

# Влияние нимесулида на боль и концентрации в синовиальной жидкости субстанции Р, интерлейкина-6 и интерлейкина-8 у пациентов с остеоартритом коленного сустава. Сравнительное исследование с целекоксибом

M. Bianchi<sup>1</sup>, M. Brogгинi<sup>2</sup>, P. Balzarini<sup>2</sup>, S. Franchi<sup>1</sup>, P. Sacerdote<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Миланский университет, Италия

<sup>2</sup> Госпиталь клинической и фундаментальной медицины, Варезе, Италия

Остеоартрит (ОА) является одной из наиболее распространенных форм заболевания опорно-двигательного аппарата, которым страдают миллионы людей во всем мире [1–3]. Наиболее заметным симптомом ОА является боль. Выраженность боли часто вынуждает принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики, предпочитаемые многими пациентами с ОА [4,5]. Некоторые НПВП разрешены в качестве терапии пациентов с ОА, и многие врачи предпочитают эти препараты простым анальгетикам, таким как парацетамол [6]. Более того, существует общее убеждение, что пациенты с воспалительным ОА (наличие выпота в полость сустава) особенно реагируют на терапию НПВП, хотя эти препараты могут проявлять различные анальгезирующие свойства [7,8].

**Нимесулид** – это НПВП с уникальными химическими свойствами, принадлежит к классу сульфонанилидов, с преимущественным ингибированием активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и в меньшей степени – ЦОГ-1 [9]. Большое количество исследований показало, что нимесулид является эффективным препаратом для симптоматического лечения ОА, с удобным режимом приема по 100 мг два раза в сутки [10]. Целекоксиб является производным сульфонамида, принадлежит к группе селективных ингибиторов ЦОГ-2 [11]. В клинических исследованиях целекоксиб 200 мг уменьшал признаки и симптомы ОА [12–14]. Исходя из селективности к ЦОГ-2 нимесулид и целекоксиб можно классифицировать в группу НПВП с 5–50-кратной селективностью в отношении ЦОГ-2 по сравнению с ЦОГ-1 [11, 15]. Однако они отражают различные химические, фармакокинетические и фармакодинамические свойства. В частности, нимесулид обладает противовоспалительной и анальгезирующей активностью, которая преобладает над ингибированием ЦОГ, и вовлекает широкий круг воспалительных и болевых медиаторов [9, 16].

Боль при остеоартрите – это пример комплексной боли, в которую вовлечены множественные структуры и медиаторы [17, 18]. Сустав иннервируется различными типами сенсорных нервных волокон маленького диаметра, чьи окончания (ноцицепторы) отвечают за передачу боли [19, 20]; многие эти волокна содержат нейропептиды, такие как субстанция Р. Волокна, содержащие субстанцию Р, присутствуют в большинстве структур сустава, включая надкостницу, субхондральную кость и капсулу [21, 22]; возбуждение этих нервных волокон механическими, термальными и химическими болевы-

ми стимулами приводит к антидромному высвобождению субстанции Р в сустав. Этот процесс, называемый нейрогенным воспалением, может способствовать усилению боли при ОА [23–26].

Хотя причины развития ОА полностью не раскрыты, биохимические изменения в субхрящевой кости, хряще и синовиальной мембране являются важными факторами в его патогенезе [3–27]. При ОА остеобласты, хондроциты и воспаленный синовиум вырабатывают несколько противовоспалительных цитокинов и хемокинов [28–31]. Из них ИЛ-6 и ИЛ-8 связаны с воспалением и процессом дегенерации хряща при ОА [28, 32, 33].

С точки зрения вышеуказанных причин мы посчитали интересным сравнить эффекты, вызываемые нимесулидом и целекоксибом, на суставную боль и на концентрации субстанции Р, ИЛ-6 и ИЛ-8 в синовиальной жидкости у пациентов с ОА коленного сустава. Нимесулид обладает преимуществом в быстром начале анальгезирующего действия [34, 35], в этом исследовании мы обращали особое внимание на эффекты, вызываемые препаратами за короткий промежуток времени (т.е. 30 минут) после их приема. Наше исследование – первое такого рода для оценки боли и уровней медиаторов воспаления в синовиальной жидкости после приема нимесулида и целекоксиба.

## Исследуемая популяция и методы

### Исследуемая популяция

Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше становились участниками в исследовании, если они соответствовали критериям Американского колледжа ревматологии для ОА [36]. У пациентов присутствовали клинические (боль в коленном суставе в течение, минимум, 1 месяц, утренняя скованность длительностью от 30 мин или менее, хруст сустава при движении) и рентгенологические признаки ОА коленного сустава. Рентгенологические критерии включали сужение суставной щели с присутствием остеофитов. Выраженность разрушения сустава признана основным экспертом-ревматологом сходной у всех включенных больных (степень 2 или 3 согласно классификации Келлгрена и Лоуренса).

