

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПРЕПАРАТ НАЙЗ (НИМЕСУЛИД) В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ

Н.В. Чичасова, Г.Р. Имаметдинова

Кафедра ревматологии ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Резюме

В статье кратко освещаются вопросы селективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и связанных с ней побочных эффектов лечения. Рассматриваются эффективность, переносимость и проблема подбора оптимальной дозы селективного НПВП-найза (нимесулида) при воспалительных и невоспалительных РЗ.

Ключевые слова: селективные НПВП, найз (нимесулид), ревматические заболевания

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее широко используемых в клинической практике лекарственных средств. Они применяются в лечении многих заболеваний и состояний - в ревматологии, гинекологии, отоларингологии, хирургии, стоматологии, травматологии. Основными показаниями для их назначения являются воспалительные процессы различного генеза, острый и хронический болевой синдромы, лихорадка, профилактика тромбозов [1]. НПВП обладают уникальным сочетанием противовоспалительных, анальгетических и жаропонижающих свойств [2]. С 60-х годов XX века новые НПВП стали создаваться чрезвычайно активно. К началу XXI века имеется уже более 60 препаратов, принадлежащих к различным по химическому составу, продолжительности и механизму действия группам НПВП, что обусловлено поиском лекарства с наилучшим соотношением "польза/риск". Уже в 1971 г. был описан механизм действия НПВП - подавление активности циклооксигеназы (ЦОГ), фермента, ингибирующего синтез простагландинов (ПГ). Лишь спустя 20 лет были открыты 2 изоформы этого фермента: ЦОГ-1, отвечающая за образование физиологически значимых медиаторов, обеспечивающих нормальное функционирование слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), интерстиция почек, печени и пр., и ЦОГ-2, образующаяся в очаге воспаления.

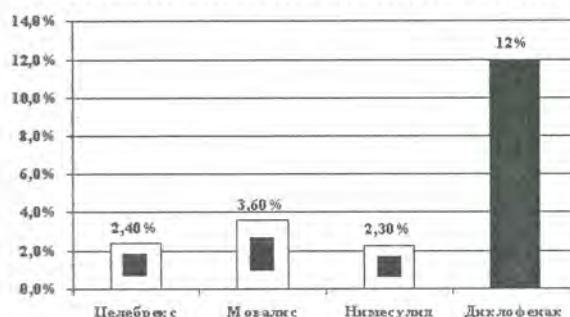
Конец XX столетия ознаменовался появлением селективных ингибиторов ЦОГ-2, что должно было бы решить проблему выбора НПВП. Однако, несмотря на успешное применение ингибиторов ЦОГ-2 в ревматологии, обеспечивающих более низкую частоту повреждения ЖКТ, уменьшение числа гепатопатий и повреждения интерстиция почек, проблема выбора эффективного препарата, особенно у больных с хроническими артритами, где выраженность боли и воспаления высока, сохраняется. Это связано с рядом обстоятельств: во-первых, считается, что эффективность ЦОГ-2 селективных препаратов ниже, чем у стандартных НПВП, во-вторых, решая проблемы уменьшения частоты НПВП индуцированных гастропатий, применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 выдвинуло новые вопросы кардио-ренальной безопасности.

Согласно официальной статистике в России за последние 10 лет отмечается рост заболеваемости болезнями опорно-двигательного аппарата с 7,7 млн. до 11,2 млн. чел., то есть на 40%. Увеличивается число больных относительно молодого возраста с хроническими болями в спине, пациентов с кристаллическими артропатиями (подагрой), когда выраженность болевого синдрома особенно велика и

требует назначения быстродействующих и имеющих высокую анальгетическую и противовоспалительную активность НПВП. Поэтому проблема индивидуального подбора наиболее эффективного и безопасного НПВП сохраняет свою актуальность.

Нимесулид (препарат Найз фирмы "Д-р Редди'с Лаборагорис ЛТД", Индия) относится к селективным ингибиторам ЦОГ-2, что доказано в исследованиях *in vitro* на молекулярных моделях [3] и *in vivo* [4]. Наибольший опыт применения препарата Найз в ревматологической практике в Российской Федерации накоплен в лечении больных с остеоартрозом (ОА). Больные ОА, как правило, имеют высокий риск развития желудочно-кишечных осложнений в связи с возрастом, частым наличием сосудистой, кардиальной, ренальной патологии и необходимостью использовать сопутствующую терапию. Найз обычно используется у этой категории больных в суточной дозе 200 мг, что обеспечивает достижение клинического эффекта у 87% [5] - 93% [6] больных при хорошей переносимости найза в отношении ЖКТ как по нашим данным, полученным при открытом использовании неселективных и селективных НПВП более чем у 200 больных ОА (рис.), так и по данным зарубежных контролируемых исследований [7,8], постмаркетингового изучения переносимости нимесулида в 17 странах у 11831385 больных [9,10]. Проведенное сравнительное (с диклофенаком) изучение безопасности найза у больных ОА с артериальной гипертензией (АГ) показало отсутствие у него негативного влияния на течение АГ как по уровню среднесуточного АД, так и по потребности в антигипертензивной терапии [11]. Анализ сообщений о побочных реакциях со стороны почек за 10 лет (с 1988 по 1997 гг.) применения нимесулида у 100000 пациентов выявил 11 случаев, из которых только в 4-х проводилась монотерапия

