

# Длительное применение нимесулида при остеоартрите: оценка потребности, эффективности и безопасности. Данные открытого трехмесячного наблюдательного исследования НОРМА (Нимесулид при Остеоартрите: Различные Медицинские Аспекты)

А.Е. Каратеев<sup>1</sup>, Е.Ю. Полищук<sup>1</sup>, А.М. Лиля<sup>1,2</sup>, Ю.А. Галышева<sup>3</sup>, Л.Е. Сивордова<sup>4</sup>, Г.В. Любиева<sup>5</sup>, Ю.В. Полякова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>3</sup>ГБУЗ «Областной Гериатрический Центр» 664025, Российская Федерация, Иркутск, ул. Ленина, 20

<sup>4</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» 400138, Российская Федерация, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, к. 2

<sup>5</sup>Государственное бюджетное учреждение ростовской области «Центральная городская больница им. Н.А. Семашко» в г. Ростове-на-Дону 344003, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, пр. Ворошиловский, 105

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian

Длительная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) может быть целесообразна у пациентов с остеоартритом (ОА), испытывающих хроническую боль.

**Цель** исследования – оценить эффективность и безопасность нимесулида при 3-месячном лечении остеоартрита.

**Материал и методы.** Исследуемую группу составили 282 пациента, из которых 79,4% – женщины (возраст – 54,5±8,9 года), с ОА коленного сустава (50,0%), ОА тазобедренного сустава (12,4%) и генерализованным ОА (37,6%). Все больные имели коморбидную патологию, в т. ч. 94,3% – артериальную гипертензию (АГ), 22,7% – сахарный диабет 2-го типа. Все пациенты не менее 3 месяцев испытывали умеренную или сильную боль (≥4 по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) 0–10). Всем пациентам был назначен нимесулид по 100 мг 2 раза в день. При уменьшении боли предлагалось снижение дозы нимесулида до 100 мг в сутки или переход к приему препарата в режиме «по требованию».

**Результаты.** Через 1 и 3 мес. терапии постоянный прием нимесулида продолжали 82,3 и 49,3% пациентов, прием «по требованию» – 17,4 и 39,7%. Прекратили прием препарата к 3 мес. 11,0% больных, в основном из-за полного или существенного уменьшения боли. Через 1 и 3 мес. у всех пациентов отмечалось значительное улучшение выраженности основных симптомов ОА. Так, боль при движении (по ЧРШ) снизилась с 6,7 до 4,3 и 2,0 соответственно; боль по WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – с 11,3 до 7,3 и 3,9 соответственно; нарушение функции (ЧРШ) – с 5,4 до 3,4 и 1,6 соответственно; функция по WOMAC – с 38,9 до 25,4 и 14,7 соответственно (по всем параметрам  $p < 0,001$ ). По всем параметрам более чем у 75% больных отмечалось улучшение ≥50% от исходного уровня. 83% больных отметили приемлемое для себя состояние симптомов (индекс PASS (Patient Acceptable Symptom State)). Через 3 мес. у пациентов не было отмечено серьезных нежелательных реакций (НР). У 3,9% была отмечена диспепсия, по 3,2% – нарушение стула и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, у 4,6% – АГ, у 1,1% – гипергликемия. Не было отмечено случаев отмены нимесулида из-за НР.

**Заключение.** Нимесулид эффективен и относительно безопасен при длительном лечении пациентов с ОА и хронической болью.

**Ключевые слова:** остеоартрит, НПВП, нимесулид, Найз, длительное применение, эффективность, безопасность  
**Для цитирования:** Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Лиля АМ, Галышева ЮА, Сивордова ЛЕ, Любиева ГВ, Полякова ЮВ. Длительное применение нимесулида при остеоартрите: оценка потребности, эффективности и безопасности. Данные открытого трехмесячного наблюдательного исследования НОРМА (Нимесулид при Остеоартрите: Различные Медицинские Аспекты). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):549–557.

## LONG-TERM NIMESULIDE USE IN OSTEOARTHRITIS: ASSESSMENT OF REQUIREMENT, EFFICACY AND SAFETY. DATA FROM THE OPEN-LABEL 3-MONTH OBSERVATIONAL STUDY NORMA (NIMESULIDE IN OSTEOARTHRITIS: VARIOUS MEDICAL ASPECTS)

Andrey E. Karateev<sup>1</sup>, Elena Yu. Polishchuk<sup>1</sup>, Alexander M. Lila<sup>1,2</sup>, Yuliya A. Galysheva<sup>3</sup>, Larisa E. Sivordova<sup>4</sup>, Galina V. Lyubieva<sup>5</sup>, Yuliya V. Polyakova<sup>4</sup>

Long-term therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may be appropriate in patients with osteoarthritis (OA) who have chronic pain.

**The aim** – to evaluate the efficacy and safety of nimesulide in the 3-month treatment of osteoarthritis.

**Material and methods.** The study group consisted of 282 patients, 79.4% women (age 54.5±8.9 years), with knee OA (50.0%), hip OA (12.4%) and multi-joint OA (37.6%). All patients had comorbidity, including 94.3% arterial hypertension (AH) and 22.7% type 2 diabetes mellitus. All patients had moderate to severe pain (≥4 on a numerical rating scale (NRS 0–10)) for at least 3 months. All patients were prescribed nimesulide 100 mg twice daily. If pain decreased, a reduction in the dose of nimesulide to 100 mg daily or a switch to an on-demand regimen was suggested.