Коленный сустав, обозначенный как «исследуемый сустав», был основным источником боли в нижних конечностях. Критерии включения также включали минимум 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при исходной оценке боли при ходьбе. За 72 часа до

начала исследования отменили прием всех НПВП или других анальгетиков. Не включали больных с сопутствующим заболеванием суставов, таким как хроническое воспаление сустава, в том числе ревматоидный артрит, подагра или псевдоподагра, с отклонениями в лабораторных параметрах (рассчитанный клиренс креатинина < 30 мл/мин, плазменный уровень аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы > 40 ЕД/л) или с аллергией в анамнезе на исследуемые препараты или гиперчувствительностью к нимесулиду, целекоксибу или другим НПВП. Наличие недегенеративных заболеваний сустава (например, инфекционный или микрокристаллический процесс) или необходимость для хирургического вмешательства также были критериями невключения в исследование. После объяснения сути исследования каждый больной предоставил письменное информированное согласие на участие в исследовании.

### Дизайн исследования

Это было проспективное, рандомизированное, двойное слепое исследование сравнения двух НПВП в указанных дозировках для симптоматической терапии ОА коленного сустава в течение 2 недель. Основным критерием оценки эффективности была интенсивность суставной боли во время ходьбы, определяемая по 100-мм ВАШ.

Включенные пациенты были случайным образом распределены компьютером на пероральный прием нимесулида по 100 мг два раза в сутки или целекоксиба по 200 мг в сутки. Во время исследования все пациенты прекратили прием любых анальгетиков. Исследователи и пациенты не знали код терапии на протяжении всего исследования. Для обеспечения сохранения кода терапии каждому больному выдали одинаковые саше и рекомендовали принимать по одной таблетке в сутки, если в саше всего 14 таблеток, и по две таблетки в сутки, если в саше 28 таблеток. Далее врач, не ознакомленный с протоколом исследования, собирал данные об интенсивности боли. Данные по эффективности терапии собирали до первого приема лекарства, в первый и в последний день каждой терапии. Исследование проводилось в ревматологическом отделении Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, г. Варезе (Италия), в соответствии с принципами GCP и Хельсинкской Декларации. Этический комитет Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi одобрил протокол этого исследования. Исследование зарегистрировано под номером 465.

### Оценка анальгезирующей эффективности

Основным критерием эффективности была оценка интенсивности боли по шкале ВАШ от 0 до 100 мм. ВАШ состоит из 100-мм линии с конечными точками «боли нет» и «самая сильная боль». В 1-й и 14-й день пациенты регистрировали интенсивность боли до приема препарата и через 30 минут после. Все показатели ВАШ измеряли во время ходьбы. Всех больных попросили отмечать на линии интенсивность текущей боли, и показатель интенсивности боли определялся по измеренному расстоянию от края линии «боли нет» и до конца линии в мм. Более того, в конце исследования пациенты также ответили на

вопросы об анальгезирующей эффективности препарата по 5-балльной категориальной шкале: боли нет, слабая, умеренная, сильная и очень сильная боль.

### Оценка переносимости лечения

В конце периода лечения (14 дней) пациенты отвечали на вопросы по общей переносимости терапии по 5-балльной категориальной шкале: очень плохо, плохо, умеренно, хорошо и прекрасно.

### Забор синовиальной жидкости

Наличие выпота в полость сустава клинически определялось по подвижности коленной чашечки при ручном осмотре и оценке признака припухлости. Образцы синовиальной жидкости получены в начале исследования и через 30 минут после приема препарата в 1-й и в последний 14-й день. Свежеполученную синовиальную жидкость (3,0 мл) собирали в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Жидкость центрифугировали в течение 10 минут со скоростью 1500 об/мин при температуре 4°C, надосадочную жидкость собирали и замораживали при -20°C до проведения анализа.

### Измерение концентраций субстанции Р, ИЛ-6 и ИЛ-8 в синовиальной жидкости

Субстанцию Р измеряли методом радиоиммунного анализа (РИА), с применением иммунной сыворотки и ранее описанных и утвержденных методов [37]. Антитела, выработанные у кроликов на синтетическую субстанцию Р, указывают на С-конец пептида; 125I-субстанция Р приобретена в Амершам Биосайенс (Милан, Италия). Чувствительность РИА составляет 10 пг/пробирке, с 8 и 11%, соответственно, коэффициентами вариации для серии анализов.

Уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 определяли методом иммуносорбентного анализа с применением фиксированных ферментов (ELISA), с использованием коммерческих наборов (BD OptEIA) для измерения ИЛ-6 и ИЛ-8 человека (БД Биосайенс, Сан Диего, США). Чувствительность метода для количественного определения ИЛ-6 и ИЛ-8 – 2,2 и 0,8 пг/мл соответственно. Все образцы оценивал оператор, не ознакомленный с дизайном исследования.

### Статистический анализ

Определение размера выборки проводили по номограмме для расчета размера выборки в исследованиях с использованием постоянных переменных на основе наших предварительных наблюдений за пациентами с болью при ОА [35,38], допуская уровень ошибки альфа 0,05 и ошибки бета 0,20. Первичным исходом расчета мощности была интенсивность боли, измеряемая по 100-мм ВАШ. Предполагалось, что различие в 10 мм между ВАШ, измеренным через 30 мин после приема препарата, и измеренным в начале исследования в первый день со стандартным отклонением ±8, могло быть клинически значимым. Согласно этой оценке 10 больных в каждой группе лечения являлось минимальным числом больных, требуемых для анализа. Так как наши стратифицированные группы больных (с или без выпо-

та) включали 20 и 24 человека, соответственно, это исследование должно было продемонстрировать статистические различия между уменьшением интенсивности боли в результате приема препарата в двух подгруппах больных. Фактически данные, как минимум, о 10 пациентах, получавших нимесулид или целекоксиб, были всегда доступны даже после стратификации в зависимости от наличия/отсутствия выпота в полость сустава. Что касается влияния на концентрации субстанции Р, ИЛ-6 и ИЛ-8 в синовиальной жидкости, более сложно было определить клинически значимое снижение и, следовательно, рассчитать мощность исследования. По этой причине эти результаты можно назвать «поисковыми».

