



# Эффективность и безопасность нимесулида в лечении анкилозирующего спондилита

И.Б. Беляева, В.И. Мазуров

Адрес для переписки: Ирина Борисовна Беляева, belib@mail.ru

*Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое системное заболевание, характеризующееся воспалительным поражением суставов позвоночника и ведущее к быстрой инвалидизации пациентов молодого, трудоспособного возраста. Основополагающим компонентом терапии АС является длительный непрерывный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Препараты Найз для системного и топического применения зарекомендовали себя как эффективные и безопасные НПВП при АС. При индивидуальном подборе дозы число больных, ответивших на лечение, достигает 93%. Препараты хорошо переносятся.*

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид, Найз, Найз гель

**А**нкилозирующий спондилит (АС) – хроническое системное заболевание, характеризующееся воспалительным поражением суставов позвоночника, околопозвоночных тканей и крестцово-подвздошных сочленений с анкилозированием межпозвоночных суставов и развитием кальцификации спинальных связок. Распространенность АС в разных странах составляет 0,5–2%. Чаще АС развивается у мужчин в возрасте 15–30 лет. Соотношение мужчин с АС и женщин с АС в среднем составляет 9:1. Показатель заболеваемости – 66,8 на 100 тыс. взрослого населения. При этом преимущественно это пациенты молодого, трудоспособного возраста [1, 2].

Этиология АС до конца неизвестна. В развитии заболевания большое значение отводится генетическим факторам, в частности антигену гистосовместимости HLA-B27. Последний встречается у 90–95% больных, примерно у 20–30% их родственников и лишь у 7–8% в общей популяции. Обсуждается также роль инфекционных факторов. Так, получены данные о значимости некоторых штаммов *Klebsiella* и других видов энтеробактерий в развитии периферического артрита у больных АС.

Существует несколько концепций, объясняющих связь между носительством антигена гистосовместимости HLA-B27 и АС. Согласно гипотезе антигенной мимикрии

рецепторное сходство между антигеном HLA-B27 и микробным антигеном может способствовать его длительной персистенции в организме и стимулировать развитие аутоиммунного процесса. При этом происходит повреждение клеток или тканей, в которых имеются молекулы этого антигена, и синтезируются аутоантитела. Образующиеся циркулирующие иммунные комплексы приводят к развитию иммунного воспаления и повреждению крестцово-подвздошных сочленений, хрящевого и связочного аппарата позвоночника, синовиальных оболочек суставов и внутренних органов [3].

Согласно ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society – Международное общество по изучению спондилоартритов) для пациентов с болью в спине продолжительностью три месяца и более и возрастом начала заболевания до 45 лет классификационными критериями аксиального спондилоартрита являются сакроилеит, подтвержденный результатами магнитно-резонансной томографии (активное (острое) воспаление, характерное при спондилоартрите) или рентгенографии (достоверный сакроилеит по Нью-Йоркским критериям), плюс один и более признаков спондилоартрита или наличие HLA-B27 плюс два и более признака спондилоартрита. К признакам последнего относятся воспалительная боль в спине,



артрит, энтезит (пяточный), увеит, дактилит, псориаз, болезнь Крона/язвенный колит, хороший ответ на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), отягощенный семейный анамнез по заболеванию, наличие антигена HLA-B27 [4].

Ведущее место в терапии АС согласно рекомендациям ASAS/EULAR (European League Against Rheumatism – Европейская антивоспалительная лига) занимает кинезитерапия – терапия движением. Она направлена на сохранение подвижности позвоночника, его разгрузку, активацию диафрагмального дыхания. Лечебная физкультура должна проводиться осторожно – начинаться с малых объемов движений, желателно два-три раза в день. Необходимо избегать подъема тяжестей, прыжков, бега. Больным показаны прогулки на лыжах, плавание в бассейне. Необходимо обучать больных методам релаксации. Роль других нефармакологических методов лечения (физиотерапии, массажа, акупунктуры и др.) не доказана, поэтому они не рекомендуются для ежедневного применения.