**Results.** After 1 and 3 months of therapy, 82.3% and 49.3% of patients continued to take nimesulide regularly, and 17.4% and 39.7% continued to take it ‘on demand’. 11.0% of patients stopped taking the drug by 3 months, mainly because of pain control or significant pain reduction. In 1 and 3 months all patients showed significant improvement in the severity of the main symptoms of OA. Thus, pain on movement (NRS) decreased from 6.7 to 4.3 and 2.0; WOMAC pain

Federation, Moscow,  
Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>Russian Medical  
Academy of Continuous  
Professional Education  
of the Ministry  
of Healthcare  
of the Russian Federation  
125993, Russian  
Federation, Moscow,  
Barrikadnaya str., 2/1,  
building 1

<sup>3</sup>Regional Geriatric Center  
664025, Russian  
Federation, Irkutsk,  
Lenina str., 20A,  
<sup>4</sup>A.B. Zborovsky Research  
Institute of Clinical  
and Experimental  
Rheumatology,  
400094, Russian  
Federation, Volgograd,  
Zemlyachka str., 76  
<sup>5</sup>N.A. Semashko Central  
City Hospital' in the city  
of Rostov-on-Don  
344003, Russian  
Federation,  
Rostov-on-Don,  
Voroshilovskiy Ave., 105

**Контакты:** Каратеев  
Андрей Евгеньевич,  
[aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)  
**Contacts:** Andrey  
Karateev, [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**Получена** 17.09.2024  
**Принята** 17.09.2024

from 11.3 to 7.3 and 3.9; impaired function (NRS) from 5.4 to 3.4 and 1.6; WOMAC function from 38.9 to 25.4 and 14.7 (for all parameters  $p < 0.001$ ). For all parameters, more than 75% of patients showed improvement  $\geq 50\%$  from baseline. 83% of patients reported an acceptable symptom state (PASS). After 3 months, no serious adverse events (AEs) were noted. Dyspepsia was noted in 3.9%, stool disturbance and gastroesophageal reflux disease in 3.2% each, AH in 4.6%, and hyperglycaemia in 1.1%. No withdrawal of nimesulide due to HP was noted.

**Conclusion.** Nimesulide is effective and relatively safe in the long-term treatment of patients with OA and chronic pain.

**Key words:** osteoarthritis, NSAIDs, nimesulide, Nise, long-term use, efficacy, safety

**For citation:** Karateev AE, Polishchuk EYu, Lila AM, Galysheva YuA, Sivordova LE, Lyubieva GV, Polyakova YuV.

Long-term nimesulide use in osteoarthritis: Assessment of requirement, efficacy and safety. Data from the open-label 3-month observational study NORMA (Nimesulide in Osteoarthritis: vaRious Medical Aspects). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):549–557 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-549-557

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – базовое средство для контроля скелетно-мышечной боли, применение которого патогенетически обосновано, а эффективность доказана большим массивом клинических исследований [1]. НПВП были и остаются препаратом выбора для симптоматической терапии остеоартрита (ОА), проявляющегося умеренно выраженной или сильной суставной болью. Использование этого класса анальгетиков занимает одно из центральных мест в отечественных и международных рекомендациях (ACR (American College of Rheumatology), OARSI (Osteoarthritis Research Society International), ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases)) по лечению ОА [2–5].

Несмотря на огромный клинический опыт применения НПВП при ОА, до настоящего времени их терапевтический потенциал и безопасность вызывают серьезные вопросы. Так, согласно работе R. Moore и соавт. [6], представляющей метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) ( $n=3554$ ), применение различных НПВП (эторикоксиб, целекоксиб, напроксен, ибупрофен) в течение 12 нед. обеспечило снижение боли  $\geq 50\%$  от исходного уровня у 40–50% пациентов. При этом плацебо обеспечивало аналогичный результат у 20–25% участников РКИ.

Согласно метаанализу 192 РКИ ( $n=102\,829$ ), проведенному В. da Costa и соавт. [7], НПВП при ОА оказывали статистически более значимое анальгетическое действие, чем максимальные дозы парацетамола (4 г/сут.) и опиоидные анальгетики. В то же время согласно работе L. Puljak и соавт. [8], представляющей метаанализ 36 РКИ ( $n=17\,036$ ) НПВП при ОА, включенных в Кохрановскую библиотеку, эффективность целекоксиба превосходила эффективность плацебо в отношении боли лишь на 3%, в отношении функции – лишь на 4% (абсолютные значения). Но при этом целекоксиб не уступал по своей эффективности другим НПВП, таким как напроксен, ибупрофен и диклофенак. В любом случае авторы считали эффект НПВП при ОА незначительным и не достигающим порога минимального клинического улучшения.

Большой интерес представляет траектория терапевтического действия НПВП. Недавно был опубликован метаанализ 72 РКИ (9 разных НПВП, в среднем – 323 пациента), в своем большинстве имеющих продолжительность до 13 нед. Согласно расчетам авторов, максимум эффекта НПВП приходится на 2-ю неделю приема – стандартизированное различие средних значений (СРС) составило  $-0,43$  (95%-й доверительный интервал (95% ДИ):  $-0,48; -0,38$ ). В дальнейшем уровень эффекта этих препаратов снижался [9]. Следует отметить, что эти выводы не соответствуют длительным исследованиям НПВП. Например, в работе К. Gottesdiener и соавт. [10], где оценивалась эффективность различных доз НПВП, действие этих препаратов действительно нарастало в первые 2 недели, но затем, при наблюдении до 6 нед., эффект не только не снижался, но несколько увеличивался. Весьма показательна работа Т. Neogi и соавт. [11], где оценивалась сравнительная эффективность ингибитора фактора роста нервов танизумаба ( $n=2996$ ) и различных НПВП (целекоксиб, напроксен, диклофенак ( $n=996$ )) в течение 56 нед. Согласно полученным данным, максимум эффекта НПВП по снижению боли приходился на 12–20-ю недели и эффект сохранялся на приемлемом уровне в течение всего периода наблюдения.

В отношении риска развития осложнений НПВП, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС), считается, что максимум данных проблем приходится на первые недели использования препаратов [1]. Однако в недавно опубликованной работе С. Zeng и соавт. [12], представляющей метаанализ 122 РКИ ( $n=47\,113$ ), было показано линейное нарастание частоты осложнений со стороны ЖКТ, ССС и летальности в течение наблюдения до 12 мес.

Таким образом, многие аспекты применения НПВП в реальной клинической практике остаются неясными и требуют дальнейшего изучения. В связи с этим большой интерес представляет оценка различных аспектов терапевтического действия и развития нежелательных реакций (НР) при длительном использовании НПВП.

В качестве конкретного лекарства для настоящего исследования наиболее целесообразным представлялось использовать нимесулид. Этот представитель группы НПВП давно и широко используется в нашей стране и по праву считается одним из препаратов выбора как для лечения острой, так и для контроля хронической боли, в т. ч. при ОА.

**Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность нимесулида при 3-месячном лечении остеоартрита.

### Материал и методы

**Дизайн исследования.** НОРМА (Нимесулид при Остеоартрите: Различные Медицинские Аспекты) представляет собой открытое неинтервенционное наблюдательное исследование. В ходе этой работы была проведена проспективная оценка результатов применения нимесулида у больных ОА различной локализации, испытывающих хроническую боль (на протяжении  $\geq 3$  мес.) умеренной или высокой интенсивности ( $\geq 4$  по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ 0–10), где 0 – отсутствие боли, 10 – невыносимая боль).

#### Критерии включения в исследование:

1. Диагноз ОА в соответствии с критериями, принятыми Ассоциацией ревматологов России.
2. Пациенты в возрасте до 65 лет.
3. Умеренная или выраженная боль ( $\geq 4$  по ЧРШ) на протяжении не менее 3 мес. до включения в исследование.
4. Наличие коморбидной патологии – контролируемой лекарственной терапией артериальной гипертензии и/или сахарного диабета 2-го типа.
5. Необходимость назначения нимесулида по мнению лечащего врача.
6. Информированное согласие пациента на участие в исследовании НОРМА.

#### Критерии исключения:

1. Противопоказания для назначения нимесулида.
2. Наличие патологии, требующей, по мнению лечащего врача, локального инъекционного введения глюкокортикоида (ГК).
3. Тяжелая функциональная недостаточность или коморбидная патология, препятствующая визитам пациента.

Нимесулид (препарат Найз®) был предложен пациентам в соответствии с утвержденной Минздравом инструкцией фирмы-производителя и общими рекомендациями по применению НПВП в клинической практике.

#### Исследуемая группа

Исследуемую группу составили 282 пациента, которые наблюдались в течение 3 мес. Большинство участников исследования составляли женщины средней и старшей возрастной группы, в основном с ОА коленного сустава (КС) или генерализованным ОА (ГОА). Реже были представлены пациенты с ОА тазобедренного сустава (ТБС). Все больные имели коморбидную патологию: подавляющее большинство – артериальную гипертензию, более 1/5 – диспепсию и сахарный диабет 2-го типа (табл. 1).

#### Рекомендованная терапия

Всем пациентам был рекомендован прием нимесулида (Найз®) в таблетках по 100 мг. При наличии персисти-

**Таблица 1.** Клиническая характеристика исследуемой группы с остеоартритом ( $n=282$ )

Параметры	Значения
Женский пол, $n$ (%)	224 (79,4)
Возраст (лет)	54,5 $\pm$ 8,9
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	28,3 $\pm$ 5,3
Длительность болезни (лет)	5,0 [3,0; 8,0]
Курение, $n$ (%)	47 (16,8)
Диагнозы, $n$ (%)	
ОА коленного сустава	142 (50,0)
ОА тазобедренного сустава	35 (12,4)
Генерализованный ОА	106 (37,6)
Неспецифическая боль в спине	9 (3,2)
Рентгенологическая стадия, $n$ (%)	
1-я стадия	23 (8,2)
2-я стадия	214 (75,9)
3-я стадия	45 (15,9)
Работает, $n$ (%)	189 (68,0)
Работа офисная	144 (76,2)
Работа физическая	23 (12,2)
Пенсионер	87 (32,0)
Инвалидность, $n$ (%)	18 (6,4)
II группа	2 (0,7)
III группа	16 (5,7)
Коморбидные заболевания, $n$ (%)	
Язвенный анамнез	25 (8,9)
ГЭРБ	43 (15,3)
Диспепсия	60 (21,3)
Метеоризм	34 (12,1)
Артериальная гипертензия	265 (94,3)
СН	29 (10,3)
Хроническая болезнь почек	3 (1,1)
Сахарный диабет 2-го типа	64 (22,7)
Прием антигипертензивных препаратов	258 (93,8)
Прием антитромботических препаратов	7 (2,5)
Прием ингибиторов протонной помпы	64 (23,3)
Прием гипогликемических препаратов	54 (19,6)
Прием дополнительных препаратов в период исследования МДСС	179 (63,5)

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела; ОА – остеоартрит; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; СН – сердечная недостаточность; МДСС – медленнодействующие симптоматические средства

рующей умеренной/выраженной боли было рекомендовано использовать препарат в максимальной суточной дозе: по 100 мг 2 раза в день. При снижении интенсивности боли или периодическом ее появлении был рекомендован прием нимесулида в режиме «по требованию» (например, 100 мг вечером). При полном/практически полном отсутствии болевых ощущений использование нимесулида следовало прекратить.

#### Допустимая сопутствующая терапия

В соответствии с наблюдательным характером исследования проводимая терапия соответствовала реальной

клинической практике. Допускалось использование пероральных медленнодействующих симптоматических средств (МДСС), миорелаксантов (при боли в спине), препаратов витаминов группы В, любая терапия коморбидной патологии и нежелательных реакций. Все данные по сопутствующей терапии заносились в исследовательскую карту.

**В ходе исследования проводилась оценка следующих параметров:**

- 1) динамика выраженности боли при движении, в покое и ночью по ЧРШ 0–10;
- 2) динамика нарушения функции и утомляемости по ЧРШ 0–10;
- 3) динамика индекса WOMAC боль, скованность, функция, общий;
- 4) удовлетворенность больных своим состоянием (индекс PASS – положительный ответ на вопрос «Считаете ли Вы свое состояние приемлемым, учитывая уровень боли, нарушения функции, усталости и других проявлений болезни?»);
- 5) динамика применения нимесулида (регулярность приема, доза). Этот параметр оценивался на основании данных опроса пациентов на каждом визите («Сколько дней вы принимали нимесулид в начале терапии до стабилизации состояния?» «Как вы принимали препарат в дальнейшем – постоянно или по требованию?» «Если по требованию, то как часто за неделю?»), а также анализа дневника пациента, который должен был заполняться с 1-го по 84-й день исследования;
- 6) динамика лабораторных показателей (гемоглобин, СОЭ по Вестергрену, АЛТ и АСТ, глюкоза);
- 7) развитие любых нежелательных реакций (НР).