Сравнение показателей ВАШ в каждый момент времени после приема препарата с показателями, измеренными в начале исследования, проводили односторонним методом ANOVA для повторных критериев с последующим использованием критерия Таки. Этот же критерий использовали для анализа результатов измерений концентраций субстанции Р и ИЛ в синовиальной жидкости. Данные об изменениях интенсивности боли в двух группах лечения сравнивали односторонним методом ANOVA. Изменения интенсивности боли коррелировали с уменьшением концентрации субстанции Р и ИЛ-6 в синовиальной жидкости согласно критерию корреляции Пирсона. Во всех сравнениях различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В период с сентября 2004 г. по ноябрь 2005 г. в исследование было включено 44 пациента (6 мужчин и 38 женщин), у 24 из которых присутствовала боль в коленном суставе без выпота в полость сустава, тогда как у 20 пациентов боль в коленном суставе сочеталась с выпотом синовиальной жидкости. Последовательно были набраны больные, удовлетворяющие критериям включения в исследование. Все набранные пациенты завершили участие в исследовании. Средний возраст больных составил  $71,0 \pm 1,1$  года, возрастной диапазон от 49 лет до 81 года. Характеристика пациентов, включенных в исследование, кратко представлены в таблице 1.

Исходя из среднего возраста больных данное исследование можно считать исследованием пожилых пациентов. По возрасту, полу и клиническому состоянию не выявлено значимых различий между группами лечения. Две группы лечения были сопоставимыми по интенсивности боли в начале исследования. Фактически по показателям ВАШ, полученным в двух группах больных до первого приема препарата, не наблюдалось статистически значимого различия (рис. 1, табл. 2). До лечения у всех пациентов показатель ВАШ был более 40, что свидетельствовало, как минимум, об умеренно выраженной боли по 4-балльной категориальной шкале (боли нет, слабая, умеренная и сильная) [39].

### Изменение интенсивности боли – день 1-й

У пациентов с выпотом синовиальной жидкости анальгезирующий эффект нимесулида более выражен, чем целекоксиба. Несомненно, в группе пациентов, получавших нимесулид, показатели ВАШ, измеренные через 30 минут после приема препарата, были существенно ниже, чем показатели, измеренные исходно (рис. 1), тогда как это различие не имело статистической значимости у пациентов, получавших целекоксиб. Согласно с этим наблюдением купирование боли, измеренное по различию в интенсивности боли, было существенно выше при приеме нимесулида, чем целекоксиба (рис. 2). С другой стороны, оба препарата были равно эффективными у пациентов без выпота в полость сустава (табл. 2). Важно добавить, что купирование боли, измеренное по различию в интенсивности боли, было также существенно выше при приеме нимесулида, чем целекоксиба, когда эффекты этих двух препаратов оценивались в каждой группе лечения в целом (пациенты с выпотом в полость сустава плюс пациенты без выпота). Фактически различие в интенсивности боли в группе приема нимесулида ( $n=22$ ) составило  $18,2 \pm 2,0$ , в группе приема целекоксиба ( $n=22$ ) составило  $11,3 \pm 1,7$  [ $F(1,43) = 6,5$ ;  $p=0,014$ ].



# Найз®

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



упаковок препарата  
с 2002 года

## Доверие, основанное на опыте



\* **Данные продаж бренда Найз  
за период 1 квартал 2002 –  
1 квартал 2009.**  
**Количество указано в упаковках.**  
Источник: ЦМИ «Фармэксперт» —  
Мониторинг розничных продаж ЛС в России

Представительство в России:  
Д-р Редди'с Лаботорис Лтд.  
115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1  
Тел.: (495) 795 3939, 783 2901.  
Факс: (495) 795 3908.  
www.drreddys.ru.  
E-mail: inforus@drreddys.com

**Изменение интенсивности боли – день 14–й**

Утром в последний день терапии интенсивность боли, измеренная в двух группах пациентов до приема препарата, была существенно ниже, чем интенсивность боли, измеренная в начале исследования в первый день.

Это уменьшение интенсивности боли до приема препарата очевидно у пациентов с выпотом синовиальной жидкости и без него (рис. 1, табл. 2). После приема нимесулида показатели ВАШ, измеренные через 30 минут после приема препарата, были существенно ниже, чем показатели, измеренные до этого приема (рис. 1, табл. 2), тогда как у пациентов, получавших целекоксиб, не наблюдалось статистически значимого уменьшения боли. Таким образом, купирование боли, оцениваемое по различию в интенсивности боли у пациентов с выпотом в полость сустава, было значительно выше при приеме нимесулида, чем целекоксиба (рис. 2).

Купирование боли, измеренное по различию в

интенсивности боли, также более очевидно при применении нимесулида, чем целекоксиба, когда эффекты этих двух препаратов оценивали в каждой группе лечения в целом (пациенты с выпотом в полость сустава плюс больные без выпота). Фактически различие в интенсивности боли в группе нимесулида (n=22) составило  $13,7 \pm 1,7$ , а в группе терапии целекоксибом (n=22)  $9,1 \pm 1,3$  [ $F(1,43) = 4,2, p = 0,046$ ].

