапии было отмечено появление пастозности голеней, состояние нормализовалось при снижении дозы нимулида до 100 мг/сут (связь с приемом препарата сомнительная по мнению врача).

Таблица 2
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУСТАВНОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ НИМУЛИДОМ У БОЛЬНЫХ РА, n=21 чел.

Показатель	До лечения	Через 30 дней
Число болезненных суставов	$8,3 \pm 4,6$	$5,5 \pm 4,0^{**}$
Число воспаленных суставов	$5,1 \pm 3,1$	$3,0 \pm 2,5^{**}$
Индекс Ричи, баллы	$16,1 \pm 10,8$	$10,8 \pm 7,9^*$
Боль в покое, мм ВАШ	$43,1 \pm 19,3$	$27,0 \pm 17,1^{**}$
Боль при движении, мм ВАШ	$64,7 \pm 19,0$	$45,8 \pm 19,5^{**}$
Боль при пальпации, мм ВАШ	$46,9 \pm 21,7$	$27,7 \pm 19,0$

* - $p < 0,005$ ** - $p < 0,001$

К окончанию курса терапии изменений уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина отмечено не было, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния нимулида (в дозе 100-200 мг/сут в течение 30-дневного курса лечения) на кроветворение и функцию основных органов (печень, почки), осуществляющих метаболизм и элиминацию препарата из организма.

Препарат хорошо сочетался с антигипертензивными средствами. Уровень АД у больных с гипертонической болезнью за период наблюдения оставался стабильным и не требовал коррекции проводимой терапии.

У пациентов с РА побочные эффекты имели место в 2 (9,5%) случаях (гастралгия и тошнота) и коррекции терапии не потребовали. В обоих случаях имелись хронические заболевания органов пищеварения: вирусный гепатит С у первой больной и ЖКБ, состояние после холецистэктомии - у второй. Хорошую переносимость лингвальных таблеток нимулида у больных РА следует отметить особо, так как практически у всех этих пациентов он назначался в сочетании с базисными препаратами и/или ГК.

Заключение

Нимулид относится к новому поколению НПВП, механизм действия которых связан с селективным ингибиро-

нием ЦОГ-2. Помимо этого, эффект нимулида опосредуется влиянием на такие параметры, как активность фактора активации тромбоцитов, фактора некроза опухоли альфа, а также протеиназа и гистамина, что обеспечивает его высокую эффективность и хорошую переносимость у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, что было подтверждено результатами представленного исследования.

Кроме того, по нашим данным, препарат хорошо сочетается как с основными болезнью-модифицирующими препаратами у больных РА, так и с рядом антигипертензивных средств, таких как ингибиторы АПФ и селективные бета-блокаторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*, 1971, 231, 232-235
2. Mitchell J.A., Warner T.D. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. *Br.J.Pharmacol.*, 1999, 128, 1121-1132
3. Tavares I.A., Bishai P.M., Bennett A. Activity of nimesulide on constitutive and inducible cyclo-oxygenases. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 1995, 45, 1093-1096
4. Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I., Bukasa A., Mitchell J.A., Vane J.R. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, 7563-7568
5. Warner T.D. Introduction to "Nimesulide: Beyond COX-2". *Clin. Exp. rheumatol.*, 2001, 19(1), S1-S2.
6. Nimesulide: A multifactorial therapeutic approach to the inflammatory process? A 7-year clinical experience. *Drugs*, 1993, 46 (S1)
7. Magni E. Nimesulide an overview. *Drug Invest.*, 1991, 3, suppl. 2, 1-3
8. Ceserani R., Casciarri I., Cavallotti E. et al. Action of nimesulide on rat gastric prostaglandins and renal function. *Drug Invest.*, 1991, 3, Suppl.2, 14-21.
9. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr.Rheum.*, 1988, 31, 315-324.

Поступила 8.01.04

Abstract

R.M. Balabanova, T.P. Grishaeva, O.V. Stepanets

Nimulid efficacy and tolerability in patients with rheumatic diseases

Objective. To study efficacy and safety of nimulid.

Material and Methods. 33 pts with different rheumatic and vascular diseases were included in an open clinical trial of nimulid. Nimulid was administered 100-200 mg/day during 30 days. Disease modifying therapy was remained unchanged. Clinical and laboratory parameters were assessed before the start and after the end of therapy.

Results. Significant improvement of all joint symptoms was achieved. 22(66,6%) pts showed good and 11(33,3%) - fair effect. Adverse events revealed in 5(7%) pts were mild and did not lead to the drug withdrawal. All adverse events were completely reversible.

Conclusion. Our data show high efficacy and good tolerability of nimulid in this pts category.

Key words: *rheumatoid arthritis, osteoarthritis, nimulid, cyclooxygenase 2 inhibitors.*