**Статистическая обработка**

Для создания компьютерной базы данных была использована программа Microsoft Excel. Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и стандартного пакета для статистического анализа Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Количественные переменные представлены в виде средних значений и соответствующего стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ), при отсутствии нормального распределения в группах – как медиана с соответствующим интерквартильным интервалом – Me [25-й; 75-й перцентили]. Качественные переменные представлены абсолютными значениями и их относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводилось исследование на соответствие нормальному закону распределения. При оценке полученных результатов использовали методы статистического анализа:  $\chi^2$ -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), парный критерий  $T$  – Вилкоксона,  $U$ -критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

**Этические аспекты**

Настоящее исследование проводилось на основе этических норм Хельсинкской декларации. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (протокол № 14 от 15.06.2023 г.).

**Результаты**

Согласно полученным данным, подавляющее большинство пациентов (82,3%) к 1 мес. наблюдения и почти половина пациентов (49,3%) к 3 мес. наблюдения продолжали постоянный (ежедневный) прием нимесулида. Среди пациентов, перешедших к 3 мес. к приему нимесулида «по требованию», большая часть (57,1%) принимали этот препарат 3–4 раза в нед. (таблица 2).

На фоне проводимой терапии отмечалось существенное улучшение состояния пациентов: достоверное снижение выраженности боли, нарушения функции и усталости, индекса WOMAC и числа пациентов с синовитом КС,  $p < 0,05$  (табл. 3, рис. 1).

**Таблица 2. Динамика использования нимесулида**

Параметры, число (%)	1 мес. (n=282)	3 мес. (n=281)
Не использовали	1 (0,3%)	31 (11,0%)
Постоянный прием	232 (82,3%)	139 (49,3%)
Непостоянный прием / Прием «по требованию»	49 (17,4%)	112 (39,7%)
Непостоянный прием / Прием «по требованию»	49 (100%)	112 (100%)
1–2 раза в нед.	2 (4,1)	15 (13,4%)
3–4 раза в нед.	15 (30,6)	64 (57,1%)
5–6 раз в нед.	32 (65,3)	33 (29,5%)
Причина прекращения приема препарата:	1 (n=1)	31 (n=31)
НР	0	0
отсутствие эффекта	0	23 (74,2%)
отсутствие боли	1 (100%)	6 (19,3%)
Другая причина*	0	2 (6,5%)
Причина перехода на прием «по требованию»	49 (n=49)	112 (n=112)
НР	5 (10,2%)	5 (4,5%)
отсутствие эффекта	3 (6,1%)	1 (0,9%)
отсутствие боли	16 (32,7%)	51 (45,5%)
уменьшение боли	25 (51,0%)	54 (48,2%)
Другая причина*	0	1 (0,9%)

\* Опасения развития осложнений со стороны ЖКТ

**Таблица 3. Динамика клинических показателей (n=282)**

Параметры	Исходно	1 мес.	3 мес.
Боль при движении, ЧРШ	6,7±1,6	4,3±1,5*	2,0±1,2*
Боль в покое, ЧРШ	4,5±2,1	2,4±1,7*	0,8±1,1*
Боль ночью, ЧРШ	3,9±2,2	2,1±1,7*	0,7±1,0*
Усталость, ЧРШ	4,7±2,1	2,9±1,6*	1,3±1,2*
Нарушение функции суставов, ЧРШ	5,4±1,9	3,4±1,5*	1,6±1,2*
Сумма баллов WOMAC	54,8±13,7	35,7±13,5*	19,9±12,0*
Боль (сумма баллов)	11,4±3,0	7,3±3,1*	3,9±2,8*
Скованность (сумма баллов)	4,5±1,4	3,0±1,3*	1,7±1,2*
Функции (сумма баллов)	38,9±10,3	25,4±9,9*	14,4±8,6*
Синовит КС, число (%)	112 (39,7)	41 (14,5)*	8 (2,8)*

\* $p < 0,001$

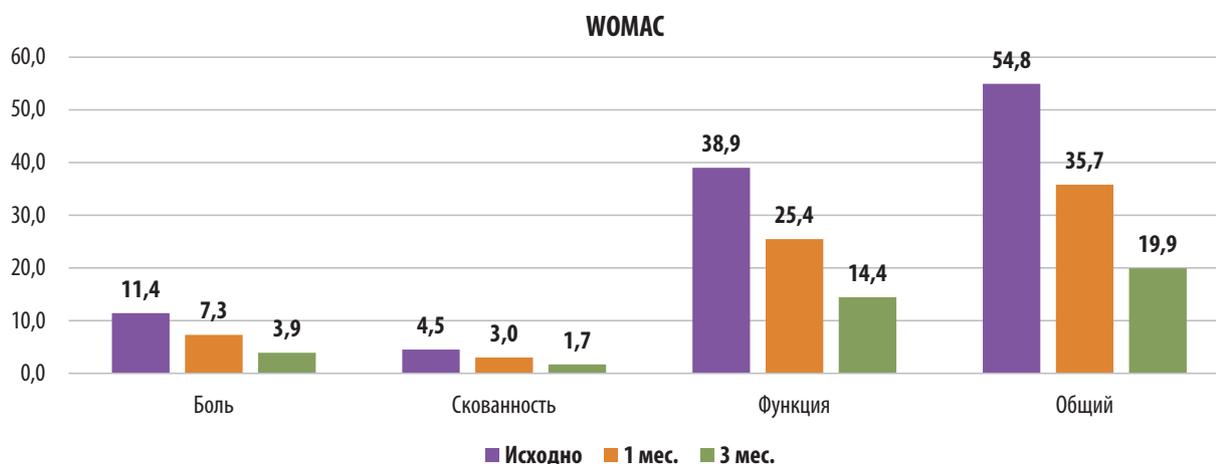


Рис. 1. Динамика индекса WOMAS на фоне приема нимесулида

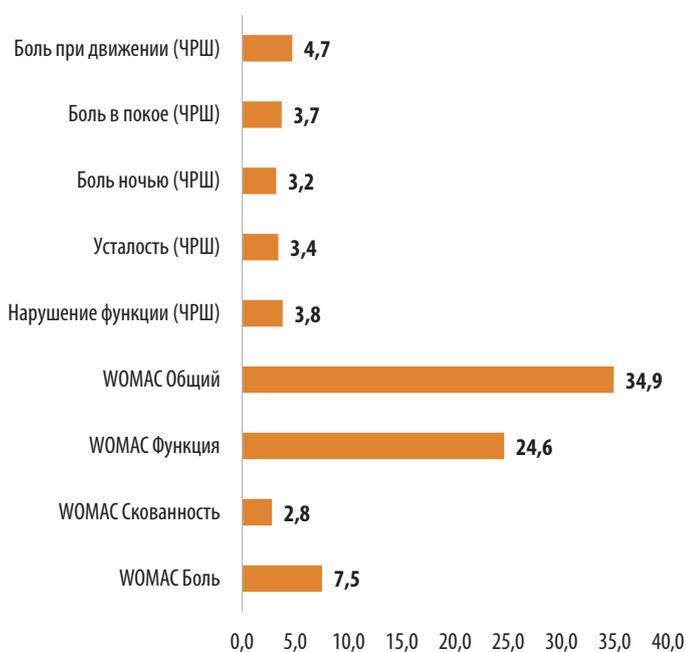


Рис. 2. Различия исходных и конечных показателей (Δ)

