

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите: рандомизированное исследование

Ф.М. Кудеева, В.Г. Барскова, В.А. Насонова
ГУ Институт Ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Определить скорость наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при остром подагрическом артрите.

Материал и методы. В открытое рандомизированное клиническое исследование было включено 90 больных подагрой мужчин, рандомизированных в три группы (по 30 чел. в каждой). Пациенты 1-й группы получали таблетированный нимесулид [найз®] по 100мг дважды в день, 2-й — другой таблетированный нимесулид по 100мг 2 раза/сут., 3-й — диклофенак натрия по 75 мг 2 раза/сут. Длительность приема препаратов составляла 7 дней.

Результаты. Показано значительное преимущество найза в скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффекта.

Ключевые слова: подагрический артрит, нимесулиды, скорость наступления эффекта, переносимость

55

Подагра - системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в органах и системах в местах отложения кристаллов моноурата натрия у людей с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

Основной жалобой, с которой больные подагрой обращаются к врачу, является боль в суставе (-ах), порой нестерпимая, и, как следствие, снижение его (их) функции. Самыми распространенными и наиболее широко применяемыми в терапии как острого, так и хронического подагрического артрита являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Эффективность последних в значительной степени обусловлена угнетением циклооксигеназы

(ЦОГ), в результате чего тормозится образование провоспалительных цитокинов. Несмотря на обилие НПВП на современном фармацевтическом рынке, перед ревматологом стоит непростой вопрос выбора препарата, обладающего наиболее быстрым противовоспалительным и анальгетическим эффектом.

Доказано, что применение селективных ЦОГ-2 ингибиторов может иметь значительные преимущества перед неселективными НПВП, особенно у больных подагрой, у которых широко распространены метаболические нарушения и высокая частота злоупотребления алкоголем [2].

Нимесулиды, относящиеся к группе сульфоанилидных соединений, обладают выраженным анальгетическим эффектом и противовоспалительной активностью в сочетании с хорошей переносимостью и безопасностью [3]. В аптечной сети России таблетированные нимесулиды представлены достаточно широко. Диапазон заболеваний, при которых они используются, велик, но работ, посвященных

оценке эффективности одного из нимесулидов - найза у больных подагрой нам не встретилось.

Ранее нами была выполнена работа по оценке скорости наступления противовоспалительного эффекта нимесулидов (нимесила) и диклофенака натрия при подагрическом артрите. Для выявления скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффекта таблетированных нимесулидов (найз и другой таблетированный нимесулид) при подагрическом воспалении мы сравнили их эффективность с неселективным НПВП диклофенаком.

Материал и методы

В открытое рандомизированное клиническое исследование для оценки скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов НПВП было включено 90 больных подагрой мужчин, рандомизированных в три группы (по 30 чел. в каждой). Пациенты 1-й группы получали таблетированный нимесулид [найз®] по 100мг дважды в день, 2-й — другой таблетированный нимесулид также по 100мг 2 раза/сут., 3-й — диклофенак натрия по 75 мг 2 раза/сут. Длительность приема препаратов составляла 7 дней.

Критерии включения пациентов в исследование были следующие: диагноз подагры в соответствии с критериями ACR [4], возраст старше 18 лет, острый подагрический артрит, длительность которого не превышала 3-х нед., поражение не более 4-х суставов и подписанное больными информированное согласие.

принимаемых препаратов не должны были превышать используемые в исследовании (индометацин ≤ 100 мг, диклофенак ≤ 150 мг, нимесулид ≤ 200 мг, мелоксикам ≤ 15 мг).

Скорость наступления анальгетического эффекта препаратов оценивалась через 20, 40 мин и 1 час после приема первой дозы препарата по выраженности боли по следующей шкале: 0 баллов — боль нисколько не уменьшилась, 1 балл — немного уменьшилась, 2 балла — уменьшилась, 3 балла — значительно уменьшилась, 4 балла — исчезла полностью. Боль в покое и при движении также оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, мм) до приема и через 1 час после приема первой дозы препарата.

В дальнейшем в течение 7 дней ежедневно производилась оценка следующих параметров:

1. Индекс припухлости суставов в баллах по каждому пораженному суставу (0 — нет припухлости, 1 — сомнительная припухлость, 2 — явная припухлость, 3 — выраженная припухлость).

