

І.П. Катеренчук
Вищий державний
навчальний заклад України
«Українська медична
стоматологічна академія»

УДК 616.33-002:615.3

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ НІМЕСУЛІДУ В ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ІЗ ПРОВІДНИМ СУГЛОБОВИМ СИНДРОМОМ

Резюме

У статті наведено дані щодо ефективності та безпеки використання нестероїдного протизапального засобу німесулід у терапії захворювань із суглобовим синдромом. Проведено порівняльний аналіз ефективності та безпеки німесулід з іншими неселективними та селективними інгібіторами циклооксигенази-2. Аргументується перевага використання німесулід, як засобу, що є більш ефективним та безпечним як при короткотривалому, так і довготривалому використанні.

Ключові слова

Суглобовий синдром, німесулід, ефективність, безпека.

Захворювання, у клініці яких переважають прояви суглобового синдрому, є розповсюдженою патологією та однією з найбільш актуальних медичних і соціально-економічних проблем сучасного суспільства, оскільки вони суттєво знижують якість життя та обумовлюють суттєві витрати на охорону здоров'я. Забезпечення належної якості життя, суттєве збільшення його тривалості та зниження непрацездатності й смертності у зв'язку з ревматичними захворюваннями, для яких суглобовий синдром найбільш характерний, є актуальними завданнями сучасної ревматології. Значною мірою досягнення цієї мети залежить від раціонально визначених методів лікування та оптимальних схем фармакотерапії [9, 12, 13].

Пошук оптимальної схеми терапії запальних захворювань суглобів та навколосуглобових тканин є досить складною проблемою у практичній діяльності лікаря.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) займають одне з провідних місць у комплексній терапії ревматичних захворювань, при яких біль і запалення, як ознаки суглобового синдрому, є основними проявами уражень суглобів і хребта. Саме НПЗЗ, яким притаманна протизапальна, анальгезуюча і жарознижувальна дія, ефективно забезпечують контроль основних клінічних проявів, характерних для уражень суглобів і хребта, сприяють відновленню порушених функцій та покращують якість життя пацієнтів. Тому призначення цього класу лікарських засобів є обґрунтованим і доцільним усім пацієнтам, що зазнають болю, пов'язаного з гострими або хронічними ураженнями опорно-рухового апарату [31, 32, 37, 40, 42]. НПЗЗ відрізняють доведена ефективність,

передбачуваність фармакологічної дії, доступність і зручність застосування [17, 18].

В останні десятиріччя створені і з успіхом використовуються у клінічній практиці різноманітні за хімічною структурою та механізмом дії, особливостями клінічних ефектів, частотою побічних ускладнень медикаментозні засоби, що забезпечує можливість індивідуального підходу щодо вибору терапії при кожному призначенні НПЗЗ.

Практикуючий лікар у своїй повсякденній діяльності повинен при виборі НПЗЗ надавати перевагу препаратам, які з одного боку, володіють достатнім клінічним ефектом, а з іншого - відрізняються максимальною безпекою [17]. До таких препаратів належить німесулід, один із найбільш широко використовуваних НПЗЗ, що характеризується переважною селективністю дії у відношенні до ЦОГ-2.

Німесулід, зважаючи на його виражену протизапальну та анальгетичну дію з успіхом використовують у терапії захворювань, що супроводжуються суглобовим синдромом (ревматоїдний артрит, остеоартроз, подагричний артрит, артрита при системних захворюваннях сполучної тканини) та при інших захворюваннях, які супроводжуються болем та запаленням. Німесулід може бути використаний при запальних артропатіях, таких як РА, псоріатичний і реактивний артрита, завдяки вираженій протизапальній та знеболювальній дії [3, 21].

Німесулід – селективний інгібітор ЦОГ-2, коефіцієнт селективності якого понад 1000, тобто вираженість селективних властивостей німесулід щодо ЦОГ-2 вище, ніж інших нестероїдних протизапальних засобів [60].

Хороша переносимість препарату обумовле-

на його хімічною структурою і тривалим періодом напіввиведення (у німесуліді – 1,5-5 годин, у піроксикаму – близько 2 днів) [25]. Німесулід належить до класу сульфонанлідів, з переважним інгібуванням активності циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і в меншій мірі ЦОГ-1 [26]. Абсорбція препарату при пероральному прийомі відбувається швидко, що обумовлює високу швидкість досягнення терапевтичної концентрації препарату в плазмі, її ступінь не залежить від прийому їжі. Зв'язування німесуліді з альбуміном плазми складає 95% (з еритроцитами – 2%, з ліпопротеїнами і кислими α -протеїдами – 1%) і його слід з обережністю поєднувати з препаратами, що відрізняються утворенням екстрацелюлярного депо шляхом зв'язування з білками плазми.