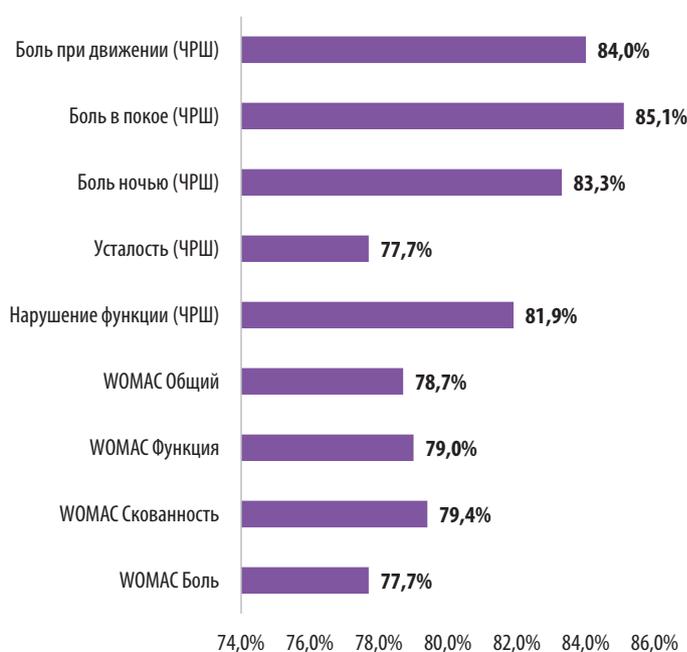


Рис. 3. Число пациентов с улучшением  $\geq 50\%$  от исходного уровня через 3 мес. терапии нимесулидом

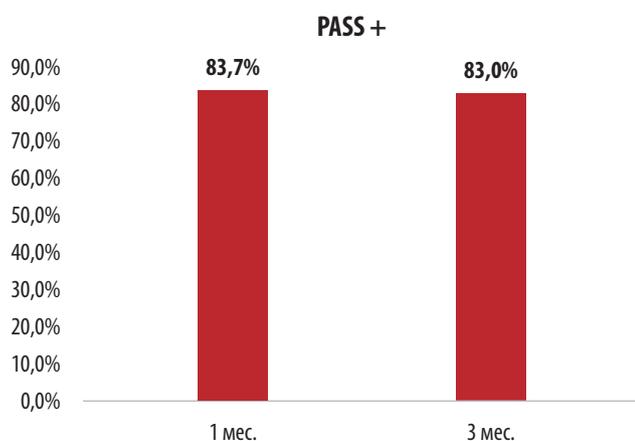


Рис. 4. Удовлетворенность пациентов своим состоянием (индекс PASS) на фоне проводимой терапии

Различия между клиническими показателями исходно и через 3 мес. (дельта, Δ) было статистически достоверным по всем параметрам,  $p < 0,001$  (рис. 2).

По всем оцениваемым параметрам через 3 мес. у подавляющего большинства пациентов отмечалось значимое ( $\geq 50\%$  от исходного уровня) улучшение (рис. 3).

Мы оценили суммарный результат лечения с использованием индекса PASS (состояние симптомов, приемлемое для пациентов). Через 1 и 3 мес. положительный PASS был зафиксирован у подавляющего большинства пациентов (рис. 4).

Нами была проведена дополнительная оценка эффективности лечения в зависимости от диагноза: ОА КС, ОА ТБС и ГОА.

К 3 мес. наблюдения во всех подгруппах пациентов с различной локализацией ОА отмечалось существенное улучшение по исследуемым клиническим параметрам.

**Таблица 4.** Различие исходных и конечных показателей ( $\Delta$ ) в подгруппах ОА КС, ОА ТБС и ГОА

Параметры	ОАКС (n=138)	ОАТБС (n=35)	ГОА (n=106)	$p_{1-2}/p_{1-3}/p_{2-3}$
$\Delta$ Боль при движении, ЧРШ	5,1 $\pm$ 2,2	4,7 $\pm$ 1,7	4,2 $\pm$ 2,0	1,0/ <b>0,01</b> /0,52
$\Delta$ Боль в покое, ЧРШ	4,1 $\pm$ 2,3	3,6 $\pm$ 2,2	3,1 $\pm$ 2,0	0,87/ <b>0,00</b> /0,47
$\Delta$ Боль ночью, ЧРШ	3,8 $\pm$ 2,3	3,4 $\pm$ 2,0	2,4 $\pm$ 2,0	1,00/ <b>0,00</b> / <b>0,04</b>
$\Delta$ Усталость, ЧРШ	3,8 $\pm$ 2,2	3,7 $\pm$ 2,1	2,7 $\pm$ 2,4	1,00/ <b>0,00</b> /0,06
$\Delta$ Нарушение функции суставов, ЧРШ	4,2 $\pm$ 2,0	3,9 $\pm$ 1,8	3,1 $\pm$ 1,9	1,00/ <b>0,00</b> /0,14
$\Delta$ Сумма баллов WOMAC	36,1 $\pm$ 12,6	34,9 $\pm$ 10,5	33,4 $\pm$ 12,9	1,00/0,48/1,00
$\Delta$ Боль (сумма баллов)	7,9 $\pm$ 3,2	7,4 $\pm$ 3,0	7,2 $\pm$ 3,2	0,98/0,21/1,00
$\Delta$ Скованность (сумма баллов)	2,9 $\pm$ 1,5	3,1 $\pm$ 1,4	2,5 $\pm$ 1,4	1,00/0,18/0,12
$\Delta$ Функции (сумма баллов)	25,2 $\pm$ 9,2	24,3 $\pm$ 7,1	23,7 $\pm$ 9,5	1,00/0,86/1,00

При этом различие между исходными параметрами и их значением через 3 мес. ( $\Delta$ ) было достоверно выше в подгруппе ОА КС, чем ГОА, по таким показателям, как боль при движении, в покое и ночью, усталости и нарушения функции (табл. 4).

