

Выбор нестероидного противовоспалительного препарата при анкилозирующем спондилите

Балабанова Р.М., Подряднова М.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое системное заболевание с преимущественным поражением аксиального скелета, вовлечением периферических суставов и энтезисов, внескелетными проявлениями. С момента первых проявлений АС до установления диагноза проходит 8–10 лет, что приводит к задержке адекватной терапии, прогрессированию структурных и функциональных нарушений аксиального скелета, периферических суставов и развитию осложнений. В соответствии с международными рекомендациями и рекомендациями, разработанными Ассоциацией ревматологов России, важным компонентом терапии АС являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Необходимо тщательный выбор наиболее безопасного НПВП у таких пациентов, учитывая, что терапия АС должна быть длительной и непрерывной.

В исследовании, проведенном авторами ранее, оценивали коморбидность у 220 пациентов с АС, длительно получавших нимесулид. Показано, 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%. Отмечено, что врачи не назначали пациентам гастропротекторы. Нимесулид не вызывал повышения артериального давления (АД), даже у больных, исходно имевших артериальную гипертензию. Повышение АД имело место у 2,5% больных. Четкой связи повышения АД с приемом нимесулида не отмечено, так как пациенты ранее использовали и другие НПВП, преимущественно диклофенак, в связи с выраженностью болевого синдрома. Эти данные свидетельствуют о том, что нимесулид, помимо анальгетической активности, характеризуется хорошей переносимостью у больных АС, что позволяет назначать его на длительный срок, но при этом следует тщательно контролировать состояние ЖКТ, показатели АД, что позволит предупредить возможные НЯ, характерные для всей группы НПВП.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Балабанова Римма Михайловна; balabanova@irramn.ru

Для ссылки: Балабанова РМ, Подряднова МВ. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата при анкилозирующем спондилите. Современная ревматология. 2014;(4):86–89.

Choice of a nonsteroidal anti-inflammatory drug in ankylosing spondylitis

Balabanova R.M., Podryadnova M.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic systemic disease with predominant axial skeleton injury, peripheral articular and enthesal involvements, and extra-skeletal manifestations. 8–10 years elapse since the first manifestations of AS to its diagnosis, leading to delays in adequate therapy, to the progression of structural and functional impairments in the axial skeleton and peripheral joints and to the development of complications. According to the international and Russia's Association of Rheumatologists guidelines, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are an important component of AS therapy. It is necessary to carefully choose the safest NSAID for these patients, by taking into consideration that AS therapy should be long-term and continuous.

The trial previously performed by the authors evaluated comorbidity in 220 AS patients long receiving nimesulide. Its long-term administration was shown to cause no increase in the level of liver enzymes. Esophagogastroduodenoscopy revealed antral gastritis in 23.6% of the patients, gastric mucosal erosions in 13, and gastric ulcer disease without an exacerbation in 3.6%. It was noted that the physicians had not prescribed gastroprotectors to the patients. Nimesulide caused no blood pressure (BP) elevation even in patients who had baseline hypertension. Elevated BP occurred in 2.5% of the patients. There was no clear association of higher BP with nimesulide intake since the patients had previously used other NSAIDs, mainly diclofenac, to treat severe pain syndrome. These findings suggest that in addition to its analgesic activity, nimesulide shows good tolerability in patients with AS, which permits its long-term use, but in this case the gastrointestinal tract and BD should be carefully monitored, which will be able to prevent the possible adverse events characteristic of the entire group of NSAIDs.

Key words: ankylosing spondylitis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Balabanova Rimma Mikhailovna; balabanova@irramn.ru

For reference: Balabanova RM, Podryadnova MV. Choice of a nonsteroidal anti-inflammatory drug in ankylosing spondylitis. Modern Rheumatology Journal. 2014;(4):86–89.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-86-89>

ASAS-критерии SpA [1]

Наличие боли в спине >3 мес и начало болезни в возрасте до 45 лет	
SpA по данным МРТ + >1 признака SpA или	HLA-B27 + >2 признаков SpA
SpA-признаки: воспалительная боль в спине артрит энтезит увеит дактилит псориаз болезнь Крона/колит хороший ответ на НПВП семейный анамнез SpA HLA-B27 повышенный уровень СРБ	SpA по данным МРТ: активное (острое) воспаление SpA, выявленный рентгенологически, в соответствии с Нью-Йоркскими критериями

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое системное заболевание с преимущественным поражением аксиального скелета, а также вовлечением периферических суставов и энтезисов, внескелетными проявлениями – аортит, нарушение проводимости сердца, увеит и др. В таблице представлены ASAS-критерии спондилоартрита (SpA).