**Изменение концентрации субстанции P в синовиальной жидкости**

На рисунке 3 представлены данные об измерении субстанции P в синовиальной жидкости. В первый день и

	Нимесулид	Целекоксиб
Возраст (лет, среднее значение $\pm$ SEM)	70,8 $\pm$ 1,8	71,3 $\pm$ 1,4
Женщины, n	20	18
Мужчины, n	2	4
С выпотом синовиальной жидкости, n	10 (9Ж, 1М)	10 (8Ж, 2М)
Без выпота синовиальной жидкости, n	12 (11Ж, 1М)	12 (10Ж, 2М)
Ж – женщины, М – мужчины		

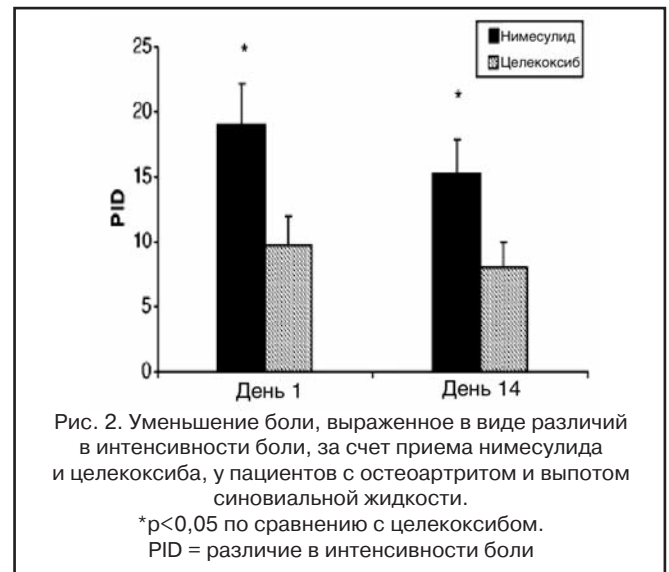


Рис. 2. Уменьшение боли, выраженное в виде различий в интенсивности боли, за счет приема нимесулида и целекоксиба, у пациентов с остеоартритом и выпотом синовиальной жидкости. \* $p < 0,05$  по сравнению с целекоксибом. PID = различие в интенсивности боли

**Таблица 2. Интенсивность боли, измеренная у пациентов с остеоартритом коленного сустава без выпота в полость сустава по ВАШ до и через 30 минут после приема нимесулида или целекоксиба в первый день и на 14–й день**

Терапия	До приема	Через 30 минут	Разница в интенсивности боли
<b>День 1</b>			
Нимесулид (n=12)	67,8 $\pm$ 3,9	50 $\pm$ 5,0*	17,5 $\pm$ 2,9
Целекоксиб (n=12)	62,0 $\pm$ 3,0	49 $\pm$ 3,7*	12,7 $\pm$ 2,4
<b>День 14</b>			
Нимесулид (n=12)	53,0 $\pm$ 2,4#	42 $\pm$ 2,9*	11,0 $\pm$ 2,4
Целекоксиб (n=12)	50,0 $\pm$ 3,7#	41 $\pm$ 3,3	10,1 $\pm$ 1,9

Значения представлены в виде среднего  $\pm$  SEM.

\* $p < 0,05$  по сравнению с исходным; # $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением в день 1