Основными целями лекарственной терапии считаются уменьшение (купирование) воспаления, улучшение самочувствия, увеличение функциональных возможностей и замедление (предотвращение) структурных повреждений. В соответствии с рекомендациями ASAS/EULAR и Ассоциации ревма-

тологов России медикаментозная терапия АС включает использование НПВП, анальгетиков, глюкокортикостероидов, болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов – сульфасалазина, метотрексата, лефлуномида (при наличии периферических проявлений, таких как артрит, энтезит), а также генно-инженерных биологических препаратов, блокирующих фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), – инфликсимаба, этанерцепта, адалимумаба и голимумаба [5, 6].

Первое место в терапии АС занимают НПВП [7, 8]. Роль НПВП в лечении АС согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России представлена в табл. 1.

Данные последних исследований свидетельствуют не только об анальгетическом действии НПВП, но и об их способности замедлять прогрессирование АС [7]. Длительный непрерывный прием требует применения НПВП с доказанной эффективностью и безопасностью.

Согласно данным литературы, одним из наиболее популярных НПВП в России является нимесулид [9]. Этот препарат обладает быстрым обезболивающим и выраженным противовоспалительным действием, что особенно важно при длительной терапии.

Доказано, что совместное применение Найза в форме таблеток и в форме геля усиливает лечебный эффект и способствует быст-

рому купированию боли и воспаления [10].

Основа Найз геля представлена изопропиловым спиртом, который позволяет действующему веществу быстро проникать глубоко в ткани. Уже через 15 минут Найз гель практически полностью всасывается с поверхности кожи и концентрируется в месте воспаления.

Найз гель оказывает местное обезболивающее и противовоспалительное действие, способствует уменьшению утренней скованности суставов и припухлости при периферическом варианте АС.

Нимесулид для перорального применения (4-нитрофеноксиметансульфонанилид) имеет относительно высокий показатель кислотности (рКа 6,5) и умеренную липофильность, что обуславливает его низкий ультракороткий эффект. Нимесулид относится к НПВП с коротким периодом полувыведения (1,22–3,17 часа). Наличие в молекуле нимесулида метилсульфоновой группы делает его нейтральным (рН 6,5), то есть более безопасным для слизистой оболочки желудка по сравнению с другими НПВП, обладающими свойствами кислот. Благодаря биохимическим свойствам нимесулид легко проникает в очаги воспаления, особенно в ткани сустава и связочного аппарата позвоночника, где его концентрация оказывается выше, чем в плазме крови [11]. Важно отметить, что

Таблица 1. Применение НПВП при АС

Рекомендации	Уровень доказательности
АС является, вероятно, единственным ревматическим заболеванием, при котором длительный прием НПВП патогенетически обоснован, высокоэффективен и не имеет альтернативы, кроме лечения ингибиторами ФНО-альфа	В
НПВП являются препаратами первой линии у больных АС	В
НПВП должны быть назначены больному АС сразу после постановки диагноза, независимо от стадии заболевания	А
У пациентов с персистирующей активностью АС терапия НПВП должна быть длительной	А
Непрерывный прием НПВП замедляет прогрессирование болезни, в то время как прием по требованию, то есть при болях, на прогрессирование практически не влияет	В
При назначении НПВП необходимо учитывать кардиоваскулярный риск, наличие желудочно-кишечных заболеваний и заболеваний почек	А



нимесулид не влияет на выработку гистамина и поэтому не вызывает развития аспириновой астмы.

Найз отличает высокая биодоступность. Через 30 минут после приема внутрь его концентрация в крови составляет 25–80% от максимального уровня и отмечается анальгетический эффект. Пик концентрации и наибольшее анальгетическое действие наблюдаются через один – три часа [12]. Основным фармакологическим эффектом НПВП – блокада циклооксигеназы (ЦОГ) 2. Этот фермент активно синтезируется клетками воспалительного ответа в очагах повреждения и воспаления. Он отвечает за синтез важнейших медиаторов боли и воспаления – простагландинов.

