



Эффективность и безопасность нимесулида у коморбидных больных остеоартритом

Е.С. Аронова, к.м.н.

Адрес для переписки: Евгения Сергеевна Аронова, eugpoz@mail.ru

Для цитирования: Аронова Е.С. Эффективность и безопасность нимесулида у коморбидных больных остеоартритом. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (9): 34–37.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-9-34-37

Остеоартрит – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава. Оптимальным инструментом, позволяющим быстро уменьшить симптомы воспаления и боль, по-прежнему остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Одним из представителей группы селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 среди НПВП является нимесулид. Он признан эффективным противовоспалительным средством при лечении остеоартрита, что подтверждается 40-летним опытом его применения во всем мире.

Данные литературы позволяют утверждать, что нимесулид не менее эффективен, чем другие НПВП, и имеет удовлетворительный профиль безопасности, что делает его препаратом выбора для лечения остеоартрита, в том числе у пожилых и коморбидных пациентов.

Ключевые слова: *нежелательные реакции, остеоартрит, нестероидные противовоспалительные препараты, эффективность, нимесулид*

Остеоартрит (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава: хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц.

В 2016 г. общая заболеваемость ОА в расчете на взрослое население России составила 3,6%, при этом прогнозируется ее прирост за счет увеличения продолжительности жизни и количества пациентов с избыточной массой тела [1].

Патогенез ОА сложен и учитывает влияние разнообразных факторов механической, метаболической и воспалительной природы, что приводит к деструкции, функциональному дефициту суставов и хроническому болевому синдрому [2].

Боль является основным симптомом ОА и самой частой причиной обращения пациентов за медицинской помощью. На ранних стадиях боль возникает после

физической нагрузки, однако по мере прогрессирования заболевания становится постоянной, что затрудняет привычный образ жизни, выполнение бытовых и профессиональных обязанностей и оказывает негативное влияние на психическое состояние [3, 4].

Таким образом, первостепенное значение имеет эффективный контроль болевого синдрома.

Лечение пациентов с ОА является мультидисциплинарной задачей и включает в себя нефармакологические и фармакологические методы. Обязательным компонентом всех терапевтических программ считается повышение уровня информированности пациентов, что подразумевает информирование о заболевании, рекомендации по изменению образа жизни, снижению массы тела и выполнению физических упражнений [5].

В основе медикаментозного лечения лежит длительное применение симптоматических препаратов медленного действия (SYSADOA), которые, однако, не всегда могут существенно уменьшить боль и вос-



паление в суставах даже при длительном использовании. В настоящее время в качестве перспективных вариантов рассматриваются моноклональные антитела [6] и радиочастотная абляция нервов [7]. Однако возможность применения этих методов ограничена в связи с отсутствием данных о долгосрочном профиле безопасности. Другие известные методы, такие как применение ацетаминофена, дулоксетина, малых доз трамадола, внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов, обогащенной тромбоцитами плазмы, не продемонстрировали достаточной эффективности и зачастую были сопряжены с необходимостью дополнительного посещения медицинского учреждения, что снижает доступность этих методов. Поэтому оптимальным инструментом, позволяющим быстро уменьшить симптомы воспаления и боль, по-прежнему остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые включены в российские и зарубежные рекомендации по лечению остеоартрита в качестве препаратов первой линии.

Так, в актуальных рекомендациях Международного общества по изучению остеоартрита 2019 г. обобщается назначение НПВП в качестве первой и второй линии лечения в связи с доказанной эффективностью и низким риском желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых и почечных побочных эффектов [8]. Аналогичной позиции придерживаются эксперты Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата [9]. Главным фактором, ограничивающим применение НПВП в клинической практике, считается широкий спектр нежелательных явлений вследствие подавления функции циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и/или 2. Так, эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США указали на следующие нежелательные эффекты НПВП [10]:

- 1) серьезные побочные эффекты: сердечный приступ, инсульт, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, почечная дисфункция, язвенные кровотечения в верхних и нижних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), анемия, нетипичные аллергические реакции (синдромы Лайелла и Стивенса – Джонсона), печеночная дисфункция, приступы бронхиальной астмы у страдающих астмой;
- 2) другие побочные эффекты: гастралгия, запоры, диарея, метеоризм, изжога, тошнота, рвота, головокружение и пространственная дезориентация.