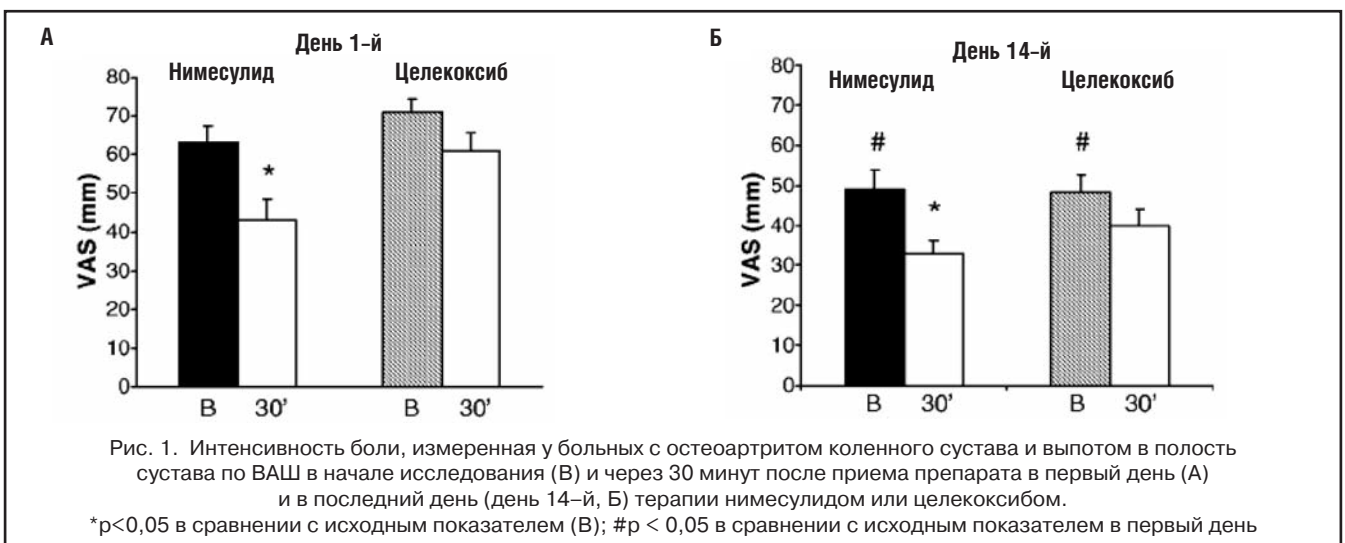


Рис. 1. Интенсивность боли, измеренная у больных с остеоартритом коленного сустава и выпотом в полость сустава по ВАШ в начале исследования (В) и через 30 минут после приема препарата в первый день (А) и в последний день (день 14–й, Б) терапии нимесулидом или целекоксибом.

\* $p < 0,05$  в сравнении с исходным показателем (В); # $p < 0,05$  в сравнении с исходным показателем в первый день

на 14-й день концентрации субстанции Р в синовиальной жидкости существенно снизились при приеме нимесулида. В действительности, статистический анализ показал, что значения, полученные в этой группе больных после приема препарата, были значительно ниже значений, измеренных в начале исследования (исходные значения  $159 \pm 14$ ; в первый день после приема препарата  $116 \pm 10$ ; на 14 день после приема препарата  $103 \pm 10$  пг/мл, средние значения  $\pm$  SEM). В отличие от этого, при применении целекоксиба концентрации субстанции Р существенно не изменялись (исходные значения  $144 \pm 15$ , в первый день после приема препарата  $154 \pm 7,0$ ; на 14-й день после приема препарата  $156 \pm 8,0$  пг/мл). Со статистической точки зрения снижение концентраций субстанции Р в синовиальной жидкости не коррелировало с уменьшением интенсивности боли.

### Изменение концентраций ИЛ-6 в синовиальной жидкости

На рисунке 4 представлены данные измерений ИЛ-6 в синовиальной жидкости. В первый день и на 14-й день нимесулид существенно понижал концентрации этого цитокина в синовиальной жидкости. Статистический анализ показал, что значения, полученные после приема препарата, были значительно ниже значений, измеренных в начале исследования (исходные значения  $390 \pm 44$ , в первый день после приема препарата  $306 \pm 33$ ; на 14-й день после приема препарата  $255 \pm 31$  пг/мл). В отличие от этого в группе приема целекоксиба концентрации ИЛ-6 существенно снизились только к 14-му дню (исходные значения  $354 \pm 32$ , в первый день после приема препарата  $308 \pm 23$ ; на 14-й день после приема препарата  $212 \pm 21$  пг/мл). Со статистической точки зрения снижение концентраций ИЛ-6 в синовиальной жидкости не коррелировало с уменьшением интенсивности боли.

### Изменение концентраций ИЛ-8 в синовиальной жидкости

На рисунке 5 представлены данные измерений

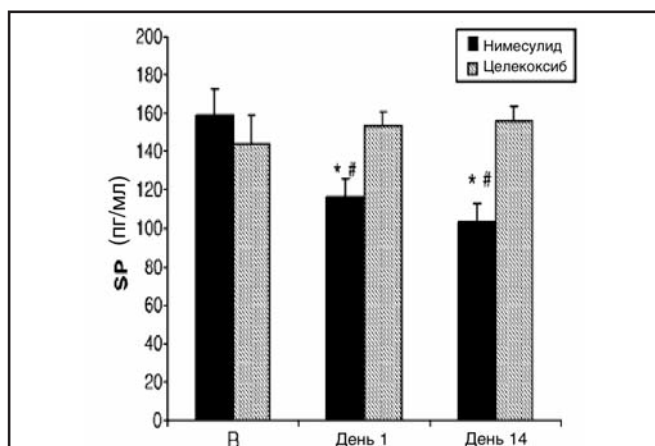


Рис. 3. Концентрации субстанции Р (SP) в синовиальной жидкости, измеренные у пациентов с остеоартритом и выпотом в суставную полость через 30 минут после приема нимесулида или целекоксиба в первый день и в последний день лечения.

\* $p < 0,05$  по сравнению с исходным (В);  
# $p < 0,05$  по сравнению с целекоксибом

ИЛ-8 в синовиальной жидкости. Применение нимесулида или целекоксиба существенно не влияло на уровни этого цитокина в синовиальной жидкости.

### Общая оценка пациентами анальгезирующей эффективности и переносимости терапии

77,5% пациентов в группе приема нимесулида и 50,0% больных в группе терапии целекоксибом оценили анальгезирующую эффективность терапии как хорошую и очень хорошую (табл. 3).

Оба препарата хорошо переносились больными (табл. 4). У одного больного развилась боль в эпигастрии на 4-й день приема целекоксиба. Эта боль исчезла через 3 дня без фармакологического вмешательства.