Ассоциированные с приемом НПВП осложнения (прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта) в основном определяются блокадой структурной формы ЦОГ-1, играющей важную роль в поддержании многих параметров гомеостаза организма [11].

Нимесулид, обладающий умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 и относительно слабо воздействующий на структурную

ЦОГ-1 слизистой оболочки желудка, эффективно блокирует ее активность в очагах воспаления и тканевого повреждения [12].

Установлено, что нимесулид способен блокировать синтез основных провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6, ФНО-альфа), участвующих в патогенезе АС [12].

Наряду с выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием нимесулид характеризуется хорошей переносимостью [13, 14]. Гепатотоксичность нимесулида не выше таковой неселективных НПВП (нНПВП) [13]. Результаты крупного эпидемиологического исследования, в которое было включено 397 537 пациентов, получавших различные НПВП, свидетельствуют, что гепатотоксичность нимесулида не превышает таковую других НПВП. Указанный риск при расчете на 100 тыс. пациенто-лет составил 35,3 для нимесулида, 39,2 для диклофенака и 44,6 для ибупрофена [15]. В другом исследовании, проведенном также на большой когорте пациентов (n = 461), получавших НПВП, показано, что серьезные гепатотоксические осложнения при приеме нимесулида развивались значительно реже, чем при использовании диклофенака и ибупрофена – у 9, 12 и 18 пациентов соответственно [13].

Коморбидность у 220 пациентов с достоверным АС (по Нью-Йоркским критериям), длительно получавших нимесулид, изучалась Р.М. Балабановой и М.В. Подрядновой [16]. Средний возраст участников исследования составил  $35,1 \pm 9,7$  года, длительность заболевания – 73 (5–396) месяца, активность по BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) –  $4,6 \pm 2,1$ .

Терапию ЦОГ-2-селективными НПВП (сНПВП) получали ранее 120 (55%) пациентов, ЦОГ-2-неселективными НПВП – 95 (43%). Среди сНПВП большинство принимали Найз в дозе 200 мг/сут, среди нНПВП – диклофенак в дозе 100 мг/сут.

Опрос пациентов показал, что при назначении нНПВП врачи одновременно рекомендовали прием гастропротекторов, преимущественно ингибиторов протонной помпы, в то время как при назначении сНПВП гастропротективную терапию не проводили.

Для уточнения состояния желудочно-кишечного тракта у половины пациентов проведено эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки. Результаты исследования продемонстрировали, что длительный прием нимесулида не вызывал повышения уровня печеночных ферментов. При эзофагогастродуоденоскопии антральный гастрит выявлен у 23,6% больных, эрозии слизистой оболочки желудка – у 13%, язвенная болезнь желудка вне обострения – у 3,6% больных. Терапия нимесулидом не приводила к повышению артериального давления (АД) даже у больных, имевших в анамнезе артериальную гипертензию. У 2,5% пациентов четкой связи повышения АД с приемом нимесулида не отмечено, так как пациенты ранее использовали и другие НПВП, преимущественно диклофенак, в связи с болевым синдромом.

## NB

### Найз: показания к применению

Препарат Найз применяется:

- ✓ при ревматоидном артрите;
- ✓ суставном синдроме при обострении подагры;
- ✓ псориатическом артрите;
- ✓ анкилозирующем спондилоартрите;
- ✓ остеохондрозе с корешковым синдромом;
- ✓ остеоартрозе;
- ✓ миалгии ревматического и неревматического генеза;
- ✓ воспалении связок, сухожилий, бурситах, в том числе посттравматическом воспалении мягких тканей;
- ✓ болевом синдроме различного генеза (в том числе в послеоперационном периоде, при травмах, альгодисменорее, зубной боли, головной боли, артралгии, люмбоишалгии)



Полученные данные свидетельствуют о том, что нимесулид обладает хорошей переносимостью, что позволяет назначать его на длительный срок. Однако следует контролировать состояние желудочно-кишечного тракта, показатели АД, чтобы предупредить развитие возможных нежелательных явлений, характерных для всей группы НПВП.