Відомо, що розподіл препарату багато в чому залежить від його спорідненості до певних органів і тканин, і нерівномірність розподілу препарату багато в чому обумовлює його клінічні ефекти. Так, концентрація вільного німесуліді безпосередньо у вогнищі запалення, де рН середовища нижче, може бути набагато вище щодо плазмової його концентрації [30].

Німесулід відрізняється високою біодоступністю. Достатня для здійснення анальгезії концентрація досягається швидко (вже протягом 30 хв після першого прийому вона становить 25-80% від максимальної), а пік концентрації в крові (2,86-6,5 мг/л) відзначається через 1,2-2,8 годин після перорального прийому препарату. Відповідно, і максимальна анальгетична дія досягаються через 1-3 години [27, 62].

Ефект при призначенні німесуліді настає не менш стрімко, вже в перші 15-30 хвилин після перорального прийому [28, 61].

Висока швидкість розвитку анальгетичної дії німесуліді була продемонстрована при призначенні його хворим на подагру, якій властива швидко наростаюча інтенсивність болю. Оцінка динаміки болю у хворих із гострим нападом подагричного артриту засвідчила явну перевагу німесуліді перед диклофенаком натрію [15].

Так при прийомі німесуліді достовірно зниження індексів, що відображають інтенсивність болю, у більшості хворих відзначалося вже через 20-40 хвилин після перорального прийому препарату в дозі 100 мг.

Період напіврозпаду німесуліді коливається в інтервалі від 1,8 до 4,7 годин, але інгібіція ЦОГ-2 зберігається щонайменше 8 год., а в синовіальній рідині – близько 12 год. після тижневого перорального прийому в дозі 200 мг.

Фармакокінетика німесуліді навіть при помірному зниженні кліренсу ендogenous креатиніну (до 30-80 мл/хв.) практично не змінюється і зниження дози в цьому випадку не потрібно. При

важкому ураженні нирок, а також у літніх жінок з ожирінням (механізми нефротоксичності у цієї групи ризику не ясні) німесулід потрібно призначати з обережністю.

До важливих із терапевтичної точки зору особливостей препарату слід віднести:

- швидкий розвиток анальгетичного ефекту (уже через 30 хвилин після прийому);
- здатність інгібувати вільнорадикальне окислення та активність металопротеїназ;
- низьку гепатотоксичність;
- відсутність, на відміну від індометацину та інших відомих НПЗП, ушкоджуючої дії на хрящ [14, 39].

На відміну від багатьох інших НПЗЗ молекула німесуліді володіє лужними властивостями, що ускладнює її проникнення в слизову верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), істотно знижуючи ймовірність контактного подразнення. З іншого боку, завдяки своїм хімічним властивостям, німесулід може легко проникати і накопичуватися у вогнищах запалення (наприклад, у запаленому суглобі) у вищій концентрації, ніж у плазмі крові [62].

Слід відзначити, що німесулід має ряд фармакологічних ефектів, не залежних від клас-специфічного впливу на активність ЦОГ, які багато в чому визначають його терапевтичні особливості. Він здатний блокувати синтез основних прозапальних цитокінів (інтерлікін-6, фактор некрозу пухлини α), пригнічувати активність металопротеїназ (відповідальних, зокрема, за руйнування глікопротеїнового матриксу хрящової тканини при остеоартрозі), здійснювати антигістамінну дію, а також викликати блокаду ферменту фосфодієстерази IV, знижуючи активність клітин запальної агресії – макрофагів і нейтрофілів [24, 41, 54-56, 63].

Німесулід володіє протизапальною та анальгетичною активністю, яка переважає над інгібуванням ЦОГ, і залучає широке коло запальних і больових медіаторів [26].

Основна фармакологічна дія НПЗЗ визначається блокадою ЦОГ-2 – ферменту, який активно синтезується у вогнищах пошкодження та запалення клітинами запальної відповіді і відповідає за синтез найважливіших медіаторів болю і запалення – простагландинів. Водночас асоційовані з прийомом НПЗЗ ускладнення (перш за все, з боку шлунково-кишкового тракту) в основному визначаються блокадою структурної форми циклооксигенази – ЦОГ типу 1, що відіграє важливу роль у підтримці багатьох параметрів гомеостазу організму людини. Тим не менш, ЦОГ-1 також бере участь у запальному процесі, тому локальне пригнічення її активності у сфері ушкодження слід розглядати як позитивний момент. Німесулід, що володіє помірною селективністю відносно ЦОГ-2, відносно слабо впливаючи на структурну ЦОГ-1 слизової оболонки шлунка, ефективно блокує

її активність в осередках запалення і тканинного пошкодження [26, 54, 62, 65].