В 2013 г. заболеваемость спондилопатиями составила 66,8 на 100 тыс. взрослого населения, преимущественно это пациенты молодого, трудоспособного возраста [1, 2]. Если раньше считалось, что АС болеют в основном мужчины, то по мере улучшения осведомленности врачей различных специальностей о клинических проявлениях болезни, в первую очередь о воспалительном характере боли в позвоночнике, стало ясно, что болезнь поражает и лиц женского пола. Несмотря на внедрение современных инструментальных методов – магнитно-резонансной (МРТ), компьютерной томографии – от момента первых проявлений болезни до установления диагноза проходит 8–10 лет, что приводит к задержке адекватной терапии, прогрессированию структурных и функциональных нарушений аксиального скелета, периферических суставов и развитию осложнений. По данным Российского эпидемиологического исследования [3], пациенты с АС консультируются у 6–8 специалистов, прежде чем попадут к ревматологу.

Рентгенография остается главным методом диагностики аксиального SpA, выявляя наличие сакроилиита, образование межпозвонковых синдесмофитов в различных отделах позвоночника, в том числе в шейном отделе с развитием деструкции атланта-аксиального сочленения. Однако медленное развитие рентгенологических признаков нередко затрудняет своевременную диагностику и лечение заболевания.

В последнее время в ревматологии широко используется МРТ, которая позволяет в очень ранних стадиях выявить отек костного мозга, наличие синовита, деструктивных изменений [4].

В патогенезе АС, протекающего с поражением илиосакральных сочленений и суставов позвоночника, доказано участие провоспалительных цитокинов. При этом заболевании первично поражаются энтезисы и кость в местах их прикрепления, позже формируются синдесмофиты, обызвествляются спинальные связки, что ограничивает подвижность позвоночника. Учитывая совокупность дегенеративных и воспалительных процессов у таких пациентов, оптимальным является выбор препарата, который, помимо ЦОГ¹-опосредованного, обладает и ЦОГ-независимым эффектом.

В рекомендациях ASAS/EULAR по лечению АС указывается на важную роль обучения пациентов, необходимость использования физических методов терапии, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также препаратов, блокирующих фактор некроза опухоли (ФНО) [5].

Выбор схемы лечения зависит от наличия аксиальных и периферических (артрит, энтезит) симптомов. Известно, что на аксиальные признаки не влияют болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, такие как сульфасалазин, метотрексат, лефлуноמיד. В ряде исследований [6–8] доказана эффективность ингибиторов ФНО при SpA, что проявляется уменьшением выраженности боли, скованности, усталости уже через 2 нед после начала терапии инфликсимабом, адалимумабом, этанерцептом, голимумабом.

В соответствии с международными рекомендациями и рекомендациями, разработанными Ассоциацией ревматологов России, важным компонентом терапии АС являются НПВП [9]. В настоящее время НПВП классифицируются не столько по химической структуре, сколько по способности ингибировать фермент ЦОГ. НПВП подразделяют на неселективные ингибиторы ЦОГ (нНПВП), которые подавляют ЦОГ1 и ЦОГ2 (НПВП кислотного строения) и селективные с преимущественным влиянием на ЦОГ2 (сНПВП), к которым относятся мелоксикам, нимесулид и коксибы (целекоксиб, эторикоксиб) – специфические ингибиторы ЦОГ2.

Имеются данные, свидетельствующие не только об анальгетическом действии НПВП, но и об их способности замедлять прогрессирование АС, что показано при длительном непрерывном приеме ингибитора ЦОГ2 целекоксиба [10]. Показан также дозозависимый эффект НПВП при АС [11].

Длительное применение НПВП при АС в связи с более молодым возрастом пациентов, не получающих глюкокортикоиды (ГК) системно, должно быть более безопасным, чем при других ревматических заболеваниях. А какова действительность?

В прошлом веке для терапии АС использовали производные индола (индометацин, метиндол) в виде таблеток или свечей, указывая, что свечи «исключают раздражающее действие этих средств на желудок» [12].

В настоящее время отношение к НПВП существенно изменилось, появились новые группы препаратов, расширились сведения об их безопасности. Стало ясно, что НПВП, поступающие в организм в виде таблеток или свечей либо парентерально, в равной степени оказывают системное действие, а их одновременное использование не столько усиливает эффект, сколько повышает частоту развития нежелательных явлений (НЯ) из-за суммации дозы препарата.

Какие же НПВП предпочтительнее при АС, учитывая необходимость их длительного непрерывного приема? Естественно, предпочтение следует отдавать наиболее безопасным препаратам. В этом плане представляют интерес нимесулиды, принадлежащие к классу сульфанилидов, от нНПВП они отличаются меньшим ингибированием ЦОГ1,

¹ЦОГ – циклооксигеназа.