Использование селективных ЦОГ-2 представляется более безопасным, что имеет решающее значение при выборе лечебной тактики для полиморбидных пациентов с ОА.

Одним из представителей группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 является нимесулид, который был введен в клиническую практику в 1985 г., а в России известен с 1997 г. [11].

Нимесулид – препарат с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, с мощной анальгетической, противовоспалительной и жаропонижающей актив-

ностью, которая была доказана в многочисленных клинических испытаниях при болевом синдроме различного генеза. Способность нимесулида воздействовать на различные медиаторы и внутриклеточные пути, участвующие в воспалительной боли, обеспечивает этому НПВП уникальный многофакторный механизм действия. Кроме того, нимесулид ингибирует фактор апоптоза хондроцитов и активность металлопротеиназ, оказывая таким образом хондропротективное воздействие, что особенно важно для лиц с заболеваниями суставов, в первую очередь с остеоартритом [12, 13].

Основным преимуществом нимесулида считается высокая биодоступность, что делает его препаратом выбора при лечении острой боли [14]. По сравнению с другими пероральными НПВП нимесулид начинает действовать в среднем через 15 минут после приема *per os* [15]. При этом у пациентов с хроническим болевым синдромом скорость наступления обезболивающего эффекта не уменьшается. Пиковая концентрация в плазме достигается через два-три часа после приема. Исследования у пациентов с ОА показали, что относительно высокие концентрации нимесулида также быстро достигаются в синовиальной жидкости. Это указывает на то, что нимесулид может модулировать медиаторы воспаления на суставном уровне [16].

Влияние нимесулида на боль воспалительного генеза оценивалось более чем в 200 клинических испытаниях. Нимесулид оказался значительно эффективнее плацебо и был эквивалентен, а в некоторых случаях даже эффективнее других НПВП [11].

Так, в проспективном рандомизированном двойном слепом внутрибольничном исследовании, проведенном с участием 30 пациентов с ОА коленных суставов, сравнивалась эффективность нимесулида в дозе 100 мг и эквивалентных доз целекоксиба и рофекоксиба – 200 и 25 мг соответственно [17]. Однократный прием нимесулида в дозе 100 мг обеспечивал большую эффективность и более быстрое начало обезболивающего действия, чем однократный прием каждого из препаратов сравнения в сопоставимых дозах. В другом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании оценивали обезболивающий эффект нимесулида и целекоксиба при симптоматическом лечении ОА коленных суставов [12]. Первичной конечной точкой эффективности была выбрана интенсивность боли в суставах при ходьбе, определяемая по визуальной аналоговой шкале. Авторы исследования отметили, что у пациентов с синовитом коленного сустава обезболивающее действие нимесулида в отличие такового целекоксиба было более выраженным и наступало быстрее. Кроме того, в синовиальной жидкости зафиксировано достоверное снижение концентрации субстанции P и провоспалительного цитокина интерлейкина 6 после однократного и многократного (в течение 14 дней) приема нимесулида. В то же время целекоксиб не изменял концентрации субстанции P и значительно снижал уровень интерлейкина 6 только к 14-му дню лечения.



Почти 40-летний опыт применения нимесулида в клинической практике позволяет констатировать не только быстрое наступление эффекта и стойкий контроль воспаления и боли, но и благоприятный профиль безопасности, особенно в отношении эрозивно-язвенных поражений ЖКТ. В январе 2010 г. при участии Комитета по лекарственным средствам для использования человеком Европейского агентства лекарственных средств были подробно рассмотрены терапевтические характеристики нимесулида, включая нежелательные реакции. Комитет пришел к выводу, что при лечении пациентов с болевым синдромом преимущества препаратов, содержащих нимесулид, перевешивают потенциальные риски [18]. Этот тезис подтверждается литературными данными. Так, профиль безопасности нимесулида оценивался в исследовании, включавшем 134 пациента с ОА в возрасте от 41 до 82 лет, которым требовалось лечение в течение как минимум одного года. Переносимость нимесулида (100 мг перорально два раза в день) была удовлетворительной. При анализе нежелательных явлений статистически значимых различий между когортами пациентов разных возрастных групп обнаружено не было. Неблагоприятные реакции наблюдались в основном со стороны ЖКТ и были преимущественно легкой или умеренной степени тяжести. Количество нежелательных явлений, о которых сообщали пациенты, неуклонно снижалось в течение всего периода исследования. Оценка эффективности терапии выявила прогрессивное снижение интенсивности боли [19].