Доказова база переваг клінічної ефективності німесулідіду при суглобовому синдромі свідчить про його високу доведену ефективність у терапії гострого і хронічного болю і запалення при ураженнях суглобів та навколо суглобових тканин. Німесулід при плечолопатковому періартриті, бурситах і тендинітах проявляв подібний (або дещо вищий) ефект у відношенні усунення болю і відновлення функції опорно-рухової системи порівняно з високими дозами «традиційних» НПЗЗ – диклофенаку та напроксену. Так, у дослідженні Wober W. 122 хворих із плечолопатковим періартритом протягом 14 днів приймали німесулід по 200 мг на добу або диклофенак 150 мг на добу. У кінці періоду спостереження «хороший» або «відмінний» ефект терапії частіше відзначали пацієнти, які приймали німесулід (82,3% проти 78,0%). Суб'єктивна оцінка пацієнтів щодо переносимості ліків демонструвала ще більш значиму перевагу німесулідіду. Так, 96,8% хворих вважали, що німесулід переноситься «добре» або «відмінно», у той час як аналогічну оцінку диклофенаку дали лише 72,9% пацієнтів ($p < 0,05$) [71, 72].

Важливим аспектом ургентного застосування німесулідіду є усунення неспецифічного болю в нижній частині спини. За даними дослідження, проведеного у Фінляндії ($n = 102$), німесулід 100 мг, призначений 2 рази на добу, перевершував ефект ібупрофену в дозі 600 мг, як по вираженості знеболюючого ефекту, так і по відновленню функції хребта. До 10-го дня від початку лікування на фоні прийому німесулідіду відзначено більш, ніж двохразове поліпшення функціональної активності. Важливо, що німесулід істотно рідше (приблизно у 2 рази – 7% проти 13%) викликав побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту порівняно з препаратом контролю [57].

Принципове значення мають дослідження, що демонструють високий терапевтичний потенціал німесулідіду при гострому та хронічному подагричному артриті – метаболічному захворюванні, яке характеризується значним інтенсивним болем, пов'язаним із мікрокристалічним запаленням.

Успіх застосування німесулідіду при гострому подагричному артриті визначається не лише його анагетичною ефективністю, але, у першу чергу, вираженою протизапальною дією. Імовірно, що важливу роль у цій ситуації може відігравати пригнічення активності мононуклеарних клітин (насамперед макрофагів), опосередковане специфічною здатністю німесулідіду впливати на фосфодієстеразу VI. Дуже важливо, що призначення цього препарату дозволяло домагатися зворотного розвитку клініки артриту навіть у пацієнтів, у яких була недостатньо ефективною попередня

терапія високими дозами диклофенаку [2].

Нестероїдні протизапальні засоби досить широко використовуються в терапії остеоартрозу, а вибір оптимального засобу є найбільш актуальним завданням терапії цього захворювання [10]. Німесулід, як було відзначено вище, має здатність блокувати активність металопротеїназ, що відіграють найважливішу роль у патогенезі руйнування суглобного хряща. Цей фармакологічний ефект визначає доцільність застосування цього препарату при остеоартрозі. Зниження концентрації маркерів катаболізму хрящової тканини відображає позитивний вплив німесулідіду на деградацію хряща у хворих з ОА колінних і кульшових суглобів [48, 50].

Доведена ефективність використання німесулідіду при ревматоїдному артриті (РА). При порівняльному аналізі німесулідіду і диклофенаку німесулід виявився дещо ефективнішим за знеболювальною дією – зниження рівня болю на 50% і більше (по ВАШ) відмічено у 44,8 і 40,8% хворих відповідно, більш, ніж у третини пацієнтів – істотне (на 50% і більше) поліпшення загального самопочуття. У п'ятьох хворих на тлі монотерапії НПЗЗ відзначено повне зникнення клінічних проявів артриту [7].

Таким чином, переваги використання НПЗЗ, у цілому, і німесулідіду, зокрема, при короткочасному лікуванні болю не викликає сумнівів. Зовсім інша ситуація виникає, коли мова йде про тривале застосування НПЗЗ. І проблема тут пов'язана не з ефективністю цих препаратів, а з їх переносимістю та можливим розвитком побічних ефектів.

Найважливішою причиною втрати працездатності та соціальної активності пацієнтів із ревматичними захворюваннями є хронічний біль (ХБ), пов'язаний із захворюваннями суглобів і хребта. ХБ тісно асоціюється з такими патологічними станами, як депресія, порушення сну, розвиток і дестабілізація серцево-судинних захворювань. Фармакотерапія хронічних больових синдромів різного генезу є значною як медичною, так і соціально-економічною проблемою. У цьому зв'язку проблема ХБ привертає все більшу увагу представників багатьох медичних спеціальностей та організаторів охорони здоров'я [35, 52, 64].