ответственной за цитопротективные свойства слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Нимесулид (4-нитрофеноксиметансульфонанилид) имеет оригинальную химическую структуру, относительно высокий показатель кислотности (рКа 6,5) и умеренную липофильность, что обуславливает его достаточно низкий язвоборный эффект в отношении ЖКТ. Нимесулид относится к НПВП с коротким периодом полувыведения (1,22–3,17 ч). Основное действие препарата связано с подавлением продукции провоспалительных простагландинов и особенно выражено в зоне воспаления.

Наличие в молекуле нимесулида метилсульфоновой группы делает его нейтральным (рН 6,5), т. е. более безопасным для слизистой оболочки желудка по сравнению с другими НПВП, обладающими свойствами кислот. Благодаря биохимическим свойствам нимесулида легко попадает в очаги воспаления, особенно в ткани сустава, где его концентрация выше, чем в плазме [13–15]. Кроме того, нимесулид в отличие от нНПВП не влияет на выработку гистамина и поэтому не вызывает развития симптомов «аспириновой астмы».

В последние годы показано, что нимесулид не только обладает ЦОГ-зависимым симптоматическим эффектом, но и в определенной степени способен подавлять иммунные реакции, что проявляется снижением активности провоспалительных цитокинов интерлейкина 6, ФНО α , металлопротеиназы, фермента фосфодиэстеразы IV, активирующей макрофагальную и нейтрофильную активность [14, 15].

Наряду с выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием нимесулид отличается хорошей переносимостью, что подтверждено рядом зарубежных и российских исследований [16, 17]. Гепатотоксичность нимесулида не выше таковой нНПВП. Результаты крупного эпидемиологического исследования, в которое было включено 397 537 пациентов, получавших различные НПВП, свидетельствуют о том, что гепатотоксичность нимесулида не превышает таковую других НПВП. Риск гепатотоксичности при расчете на 100 тыс. пациентов-лет составил: 35,3 для нимесулида, 39,2 для диклофенака, 66,8 для кеторолака и 44,6 для ибупрофена [18]. В другом исследовании, проведенном также на большой когорте пациентов (n=461), получавших НПВП, было показано, что серьезные гепатотоксические осложнения при приеме нимесулида развивались значительно реже, чем при использовании диклофенака и ибупрофена: у 9, 12, 18 пациентов соответственно [19].

Какова ситуация при использовании сНПВП и нНПВП при АС? Нами проведено исследование коморбидности у 220 пациентов с достоверным АС (по Нью-Йоркским критериям). Средний возраст пациентов составил 35,1 \pm 9,7 года, длительность болезни – 73 (5–396) мес, активность по BASDAI – 4,6 \pm 2,1. Терапию сНПВП получали ранее 120 (55%) пациентов, нНПВП – 95 (43%). Среди сНПВП большинство пациентов получали найз в дозе 200 мг/сут, среди нНПВП – диклофенак 100 мг/сут.

Для уточнения состояния ЖКТ у половины пациентов проведено эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом гастрит антрального отдела выявлен у 23,6% обследованных, эрозии слизистой оболочки желудка – у 13%, язвенная болезнь желудка вне обострения – у 3,6%. Как показал опрос пациентов, при назначении нНПВП врачи одновременно рекомендовали им прием гастропротекторов, преимущественно ингибиторов протонной

помпы, в то время как при лечении сНПВП гастропротективной терапии не проводили.

Казалось бы, у пациентов отсутствовали такие факторы риска гастропатии, как пожилой возраст, наличие в анамнезе осложненной язвенной болезни, прием ГК, малых доз аспирина, но, видимо, длительный прием НПВП, независимо от их селективности, требует назначения во всех случаях гастропротективной терапии.

Остается открытым еще один вопрос – нужно ли проводить обследование на наличие *H. pylori* у пациентов, длительно получающих НПВП [20]? Несмотря на рекомендации согласительного совещания «Маастрихт IV» о необходимости такого обследования и проведения эрадикации *H. pylori* в случае обнаружения этой инфекции, в нашей стране такое обследование практически не проводится.

В нашем исследовании у пациентов, получавших нимесулид, не зафиксировано повышения уровня печеночных ферментов; 2–3-кратное повышение уровня трансаминаз выявлено в 2 случаях лечения индометацином и в 2 – диклофенаком.

Нимесулид не вызывал повышения артериального давления (АД), даже у больных, исходно имевших артериальную гипертензию (АГ); в нашем исследовании было 52 больных, страдавших АГ [17]. Повышение АД констатировано только у 2,5% пациентов, получавших нимесулид, по сравнению с 9,6% больных, леченных метиндолом, и 19% – эторикокибиком. Четкой связи повышения АД с приемом нимесулида мы не отметили, так как пациенты ранее получали и другие НПВП, преимущественно диклофенак, в связи с выраженностью болевого синдрома.