2. Суставной индекс в баллах по каждому пораженному суставу [0 — нет боли, 1 — слабая болезненность (пациент сообщает о болевых ощущениях), 2 — болезненность (пациент морщится при пальпации), 3 — сильная болезненность при пальпации (пациент стремится отстраниться от руки исследователя)].

3. Индекс гиперемии в баллах по каждому суставу (0 — нет гиперемии, 1 — есть гиперемия).

4. Боль в покое и при движении, оцениваемая по ВАШ (мм).

Возраст больных в группах не различался, состав-

Таблица 1

ИСХОДНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ОЦЕНИВАЕМЫХ ИНДЕКСОВ В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ

Показатели	I группа (n=30)	II группа (n=30)	III группа (n=30)	p
Суставной индекс, баллы	3,1±1,4	3,5±1,4	3,0±0,6	Н.д.
Индекс припухлости, баллы	3,03±1,56	2,7±0,9	2,7±0,9	Н.д.
Индекс гиперемии, баллы	0,9±0,6	0,9±0,6	0,8±0,5	Н.д.
ВАШ в покое, мм	40,2±17,9	42,1±19,3	40,3±14,5	Н.д.
ВАШ при движении, мм	69,5±18,7	69,4±16,3	70,8±9,2	Н.д.

Примечание: медиана и интерквартильный размах числа припухших на момент осмотра суставов в группах достоверно не отличались, составив 2 [1; 3] сустава.

В исследование не включались больные, принимающие антикоагулянты, диуретики, глюкокортикоиды, колхицин. Также учитывались стандартные противопоказания для исследуемых препаратов.

Среди всех включенных в исследование пациентов семеро из 1-й группы, пятеро из 2-й и четверо из 3-й группы до включения в исследование принимали другие НПВП (диклофенак в/м, мовалис). Замена одного препарата на другой происходила в случае неэффективности используемого ранее препарата, которая расценивалась как отсутствие или недостаточный эффект на суставной синдром в течение не менее 7 дней непрерывного применения. Дозы ранее

принимавшихся препаратов не должны были превышать используемые в исследовании (индометацин ≤ 100 мг, диклофенак ≤ 150 мг, нимесулид ≤ 200 мг, мелоксикам ≤ 15 мг). Скорость наступления анальгетического эффекта препаратов оценивалась через 20, 40 мин и 1 час после приема первой дозы препарата по выраженности боли по следующей шкале: 0 баллов — боль нисколько не уменьшилась, 1 балл — немного уменьшилась, 2 балла — уменьшилась, 3 балла — значительно уменьшилась, 4 балла — исчезла полностью. Боль в покое и при движении также оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, мм) до приема и через 1 час после приема первой дозы препарата. В дальнейшем в течение 7 дней ежедневно производилась оценка следующих параметров:

1. Индекс припухлости суставов в баллах по каждому пораженному суставу (0 — нет припухлости, 1 — сомнительная припухлость, 2 — явная припухлость, 3 — выраженная припухлость).

2. Суставной индекс в баллах по каждому пораженному суставу [0 — нет боли, 1 — слабая болезненность (пациент сообщает о болевых ощущениях), 2 — болезненность (пациент морщится при пальпации), 3 — сильная болезненность при пальпации (пациент стремится отстраниться от руки исследователя)].

3. Индекс гиперемии в баллах по каждому суставу (0 — нет гиперемии, 1 — есть гиперемия).

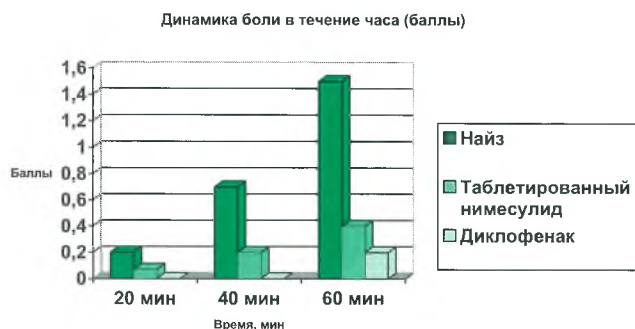
4. Боль в покое и при движении, оцениваемая по ВАШ (мм).