### Обсуждение

Цель лечения остеоартрита коленного сустава – это достижение контроля над болью и воспалением для улучшения функции сустава [40]. За последние несколько лет НПВП стали препаратами выбора при лечении ряда мышечно-скелетных заболеваний, включая остеоартрит коленного сустава [41,42]. Большое количество данных показывают варьирование анальгезирующего ответа на НПВП, и что препараты со сходными фармакодинамическими характеристиками могут проявлять различные анальгезирующие свойства в клинической практике [34,43]. В этой статье мы описали первое исследование эффектов двух НПВП, нимесулида и целекоксиба, на интенсивность боли и концентрации субстанции Р, ИЛ-6 и ИЛ-8 в синовиальной жидкости у пациентов с ОА. Ни один больной не был исключен из исследования из-за развития нежелательных явлений, оба препарата хорошо переносились. Наши результаты подтверждают, что оба НПВП могут существенно уменьшать боль в суставе у пациентов с ОА коленного сустава. Однако в группе пациентов с выпотом в суставную полость нимесулид обеспечивал более быстрое анальгезирующее воздействие, чем целекоксиб. Эти данные согласуются с существенным понижением концентрации субстанции Р в синовиальной жидкости только на фоне приема нимесулида. Субстанция Р высвобождает-

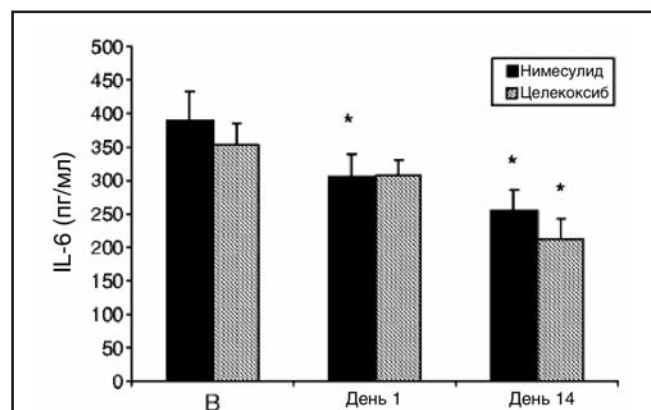


Рис. 4. Концентрации интерлейкина-6 (IL-6) в синовиальной жидкости, измеренные у пациентов с остеоартритом коленного сустава и выпотом в суставную полость через 30 минут после приема нимесулида или целекоксиба в первый день и последний день терапии.

\* $p < 0,05$  по сравнению с исходным (В)

ся афферентными волокнами, которые иннервируют сустав; она оказывает провоспалительные эффекты и активизирует афферентные волокна сустава. Кроме того, субстанция Р может активизировать иммунные клетки и синовиоциты, индуцировать хемотаксис моноцитов/макрофагов, и стимулировать продукцию простагландинов и некоторых цитокинов, в том числе ИЛ-6 [24–26]. Поэтому, заметное снижение концентраций субстанции Р, индуцированное нимесулидом, согласуется и в тоже время может помочь объяснить анальгезирующие и противовоспалительные эффекты этого препарата у пациентов с ОА.

Интерлейкин-6 является плейотропным цитокином, который продуцируется макрофагами, а также активированными синовиоцитами и фибробластами. Помимо участия в воспалении сустава он играет важную роль в проявлениях, отвечающих за патогенез ОА [32,33]. Показано, что уровни ИЛ-6 в синовиальной жидкости напрямую зависят от стадии ОА, и синтез и концентрации этого цитокина изменяются под действием фармакологической терапии, направленной на снижение боли при ОА [27,28,44]. Более того, ИЛ-6 способствует развитию боли в воспаленной ткани, и может содействовать возбуждающему действию субстанции Р на задний корешок ганглия нейронов [45]. Наши данные показывают, что после повторного приема и нимесулида и целекоксиба уменьшались концентрации этого цитокина в синовиальной жидкости, но только у пациентов, получавших нимесулид, существенно понижались концентрации ИЛ-6 в синовиальной жидкости через 30 минут после приема препарата в первый день. Эти данные согласуются с быстрым началом действия нимесулида в отношении воспаления и боли. Однако, учитывая небольшое количество пациентов с выпотом в полость сустава, мы не можем исключить вероятность того, что у большего количества больных целекоксиб может существенно уменьшать концентрации ИЛ-6 в синовиальной жидкости в первый день лечения.

По результатам ранее проведенных исследований простагландины, особенно простагландин E2 (ПГЕ2), стимулируют продукцию ИЛ-6 костными клетками [46,47], и способствуют высвобождению субстанции Р из первичных чувствительных афферентных волокон [48]. Таким образом, уменьшение концентраций ИЛ-6 и субстанции Р, индуцированное нимесулидом, можно объяснить, хотя бы частично, ингибированием продук-

ции простагландинов под действием этого НПВП. Интересно отметить, что получено свидетельство способности нимесулида ингибировать формирование ПГЕ2 на уровне сустава у пациентов с артритом [49]. В этом исследовании два изучаемых НПВП не влияли на концентрации ИЛ-8 в синовиальной жидкости. Эти данные согласуются с данными, полученными ранее *in vitro*, и свидетельствуют о маловероятном участии ИЛ-6, ИЛ-8 в возбуждении периферических ноцицепторов, и, что продукция ИЛ-6 и ИЛ-8 клетками сустава человека регулируется другими путями [28,50].