Эти данные свидетельствуют о том, что нимесулид, помимо анальгетической активности, характеризуется хорошей переносимостью у больных АС, что позволяет использовать его более длительно, чем указано в аннотации, но при этом следует тщательно контролировать состояние ЖКТ, показатели АД, что позволит предупредить возможные НЯ, характерные для всей группы НПВП.

Учитывая необходимость выбора наиболее безопасного НПВП для длительного лечения АС, следует обратить внимание на сравнительно новый препарат амтолметин гуацил (АМГ, найзилат), разработанный на основе толметина, являющегося эффективным анальгетиком для купирования как острой, так и хронической боли. Действующим веществом препарата является АМГ, в котором к молекуле толметина добавлена аминокислота ванилин. Это соединение характеризуется выраженными гастропротективными свойствами, что связано с повышением концентрации оксида азота в слизистой оболочке желудка. Оксид азота стимулирует секрецию слизи, регулирует кровоток в слизистой оболочке желудка, нормализует моторную функцию желудка, поступление желчи в кишечник. Физиологические функции оксида азота проявляются и в отношении сердечно-сосудистой системы и системы гемостаза за счет снижения адгезии лейкоцитов к эндотелию, подавления адгезии и агрегации тромбоцитов. Результаты метанализов рандомизированных клинических исследований свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости АМГ [21–23].

Таким образом, тщательная оценка эффективности и безопасности новых, а также хорошо известных НПВП позволит оптимизировать терапию такого тяжелого заболевания, как АС, тем более что эта терапия должна проводиться длительно и непрерывно.

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2013 г. Статистические материалы, часть IV. Москва; 2014. [*Zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2013 g. Statisticheskie materialy, chast' IV*] [Incidence of adult population of Russia in 2013. Statistical materials, part IV]. Moscow; 2014.]
2. Van der Heijde D, Maksymovych WP. Spondyloarthritis: state of the art and future. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:949–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.119529>.
3. Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010;48(2):43–8. [Dubinina TV, Erdes ShF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(2):43–8. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1415>.
4. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365–7. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):365–7. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1245>.
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;65:442–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.041137>.
6. D'Agostino MA, Breban M, Said-Nahal R, et al. Refractory inflammatory heel pain in spondylarthropathy: a significant response to infliximab documented by ultrasound. *Arthritis Rheum.* 2002;46:840–1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.513>.
7. Inman RD, Davis JC Jr, Van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3402–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23969>.
8. Davis JC, Van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3230–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11325>.
9. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 345 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 345 p.]
10. Wanders A, Van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1756–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21054>.
11. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:323–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.075309>.
12. Насонова ВА, Астапенко МГ. Болезнь Бехтерева. В кн.: Клиническая ревматология. Москва: Медицина; 1989. 592 с. [Nasonova VA, Astapenko MG. Bekhterev's illness. In: *Klinicheskaya revmatologiya* [Clinical rheumatology]. Moscow: Meditsina; 1989. 592 p.]
13. Rainsford K. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1161–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/030079906X104849>.
14. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology.* 2006;14:120–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10787-006-1505-9>.
15. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Effects of nimesulide and naproxen on the degradation and metalloprotease synthesis of human osteoarthritis cartilage. *Drugs.* 1993;43 (Suppl 1):34–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-199300461-00008>.
16. Conforti A, Leone R, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from Northern Italian area. *Drugs.* 2001;24:1081–90.
17. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Братыгина ЕА и др. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике. Русский медицинский журнал. 2009;17(21):1466–72. [Karateev AE, Alekseeva LI, Bratygina EA, et al. Assessment of frequency of development of side effects at long use of a nimesulide in real clinical practice. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2009;17(21):1466–72. (In Russ.)]
18. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other NSAIDs. *BMJ.* 2003;327:18–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7405.18>.
19. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux G-Ph et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or Paracetamol (Acetaminophen). *Drugs.* 2013;36:135–44. DOI: [10.1007/s40264-012-0013-7](http://dx.doi.org/10.1007/s40264-012-0013-7).
20. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012;1:87–9. [Recommendations of the Russian Gastroenterologicheskoy Association about diagnostics and treatment of an infection of *Helicobacter pylori* at adults. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2012;1:87–9. (In Russ.)]
21. Tubaro E, Belogi L, Mezzadri CM. Anti-inflammatory and antiplatelet effect of Amlolmetin Guacil, a new gastroprotective njn-steroidal anti-inflammatory drug. *Arzneimittelforschung.* 2001;51:737–42.
22. Jajic Z, Malaise M, Nekam K, et al. Gastrointestinal safety of amlolmetin guacil in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(6):809–18.
23. Каратеев АЕ. На пути к созданию новой генерации нестероидных противовоспалительных препаратов: амтолметин гуацил. Современная ревматология. 2014;(2):83–9. [Karateev AE. On the way toward designing next-generation nonsteroidal anti-inflammatory drugs: amlolmetin guacil. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;(2):83–9. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-83-89>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.