Чітким підтвердженням ролі ХБ як найважливішого чинника, що впливає на життєвий прогноз, стала робота австралійських вчених Zhu K. і співавт., які протягом 5 років спостерігали когорту з 1484 літніх жінок (старше 70 років) із ХБ у нижній частині спини. Серед цих пацієнток 21,7% початково і 26,9% у кінці періоду спостереження відчували цей біль щодня. Результати спостереження засвідчили, що в даній підгрупі ризик загибелі від інфаркту міокарда та ішемічного інсульту був більш, ніж у 2 рази вище (відносний ризик – 2,13) порівняно з пацієнтками, які відчують біль рідше, ніж 1 раз на день [73].

Ці дані мають принципове значення, оскільки

багато хворих похилого віку, які відчувають ХБ, мають супутню патологію серцево-судинної системи. Аналіз коморбідних захворювань у 15 тис. жителів США віком 65 років і старше, які страждають на остеоартроз (ОА), засвідчив, що у 80% із них є артеріальна гіпертензія, у 31,3% – цукровий діабет, у 38% – ознаки серцевої недостатності, у 16,9% – ішемічна хвороба серця, у 17,3% – цереброваскулярні порушення [70].

Тому швидке і максимально повне купування болю належить до першочергових завдань фармакотерапії більшості гострих і хронічних захворювань. Не є перебільшенням твердження, що ефективність усунення болю є найважливішим критерієм якості медичної допомоги та кваліфікації лікаря.

Звичайно, застосування НПЗЗ дозволяє домогтися лише симптоматичного поліпшення, але не сповільнення прогресування захворювання. Проте досягнення ремісії або суттєвого поліпшення стану хворих на тлі сучасної комплексної терапії вимагає місяців, а часом і кількох років. Так, при РА навіть на тлі застосування комбінації біологічних препаратів і цитостатиків у 50-60% хворих зберігається помірно виражений суглобовий біль і, отже, постійно зберігається потреба в знеболювальній симптоматичній терапії [22].

З іншого боку, істотну частину пацієнтів із РЗ у реальній клінічній практиці складають особи, які тривалий час страждають на ці захворювання. Це інваліди, що мають виражені деформації суглобів, у яких навіть адекватна сучасна терапія не дозволяє повністю усунути суглобовий біль і симптоматичне лікування стає найважливішим напрямком фармакотерапії.

Для цих хворих НПЗЗ незамінні, оскільки їх використання забезпечує стабільний рівень знеболення та поліпшення загального самопочуття. Серія тривалих масштабних досліджень тривалістю від 6 до 18 місяців (таких як VIGOR, CLASS, TARGET і MEDAL) чітко продемонструвала, що застосування НПЗЗ дозволяє досягти 25-30% зниження вираженості болю і покращання загального самопочуття в пацієнтів із хронічними РЗ. При цьому частота випадків неефективності терапії не перевищувала 12-15%. Дуже важливо, що на відміну від опіоїдів НПЗЗ не викликають звикання і не втрачають своєї ефективності при тривалому використанні.

При тривалому застосуванні НПЗЗ особливо актуальною є проблема безпеки лікування, оскільки при їх прийомі можливий розвиток різноманітних побічних ефектів. У першу чергу це стосується неселективних інгібіторів ЦОГ-2.

Характерною особливістю німесулідів є значно нижчий, ніж при використанні інших НПЗЗ ризик розвитку гастропатій. При проведенні ретроспективного аналізу частоти ерозивно-виразкових ускладнень шлунково-кишкового тракту

при прийомі диклофенаку та ЦОГ-2 селективних НПЗЗ у хворих ревматичними захворюваннями, було продемонстровано рідше виникнення множинних ерозій та виразок, при прийомі ЦОГ-2 селективних НПЗЗ, особливо в разі наявності виразкового анамнезу. Найбільш рідко ураження шлунково-кишкового тракту розвивалися саме при прийомі німесулідів [5].

У популяційному дослідженні було проведено аналіз 10608 випадків повідомлень про побічні ефекти НПЗЗ. Результати засвідчили, що несприятливі реакції з боку шлунково-кишкового тракту при прийомі німесулідів розвивалися в 10,4% випадків, тоді як ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту при прийомі диклофенаку і кетопрофену – більше, ніж у 2 рази частіше [36].

В іншому дослідженні проаналізована частота розвитку несприятливих ефектів із боку шлунково-кишкового тракту при прийомі німесулідів і диклофенаку. Виявилось, що прийом німесулідів послужив причиною цих ускладнень у 8% хворих, у той час як прийом диклофенаку – у 12,1% [30].