Был проведен анализ динамики уровня лабораторных показателей (на момент включения в исследование и через 3 мес.). Согласно полученным данным, существенной негативной динамики всех оцениваемых лабораторных параметров не отмечалось. Более того, на фоне проводимого лечения отмечалось достоверное снижение уровня СОЭ (табл. 5).

Через 3 мес. наблюдения у 9,9% пациентов отмечалось повышение АЛТ/АСТ выше нормального уровня. При этом ни у одного пациента не отмечалось повышения АЛТ/АСТ более чем 2 нормальных значений.

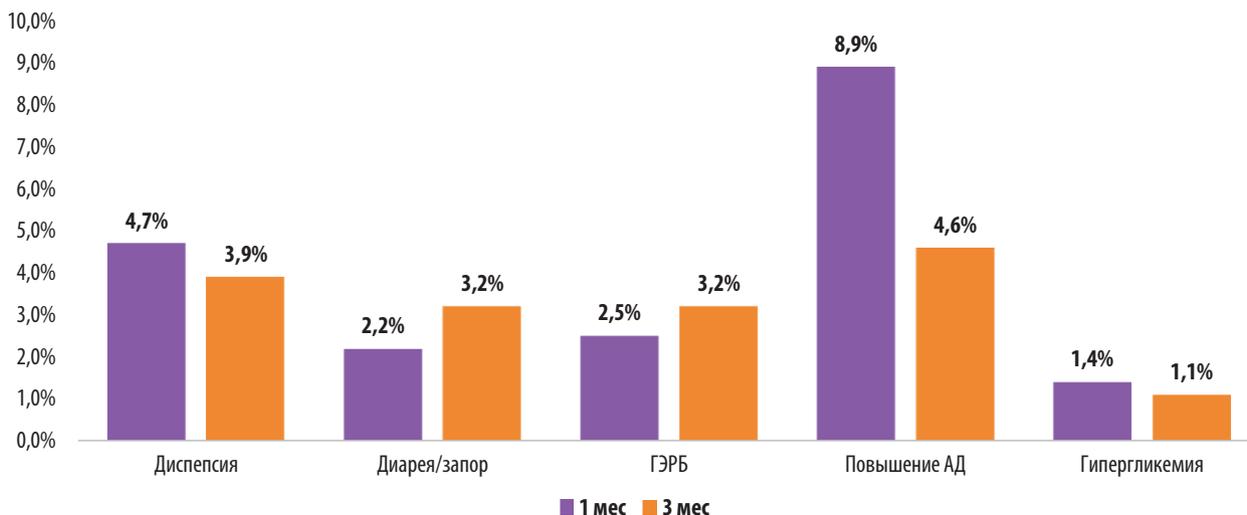
**Таблица 5.** Динамика лабораторных показателей в процессе лечения

Параметры	До лечения	После лечения	P
Гемоглобин, г/л	133,3 $\pm$ 11,4	132,7 $\pm$ 13,0	0,450
АЛТ, Ед/л	24,8 $\pm$ 11,03	25,5 $\pm$ 8,3	0,173
АСТ, Ед/л	24,1 $\pm$ 10,4	25,3 $\pm$ 7,9	0,065
Глюкоза, ммоль/л	5,34 $\pm$ 1,21	5,25 $\pm$ 0,92	0,163
СОЭ, мм/ч	18,0 $\pm$ 9,3	13,5 $\pm$ 5,7	0,000

На фоне проводимой терапии отмечались НР, однако их выраженность в основном была слабой и не требовала каких-либо терапевтических мероприятий. При развитии умеренно выраженных НР для их контроля проводилась кратковременное прерывание приема нимесулида, назначение ИПП при диспепсии и коррекция антигипертензивной терапии при повышении артериального давления. Среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа дестабилизация уровня глюкозы в крови была отмечена у 4 больных через 1 мес. и 3 больных через 3 месяца наблюдения. При этом только 1 пациент отметил данную НР и на 2-м, и на 3-м визите. Серьезных НР, потребовавших госпитализации и специального лечения, не отмечалось (рис. 5).

**Обсуждение**

Согласно полученным данным, препарат Найз® показал себя весьма эффективным средством для контроля боли при ОА. Существенное ( $\geq 50\%$ ) уменьшение интенсивности болевых ощущений и других проявлений болезни (усталость и нарушение функции), а также всех параметров индекса WOMAC через 3 мес. лечения было отмечено у  $>75\%$  пациентов. Подавляющее большинство (83%) пациентов после курса терапии считали состояние своих симптомов приемлемым (PASS+).



**Рис. 5.** НР на фоне лечения нимесулидом

Нимесулид также демонстрировал значимый противовоспалительный эффект. Так, исходно синовит КС был отмечен у 39,7% пациентов, к концу периода наблюдения он сохранялся лишь у 2,8% больных.

Полученные нами данные подтверждают результаты серии зарубежных исследований, в которых также изучалась эффективность нимесулида при длительном применении. Так, в работе R. Dreiser и D. Benevelli [13] нимесулид показал высокий терапевтический потенциал и безопасность при использовании  $\geq 1$  года у 134 пациентов с ОА. Нимесулид также продемонстрировал хороший анальгетический и противовоспалительный эффект в исследовании P. Vlardi и соавт. [14], в ходе которой данный препарат назначался на 3 мес. 40 больным ОА. Вероятно, наиболее крупным из длительных клинических испытаний нимесулида при ОА следует считать работу W. Kriegel и соавт. [15], в ходе которой этот препарат в дозе 200 мг/сут и напроксен 1000 мг/сут были использованы у 370 пациентов. Продолжительность терапии составила 12 мес. К концу периода наблюдения интенсивность боли снизилась в группе нимесулида на 24,4%, напроксена – на 19,9%. Хорошую и отличную оценку препаратам дали 59,3 и 56,4% больных. При этом НР со стороны ЖКТ в группе нимесулида наблюдались достоверно реже: у 47,5 и 54,5% пациентов соответственно.