Возраст больных в группах не различался, состав-

Результаты

На момент включения в исследование пациенты были близки по тяжести поражения суставов во всех

Рисунок 1
ДИНАМИКА БОЛИ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ЧАСА ПОСЛЕ ПРИЕМА НПВП



трех группах (табл. 1).

Динамическое наблюдение за больными в течение первого часа после приема первой дозы НПВП позволило оценить скорость наступления анальгетического эффекта, что отражено на рис. 1. Наиболее эффективным в отношении скорости и выраженности анальгетического эффекта оказался найз, так

Таблица 2
ДИНАМИКА БОЛИ ПО ВАШ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ ДО ЛЕЧЕНИЯ И ЧЕРЕЗ 1 ЧАС ПОСЛЕ ПРИЕМА НПВП

Боль по ВАШ, мм		I группа (n=30)	II группа (n=30)	III группа (n=30)
В покое	До лечения	40,2±17,9	42,1±19,3	40,3±14,5
	Через час после приема препарата	28,4±14,8*	37,1±17,1	39,5±13,1
При движении	До лечения	69,5±18,7	69,4±16,3	70,8±9,2
	Через час после приема препарата	52,0±17,7*	65,4±26,8	67,4±11,9

Примечание: * - различия достоверны ($p < 0,05$)

как уже через 20 мин у пятерых, через 40 мин — у 10 пациентов уменьшилась боль в суставах, а через час 25 пациентов 1-й группы оценили эффект как хороший, при этом у пятерых из них боль уменьшилась значительно. Во 2-й группе лишь один пациент почувствовал небольшое облегчение боли через 20 мин, пятеро — через 40 мин и четверо — через час после приема первой дозы препарата. В 3 группе четверо больных указывали на какое-либо уменьшение боли только к первому часу.

Оценка боли по ВАШ подтвердила предыдущие результаты: динамика ВАШ в покое через час после приема первой таблетки найза составила $43,4 \pm 19,2$

Рисунок 2а
ДИНАМИКА БОЛИ, ОЦЕНИВАЕМАЯ ПО ВАШ В ПОКОЕ

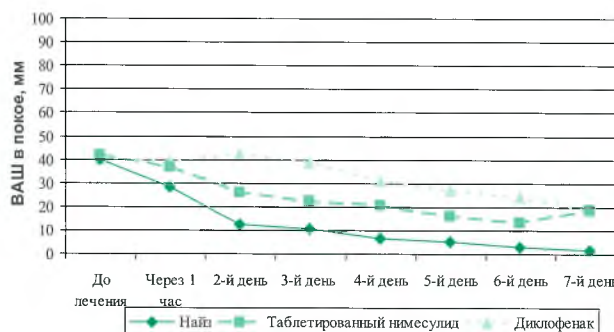
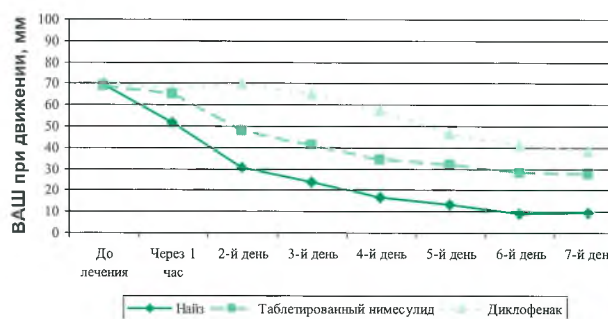


Рисунок 2б
ДИНАМИКА БОЛИ, ОЦЕНИВАЕМАЯ ПО ВАШ ПРИ ДВИЖЕНИИ



против $25,2 \pm 19,9$ мм ($p < 0,0001$) и $72 \pm 16,6$ против $41,3 \pm 22$ мм при движении ($p < 0,0001$). Эффективность другого таблетированного нимесулида и диклофенака была значительно ниже (табл. 2).

Динамическая оценка по ВАШ боли в покое и при движении пациентом в течение 7 дней приема препаратов представлена на рис. 2а и 2б.

Анализ динамики ВАШ в покое и при движении у больных выявил статистически значимые межгрупповые различия в темпах снижения болевого синдрома. Не было получено различий в оценке боли пациентами на 7-й день терапии только между 2-й и 3-й группами. В 3-й группе на протяжении всего лечения ВАШ снижалась медленнее, в среднем к 5-му дню терапии.