## Заключение

В целом наше исследование позволяет предположить важную клиническую эффективность нимесулида в дозе 100 мг два раза в сутки для симптоматической терапии остеоартрита. У пациентов с выпотом в полость сустава нимесулид обеспечивал быстрое облегчение боли с заметным понижением концентраций медиаторов воспаления и боли в синовиальной жидкости. Это также согласуется с благоприятными фармакокинетическими характеристиками этого препарата и коротким периодом полувыведения из плазмы крови. Хорошо известно, что анальгетики с быстрым началом действия могут повышать удовлетворенность ожиданий больных, способность пациентов с остеоартритом выполнять

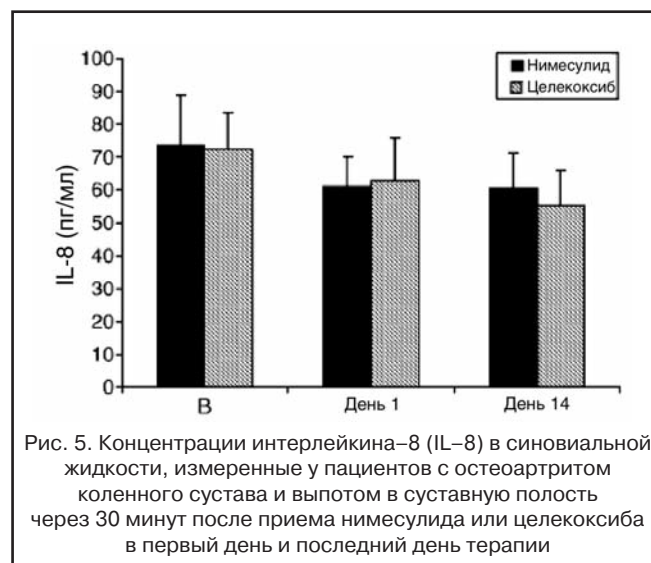


Рис. 5. Концентрации интерлейкина-8 (ИЛ-8) в синовиальной жидкости, измеренные у пациентов с остеоартритом коленного сустава и выпотом в суставную полость через 30 минут после приема нимесулида или целекоксиба в первый день и последний день терапии

**Таблица 3. Анальгезирующая эффективность (по оценке пациентов) через 2 недели терапии нимесулидом или целекоксибом**

Лекарственная терапия	Число пациентов, n (%)				
	Отсутствие эффективности	Слабая	Умеренная	Хорошая	Очень хорошая
Нимесулид	–	1 (4,5)	4 (18)	12 (54,5)	5 (23)
Целекоксиб	–	3 (14)	8 (36)	11 (50)	–
Всего 22 пациента в каждой группе лечения					

**Таблица 4. Переносимость препаратов (по оценке пациентов) через 2 недели терапии нимесулидом или целекоксибом**

Лекарственная терапия	Число пациентов (%)				
	Очень плохая	Плохая	Сносная	Хорошая	Прекрасная
Нимесулид	–	–	9 (41)	4 (18)	9 (41)
Целекоксиб	–	2 (9)	4 (18)	14 (64)	2 (9)
Всего 22 пациента в каждой группе лечения					

ежедневные мероприятия и повышать приверженность терапии. Таким образом, результаты данного исследования дополнительно подтверждают эффективность нимесулида для лечения пациентов с суставной болью, вызванной остеоартритом.

**Реферат подготовлен к.м.н. Н.А. Лютовым по материалам статьи М. Bianchi, М. Broggin, P. Balzarini, 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, August 2007, 61, 8: 1270–1277**