Следует отметить, что результаты лечения существенно возрастали за период наблюдения: динамика боли, нарушения функции и усталости (ЧРШ), а также всех показателей индекса WOMAC через 3 мес. терапии были существенно выше, чем при оценке через 1 мес.

На самом деле мнение о том, что максимальный эффект НПВП отмечается в первые 2 нед., а затем результаты лечения снижаются, представляется достаточно спорным. В качестве примера иной динамики можно привести 138-нед. исследование J. Reginster и соавт. [16], в ходе которого проводилось сопоставление эторикоксиба 60 мг и напроксена 1000 мг у 997 больных ОА. Через 12 нед. интенсивность боли (100-мм ВАШ) снизилась на 26,4 и 26,5 мм, через 52 нед. – на 27,6 и 27,8 мм соответственно. Весьма показательны данные исследования DISSCO, в ходе которого сравнивалось терапевтическое действие НПВП (целекоксиб) и МДСС (диацереин) у 288 больных ОА. Снижение индекса WOMAC боль в группе НПВП (исходно 28,7) через 60 дней составило -9,6; через 120 дней -10,5, через 180 дней -10,0, т. е. эффект препарата в течение 6 мес. лечения не только не уменьшался, но даже нарастал [17].

Любопытно отметить, что к концу 1 мес. практически все пациенты в исследуемой группе продолжали прием нимесулида (причем большинство ежедневно), а к 3 мес. прием продолжали 89% (из них 49,3% – постоянно). Этот факт указывает на наличие потребности в длительном использовании НПВП у подавляющего большинства пациентов с хронической болью. Следует напомнить, что в настоящее исследование включались пациенты с исходной персистенцией умеренно выраженной или сильной боли  $\geq 3$  мес.

Тот факт, что многие пациенты с ОА нуждаются в длительном приеме НПВП, подтверждается многими продолжительными исследованиями данных препаратов. Вероятно, наиболее показательным здесь будет масштабная работа MEDAL, в ходе которой 23 504 больным ОА и ревматоидным артритом в течение 18 мес. получали эторикоксиб 60 или 90 мг или диклофенак 150 мг/сут.

Среди больных ОА через 12 мес. число принимавших эторикоксиб составило 69,6%, диклофенак – 66,5% от исходного числа. При этом выпадение примерно 30% больных было связано как с НР, так и отсутствием необходимости дальнейшего приема препарата (купирование боли) [18].

Нами был отмечен несколько более низкий результат при лечении больных ОА ТБС в сравнении с ОА КС. Это касается параметров боли, функции и усталости, но не показателей WOMAC. Вероятно, ОА ТБС характеризуется более серьезными структурными и биомеханическими нарушениями, что приводит к более стойким болевым ощущениям. Несомненно, данный факт требует дальнейшего анализа и осмысления.

Важным аспектом настоящей работы стала оценка безопасности нимесулида при его использовании в течение 3 мес. Необходимо отметить, что в ходе исследования не наблюдалось эпизодов серьезных осложнений или выпадения пациентов из-за НР. Хотя определенное число больных отмечали развитие НР, однако из-за их умеренной или слабой выраженности никто из участников исследования не отказывался от лечения нимесулидом (только 1,7% пациентов перешли на прием «по требованию»).

Тот факт, что НР отмечались достаточно редко, представляется особенно интересным, учитывая серьезный коморбидный фон. Так, практически все пациенты имели артериальную гипертензию (94,3%), каждый пятый – СД 2-го типа (22,7%). При этом дестабилизация АД была отмечена через 3 мес. лишь у 4,6%, а гипергликемия – у 1,1% пациентов.

Не было отмечено негативной динамики лабораторных показателей. Повышение АЛТ/АСТ было зафиксировано менее чем у 10% больных, причем ни в одном случае уровень этих ферментов не превысил 2-кратного значения нормы, т. е. не соответствовал значимому осложнению.

Вообще хорошая переносимость – одно из главных достоинств нимесулида. Так, данный факт наглядно демонстрирует популяционное исследование FVG-GI, проведенное итальянскими учеными J. Castellsague и соавт. [19]. В анализ были включены 588 827 лиц, принимавших НПВП, среди которых был отмечен 3031 эпизод ЖКТ-кровотечений за 2001–2008 гг. Отношение шансов (ОШ) для риска данного осложнения составило у принимавших нимесулид 1,53; диклофенак – 3,24, мелоксикам – 4,47, кетопрофен – 5,45. Довольно низкий риск развития инфаркта миокарда у принимавших нимесулид – ОШ 1,12 (95% ДИ 1,03–1,22) был показан в масштабном исследовании G. Masclee и соавт. [20], в котором кардиоваскулярные осложнения исследовались в популяции 4 европейских стран (всего 8,5 млн пациентов).

Российские данные также подтверждают хороший профиль безопасности нимесулида. Это показывает методический обзор 21 исследования, проведенного в 1995–2009 гг., где нимесулид сравнивался с другими НПВП ( $n=2116$ ). Было зафиксировано, что частота НР оказалась достоверно ниже в группе нимесулида, чем препаратов сравнения: диспепсия – 9,1 и 10,8%, язвы желудка – 1,6 и 10,6%, артериальная гипертензия – 1,6 и 5,5%, нарушение функции печени – 0,9 и 2,5% [21].

Таким образом, длительная (3 мес.) терапия нимесулидом может быть целесообразна у большей части пациентов с ОА, испытывающих хроническую боль. Препарат Найз® обеспечивает существенное уменьшение боли, снижение утомляемости и улучшение функции. При этом

нимесулид (Найз®) хорошо переносится и редко вызывает НР (слабо или умеренно выраженные), даже у пациентов с коморбидной артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа.