Авторами статьи была изучена безопасность применения Найза при длительной терапии хронической боли [17]. В исследовании сравнивали гемодинамические показатели у больных остеоартрозом (n=40) на фоне применения в течение месяца Найза или диклофенака. При этом 23 из них имели сопутствующую артериальную гипертонию.

Больные всех подгрупп были сопоставимы по локализации остеоартроза, рентгенологической стадии заболевания. Пациенты с остеоартрозом и артериальной гипертонией были примерно на 10 лет старше пациентов с нормальным уровнем АД.

Доза Найза составляла 200 мг/сут, диклофенака – 100 мг/сут. Для лечения артериальной гипертонии всем больным группы 2 назначен Ренитек (эналаприл) в дозе 5–10 мг два раза в сутки.

До назначения НПВП и через месяц исследования помимо клинического осмотра и оценки боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) проводили электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование АД, импедансометрическую кардиографию (ИМК), определяли уровень десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови по методике

J. Hladovec (1978), состояние эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой (проба с нитроглицерином) вазодилатации (ЭЗВД, ЭНВД) плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения.

Через месяц лечения статистически значимых различий в отношении уменьшения боли по ВАШ на фоне приема Найза или диклофенака не отмечено ( $p > 0,05$ ). При применении Найза большими остеоартрозом без артериальной гипертонии (подгруппа 1А) среднее суточное систолическое АД и среднее дневное систолическое и диастолическое АД повышались в пределах нормы, субъективные ощущения отсутствовали. В подгруппе 1Б, получавшей диклофенак, отмечено более значимое увеличение систолического и диастолического АД, как среднесуточного, так и среднедневного ( $p < 0,05$ ), что сопровождалось ухудшением самочувствия. Одному больному потребовалось назначение гипотензивной терапии.

Среди больных остеоартрозом и артериальной гипертонией, получавших Найз (подгруппа 2А), статистически значимого увеличения уровня АД зарегистрировано не было. Среди таковых получавших диклофенак (подгруппа 2Б) достоверно увеличились уровень среднесуточного систолического ( $p < 0,01$ ) и уровень среднедневного АД ( $p < 0,05$ ), при этом индекс площади систолического АД за сутки увеличился более чем в два раза ( $p < 0,05$ ), а диастолического АД – почти в три раза ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о стабильности повышения АД в течение суток. Указанные изменения АД сопровождалось ухудшением самочувствия,

появлением одышки, отеков нижних конечностей. Пациентам требовалась коррекция гипотензивной терапии (увеличение дозы Ренитека или применение комбинированной терапии).

При изучении параметров системной гемодинамики в подгруппах больных, получавших Найз, существенных изменений не выявлено. В подгруппе 1Б отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение общего периферического сопротивления, снижение параметров, отражающих общую производительность сердца: сердечного и ударного индексов, а также существенное увеличение объемов внеклеточной жидкости. Еще более значимая отрицательная динамика показателей системной гемодинамики выявлена в подгруппе 2Б.

При сравнительном анализе влияния Найза и диклофенака на функцию эндотелия у пациентов с остеоартрозом и артериальной гипертонией установлено, что прием Найза не влиял на показатели ЭЗВД и ЭНВД, тогда как прием диклофенака способствовал изменению ЭЗВД, ЭНВД и количества десквамированных эндотелиоцитов. При этом полученные данные были статистически значимы ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Следовательно, неселективный ингибитор ЦОГ-2 диклофенак достоверно ухудшает функцию эндотелия. Механизмы такого влияния остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

