

Терапия боли при ревматических заболеваниях

Р.М. Балабанова

ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой РАН, г. Москва

Справочник поликлинического врача. 2014; 09: 46-48

По данным эпидемиологических исследований, хроническая боль разного генеза диагностируется в популяции различных стран от 12% до 80% и является основной причиной обращения в медицинские учреждения [1, 2]. Хроническая боль – важная проблема для общества не только из-за распространенности, но и выбывания большого числа людей из производственного процесса: около 19% теряют работу, 13% вынуждены ее сменить, у 21% развиваются депрессия и другие коморбидные состояния, ухудшающие в целом жизненный прогноз [3].

Для ревматических заболеваний хроническая боль становится ведущим клиническим признаком. Основной причиной развития боли является воспаление, при котором в большом количестве вырабатываются медиаторы боли – простагландины, субстанция P, серотонин, фактор роста нервов и др. Патогенез ревматических заболеваний различен, и поэтому подбор терапии должен разрабатываться индивидуально для каждого пациента, в первую очередь это касается базисной патогенетической терапии, которая тормозит прогрессирование болезни. Однако даже терапия самыми современными средствами – генно-инженерными биологическими препаратами не всегда полностью купирует боль.

В лечении хронической боли ведущую роль играют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие общей триадой действия: обезболивающей, противовоспалительной и жаропонижающей. Различаются НПВП по химической структуре, скорости наступления эффекта, выведения из организма, что определяет частоту их применения: при коротком периоде полувыведения (до 4–6 ч) препарат следует принимать 3–4 раза в день, препараты с длительным периодом полувыведения – 1–2 раза в день. По механизму действия НПВП делятся на неселективные блокаторы фермента циклооксигеназы (ЦОГ), блокирующие как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, и селективные, блокирующие преимущественно ЦОГ-2. Для ряда НПВП характерны и ЦОГ-независимые эффекты: подавление образования провоспалительных соединений – фактора некроза опухоли α , интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1, ИЛ-6, оксида азота [4].

Побочное действие НПВП

Широкое использование НПВП нередко самими пациентами без назначения врача и без должного контроля может привести к развитию нежелательных явлений (НЯ), среди которых наиболее частыми являются разные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Спектр НЯ ЖКТ достаточно широк – от диспепсии до эрозивного поражения слизистой оболочки желудка. При необходимости длительного приема НПВП следует проводить эндоскопическое обследование, особенно у лиц с факторами риска: пожилой возраст, наличие язвенного анамнеза, прием кортикостероидов, курение, прием алкоголя, антикоагулянтов или антиагрегантов. Для профилактики ЖКТ-осложнений при приеме НПВП необходимо назначать ингибиторы протонной помпы, а при инфицированности *Helicobacter pylori* – провести антихеликобактерную терапию. В последние годы особое внимание при ревматических заболеваниях уделяется кардиоваскуляр-

ным проблемам, раннему развитию атеросклероза, влиянию воспаления на состояние сосудистой стенки, поэтому факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений при назначении НПВП должны обязательно учитываться [4, 5].

Прием НПВП может осложниться гепатопатией, проявляющейся преимущественно повышением уровня печеночных ферментов, мониторинг которых необходимо осуществлять регулярно, особенно у пациентов, одновременно принимающих метотрексат, лефлуномид.

Выбор препарата

Среди большого количества НПВП, имеющих в распоряжении практикующих врачей, особое место занимает нимесулид, являющийся производным сульфаниламида. Наличие в молекуле нимесулида метилсульфоновой группы делает его нейтральным (рН 6,5), что более безопасно для слизистой оболочки желудка по сравнению с другими НПВП, обладающими свойствами кислот. Высокая биодоступность препарата приводит к быстрому всасыванию и противовоспалительному действию в очагах воспаления.

Механизм действия нимесулида многофакторный. Ингибированием ЦОГ-2 обеспечивается противовоспалительный и анальгетический эффект. Нимесулиду присущи и ЦОГ-2-независимые эффекты: ингибирование провоспалительных цитокинов, высвобождение гистамина, образование активных форм кислорода, высвобождение металлопротеиназ. Широкий спектр действия объясняет высокую популярность препарата среди врачей и пациентов.

Среди нимесулидов, представленных на фармацевтическом рынке России, имеются две формы препарата – таблетированная и гранулированная (к которой относится Нимесил®).