Значно рідше, порівняно з традиційними НПЗЗ реєструються асоційовані з прийомом німесулідів гастропатії у хворих із наявною патологією шлунково-кишкового тракту. Встановлено, що у хворих на остеоартроз, асоційований із супутньою патологією шлунково-кишкового тракту 30-денний прийом німесулідів обумовлював ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту у 9% хворих, тоді як прийом диклофенаку – у 31% випадків [19].

При 4-тижневому прийомі німесулідів і диклофенаку пацієнтами з ревматоїдним артритом протизапальна і анальгетична ефективність цих НПЗЗ були практично однаковими, однак німесулід значно рідше обумовлював виразкові ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту [8].

Незважаючи на те, що в механізмі дії провідним патофізіологічним механізмом є пригнічення ферменту циклооксигенази, вираженість анальгетичної та протизапальної дії, частота побічних ефектів та їх важкість можуть суттєво відрізнятись.

Перш за все, це пояснюється тим, що протизапальна дія НПЗЗ обумовлена переважно пригніченням активності циклооксигенази-2 – ізоферменту, що бере участь у синтезі простагландинів, що індукують прояви запального та больового синдрому.

Побічні ж ефекти асоціюються з пригніченням іншого ізоферменту – ЦОГ-1, контролюючого тромбоксанзалежну агрегацію тромбоцитів і синтез простагландинів та володіючого цитопротективними властивостями [16, 34, 69].

Різні НПЗЗ забезпечують різний ступінь пригнічення активності ЦОГ-1 і ЦОГ-2, що обумовлює відмінності у вираженості клінічних ефектів і небажаних явищ при їх застосуванні [4, 19].

Низька гастротоксичність німесулідів та його

висока ефективність, що не поступається традиційним НПЗЗ, обумовлює часткова селективність препарату до ЦОГ-2. Крім інгібіції ЦОГ-2, німесулід здатний пригнічувати активність і ЦОГ-1, яка також може приймати участь у запаленні. Доведено, що німесулід здатний інгібувати ЦОГ-1 саме у вогнищі запалення, практично не впливаючи на секрецію ейкозаноїдів у слизовій оболонці ШКТ [67].

Крім того, дії німесуліду притаманні власні ефекти, не пов'язані з метаболізмом арахідонової кислоти. Зокрема, німесулід знижує продукцію *ex vivo* супероксидних аніонів при фагоцитозі нейтрофілів і моноцитів шляхом інгібування транслокації протеїнкінази C і фосфодіестерази IV типу, інгібує чинник некрозу пухлини- α і інтерлейкін-6, урокіназу, зменшує вивільнення гістаміну з опастистих клітин і з базофілів, активує глюкокортикоїдні рецептори [54-56, 63].

Побуває точка зору, що фармакокінетика німесуліду може змінюватись при ураженні печінки, у зв'язку з чим призначати німесулід пацієнтам з ураженнями печінки протипоказано. Однак, варто зазначити, що випадки розвитку побічних реакцій при застосуванні німесуліду зустрічаються рідко і їх частота не перевищує частоту аналогічних реакцій при застосуванні інших НПЗЗ. Ураження печінки розвиваються не частіше, ніж у 1 з 10000 хворих, що приймають німесулід, а сумарна частота подібних реакцій складає 0,0001% [6, 29].

Порівняльне дослідження небажаних ефектів при прийомі НПЗЗ у майже 400 тис. хворих показало, що гепатопатії розвиваються значно рідше, ніж при призначенні інших НПЗЗ: порівняно з диклофенаком в 1,1 рази, ібупрофеном - майже в 1,3 рази, а кеторолаком – в 1,9 рази [68].

Conforti A. і співавт. оцінили число повідомлень про серйозні небажані ефекти, пов'язані з прийомом різних НПЗЗ. У ході цього дослідження було проаналізовано 10608 подібних повідомлень. Згідно з отриманими даними, німесулід викликав серйозні ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту у 2 рази рідше, ніж інші НПЗЗ. Число повідомлень, пов'язаних із цим препаратом, склало 10,4%, у той час як із диклофенаком – 21,2%, кетопрофеном – 21,7%, піроксикамом – 18,6% [36].

Небезпека розвитку шлунково-кишкових кровотеч на тлі прийому німесуліду в реальній клінічній практиці оцінювалася в масштабному епідеміологічному дослідженні Laporte J. і співавт. Аналіз включав 2813 епізодів шлунково-кишкових кровотеч, а контроль склали 7193 хворих без цього ускладнення, відповідних за статтю та віком. Німесулід показав себе більш безпечним препаратом, ніж ряд інших популярних в Європі НПЗЗ: відносний ризик шлунково-кишкових кровотеч для німесуліду склав 3,2, для диклофенаку – 3,7, мелоксикаму – 5,7, а рофекоксибу – 7,2 [49].