#### Прозрачность исследования

Исследование проведено при спонсорской поддержке ООО «Др. Редди'с Лабораторис». Технический организатор исследования – компания АО «Астон Консалтинг». Авторы

несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Предоставленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3): 247–265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–265 (In Russ.).] doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>
2. Ли́ла АМ, Мазуров ВИ, Мартынов АИ и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022. Современная ревматология. 2022;16(6):106–116. [Lila AM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. Resolution of the consensus of the Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis, 2022. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):106–116. (In Russ.)] doi: [10.14412/1996-7012-2022-6-106-116](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-106-116)
3. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, Callahan L, Copenhaver C, Dodge C, Felson D, Gellar K, Harvey WF, Hawker G, Herzig E, Kwoh CK, Nelson AE, Samuels J, Scanzello C, White D, Wise B, Altman RD, DiRenzo D, Fontanarosa J, Giradi G, Ishimori M, Misra D, Shah AA, Shmagel AK, Thoma LM, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Feb;72(2):220–233. doi: [10.1002/art.41142](https://doi.org/10.1002/art.41142). Epub 2020 Jan 6.
4. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, Kraus VB, Lohmander LS, Abbott JH, Bhandari M, Blanco FJ, Espinosa R, Haugen IK, Lin J, Mandl LA, Moilanen E, Nakamura N, Snyder-Mackler L, Trojjan T, Underwood M, McAlindon TE. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578–1589. doi: [10.1016/j.joca.2019.06.011](https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011). Epub 2019 Jul 3.
5. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, Al-Daghri NM, Herrero-Beaumont G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Rannou F, Rizzoli R, Roth R, Uebelhart D, Cooper C, Reginster JY. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337–350. doi: [10.1016/j.semarthrit.2019.04.008](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008). Epub 2019 Apr 30.
6. Moore RA, Moore OA, Derry S, Peloso PM, Gammaitoni AR, Wang H. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb; 69(2):374–379. doi: [10.1136/ard.2009.107805](https://doi.org/10.1136/ard.2009.107805). Epub 2009 Apr 12.
7. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, Rudnicki M, Iskander SM, Bodmer NS, Bobos P, Gao L, Kiyomoto HD, Montezuma T, Almeida MO, Cheng PS, Hincapié CA, Hari R, Sutton AJ, Tugwell P, Hawker GA, Jüni P. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Oct 12;375:n2321. doi: [10.1136/bmj.n2321](https://doi.org/10.1136/bmj.n2321).
8. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, Markotic F, Utrobicic A, Tugwell P. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 22;5(5):CD009865. doi: [10.1002/14651858.CD009865.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009865.pub2). PMID: 28530031; PMCID: PMC6481745.
9. Osani MC, Vaysbrot EE, Zhou M, McAlindon TE, Bannuru RR. Duration of Symptom Relief and Early Trajectory of Adverse Events for Oral Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 May;72(5):641–651. doi: [10.1002/acr.23884](https://doi.org/10.1002/acr.23884).
10. Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, Bockow B, Markenson J, Ko A, DeTora L, Curtis S, Geissler L, Gertz BJ; Protocol 007 Study Group. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Sep;41(9):1052–1061. doi: [10.1093/rheumatology/41.9.1052](https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.9.1052)
11. Neogi T, Hunter DJ, Churchill M, Shirinsky I, White A, Guermazi A, et al. Observed efficacy and clinically important improvements in participants with osteoarthritis treated with subcutaneous tanezumab: results from a 56-week randomized NSAID-controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2022 Mar 29;24(1):78. doi: [10.1186/s13075-022-02759-0](https://doi.org/10.1186/s13075-022-02759-0)
12. Zeng C, Doherty M, Persson MSM, Yang Z, Sarmanova A, Zhang Y, Wei J, Kaur J, Li X, Lei G, Zhang W. Comparative efficacy and safety of acetaminophen, topical and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: evidence from a network meta-analysis of randomized controlled trials and real-world data. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Sep;29(9):1242–1251. doi: [10.1016/j.joca.2021.06.004](https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.06.004). Epub 2021 Jun 24.
13. Dreiser RL, Benevelli DC. Long term tolerability profile of nimesulide in the treatment of osteoarthritis. *Drugs*. 1993;46 Suppl 1:270–1274. doi: [10.2165/00003495-199300461-00068](https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00068). PMID: 7506188.
14. Bardi P, Gatti F, Auteri A, Di Perri T. Effectiveness and tolerability of nimesulide in the treatment of osteoarthritic elderly patients. *Int J Tissue React*. 1992;14(5):263–268. PMID: 1300312.
15. Kriegel W, Korff KJ, Ehrlich JC, Lehnhardt K, Macciocchi A, Moresino C, Pawlowski C. 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 Oct;55(8):510–514. PMID: 11695069.
16. Reginster JY, Malmstrom K, Mehta A, Bergman G, Ko AT, Curtis SP, Reicin AS. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):945–951. doi: [10.1136/ard.2006.059162](https://doi.org/10.1136/ard.2006.059162). Epub 2006 Dec 1.
17. Pelletier JP, Raynaud JP, Dorais M, Bessette L, Dokoupilova E, Morin F, Pavelka K, Paiement P, Martel-Pelletier J; DISSCO Trial Investigator Group. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 1;59(12):3858–3868. doi: [10.1093/rheumatology/keaa072](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa072)
18. Combe B, Swergold G, McLay J, McCarthy T, Zerbin C, Emery P, Connors L, Kaur A, Curtis S, Laine L, Cannon CP. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr;48(4):425–432. doi: [10.1093/rheumatology/kep005](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep005). Epub 2009 Feb 17.

19. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F, Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Apr;22(4):365-375. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.
20. Masclee GMC, Straatman H, Arfè A, Castellsague J, Garbe E, Herings R, Kollhorst B, Lucchi S, Perez-Gutthann S, Romio S, Schade R, Schink T, Schuemie MJ, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Valkhoff VE, Villa M, Sturkenboom MCJM. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018 Nov 1;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746.
21. Каратеев АЕ. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium medicum*. 2011;13(9):89-95. 21. [Karateev AE. Russian experience with nimesulide: a review of clinical trials. *Consilium medicum*. 2011;13(9):89–95. (In Russ.)].

**Каратеев А.Е.** <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

**Полищук Е.Ю.** <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

**Лиля А.М.** <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

**Гальшева Ю.А.** <https://orcid.org/0009-0009-3384-2080>

**Сивордова Л.Е.** <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>

**Любиева Г.В.** <https://orcid.org/0009-0008-6439-0710>

**Полякова Ю.В.** <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>