



Препараты нимесулида (Нимесан®) в терапии остеоартроза

В.В. Бадокин

Адрес для переписки: Владимир Васильевич Бадокин, vbadokin@yandex.ru

Для купирования воспаления при остеоартрозе широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты, особое место среди которых занимает нимесулид. Препарат относится к селективным ингибиторам циклооксигеназы 2. Помимо противовоспалительного, анальгетического и антипиретического действия нимесулид положительно влияет на метаболизм гиалинового хряща. В статье представлены данные сравнительных исследований эффективности и переносимости препарата, рассмотрена целесообразность применения в терапии остеоартроза нестероидных противовоспалительных препаратов и нимесулида в частности.

Ключевые слова: остеоартроз, коморбидные заболевания, циклооксигеназа 2, нимесулид, Нимесан

Остеоартроз (ОА) представляет группу заболеваний суставов различной этиологии со сходными биологическими и клиническими признаками и исходом – полной потерей хряща. ОА следует рассматривать как хроническое прогрессирующее заболевание.

Основные патоморфологические проявления ОА – дегенерация гиалинового хряща, гипертрофическая реакция (склероз) субхондральной кости и формирование остеофитов на краях суставных поверхностей. В патологический

процесс вовлечены все составляющие сустава: наблюдается воспаление синовиальной оболочки и энтезисов, дегенерация менисков, поражение периартикулярных мышц, изменения в нейросенсорной системе [1].

По распространенности ОА лидирует среди других ревматических заболеваний. Кроме того, количество таких пациентов неуклонно растет, что во многом связано с увеличением продолжительности жизни. Сегодня примерно 10% населения страдают ОА. У лиц старше 50 лет клинические и/или

рентгенологические признаки ОА выявляются в 50% случаев. В возрастной группе от 70 до 75 лет рентгенологические признаки заболевания отмечают у 90% женщин и 80% мужчин, а после 75 лет – в 100% случаев.

Однако ОА характерен не только для пациентов пожилого и старческого возраста. По данным исследования, организованного Калифорнийским университетом, среди 6299 участников в возрасте до 35 лет ОА диагностирован у 16,5% женщин и 11,5% мужчин [2]. Течение ОА утяжеляют коморбидные заболевания и состояния [3]. К таковым при ОА можно отнести сахарный диабет и другие обменные нарушения, артериальную гипертензию, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, а также почечную недостаточность, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), депрессию, гиподинамические состояния. Так, из 7714 обследованных (975 с ОА, 6739 без ОА) метаболический синдром выявлен у 59% больных с ОА и 23% больных без ОА, артериальная гипертензия – у 75 и 38% соответственно, абдоминальное ожирение – у 63 и 38%, гипергликемия – у 30 и 13%, высокий уровень триглицеридов – у 47 и 32%



и липопротеинов низкой плотности – у 44 и 38% больных [4].

Обычно ОА рассматривается как дегенеративное заболевание. Однако получены данные, позволяющие рассматривать его как нозологическую форму, в патогенезе которой важная, а возможно и определяющая, роль принадлежит персистирующему воспалению в тканях сустава с развитием хондрита, остита, синовита и периаартрита. Оно способствует прогрессированию морфологических изменений, в том числе структурных изменений гиалинового хряща, его дегенерации и уменьшению объема [5].

Воспаление присуще разным фенотипам ОА – посттравматическому, первичному (идиопатическому), ассоциированному с отложением кристаллов в тканях сустава.

Воспалительный процесс в тканях сустава индуцируется большим количеством медиаторов. Важная роль среди них отводится интерлейкину 1 бета (ИЛ-1 бета), который экспрессируется в пораженном ОА хряще. ИЛ-1 бета угнетает синтез ингибиторов металлопротеиназ, коллагена и протеогликанов, активатора плазминогена и одновременно стимулирует продукцию и высвобождение некоторых эйкозаноидов, включая простагландины и лейкотриены [6]. Этот провоспалительный цитокин наряду с фактором некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), онкостатином, фактором ингибирования лейкемии, оксидом азота определяет уровень катаболического процесса при ОА и стимулирует продукцию других провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и -8).

В поддержании персистенции воспаления низкой степени активности участвуют не только провоспалительные цитокины, но и адипокины, медиаторы липидов и т.д., способствующие развитию некоторых коморбидных заболеваний (инсульта, инфаркта миокарда, болезни Альцгеймера).

