

С.М. Гордиенко

Ключевые слова: НИМУЛИД, нестероидный противовоспалительный препарат, циклооксигеназа-2, ревматоидный артрит.

НИМУЛИД — НОВЫЕ НАДЕЖДЫ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Резюме. Приведены характеристики НИМУЛИДА — нового нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП), селективно ингибирующего циклооксигеназу-2 — фермент, ингибирующий продукцию воспалительного простагландина. Благодаря селективности достигается выраженное противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие при меньшем (в 2–8 раз) числе побочных эффектов по сравнению с другими широко применяемыми НПВП. Представлены данные проведенного открытого исследования НИМУЛИДА фирмы «Rapasea Biotec» с участием 70 больных ревматоидным артритом в трех клиниках г. Москвы.

Нимесулид — селективный нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), в состав которого в качестве кислотной группы входит сульфонамид. Его селективность заключается в преимущественном ингибировании циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) — фермента, ингибирующего продукцию воспалительного простагландина (ПГ). Выделение двух изоформ циклооксигеназы (простагландинсинтетазы) — ЦОГ-1 и ЦОГ-2 изменили представление о механизме действия НПВП. Именно ЦОГ-2 регулирует синтез ПГ, индуцированных различными воспалительными стимулами, в то время как активность ЦОГ-1 определяет продукцию ПГ, принимающих участие в нормальных физиологических клеточных реакциях, не связанных с развитием воспаления. (Tovares I. A. et al., 1995; Benck M., 1999). Некоторые НПВП в равной степени ингибируют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, в то время как другие в 10–30 раз сильнее подавляют ЦОГ-1, чем ЦОГ-2. Для сильных ингибиторов ЦОГ-1 характерны частые побочные явления, которые развиваются вследствие длительного применения НПВП. Хорошо известно, что ПГЕ₂ и ПГ₂ оказывают протективное действие на слизистую оболочку желудка, что обусловлено их способностью снижать желудочную секрецию соляной кислоты и увеличивать синтез цитопротекторных веществ. Эрозивные изменения слизистой оболочки желудка и кишечника связаны с изменением ЦОГ-1.

ПГ также играют важную роль в регуляции клубочковой фильтрации, секреции ренина и поддержке водно-электролитного баланса. Ингибция ПГ может приводить к разнообразным нарушениям функции почек, особенно для людей с сопутствующей почечной патологией. Другим циклооксигеназным продуктом является тромбосан А₂, ингибция синтеза которого НПВП нарушает агрегацию тромбоцитов и способствует кровоточивости.

Наконец, подавление циклооксигеназной активности может потенциально способствовать переключению метаболизма арахидоновой кислоты на липоксигеназный путь, вызывая гиперпродукцию лейкотриенов (ЛТ). Именно этим объясняют раз-

витие у небольшой части больных, получающих НПВП, бронхоспазма и других реакций немедленной гиперчувствительности. Вышеперечисленные результаты создают теоретическую основу для целенаправленной разработки новых химических соединений, способных селективно ингибировать ЦОГ-2, что позволяет создать препараты с более высокой противовоспалительной активностью и низкой токсичностью.

НИМУЛИД (нимесулид) — НПВП нового поколения, практически не ингибирует ЦОГ-1, но значительно подавляет ЦОГ-2. Благодаря этому достигается выраженное противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие при меньшем (в 2–8 раз) числе побочных эффектов по сравнению с другими широко применяемыми НПВП (табл. 1). К тому же, сам по себе НИМУЛИД как вещество имеет не кислое рН (рН 6,2–6,5) и не раздражает желудок. Многие другие НПВП обладают собственным низким рН.

Таблица 1

Взаимосвязь клинической эффективности и побочных эффектов различных НПВП

Препарат	Индекс эффективности	Побочные эффекты, %
Нимесулид	>100	7,1
Мелоксикам	20	24,2
Пироксикам	1,4	30,2
Диклофенак	2,2	20,0

1. Inflamm. Res., Vol. 46, 1997; Drugs, 1996, mer (51); Drugs of Today, Vol. 32, 1995.

Первоначально в исследованиях *in vitro* казалось, что нимесулид слабо воздействует на ЦОГ и для него характерны непростагландиновые механизмы противовоспалительного действия. Исследования J.R. Vane и соавторов (1996) о существовании двух изоформ циклооксигеназы — ЦОГ-1 (конститутивного) и ЦОГ-2, индуцируемого в ходе воспалительной реакции, с одной стороны, и ряда исследователей, изучающих другие его возможные механизмы, в действительности подтвердили мультимодальное действие нимесулида.