### Литература

- Davis M. A. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med* 1988; 4: 241–55.
- Pavelka K. Symptomatic treatment of osteoarthritis: paracetamol or NSAIDs? *Int J Clin Pract* 2004; 58 (Suppl. 144): 5–12.
- Wieland H. A., Michaelis M., Kirschaum B. J., Rudolph K. A. Osteoarthritis – an untreatable disease? *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 331–44.
- Pincus T., Swearingen C., Cummins P., Callahan L. F. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs vs. acetaminophen and concomitant use of both types of drugs in patients with osteoarthritis. *Rheumatol* 2000; 27: 1020–7.
- Wolfe F., Zhao S., Lane N. Preference for non-steroidal-anti-inflam-matory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 378–85.
- Dieppe P. A., Lohmander L. S. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet* 2005; 365: 965–73.
- Schumacher H. R., Stineman M. G., Cummins P. et al. The association between synovial fluid and treatment response in osteoarthritis. *Intern Med* 1996; 4: 25–34.
- Schnitzer T. J. Update of ACR guidelines for osteoarthritis. *Pain Symptom Manage* 2002; 23: S24–30.
- 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: 524–40.
- Bianchi M., Ehrlich G. E., Facchinetti F. et al. Clinical application of nimesulide in pain, arthritic conditions and fever. In: Rainsford K. D., ed. *Nimesulide, Actions and Uses*. Basel: Birkhauser Verlag, 2005; 245–313.
- Warner T. D., Mitchell J. A. Cyclo oxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004; 18: 790–804.
- Clemett D., Goa K. L. Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and acute pain. *Drugs* 2000; 59: 957–80.
- Geba G. P., Weaver A. L., Polis A. B. et al. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee. *JAMA* 2002; 287: 64–71.
- McKenna F., Borenstein D., Wendt H. et al. Celecoxib vs. diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Scand Rheumatol* 2001; 30: 11–8.
- Flower R. J. The development of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 179–91.
- Rainsford K. D. Nimesulide—a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1161–70.
- Brenner S. S., Klotz U., Alscher D. M. et al. Osteoarthritis of the knee—clinical assessments and inflammatory mediators. *Osteoarthr Cartil* 2004; 12: 469–75.
- Felson DT. Osteoarthritis of the knee. *NEngl J Med* 2006; 354: 841–8.
- Mapp PI. Innervation of the synovium. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 398–403.
- Felson D. T. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 624–8.
- Wojtys E. M., Beaman D. N., Glover R. A., Janda D. Innervation of the human knee joint by substance-P fibers. *Arthroscopy* 1990; 6: 254–63.
- Sanchis-Alfonso V., Rosello-Sastre E. Anterior knee pain in the young patient: what causes pain? Neural model. *Acta Orthop Scand* 2003; 74: 697–703.
- Protchett J. W. Substance P. level in synovial fluid may predict pain relief after knee replacement. *Bone Joint Surg* 1997; 79: 114–6.
- Vilensky J. A., Cook J. A. Neurogenic acceleration of osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 251–5.
- Saito T., Koshino T. Distribution of neuropeptides in synovium of the knee with osteoarthritis. *Clin Orthop* 2000; 376: 172–82.
- Kean W. F., Kean R., Buchanan W. W. Osteoarthritis: symptoms, signs and source of pain. *Inflammopharmacology* 2004; 12: 3–31.
- Kaneko S., Satoh T., Chiba J. et al. Interleukin-6 and interleukin-8 levels in serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis. *Cell Mol Ther* 2000; 6: 71–9.
- Henrotin Y. E., Labasse A. H., Simonis P. E. et al. Effects of nimesulide and sodium diclofenac on interleukin-6, interleukin-8, proteoglycans and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes in vitro. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 151–60.
- Lisignoli G., Toneguzzi S., Pozzi C. et al. Proinflammatory cytokines and chemokine production and expression by human osteoblasts isolated from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Rheumatol* 1999; 26: 791–9.
- Pelletier J. P., Pelletier J. M., Abramson S. B. Osteoarthritis, an inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1237–47.
- Haringman J. J., Ludikhuijze J., Tak P. P. Chemokines in joint disease: the key to inflammation? *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1186–94.
- Goldring M. B. The role of cytokines as inflammatory mediators in osteoarthritis: lessons from animal models. *Connect Tissue Res* 1999; 40: 1–11.
- Pola E., Papaleo P., Pola R. et al. Interleukin-6 gene polymorphism and risk of osteoarthritis of the hip: a case-control study. *Osteoarthr Cartil* 2005; 13: 1025–8.
- Bianchi M., Broggin M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. *Int J Clin Pract* 2002; 57 (Suppl. 128): 11–9.
- Bianchi M., Broggin M. A. randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs* 2003; 63 (Suppl. 1): 37–46.
- Altman R. D. Criteria for the classification of osteoarthritis of the knee and hip. *Scand J Rheumatol* 1987; 65: 31–9.
- Sacerdote P., Carrabba M., Galante A., Pisati R., Manfredi B., Panerai A. E. Plasma and synovial fluid interleukin-1, interleukin-6 and substance P concentrations in rheumatoid arthritis patients: effects of the nonsteroidal anti inflammatory drug indomethacin, diclofenac and naproxen. *Inflamm Res* 1995; 44: 486–90.
- Young M. K., Bresnitz E. A., Strom B. L. Sample size nomograms for interpreting negative clinical results. *Ann Int Med* 1983; 99: 248–51.
- Collins S. L., Moore A., McQuat H. J. The visual analogue scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain* 1997; 72: 95–7.
- Felson D. T., Lawrence R. C., Hochberg M. C. et al. Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches. *Ann Intern Med* 2000; 133: 726–37.
- Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M. et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–55.
- Kean W. F., Kean R., Buchanan W. W. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology* 2005; 13: 343–70.
- Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Res* 2000; 2: 379–85.
- Bianchi M., Broggin M., Balzarini P. et al. Effects of tramadol on synovial fluid concentrations of substance P and interleukin 6 in patients with knee osteoarthritis: comparison with paracetamol. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 1901–8.
- Von Banchet G. S., Kiehl M., Schaible H. G. Acute and long-term effects of IL-6 on cultured dorsal root ganglion neurons from adult rat. *J Neurochem* 2005; 94: 238–48.
- Takaoka Y., Niwa S., Nagai H. Interleukin-1 beta induces interleukin-6 production through the production of prostaglandin E2 in human osteoblasts, MG-63 cells. *J Biochem* 1999; 126: 553–8.
- Massicotte F., Lajeunesse D., Benderdour M. et al. Can altered production of interleukin-1 fl, interleukin-6, transforming growth factor- P and prostaglandin E2 by isolated human subchondral osteoblasts identify two subgroups of osteoarthritic patients. *Osteoarthr Cartil* 2002; 10: 491–500.
- Ma W., Eisenach J. C. Intraarticular injection of a cyclooxygenase inhibitor ketorolac reduces immunoreactivities of substance P, calcitonin gene-related peptide, and dynorphin in the dorsal horn of rats with nerve injury or inflammation. *Neuroscience* 2003; 121: 681–90.
- Duffy T., Belton O., Bresnihan B., Fitzgerald O., Fitzgerald D. Inhibition of PGE2 production by nimesulide compared with diclofenac in the acutely inflamed joints of patients with arthritis. *Drugs* 2003; 63 (Suppl. 1): 31–6.
- Oprea A., Kress M. Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin. *JNeurosci* 2000; 20: 6289–93.