Воспаление в тканях сустава и дегенерация суставного хряща являются взаимообуславливающими

процессами. Протеолитические ферменты изменяют структуру матрикса хряща, что способствует высвобождению большого количества макромолекулярных фрагментов и неоантигенов, локализующихся в синовиальной жидкости. Как следствие, развивается синовит. Воспаленная синовиальная оболочка экспрессирует медиаторы, способствующие хрящевой деструкции, что приводит к еще более выраженному воспалению суставных тканей [6].

Чтобы купировать воспаление в тканях сустава, используют препараты разных фармакологических групп. В настоящее время широко применяются кристаллические пролонгированные глюкокортикоиды (как внутрисуставно, так и периартикулярно) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обсуждается целесообразность назначения короткими курсами пероральных глюкокортикоидов и ингибиторов ФНО-альфа. Необходимо отметить, что многие симптом-модифицирующие препараты медленного действия (так называемые хондропротекторы) также обладают противовоспалительным действием. В частности, способность влиять на ядерный транскрипционный фактор NF- κ B (один из главных регуляторов воспалительного ответа) доказана в отношении глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата [7]. Кроме того, многие препараты этой группы снижают экспрессию ИЛ-1 бета, уменьшают концентрацию провоспалительных молекул (С-реактивного белка, ИЛ-6), ингибирование экспрессии циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), оксида азота, активацию хемотаксиса и фагоцитоза.

Однако основными препаратами при лечении ОА считаются НПВП. Согласно рекомендациям Международного научно-исследовательского общества по проблемам остеоартрита (OsteoArthritis Research Society International – OARSI) препараты данной группы предназначены прежде всего для купирования вторичного (реак-

тивного) артрита и воспаления в периартикулярных мягких тканях. При разных локализациях ОА они являются неотъемлемой составляющей комплексной терапии и наиболее значимыми симптом-модифицирующими препаратами быстрого действия. НПВП следует принимать в минимальной эффективной дозе в течение минимального периода (уровень доказательности IA, сила рекомендации 93%) [8]. Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (The European League Against Rheumatism – EULAR) по лечению ОА коленного и тазобедренного суставов (2003) НПВП более эффективны, нежели плацебо или парацетамол, прежде всего в отношении обезболивающего действия [9]. В то же время подчеркивается, что назначение НПВП обосновано только при клинически выраженном синовите, а также при резистентности к парацетамолу или опиоидным анальгетикам.

Особое место среди НПВП занимает нимесулид (4-нитро-2-феноксиметансульфонанилид). Препарат относится к селективным ингибиторам ЦОГ-2 и тормозит синтез простагландинов в очаге воспаления, при этом его влияние на ЦОГ-1 менее выражено.

Нимесулид предназначен для терапии ОА и других ревматических заболеваний с хроническим рецидивирующим течением.

Связывание с белками в плазме крови достигает 99%, поэтому вещество легко проникает во все ткани и быстро оказывает противовоспалительное и анальгетическое действие. При этом в тканях сустава отмечается большая концентрация вещества, нежели в плазме крови.

Нимесулид имеет короткий период полувыведения. Повторный прием препарата не приводит к кумуляции в организме.

В 2013 г. в России зарегистрирован аналог нимесулида – препарат Нимесан® (компания «Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд.», Индия). Каждая таблетка Нимесана содержит 100 мг нимесулида. Суточная доза не должна превышать 200 мг.



Изучение биоэквивалентности Нимесана проведено в открытом рандомизированном двухстороннем перекрестном сравнительном исследовании. Препарат сравнения – Месулид (компания «Хелсин Бирекс», Ирландия). В исследование было включено 24 здоровых добровольца в возрасте 18–40 лет. В течение 24 часов содержание нимесулида в плазме крови определялось по результатам радиоиммуноанализа. Оценивались максимальная концентрация нимесулида в плазме крови, время до ее достижения, а также другие параметры, необходимые для оценки биоэквивалентности препарата. Проведенное исследование показало сопоставимую биодоступность препаратов. Средние значения отдельных параметров у таблеток Нимесан® не отличались больше чем на 20% от таковых у таблеток Месулид. Был сделан вывод: препараты являются биоэквивалентными (данные предоставлены компанией-производителем Нимесана и «Сионотек лаб. Пвт. Лтд.»).