Многоцентровое открытое клиническое исследование эффективности препарата Нимесил® проведено в ревматологических центрах Москвы, Ярославля, Санкт-Петербурга [6]. Всего в исследование включены 52 пациента с достоверным ревматоидным артритом по критериям Американской коллегии ревматологов в 1987 г., нуждавшихся в приеме НПВП в связи с выраженностью болевого синдрома. Средний возраст пациентов был 51,8 года, длительность болезни – от 6 мес до 40 лет. Практически все (41 больной) имели разные сопутствующие заболевания: гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, хронический пиелонефрит, хронический гастрит и др., требующие корректирующей или адекватной терапии. До включения в исследование больным на 3 дня отменяли ранее принимаемые НПВП, Нимесил® назначали в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 12 нед. За этот период оставалась неизменной терапия базисными препаратами, не назначались другие препараты и схемы лечения, обладающие анальгетическим действием. Выраженность боли, измеряемой по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), значительно уменьшилась уже к 4-й неделе, достигнув статистически достоверного различия к концу наблюдения. Такую же тенденцию отметили по длительности утренней скованности, числу болезненных суставов (ЧБС) и числу припухших суставов – ЧПС (табл. 1).

Таблица 1
Динамика клинических и лабораторных показателей
у пациентов с ревматоидным артритом,
леченных Нимесилом

Показатель	Исходно	Через 12 нед
Боль, ВАШ, мм	55,4±3,4	29,3±3,2*
Скованность, ВАШ, мм	45,6±4,5	21,1±3,0*
ЧПС	8,8±0,9	4,6±0,5*
ЧБС	17,1±1,3	11,1±1,3*
Гемоглобин, г/л	121,8±2,2	123,7±1,8
СОЭ, мм/ч	28,0±1,8	26,4±1,9

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; * p<0,001.

По мнению пациентов и врачей, значительное улучшение отмечено у 23,4%, улучшение – у 70,2% больных. Терапия Нимесилом без эффекта была у 3 пациентов. Отменен препарат был у 4 пациентов: НЯ ЖКТ (изжога, гастралгии) – у 2; отеки, артериальное давление – у 1; отеки, снижение диуреза – у 1. После отмены препарата НЯ купировались. У 18 пациентов проведена эзофагогастродуоденоскопия, не выявившая патологии слизистой желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Результаты проведенной работы свидетельствуют о хорошей эффективности и переносимости препарата.

Оригинальная работа по оценке переносимости Нимесила у пациентов с разными ревматическими заболеваниями проведена А.Е. Каратеевым и соавторами [7]. У пациентов за 6 мес до исследования была проведена ЭГДС, выявившая множественные эрозии, язву желудка или двенадцатиперстной кишки. Все пациенты получали терапию диклофенаком. Больные (40) были рандомизированы на 2 группы: 1-я – получали терапию Нимесилом 200 мг/с, 2-я – продолжали лечение диклофенаком в форме свечей 50 мг 2 раза в сутки + ранитидин. Через 12 нед проведено повторное исследование ЭГДС. В 1-й группе рецидив язвы желудка был у 1 (5,6%) пациентки, во 2-й – у 4 больных выявлена язва желудка, у 1 – язва двенадцатиперстной кишки, у 1 – множественные эрозии (33,3%). Авторы делают заключение, что Нимесил® может быть препаратом выбора при необходимости приема НПВП у больных, имеющих в анамнезе НПВП-индуцированную гастропатию.

Эффективность и безопасность Нимесила оценена в длительном (12-месячном) исследовании при терапии остеоартроза коленных суставов. Препаратом сравнения служил парацетамол. Суммарный индекс WOMAC снизился на терапии Нимесилом на 41%, на парацетамоле – не достиг достоверных различий. НЯ со стороны ЖКТ были у 6 пациентов в каждой группе, дестабилизация артериальной гипертензии – у 4 в каждой группе. На терапии Нимесилом не выявлено повышения печеночных ферментов [8].

По результатам крупного эпидемиологического исследования, в которое вошли 397 537 пациентов, получа-

вших разные НПВП, было показано, что гепатотоксичность нимесулида не превышает таковую для других НПВП. При расчете на 100 тыс. пациенто-лет риск гепатотоксичности был: 35,3 – для нимесулида; 39,2 – диклофенака; 66,8 – кеторолака; 44,6 – ибупрофена [9].

В другом исследовании, проведенном также на большой когорте пациентов (461), леченных НПВП, было показано, что серьезные гепатотоксические осложнения при приеме нимесулида развивались значительно реже, чем при приеме диклофенака и ибупрофена: 9, 12, 18 соответственно [10].

Преимущество гранулированной формы нимесулида перед таблетированной отмечено при купировании подагрического артрита, что представлено в серии работ [11, 12].

Открытое контролируемое исследование по эффективности и безопасности гранулированной формы нимесулида при остром и хроническом подагрическом артрите проведено на 56 больных в возрасте 35–79 лет, безуспешно ранее получавших другие НПВП. На 5-й день терапии отмечали уменьшение воспаления и боли не менее чем в 2 раза. У всех больных с острым артритом к 14-му дню, а у больных с хроническим артритом к 21-му дню достигнуто полное купирование болевого синдрома. Учитывая наличие у 70% пациентов метаболического синдрома, важной была оценка профиля безопасности терапии Нимесилом. Исходно у 25% больных был повышен уровень аламинной, у 15% – аспарагиновой аминотрансфераз, у 50% – g-глутамилтранспептидазы. На фоне терапии отмечалось снижение этих показателей. Не отмечено отрицательной динамики скорости клубочковой фильтрации, уровня креатинина, мочевины.