Дані мета-аналізів свідчать про те, що до зростання артеріального тиску (АТ) може вести прийом як традиційних, так і селективних НПЗЗ [59]. Johnson A. і співавт., узагальнивши результати 50 досліджень, показали, що прийом НПЗЗ приводить до збільшення артеріального тиску в середньому на 5 мм рт.ст. Цей ефект виявився більш вираженим у пацієнтів, які отримували антигіпертензивну терапію, ніж в осіб із початково нормальним АТ [46].

Результати рандомізованих клінічних досліджень свідчать, що індометацин, піроксикам і напроксен (у середніх дозах), а також ібупрофен (у високій дозі) здатні знижувати ефективність β -адреноблокаторів, діуретиків, інгібіторів АПФ і меншою мірою – антагоністів кальцію [51, 58, 66]. На жаль, застосування селективних НПЗЗ (коксибів) не вирішує цю проблему: за даними мета-аналізу Aw T.J. (2005), при їх використанні зазначено таке ж збільшення систолічного і діастолічного АТ, як і при лікуванні традиційними неселективними НПЗЗ [23].

Водночас не викликає сумніву той факт, що застосування НПЗЗ може асоціюватися з підвищенням ризику розвитку кардіоваскулярних катастроф. За оцінкою результатів проспективних досліджень абсолютна частота серйозних ускладнень із боку серцево-судинної системи перевищує аналогічні показники небезпечної патології з боку шлунково-кишкового тракту. Це чітко підтверджують дані дослідження MEDAL. У ході цього дослідження 34701 хворий на ОА або РА протягом 18 місяців приймали селективний НПЗЗ (еторикоксиб 60 і 90 мг) або диклофенак 150 мг/добу. Виявилось, що сумарна частота серйозних ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту (виразки, шлунково-кишкові кровотечі, перфорації) склала 1,0% на тлі прийому еторикоксибу і 1,4% у контрольній групі. Водночас кардіоваскулярні ускладнення відмічені у 1,9% пацієнтів у кожній із груп, а цереброваскулярні – у 0,53 і 0,48% хворих відповідно [34].

Важливо підкреслити, що небажані ефекти НПЗЗ є серйозною проблемою, однак такою, що існують шляхи для її подолання. Справа в тому, що переважна більшість небезпечних ускладнень виникає переважно у хворих із різноманітними факторами ризику. Для НПЗЗ-гастропатії – це літній вік (старше 65 років), виразковий анамнез і супутній прийом препаратів, що впливають на згортання крові (найбільш часто – низькі дози аспірину). Для кардіоваскулярних катастроф – наявність некомпенсованої адекватним лікуванням артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, а також захворювань і патологічних станів, що супроводжуються підвищеним ризиком розвитку судинних тромбозів.

При прийомі пацієнтами з остеоартрозом і ревматоїдним артритом німесуліду і диклофенаку

протягом 20 днів суттєвого підвищення артеріального тиску не було виявлено, тоді як при прийомі диклофенаку відзначено значне зростання середніх значень систолічного і діастолічного артеріального тиску. Прийом німесулід не потребував корекції терапії, у той час як 4 із 20 хворих, що приймали диклофенак були змушені припинити прийом препарату через стійке підвищення артеріального тиску [20].

Прийом німесулід не здійснював негативного впливу на показники артеріального тиску за даними добового моніторингу артеріального тиску в пацієнтів із подагрою, незалежно від наявності артеріальної гіпертензії та прийому антигіпертензивних препаратів [1].

При проведенні порівняльної оцінки впливу німесулід і диклофенаку на показники гемодинаміки у хворих на остеоартроз поєднаний з есенціальною артеріальною гіпертензією виявлено більш виражене зростання рівня АТ за даними добового моніторингу при прийомі диклофенаку порівняно з німесулідом. Крім того, прийом диклофенаку призводив до погіршення показників функції ендотелію в плечовій артерії, яка характеризується зниженням як ендотелійзалежної, так і ендотелійнезалежної вазодилатації, збільшенням кількості десквамованих ендотеліоцитів. Слід зауважити, що поєднане призначення сечогінних препаратів та німесулід вимагає особливої уваги. Так, призначення німесулід одночасно з фуросемідом може призвести до фуросемідіндукованого підвищення реніну плазми, альдостерону, зниження екскреції з сечею простагландину E_2 при зменшенні натрій-і калійуретичних, як власне і діуретичного ефектів фуросеміду [38].

Доведена можливість безпечного використання німесулід і у випадку попереднього розвитку алергічних реакцій при прийомі інших НПЗЗ. При призначенні німесулід 381 хворому з попередньою алергічною реакцією на застосування інших НПЗЗ у 98,4% випадках не супроводжувалося проявами алергії [65].