Нимесулид индуцирует внутриклеточное фосфорилирование и активацию глюкокортикоидных рецепторов, а также их связывание с генами-мишенями, что повышает чувствительность к эндогенным и экзогенным глюкокортикоидам. Среди потенциальных механизмов действия нимесулида обсуждается влияние на синтез факторов активации тромбоцитов, синтез лейкотриена В4, активацию интегрина, эластазы, коллагеназы и стромелизина, экспрессию ИЛ-6 и урокиназы, а также на синтез ингибитора активатора плазминогена и высвобождение базофилами и тучными клетками гистамина [10].

Наряду с ингибированием ЦОГ нимесулид обладает широким спектром ЦОГ-независимых эффектов [11]. Хондроактивность препарата обусловлена влиянием на апоптоз хондроцитов. Известно, что при ОА наблюдается интенсификация апоптоза клеток хряща, что приводит к снижению синтеза протеогликанов и гликозамино-

гликанов и кальцификации матрикса [11]. Получены данные о том, что нимесулид в низких концентрациях защищает хондроциты от апоптоза. Предполагают, что этот эффект опосредуется антиоксидантным действием нимесулида. Подавление синтеза супероксидных радикалов способствует ингибированию активности каспазы-3, участвующей в развитии апоптоза клеток, включая хондроциты.

Представляют интерес результаты исследования влияния нимесулида на концентрацию матриксных металлопротеаз (ММП-1, -8, -13), молекул, которые играют ключевую роль в деградации суставного хряща [12], а также олигомерного матриксного белка хряща (cartilage oligomeric matrix protein – COMP). Известно, что уровень COMP коррелирует с наличием синовита и может служить диагностическим или прогностическим маркером ранней стадии ОА или его прогрессирования. Нимесулид назначали в случае рентгенологически доказанного и клинически выраженного артроза коленного или тазобедренного сустава, сопровождающегося болью и нарушением функции сустава. Режим приема – 100 мг два раза в сутки. Длительность терапии – три недели. Концентрацию ММП-1, -3 и -8, а также COMP определяли с помощью методов иммунного анализа, интенсивность боли – по индексу выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index – WOMAC). По окончании лечения наблюдалось снижение уровня COMP в сыворотке крови, а также всех исследуемых ММП, при этом снижение ММП-3 и -8 оказалось статистически достоверным. Положительная динамика метаболических нарушений сопровождалась заметным снижением интенсивности боли и более высокой оценкой состояния по шкале WOMAC. Следовательно, помимо противовоспалительного и анальгезирующего действия нимесулид подавляет катаболизм хря-

щевой ткани за счет механизмов, не связанных с простагландинами.

Анальгетическое действие нимесулида в большей степени связано с ингибцией ЦОГ-2. На периферическом уровне оно реализуется за счет блокады синтеза простагландинов, которые активируют болевые рецепторы. Центральный механизм менее значим, но также связан с угнетением синтеза простагландинов, которые образуются в центральной нервной системе и способствуют усилению болевого сигнала. В отношении ноцицептивной боли, в частности острой боли в спине или острого приступа подагры, назначение нимесулида рассматривается как наиболее адекватное решение проблемы [13]. Нимесулид обладает высоким противовоспалительным потенциалом. Активность 200 мг/сут нимесулида сопоставима с активностью обычных терапевтических доз диклофенака, пироксикама, этодолака, ибупрофена, кетопрофена. Так, по данным российского многоцентрового рандомизированного клинического исследования (n = 228), при раннем ревматоидном артрите эффект в отношении купирования боли и уменьшения числа воспаленных суставов за четыре недели приема нимесулида в дозах 200 и 400 мг оказался таким же, как при приеме диклофенака [14].

Эффективность нимесулида изучалась и при ОА. Было продемонстрировано, что нимесулид не уступает традиционным НПВП. Так, нимесулид и напроксен, принимавшиеся больными ОА (n = 370) в течение шести месяцев, практически одинаково воздействовали на такие параметры, как интенсивность боли, разрешение синовита и нормализация функционального состояния суставов [15].

Преимуществом нимесулида является хорошая переносимость, что прежде всего относится к гастроинтестинальной токсичности. Результаты популяционного исследования, в ходе которого были проанализированы 10 608 случаев нежелательных явлений НПВП, показали, что неблагоприятные реакции со сторо-

НИМЕСАН

5 : 0

БОЛЬ



ПРОЙДУТ И БОЛЬ, И ВОСПАЛЕНИЕ –
В НИМЕСАНЕ НЕТ СОМНЕНИЯ!