В другом исследовании проведено сравнение эффекта таблетированной и гранулированной форм нимесулида в сравнении с диклофенаком (группы по 30 пациентов); табл. 2.

Как видно из табл. 2, к концу 1 ч достоверное снижение боли отмечено только у пациентов, принимавших нимесулид в гранулированной форме – препарат Нимесил®. В течение 7-дневной терапии приступ подагрического артрита был купирован у 24 больных, принимавших препарат Нимесил®, 11 – таблетированный нимесулид, 4 – диклофенак. Проведенное исследование показало преимущество Нимесила для купирования подагрического артрита.

Нимесулид хорошо проникает в полость сустава – до 50% от концентрации в плазме крови, оказывая выраженное анальгетическое действие в очаге воспаления. Выбор нимесулида для лечения хронической боли при остеоартрозе основан в том числе и на его способности снижать деградацию протеогликанов, синтез стромелизина, коллагеназ, что способствует уменьшению скорости деградации хряща. У пациентов с остеоартрозом терапия нимесулидом приводит к достоверному уменьшению сывороточных концентраций матриксных металлопротеиназ: ММП-3 (с 21,1 до 14,4 нг/мл) и ММП-8 (с 14,4 до 10,0 нг/мл), что свидетельствует о его ингибиции, деструкции хряща и субхондральной кости. Нимесулид достоверно снижает в моче уровень С-телопептида коллагене-

Таблица 2

Число больных, отметивших уменьшение боли после приема первой дозы препарата

Срок наступления эффекта	Гранулированный нимесулид	Таблетированный нимесулид	Диклофенак
20 мин	11	0	0
40 мин	26	2	0
60 мин	30	10	1
3 ч	30	21	19

на 2-го типа (маркер разрушения коллагена хряща) с 0,42 до 0,38 мг/мл креатинина, а также сывороточную концентрацию гиалуроната (маркер воспаления синови) с 59 до 42 нг/мл [13–15].

Важным позитивным действием нимесулида является его способность снижать концентрацию гистамина и таким образом предупреждать развитие бронхоспазма у пациентов с воспалительным процессом в дыхательных путях и аллергическим бронхоспазмом в анамнезе [13].

Прием нимесулида в гранулированной форме имеет

преимущество перед таблетированными формами у пожилых людей с постинсультным нарушением глотания.

ВЫВОДЫ

Приведенные данные свидетельствуют о высоком анальгетическом и противовоспалительном действии нимесулида. Следует помнить, что при назначении препарата необходимо учитывать факторы риска возможного развития НЯ и проводить мониторинг клинических и лабораторных показателей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Smith AK, Cencer IS, Knight SJ et al. The epidemiology of pain during the last 2 years of life. *Ann Intern Med* 2010; 153: 563–9.
2. Hasselstrom J, Liu-Palmgren J, Rasjo-Wraak G. Prevalence of pain in general practice. *Eur J Pain* 2002; 6: 375–85.
3. Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287–333.
4. Пахомова И.Г., Павлова Е.Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты: фокус на безопасность. *Cons. Med* 2014; 1: 8–12.
5. Каратеев А.Е. Количественная и качественная оценка риска осложнений при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов как основа формирования рекомендаций по их контролю и профилактике. *Соврем. ревматология*. 2014; 1: 64–728.
6. Балабанова Р.М., Белов Б.С., Чичасова Н.В. и др. Эффективность Нимесила при ревматоидном артрите. *MedinfoCentralAsia. Ревматология*; с. 1–6.
7. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Гастроудоденальная переносимость нимесулида (Нимесил, Berlin Chemie) у больных ревматическими заболеваниями. *Ревматология*. 2003; 1: 36–9.
8. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Полкова Т.В. и др. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО. *Научно-практическая ревматология*. 2009; 4: 64–72.
9. 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; 327: 18–22.
10. Andrade R, Lucena M, Fernandez M et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512–21.
11. Барскова В.Г. Нимесулид в лечении подагрического артрита. *Cons. Med*. 2008; 10 (2): 19–23.
12. Елисеев М.С., Кудаева Ф.М. Несколько слов о причинах популярности нимесулида. *PMЖ*. 2013; 6: 342–4.
13. Dellegrì F, Ottonello L. Are there any differences among non-steroidal anti-inflammatory drugs? Focus on nimesulide. *Clin Drug Investing* 2007 (Suppl. 1): 15–32.
14. Rainsford KD. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology* 2006; 14 (3–4): 120–37.
15. Bianchi M, Brogгинi 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: 1270–7.