Таким образом, к концу исследования болевой синдром по ВАШ в покое у пациентов 1-й группы снизился с $40,2 \pm 17,9$ до $1,9 \pm 4,6$ мм, во 2-й группе — с $42,1 \pm 19,3$ до $18,8 \pm 23,6$ мм, в 3-й — с $40,3 \pm 14,5$ до $18,7 \pm 15,8$ мм ($p < 0,01$ между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й группами). Боль по ВАШ при движении в 1-й группе уменьшилась с $69,5 \pm 18,7$ до $9,4 \pm 10,3$ мм, во 2-й — с $69,4 \pm 16,3$ до $28,1 \pm 29,0$ мм, а в 3-й — с $70,8 \pm 9,2$ до $38,5 \pm 19,4$ мм ($p < 0,01$ между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й группами).

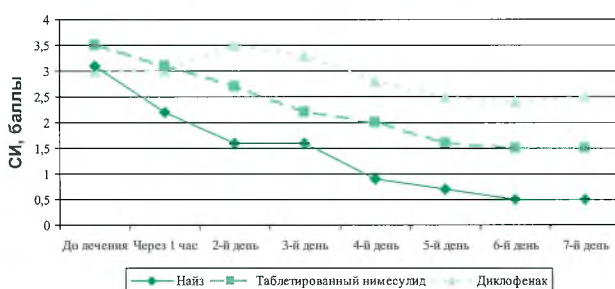
Оценивая результаты лечения в целом, следует подчеркнуть, что четверо пациентов 1-й группы указывали на четкий обезболивающий эффект уже в первые сутки после приема препарата, 15 — на 2-е сутки, семеро — на 3-е сутки, трое — на 5-е сутки и

всего один — на 6-е сутки терапии. Таким образом, в I группе все больные отметили анальгетический и противовоспалительный эффект найза. Во 2-й и 3-й группах по двое пациентов указали на отсутствие эффекта от терапии. Семидневный прием НПВП купировал приступ артрита у 22 больных (73%) 1-й группы, у 13 — 2-й группы (43%) и у 4 больных 3-й группы (13%).

Наиболее быстрое снижение показателей, отражающих воспалительный процесс, а именно суставного индекса (СИ) и индекса припухлости (ИП), также отмечалось в группе больных, принимавших найз (рис. 3). До лечения средние значения СИ между группами достоверно не отличались ($p > 0,05$) (табл. 1), но через 1 час после приема НПВП СИ достоверно снизился только у пациентов 1-й группы и составил $2,2 \pm 1,0$ против $3,1 \pm 1,4$ и $3,0 \pm 0,7$ во 2-й и 3-й группах ($p < 0,001$). Через семь дней терапии СИ снизился во всех группах, однако наиболее значительно — у

Рисунок 3

ДИНАМИКА СУСТАВНОГО ИНДЕКСА



пациентов 1-й группы (до $0,5 \pm 0,5$ против $1,5 \pm 1,5$ и $2,5 \pm 1,8$ соответственно, $p < 0,001$). Динамика снижения СИ достоверно различалась между группами на протяжении всего лечения ($p < 0,05$).

Показатели индекса припухлости снижались медленнее во всех группах и достоверно не отличались между группами через 1 час после приема первой дозы НПВП. Различия между 1-й и 2-й и 1- и 3-й группами проявились во 2-й день и сохранялись до конца терапии. Различия ИП между 2-й и 3-й группами больных регистрировались с 3 по 6-й дни терапии ($p < 0,01$), а к 7-му дню — нивелировались. Таким образом, ИП в 1-й группе оказался достоверно меньшим к концу исследования, чем во 2-й и 3-й группах, составляя $0,1 \pm 0,4$, $1,1 \pm 1,3$ и $1,5 \pm 0,9$ соответственно ($p < 0,05$).

Нами проводилась оценка эффективности лечения пациентами и врачом. Улучшение функционального состояния к концу 7-дневного курса терапии отмечали абсолютное большинство пациентов 1-й группы (100%), 73% пациентов 2-й группы и 83% — 3-й группы. Ухудшение состояния в виде нарастания болей в суставах в течение первого дня лечения отметил лишь один пациент, получавший диклофенак.