Рисунок
ЧАСТОТА ЯЗВООБРАЗОВАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЦОГ-2 СЕЛЕКТИВНЫМИ И НЕСЕЛЕКТИВНЫМИ НПВП



нимесулидом [12]. Кроме того, нимесулид в спектре своего механизма действия обладает способностью ингибировать IL-1 β [13], и апоптоз хондроцитов [14], подавлять активность металлопротеаз [15], то есть, в отличие от большинства неселективных ингибиторов ЦОГ, он не оказывает отрицательного влияния на суставной хрящ.

Таким образом, у больных ОА нимесулид (найз) демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость при отсутствии отрицательного влияния на хрящ.

При хронических воспалительных заболеваниях суставов, таких как ревматоидный артрит (РА), псориатическая артропатия (ПсА), анкилозирующий спондилоартрит (АС), применение суточных доз, эффективных при ОА, нередко бывает недостаточным. В ряде клинических центров, где найз назначался при РА в дозе 200 мг/сут. получены весьма скромные результаты по влиянию на клиническую активность болезни: у 25-33% больных эффект отсутствовал [16,17]. Однако доза найза 400 мг/сут. позволяет существенно повысить его эффективность и при РА [17,18]. Как видно из данных, приведенных в таблице, суточная доза найза в 200 мг оказывала достоверно меньшее влияние на боль и припухлость в суставах, не вызывая уменьшения продолжительности утренней скованности, чем доза в 400 мг/сут, которая достоверно уменьшала выраженность клинических проявлений суставного синдрома и заметно снижала продолжительность утренней скованности. При этом

отмены препарата из-за отсутствия эффекта при использовании дозы 400 мг/сут. не было [18]. Подобные данные получили P. Sarzi-Puttini и соавт. [19], сравнившие эффективность в лечении больных с ПсА различных доз нимесулида (100-400 мг/сут.). Уменьшение утренней скованности в данном исследовании отмечено у 35% больных, получавших 100 мг/сут. нимесулида, у 45% - при суточной дозе 200 мг и у 70% - при суточной дозе 400 мг. В отношении остальных проявлений суставного синдрома (число болезненных и припухших суставов, уровень боли по ВАШ) также было продемонстрировано отчетливое дозозависимое увеличение эффективности препарата (табл.) без нарастания симптомов непереносимости. Так, отмена из-за побочных проявлений потребовалась только у единичных больных, получавших 200 мг нимесулида в сутки.

Таким образом, индивидуальный подбор наиболее эффективной и переносимой дозы найза позволяет добиться эффекта у подавляющего большинства больных - у 93% и при высокоактивных формах хронических воспалительных заболеваний суставов - РА, ПсА. При этом сохраняется хорошая переносимость препарата. Учитывая, что многие больные с хроническими артритами вынуждены пожизненно принимать НПВП, проблема длительной переносимости их может быть решена при использовании индивидуально подбираемой дозы селективных ингибиторов ЦОГ-2, к которым относится препарат Найз.

Таблица

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ НАЙЗА НА ПАРАМЕТРЫ СУСТАВНОГО СИНДРОМА (M \pm s) ПРИ РА [17, 18], ПСА [19]

ПАРАМЕТР	РА					
	200 мг/сут			400 мг/сут		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
Боль (ВАШ, мм)	54,5 \pm 14,2	44,3 \pm 14,6	>0,05	49,5 \pm 22,1	23,6 \pm 12,0	<0,05
Число воспаленных суставов	6,8 \pm 6,1	6,3 \pm 5,5	>0,05	9,8 \pm 5,1	5,0 \pm 2,7	<0,05
Число болезненных суставов	13,5 \pm 6,65	11,1 \pm 8,1	>0,05	12,6 \pm 6,5	4,9 \pm 2,2	<0,05
Индекс Ричи	13,0 \pm 8,1	10,5 \pm 9,4	>0,05	17,2 \pm 8,4	8,0 \pm 3,8	<0,05
Утренняя скованность (мин.)	35,6 \pm 36,1	59,3 \pm 92,4	>0,05	73,3 \pm 32,0	48,9 \pm 22,4	<0,05
	ПсА					
Боль (ВАШ, мм)	47,6 \pm 23,4	30,1 \pm 22,1	<0,05	43,0 \pm 24,1	23,0 \pm 20,3	<0,05
Число воспаленных суставов	10,4 \pm 5,6	7,2 \pm 5,1	<0,05	10,0 \pm 5,2	6,3 \pm 4,3	<0,05
Число болезненных суставов	13,4 \pm 7,1	9,3 \pm 6,0	<0,05	10,4 \pm 6,3	5,6 \pm 2,8	<0,05