Німесулід, на відміну від індометацину не здійснює несприятливого впливу на суглобовий хрящ, і більш того, навіть у низькій концентрації здатний інгібувати колагеназу в синовіальній рідині [24, 44]. При цьому анагетичний ефект німесулід не поступається диклофенаку і напроксену, перевершуючи такий у рофекоксибу [45, 47, 53].

Зокрема, при порівнянні з рофекоксибом німесулід продемонстрував більший знеболювальний ефект щодо зменшення болю вже на другу-тре-

тю добу прийому, і ці відмінності зберігалися до 30-го дня, демонструючи суттєвий вплив препарату на якість життя пацієнтів [45].

На відміну від індометацину німесулід знижує викид гістаміну при анафілаксії, зменшуючи бронхоконстрикцію і гістамінвивільняючий ефект ацетальдегіду [63].

Застосування препарату, наприклад, при бронхіальній астмі виправдано навіть у хворих, яким протипоказаний прийом ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ [26].

Вітчизняні фармацевтичні компанії випускають селективні інгібітори ЦОГ-2 і, зокрема, німесулід під різними торговими назвами [11]. Так, Фармак виробляє німесулід, який реалізується в аптечній мережі під торговою назвою Ремесулід. Характерною фармакологічною особливістю дії Ремесулід є досить швидкий початок анагетичної дії, який відзначається через 10-15 хвилин. Такий швидкий початок дії обумовлений низкою особливостей, серед яких:

- високий показник швидкої розчинності самої субстанції німесулід;

- особливим складом допоміжних речовин препарату Ремесулід виробництва Фармак.

Зокрема, включення кросповідону до складу таблеток Ремесулід забезпечує швидку розчинність препарату і початок терапевтичної дії через 10-15 хвилин. Швидка дія, на відміну від інших аналогів німесулід, також обумовлена відсутністю допоміжних речовин, які сповільнюють вивільнення діючої субстанції.

Ремесулід з успіхом використовується не лише в терапії захворювань, що супроводжуються суглобовим синдромом (ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондилоартрит, гострі подагричні, інфекційні, псоріатичні і травматичні артрити, остеоартрози, радикуліти, бурсити, тендовагініти, міальгії), але і при інших захворюваннях і станах, що вимагають швидкого усунення болю і запалення (травматичне та післяопераційне запалення м'яких тканин і опорно-рухового апарату, гінекологічні та інші інфекційно-запальні захворювання, що супроводжуються больовим синдромом та гарячкою).

Не викликає сумнівів, що німесулід, сучасний селективний щодо циклооксигенази-2 НПЗЗ, який характеризується високою безпекою та ефективністю, різними механізмами протизапальної та анагетичної дії, слід віднести до найбільш перспективних при застосуванні як у ревматологічній практиці, так і в лікуванні багатьох інших патологічних станів.