Переносимость препарата в 1-й группе была

хорошей у всех пациентов. Головная боль возникла у 1 пациента из 2-й группы. Боли в эпигастрии беспокоили двоих больных, получавших диклофенак.

Таким образом, сравнение клинической эффективности двух таблетированных нимесулидов и диклофенака при купировании острого приступа подагры показало преимущество найза в скорости наступления противовоспалительного и анальгетического действия при хорошей переносимости всех препаратов.

Обсуждение

В настоящее время помимо плацебо-контролируемых исследований актуально сравнение действия различных НПВП при ревматических заболеваниях.

Многими исследованиями подтверждена противовоспалительная, анальгетическая и антипиретическая активность нимесулида при широком спектре болезненных состояний человека: артриты, костно-мышечная патология, головная, зубная, отоларингологическая и онкологическая боли, гинекологические и урологические проблемы, послеоперационные состояния, инфекции дыхательного тракта, флебиты и тромбозы [5].

Неоднократно было отмечено, что НПВП, ингибируя синтез простагландинов, не приводят напрямую к анальгезии, но ингибируют гипералгический статус. Одно из исследований показало, что все НПВП вызывают уменьшение гипералгезии, однако эффект нимесулида превосходит рофекоксиб, при сравнительно одинаковой эффективности с диклофенаком и целекоксибом. При этом только у нимесулида развивается стремительный эффект уже после 15 мин приема препарата [6].

Побочные реакции нимесулида не отличаются от других НПВП, хотя желудочно-кишечная и почечная переносимость лучше. Одним из факторов, обуславливающих низкую гастротоксичность нимесулида, является его слабая кислотность (практически нейтральность). Большинство НПВП отличаются большей кислотностью, в связи с чем накапливаются в высокой концентрации внутри клеток слизистой и подслизистой оболочек желудка. Многими сравнительными исследованиями была продемонстрирована безопасность нимесулида, превосходящая другие НПВП. В частности, 24-недельное исследование при остеоартрозе выявило, что нимесулид равняется по эффективности диклофенаку, но превосходит его по безопасности [7]. В проведенном двойном слепом исследовании по эндоскопическому изучению гастротоксичности продемонстрирована низкая гастротоксичность нимесулида по сравнению с напроксеном [8].

Таким образом, показано заметное преимущество найза перед другим таблетированным нимесулидом и диклофенаком натрия при подагрическом артрите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практич. ревматол.*, 2004, 1, 5-7.
2. EULAR evidence based recommendation for the diagnosis and management of gout. W. Zhang, M. Doherty, E. Pascual-Gómez et al. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64 (suppl III), 501.
3. Маслова Е.С., Злобина Т.И., Калягин Л.М. и соавт. Найз — селективный нестероидный противовоспалительный препарат в лечении остеоартроза. *Научно-практич. ревматол.*, 2002, 1, 57-59.
4. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthr. Rheum.*, 1977, 20, 895-900.
5. Ward A., Brogden R.N. Nimesulide. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammation and pain states. *Drugs*, 1988, 36 (6), 732-753.
6. Bianchi M., Broggin M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: Studies in rats and humans. *Intern. J. Clin. Pract.*, 2002, (suppl 128), 11-19.
7. Huskisson E.C., Macciocchi A., Rahlfs V.W. 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, 253-265.
8. Bjarnason I., Thjodleifsson B. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract. *Rheumatology*, 1999, 38 (suppl 1), 24-32.

Поступила 10.10.07

Резюме

F.M. Kudaeva, V.G. Barskova, V.A. Nasonova

Comparison of speed of anti-inflammatory and analgesic effect appearance of nimesulid and diclofenac sodium tablets in gout arthritis: a randomized study.

To assess speed of anti-inflammatory and analgesic effect appearance of nimesulid and diclofenac sodium tablets in gout arthritis.

90 male pts with gout were included in an open clinical study. They were randomly assigned into three groups (30 pts in each). Group 1 pts received nimesulid tablets (Nise) 100 mg twice a day, group 2 pts — tablets of another nimesulid preparation and group 3 pts — diclofenac sodium 75 mg twice a day. Duration of treatment was 7 days.

Nise significantly earlier provided anti-inflammatory and analgesic effect.

gout arthritis, nimesulid, period till effect appearance, tolerability.