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты. М., 2000.
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения. Рус. мед. журнал, 2001, 9, 7-8, 265-270.
3. Garcia-Nieto B, Perez C., Checa A., Gago F. Molecular model of the interaction between nimesulide and human cyclooxygenase-2. Rheumatol., 1999, 38 (suppl.), 14-18
4. Shan A.A., Murray F.E., Fitzgerald D.J. The in vivo assessment of nimesulide cyclooxygenase selectivity. Rheumatol., 1999, 38 (suppl.), 19-23
5. Балабанова Р.М., Чичасова Н.В., Цветкова Е.С., Алексеева Л.И. Отчет о клиническом испытании препарата Найз (нимесулид) фирмы "Редди'с Лабораторис ЛТД" при остеоартрозе. В кн. Опыт применения препарата Найз в Российской Федерации, М., 2002, 7-8
6. Маслова Е.С., Злобина Т.И., Антипова О.В., Тупицина Г.В. Селективный НПВП Найз в лечении остеоартроза. В кн. Опыт применения препарата Найз в Российской Федерации, М., 2002, 38-45
7. Huskisson E.C. Double-blind randomized, multicenter clinical study to evaluate the efficacy and tolerability of nimesulide vs diclofenac in patients suffering from osteoarthritis. Helsinn. Healthcare, 1997, 1,36-44.
8. Porto A., Almedia H., Cunha M.J., Macciocchi A. Double-blind evaluation by endoscopy the tolerability of nimesulide and diclofenac on gastric mucosa in osteoarthritic patients. Eur. J. Rheum. Inflamm., 1994, 14, 33-38
9. Mele G., Memeo A., Mellesi L., Gatti F. Postmarketing surveillance on nimesulide in the treatment of 8354 patients over 60 years old affected with acute and chronic musculoskeletal diseases. Arch. Med. Interna, 1992, 44, 213-221
10. Fusetti G., Magni E., Armandola M.C. Tolerability of nimesulide. Epidemiological data. Drugs, 1993, 46 (suppl. 1), 277-280
11. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Насонов Е.Л. Возможности применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 у больных с заболеваниями суставов и артериальной гипертензией. Науч.-практ. ревматол., 2004, 37-40

12. Leone R., Conforti A., Chiotto E. et.al. Nimesulide and renal impairment. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1999, 55, 151-154.
13. Di Batista J.A., Fahmi H., He Y. et.al. Differential regulation of interleukin-1b-induced cyclooxygenase-2 gene expression by nimesulide in human synovial fibroblasts. *Clin. Exp. Rheum.*, 2001, 19, 1 (suppl.22), S-3-S-5.
14. Mikherjee P., Rachita C., Aisen P.S., Pasineti G.M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. *Clin. Exp. Rheum.*, 2001, 19, 1 (suppl.22), S-7-S-11.
15. Benett A., Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Exp. Opin. Pharmacother.*, 2000, 1, 277-286
16. Ходашинская А.В., Шеголева С.Ф. Опыт применения селективного ингибитора циклооксигеназы-2 Найза в лечении больных ревматоидным артритом. В кн.: Опыт применения препарата Найз в Российской Федерации, М., 2002,34-37
17. Балабанова Р.М., Чичасова Н.В, Цветкова Е.С., Алексеева Л.И. Отчет о клинических испытаниях препарата Найз (нимесулид) фирмы "Д-р Редди'с Лабторарис ЛТД" при ревматоидном артрите. В кн.: Опыт применения препарата Найз в Российской Федерации, М., 2002, 16-18
18. Barbera P., Dapino P., Dallegri F. Comparative efficacy and safety of nimesulide and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol.*, 1999, 38 (suppl. 3),330-337
19. Sarzi-Puttini P., Santandrea S., Boccassini L., et al. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: Evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin. Exp. Rheum.*, 2001, 19, 1 (suppl. 22), S-17-S-20

Поступила 30.08.04.

Abstract

N.V. Chichasova, G.R. Imametdinova
Nise (Nimesulide) in treatment of joint diseases

Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and connected with it treatment adverse events are discussed. Efficacy, tolerability and problem of a selective NSAID nise (nimesulid) optimal dose selection in inflammatory and non inflammatory rheumatic diseases are considered.

Key words: *selective NSAID, nise (nimesulid), rheumatic diseases.*