НИМЕСАН

Нимесулид

таблетки 100 мг

- Выраженный противовоспалительный эффект
- Быстрое анальгетическое действие
- Наименьший риск осложнений со стороны ЖКТ
- Высокий профиль безопасности



SHREYA
LIFE SCIENCES
www.shreyalife.com

РУ-ЛП-001985 от 28.01.2013 Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ны ЖКТ при приеме нимесулида развивались в 10,4% случаев, а при приеме пироксикама, диклофенака и кетопрофена – почти в два раза чаще [16]. В другом исследовании побочные эффекты со стороны ЖКТ на фоне приема нимесулида были зафиксированы у 8% больных, на фоне приема диклофенака – у 12,1% [17].

В литературе обсуждается вопрос о гепатотоксичности нимесулида. Гепатотоксичность присуща всем НПВП. Однако на фоне приема нимесулида гепатотоксические реакции развиваются крайне редко. Серьезные реакции возникают у одного из 10 тыс. больных, при этом суммарная частота осложнений составляет 0,0001%. Анализ безопасности нимесулида, проведенный под эгидой Европейского органа по надзору за лекарственными средствами, позволил сделать вывод: гепатотоксичность нимесулида не выше гепатотоксичности других НПВП [18].

В Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой проведен ретроспективный анализ историй болезни 322 больных, длительно принимавших нимесулид в комбинации с цитотоксическими препаратами [19]. Длительность терапии составляла 12 месяцев и более. Эпизодов желтухи, увеличения печени или симптоматики печеночной недостаточности зафиксировано не было. Значимое повышение уровней трансаминаз наблюдалось у 2,2% больных. Однако при назначении такой терапии следует учитывать, что нимесулид увеличивает токсичность метотрексата и усиливает действие циклоспорина.

Не было отмечено серьезных осложнений со стороны ЖКТ – кровотечений или перфорации язвы. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки выявлены у 13,3% пациентов, что существенно меньше, чем на фоне приема неселективных НПВП.

Несмотря на наличие серьезного коморбидного фона (сердечно-сосудистые заболевания), за 12 меся-

цев приема нимесулида инфаркт миокарда был зафиксирован лишь у одного пациента, имевшего в анамнезе артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца. Стойкое повышение артериального давления в период госпитализации отмечено у 11,5% больных, причем у большинства из них оно было и ранее.

Насколько сегодня целесообразно назначение НПВП и нимесулида (Нимесана) в частности? В рекомендациях OARSI по лечению ОА коленных суставов (2014) впервые предпринята попытка градации пациентов по четырем клиническим фенотипам в зависимости от числа пораженных суставов и наличия сопутствующих заболеваний. НПВП показаны при различных фенотипах ОА, как при изолированном гонартрозе, так и при полиостеоартрозе. При гонартрозе без коморбидности эксперты OARSI предлагают применять как местные формы НПВП, так и неселективные и селективные ингибиторы ЦОГ-2 системно [20]. При ОА с коморбидностью следует учитывать желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые риски и использовать селективные ингибиторы ЦОГ-2.

В рекомендациях Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO, 2014) представлен алгоритм комплексной комбинированной терапии ОА, в основе которого лежит мультимодальный подход [21].

Шаг 1. Терапия парацетамолом. Учитывая ограниченную эффективность и возможность нежелательных явлений, препарат следует назначать одновременно с симптом-модифицирующими препаратами медленного действия (хондроитина сульфатом или глюкозамина сульфатом). Предполагается использование местных форм НПВП для дополнительной анальгезии, а также немедикаментозных методов лечения (снижение веса, выпол-

нение различных комплексов упражнений).

Шаг 2. Прием пероральных НПВП. В рекомендациях подчеркивается, что они могут использоваться на протяжении длительного периода, но короткими курсами. При выборе НПВП следует учитывать коморбидные состояния (наличие риска со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы или почек). Возможно внутрисуставное введение кристаллических глюкокортикоидов и препаратов гиалуроновой кислоты.

Шаг 3. Прием слабых пероральных опиоидов или дулоксетина, эффективность назначения которых доказана у торпидных к предыдущей терапии больных (относится к больным с тяжелым ОА и выраженным болевым синдромом).

Шаг 4. Проведение хирургического вмешательства или назначение классических опиоидов как единственной альтернативы для больных, которым операция противопоказана.