Полученные данные подтвердили, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2, к которым относится препарат Найз, положительно влияет на состояние эндотелия

Таблица 2. Динамика показателей эндотелиальной функции у больных остеоартрозом и эссенциальной артериальной гипертонией

Показатели эндотелиальной функции	Группа Найза		Группа диклофенака	
	исходно	через месяц	исходно	через месяц
ЭЗВД	8,0 ± 3,0	8,1 ± 2,3	8,4 ± 1,9	7,6 ± 2,8*
ЭНВД	17,8 ± 2,1	17,2 ± 1,3	17,0 ± 2,4	16,8 ± 2,4*
Десквамированные эндотелиоциты	5,99 ± 3,4	6,4 ± 1,2	6,95 ± 1,97	7,72 ± 2,16*

\*  $p < 0,05$ .



сосудов. Больным с риском развития тромбозов эти препараты должны назначаться с низкими дозами аспирина. Однако такая терапия может привести к увеличению частоты осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, поэтому требуется тща-

тельное наблюдение за указанными больными: эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта, мониторинг параметров гемодинамики, проведение профилактических мероприятий. Таким образом, препараты Найз для системного и местного приме-

нения (Найз гель) зарекомендовали себя как эффективные и безопасные НПВП в лечении АС. При индивидуальном подборе дозы количество больных, ответивших на терапию, достигает 93%. Кроме того, отмечается ее хорошая переносимость. ☺

## Литература

1. Van der Heijde D., Maksymowych W.P. Spondyloarthritis: state of the art and future perspectives // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 6. P. 949–954.
2. Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике // Научно-практическая ревматология. 2010. Т. 48. № 2. С. 43–48.
3. Эрдес Ш.Ф., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В. и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51. № 4. С. 365–367.
4. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. № 6. P. 777–783.
5. Zochling J., Van der Heijde D., Burgos-Vargas R. et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis. 2006. Vol. 65. № 4. P. 442–452.
6. Ревматология. Национальное руководство // под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
7. Wanders A., Heijde Dv., Landewé R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 6. P. 1756–1765.
8. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Болезнь Бехтерева // Клиническая ревматология. М.: Медицина, 1989.
9. Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 9. С. 89–95.
10. Бадокин В.В. Применение нимесулида в ревматологической практике: фокус на безопасность // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19. № 31. С. 1964–1968.
11. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide // Inflammopharmacology. 2006. Vol. 14. № 3–4. P. 120–137.
12. 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.
13. 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. Vol. 36. № 2. P. 135–144.
14. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., 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. 1466–1471.
15. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // BMJ. 2003. Vol. 327. № 7405. P. 18–22.
16. Балабанова Р.М., Подряднова М.В. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата при анкилозирующем спондилите // Современная ревматология. 2014. № 4. С. 86–89.
17. Мазуров В.И., Лула А.М. Отчет о результатах пилотного исследования по сравнительной оценке влияния Найза (нимесулида) и у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией, кафедра терапии № 1 им. Э.Э. Эйхвальда СПб. МАПО. СПб., 2007.

## The Efficacy and Safety of Nimesulide in the Treatment of Ankylosing Spondylitis

I.B. Belyayeva, V.I. Mazurov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Irina Borisovna Belyayeva, belib@mail.ru

*Ankylosing spondylitis (AS) – a chronic systemic disease characterized by inflammatory lesions of the spine and joints leading to rapid disability younger, working-age patients. A fundamental component of therapy AS is a long continuous use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Nise drug for systemic and topical application has proved to be an effective and safe NSAIDs in the AS. When individual selection of doses of the number of patients responding to treatment, up to 93%, and the drug is well tolerated.*

**Key words:** ankylosing spondylitis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide, Nise, Nise gel

# Найз®



Нестероидный противовоспалительный препарат нового поколения  
(селективный ингибитор ЦОГ-2)

150.000.000

упаковок препарата



## Доверие, основанное на опыте

★ <http://lnt.imshealth.com>