Согласно данным литературы, риск развития осложнений со стороны ЖКТ, таких как диспепсия или кровотечение, на фоне приема НПВП увеличивается в среднем в четыре раза, язвенной болезни – в пять раз [20]. Риск наиболее высок в течение первого месяца лечения. Так, относительный риск составлял 5,7 при 95%-ном доверительном интервале 4,9–6,6 и сохранялся повышенным при дальнейшем лечении [21].

В то же время использование селективных ингибиторов ЦОГ-2, в том числе нимесулида, снижает частоту и выраженность осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ на 59–61% [22].

Поражение печени при использовании нимесулида встречается редко. Согласно результатам нескольких фармакоэпидемиологических исследований, частота нимесулид-ассоциированных нежелательных реакций со стороны печени была не выше, чем у традиционных НПВП, и соотношение «риск/польза» для побочных эффектов со стороны печени было сравнимо с другими препаратами этого класса [23].

Одним из серьезных осложнений, ассоциированных с приемом НПВП, является острый коронарный син-

дром. Эта проблема неоднократно освещалась в литературе. По мнению большинства исследователей, нимесулид демонстрирует низкий общий риск сердечно-сосудистых событий, таких как острый инфаркт миокарда или застойная сердечная недостаточность [24].

В качестве примера можно привести результаты глобального многонационального исследования, проведенного с участием 8,5 млн пациентов, у которых оценивался риск развития острого инфаркта миокарда на фоне дифференцированного приема 28 различных НПВП. Самый высокий риск наблюдался при применении кеторолака. Другие НПВП, такие как индометацин, диклофенак, пироксикам, ибупрофен, напроксен, мелоксикам и нимесулид, и селективные ингибиторы ЦОГ-2, такие как эторикокиб, рофекокиб и целекоксиб, ассоциировались с небольшим увеличением риска [25].

Таким образом, нимесулид является ценной альтернативой коксибам, учитывая его сравнимую эффективность и более низкий риск развития сердечно-сосудистых событий и эрозивного поражения ЖКТ.

Резюмируя, следует отметить, что нимесулид является эффективным противовоспалительным средством для лечения остеоартрита, что подтверждается 40-летним опытом его применения. Литературные данные позволяют утверждать, что нимесулид не менее эффективен, чем другие НПВП. В отличие от традиционных НПВП, таких как напроксен, этодолак или диклофенак, нимесулид обладает лучшим профилем безопасности.

При назначении нимесулида, так же как при назначении других НПВП, следует принимать во внимание наличие коморбидности, особенно это относится к пациентам пожилого возраста.

Перед назначением терапии нимесулидом необходимо оценить риск развития неблагоприятных событий для каждого конкретного пациента и использовать минимальную эффективную дозу в течение как можно более короткого времени.

Другим качеством, выгодно отличающим нимесулид от других НПВП, является высокая биодоступность. Это преимущество хорошо реализовано в нимесулид-содержащем препарате Нимесил®, который выпускается в виде гранул для приготовления суспензии. Такая форма выпуска удобна для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком. При этом терапевтическая активность суспензий выше, чем у таблетки и порошка.

Таким образом, нимесулид является препаратом выбора для лечения ОА, в том числе у пожилых и коморбидных пациентов. ☀

Литература

1. Кабалык М.А. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (4): 416–422.
2. Lu K., Ma F., Yi D., et al. Molecular signaling in temporomandibular joint osteoarthritis. J. Orthop. Transl. 2021; 32: 21–27.
3. Miller R.J., Malfait A.M., Miller R.E. The innate immune response as a mediator of osteoarthritis pain. Osteoarthritis Cartilage. 2020; 28 (5): 562–571.



4. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013; 21 (9): 1145–1153.
5. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. и др. Клинические рекомендации (проект) по диагностике и лечению первичного остеоартрита для специалистов первичного звена (врачей-терапевтов, врачей общей практики). *Терапия*. 2023; 1: 7–22.
6. Каратеев А.Е., Лиля А.М., Алексеева Л.И. Перспективы применения танезумаба при хронической боли. *Научно-практическая ревматология*. 2021; 59 (2): 192–200.
7. Swanson J.L. Genicular nerve radiofrequency ablation: an option for knee osteoarthritis pain. *JAAPA*. 2023; 36 (3): 32–36.
8. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27 (11): 1578–1589.
9. Rucker G., Schwarzer G., Carpenter J.R., Schumacher M. Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Med. Res. Methodol*. 2008; 8: 79.
10. Medication Guide for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) (See the end of this Medication Guide for a list of prescription NSAID/Food & Drug Administration USA // <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm089162.pdf>).
11. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006; 14 (3–4): 120–137.
12. Bianchi M., Broggini M., Balzarini P., et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61 (8): 1270–1277.
13. Vellani V., Franchi S., Prandini M., et al. Effects of NSAIDs and paracetamol (acetaminophen) on protein kinase C epsilon translocation and on substance P synthesis and release in cultured sensory neurons. *J. Pain Res.* 2013; 6: 111–120.
14. Кнорринг Г.Ю., Вёрткин А.Л. «Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога. *Доктор.Ру*. 2019; 10 (165): 38–42.
15. Bianchi M., Broggini M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2002; 128: 11–19.
16. Bianchi M., Ferrario P., Balzarini P., Broggini M. Plasma and synovial fluid concentrations of nimesulide and its main metabolite after a single or repeated oral administration in patients with knee osteoarthritis. *J. Int. Med. Res.* 2006; 34 (4): 348–354.
17. Bianchi M., Broggini M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs*. 2003; 63 Suppl. 1: 37–46.
18. European Medicines Agency. Assessment report for nimesulide containing medicinal products for systemic use. Procedure number: EMEA/H/A-31/1261. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC.
19. Dreiser R.L., Benevelli D.C. Long term tolerability profile of nimesulide in the treatment of osteoarthritis. *Drugs*. 1993; 46 Suppl. 1: 270–274.
20. Lanas A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49 Suppl. 2 (Suppl. 2): ii3–10.
21. Hernández-Díaz S., Rodríguez L.A. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (14): 2093–2099.
22. Rostom A., Muir R., Dube C., et al. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Healthc. Patient Saf.* 2009; 1: 47–71.
23. Gulmez S.E., Larrey D., Pageaux G.P., et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. *Drug Saf.* 2013; 36 (2): 135–144.
24. Suleyman H., Cadirci E., Albayrak A., Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15 (3): 278–283.
25. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfè A., et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: a nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018; 13 (11): e0204746.

Efficacy and Safety of Nimesulide in Comorbid Osteoarthritis Patients

E.S. Aronova, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Evgeniya S. Aronova, eugpoz@mail.ru

Osteoarthritis is a heterogeneous group of diseases of various etiologies with similar biological, morphological, clinical manifestations and outcome, which are based on the defeat of all components of the joint. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are still the optimal tool to reduce quickly the symptoms of inflammation and pain. One of the representatives of the group of selective cyclooxygenase 2 inhibitors among NSAIDs is nimesulide. It is recognized as an effective anti-inflammatory agent in the treatment of osteoarthritis, which is confirmed by 40 years of experience in its worldwide use.

Literature data suggest that nimesulide is no less effective than other NSAIDs and has satisfactory safety profile, which makes it the drug of choice for the treatment of osteoarthritis, including in elderly and comorbid patients.

Key words: adverse reactions, osteoarthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, efficacy, nimesulide