Таким образом, НПВП остаются одними из наиболее значимых препаратов в терапии ОА. Они обладают выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием и являются основными симптоматическими средствами терапии данного заболевания. Нимесулид (Нимесан®) по фармакодинамике и фармакологической активности наиболее приемлем для терапии симптоматического ОА. Преимуществом нимесулида (Нимесана) является способность положительно воздействовать на метаболизм гиалинового хряща. Хотя нимесулид переносится лучше многих других НПВП, при его применении необходимо проводить мониторинг состояния. Снижение спектра и выраженности нежелательных явлений при приеме нимесулида возможно путем уменьшения длительности лечения и дозы, фармакологической защиты слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, главным образом ингибиторами протонной помпы, тщательного учета коморбидных заболеваний. ☺



Литература

1. Compendium on rheumatic diseases. BMJ. Publishing Group and European League Against Rheumatism, 2009.
2. Reid J.L., Morton D.J., Wingard D.D. et al. Obesity and other cardiovascular disease risk factors and their association with osteoarthritis in Southern California American Indians, 2002–2006 // *Ethn. Dis.* 2010. Vol. 20. № 4. P. 416–422.
3. Березняков И.Г., Корж И.В. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности // *Международный медицинский журнал.* 2012. № 4. С. 78–81.
4. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data // *Postgrad. Med.* 2009. Vol. 121. № 6. P. 9–20.
5. Van den Berg W.B. Pathophysiology of osteoarthritis // *Joint Bone Spine.* 2000. Vol. 67. № 6. P. 555–556.
6. Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P. Inflammatory factors involved in osteoarthritis // *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum* / eds. J.A. Buckwalter, M. Lotz, J.-F. Stoltz. IOS Press. 2007.
7. Volpi N. Chondroitin sulphate for the treatment of osteoarthritis // *Curr. Med. Chem.* 2005. Vol. 4. № 3. P. 221–234.
8. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines // *Osteoarthritis Cart.* 2008. Vol. 16. № 2. P. 137–162.
9. Jordan K.M., Arden N.K., 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. Vol. 62. № 12. P. 1145–1155.
10. Famaey J.P. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview // *Inflamm. Res.* 1997. Vol. 46. № 11. P. 437–446.
11. Насонов Е.Л. Перспективы применения нового нестероидного противовоспалительного препарата нимесулид // *Клиническая фармакология и терапия.* 1999. № 1. С. 65–69.
12. Kullich W.C., Nksic F., Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study // *Int. J. Clin. Pract.* 2002. Suppl. 128. P. 24–29.
13. Bennett A., Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities // *Expert Opin. Pharmacother.* 2000. Vol. 1. № 2. P. 277–286.
14. Карамеев А.Е. Нимесулид: вопросы безопасности и возможность длительного применения // *Фарматека.* 2009. № 4. С. 17–25.
15. Kriegl W., Korff K.J., Ehrlich J.C. et al. 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. Vol. 55. № 8. P. 510–514.
16. 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. Vol. 24. № 14. P. 1081–1090.
17. 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.* 2004. Suppl. 144. P. 27–32.
18. Committee for Proprietary Medical Products. CPMP/1724/04. European Medicines Evaluation Agency // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Nimesulide_31/WC500013818.pdf
19. Карамеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике // *Русский медицинский журнал.* 2009. Т. 17. № 21. С. 1461–1466.
20. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2014. Vol. 22. № 3. P. 363–388.
21. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // *Semin. Arthritis Rheum.* 2014. Vol. 44. № 3. P. 253–263.

Nimesulide Preparations (Nimesan®) in the Treatment of Osteoarthritis

V.V. Badokin

Russian Medical Academy for Postgraduate Education

Contact person: Vladimir Vasilyevich Badokin, vbadokin@yandex.ru

To control inflammation in osteoarthritis, non-steroidal anti-inflammatory agents are usually prescribed; among them, nimesulide (Nimesan®) holds a special place. Nimesulide is a selective cyclooxygenase 2 inhibitor with anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity and positive effects on hyaline cartilage metabolism. The article discusses the results of the comparative efficacy and safety studies of nimesulide along with the rationale for the use of non-steroidal anti-inflammatory agents and, particularly, nimesulide in osteoarthritis patients.

Key words: osteoarthritis, comorbidities, cyclooxygenase 2, nimesulide, Nimesan