Література

1. Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н. и др. Эффективность и безопасность применения нимесулида (нимесила) у больных подагрическим артритом // Клиническая медицина. - 2004. - №12. - С. 49-54.
2. Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Применение нимесила при подагрическом артрите // Терапевтический архив. - 2003. - № 5. - С. 60-64.
3. Дзяк Г.В., Симонова Т.А. и соавт. Применение нимесила в лечении больных ревматоидным артритом и остеоартрозом. Укр. ревматол. журн. - 2002. - № 1. - С. 38-41.
4. Ждан В.М., Катеренчук І.П., Ярмола Т.І. Діагностика, профілактика і лікування НПЗП-гастропатій. Полтава, 2005. - 135 с.
5. Каратеев А.Е. Гастродуоденальная безопасность селективных ингибиторов циклооксигеназы-2: проверка практикой // Терапевтический архив. - 2005. - №5. - С. 69-72.
6. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка // Consilium medicum. - 2007. - № 2. - С. 60-64.
7. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВС при раннем артрите // РМЖ. - 2006. - № 16. - С. 24-29.
8. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем ревматоидном артрите (открытое рандомизированное контролируемое 4-недельное исследование эффективности высоких и среднетерапевтических доз нимесулида и диклофенака при раннем артрите: предварительные данные // Русский медицинский журнал - 2006. - Т. 25. - С. 1805-1809.
9. Катеренчук І.П. Преміумства селективних інгібіторів ЦОГ-2 (опит лічення ревматичесих захворювань) // Міжнародний неврологічний журнал. - 2006. - №1. - С. 130-133.
10. Катеренчук І.П., Ткаченко Л.А., Ярмола Т.І. і співав. Запобігання розвитку НПЗП-гастропатій у хворих на остеоартроз: вибір оптимального медикаментозного засобу // Клінічна та експериментальна патологія. - 2011. - Т.10. - №2. - Ч.2. - С. 39-42.
11. Катеренчук І.П., Свінціцький А.С., Ярмола Т.І. Селективні інгібітори ЦОГ-2 українського виробництва як ефективні і безпечні засоби терапії ревматичних захворювань // XI Конгрес світової федерації Українських лікарських товариств. Полтава-Київ-Чикаго, 2006. - 286 с.
12. Коваленко В.М. (2010) Організаційно-методичні аспекти діагностики та попередження ускладнень ревматичних хвороб з аутоімунними та імунокомплексними механізмами розвитку. Тез. наук. доп. Всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні питання ревматології» 21-22.10.2010. Укр. ревматол. журн. - 2010. - 3(Додаток): 2-3.
13. Коваленко В.М., Корнацький В.М. (ред.) Регіональні особливості рівня здоров'я народу України (Аналітично-статистичний посібник). Київ, 2011. - 165 с.
14. Корж Н.А., Москаленко В.Ф., Филиппенко В.А. и др. Месулид при лечении артрозов: Метод. рекомендации. Харьков, 1998. -14 с.
15. Кудалева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффектов таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите (рандомизированное исследование) // Научно-практич. ревматология. - 2008. - Т.1. - С. 55-59.
16. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М., М-Сити 1996. - С. 60-72.
17. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М, 2000. - 142 с.
18. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М., 2006. - 88 с.
19. Свінціцький А.С., Катеренчук І.П., Ярмола Т.І. НПЗП-гастропатії: минуле, сьогодні, майбутнє // Сучасні медичні технології. - 2010. - №1. - С. 95-100.
20. Чичасова Н.В., Имаматдинова Г.Р., Насонов Е.Л. Возможность применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 у больных с заболеваниями суставов и артериальной гипертензией // Научно-практическая ревматология. - 2004. - № 2. - С. 27-40.
21. Яременко О.Б., Тер-Вартаньян С.Х. Селективный ингибитор ЦОГ-2 месулид в лечении псориатического и реактивного артритов // Укр. ревматол. журн. - 2000. - №2. - С. 31-33.
22. Alonso-Ruiz A., Pijoan J., Ansuategui E. et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety // BMC Musculoskelet Disord. - 2008. - V.9. - P. 52.
23. Aw T-J., Haas S., Liew D. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure // Arch. Intern. Med. - 2005. - V.165. - P. 490-496.
24. Barracchini A., Franceschini N., Amicosante G. et al. Can non-steroidal anti-inflammatory drugs act as metalloproteinase modulators? An in-vitro study of inhibition of collagenase activity // J. Pharm. Pharmacol. 1998. - V.50. - P. 1417-1423.
25. Bennett A. Overview: the pharmacology of nimesulid. In: Proseeding of a satellite symposium of EULAR 96, October 9 1996. Madrid, 1996. - P. 6-11.
26. Bennett A. Nimesulide: a well-established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: Vane JR, Botting R, eds. Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors. London: William Harvey Press, 2001. - P. 524-540.
27. Bernareggi A. Pharmacokinetics of nimesulide // Clin. Pharm. 1998. - V. 35. - P. 247-274.
28. Bianchi M., Broggin M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: Studies in rats and humans. Intern. // J. Clin. Pract. 2002. - Suppl 128. - P. 11-19.
29. Boelsterli U. Nimesulide and hepatic adverse affects: roles of reactive metabolites and host factors // Int. J. Clin. Pract. - 2002. - Supl. 128. - P. 30-36.
30. 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. - Supl. 144/P. 27-32.
31. Brooks P, Day R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: differences and similarities. N. Engl. J. Med. - 1993. - V.324. - P. 1716-1725.
32. Brune K., Hinz B. The discovery and development of anti-inflammatory drugs // Arthritis Rheum. - 2004. - V.50. P. 2391-2399.
33. Bunczak-Reeh M.A., Hargreaves K.M. Effect of inflammation on the delivery of drugs to dental pulp. J. Endodontics. - 1998. - V.24. - P. 822-824.
34. Cannon C., Curtis S., Fitzgerald G. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // Lancet. - 2006 - V.18. - P. 1771-1781.
35. Clark J. D. Chronic pain prevalence and analgesic prescribing in a general medical population // J. Pain Symp. Manag. 2002. - V.23. - P. 131-137.

EFFICACY AND SAFETY OF NIMESULIDE USAGE IN TREATMENT OF THE DISEASES WITH LEADING ARTICULAR SYNDROME

I.P. Katerenchuk

Summary

The article presents data on the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drug of nimesulide in the treatment of diseases with leading articular syndrome. The comparative analysis of effectiveness and safety of nimesulide vs other non-selective and selective inhibitors of cyclooxygenase-2 has showed the advantages of using nimesulide as a medication because of its more effectiveness and safety for short-term and long-term use.

Key words

Articular syndrome, nimesulide, efficacy, safety.

* Повний перелік літератури знаходиться в редакції