Терапевтическая эффективность НИМУЛИДА определяется вовлечением других механизмов, не связанных с регуляцией синтеза ПГ (см. схему).

Схема

Основные механизмы действия НИМУЛИДА	
Подавление активности ЦОГ-2	
Ингибирование супероксидных радикалов, выделяемых стимулированными гранулоцитами, посредством угнетения протеинкиназы С и фосфодиэстеразы 4-го типа	
Подавление последовательности сигнальной трансдукции, ведущей к активации интегрин (СД II в/СД 18)	
Ингибирование синтеза тромбоцитактивирующего фактора (ТАФ), интерлейкина-1 (ИЛ-1) и ИЛ-8	
Предотвращение брадикинин-цитокинной стимуляции нервов подавлением высвобождения опухолекротического фактора альфа (ОНФ-альфа)	
Блокирование высвобождения гистамина из базофилов и тучных клеток	
Предохранение от инактивации α -протеиназы	
Подавление активности протеаз (эластаза, коллагеназа)	
Предотвращение повреждения хрящей посредством ингибирования синтеза металлопротеаз	

Каждый механизм действия НИМУЛИДА определяет его выраженную и устойчивую терапевтическую эффективность у пациентов с различными патологическими процессами.

Противовоспалительное действие НИМУЛИДА подтвердилось его способностью в подавлении активности хемотаксических факторов нейтрофильных гранулоцитов (ИЛ-8, тромбоцитактивирующего фактора). Под влиянием нимесулида снижается адгезия нейтрофильных гранулоцитов к эндотелию сосудов, их способность мигрировать через сосудистую стенку к очагу воспаления (Verboeven A. J. et al., 1993).

Выявлено, что нимесулид устраняет клеточную деструкцию и воспалительные стимулы путем ингибиции выработки супероксидных анионов активированными нейтрофильными гранулоцитами (Carsoni F. et al., 1999), а также путем прямой инактивации гипохлорной кислоты, образующейся под влиянием миелопероксидазы (Dallegri F. et al., 1990).

Нимесулид обладает антианафилактической и антигистаминной активностью за счет ингибиции иммунной секреции гистамина из базофилов и тучных клеток, выделенных из легочной паренхимы и почек человека, а также путем подавления *de novo* синтеза медиаторов аллергии в базофилах (Casaralo V. et al., 1994). Это действие препарата может быть с успехом использовано при лечении пациентов, чувствительных к ацетилсалициловой кислоте и склонных к развитию астматических приступов. Снижение выделения гистамина из базофилов и тучных клеток под влиянием нимесулида обусловлено еще и его способностью ингибировать фосфодиэстеразу-4, что приводит к повышению противовоспалительной активности эндогенного кортизола (Bevilacqua M. et al., 1991).

НИМУЛИД обладает способностью инактивировать альфа-1-антитрипсин - белок, первично синтезируемый гепатоцитами. Это позволяет сохранить активность альфа-1-трипсина - специфического ингибитора нейтральной эластазы и таким образом предупредить тканевое повреждение, в том числе деструкцию костно-хрящевой ткани. Хондропротекторное действие нимесулида обусловлено его способностью снижать синтез металлопротеазы: стромелизина (протеогликаназы) и коллагеназы (Gottonello L. et al., 1993; Pelletier J.P.,

Mariel-Pelletier J., 1993). Более того, НИМУЛИД, блокирующий фосфодиэстеразу IV, приводит к повышению уровня цАМФ в хондроцитах, а это вызывает анаболические процессы в ткани суставного хряща в дополнение к антикатаболическим. Кроме того, НИМУЛИД хорошо проникает в полость сустава (50% от концентрации в плазме крови), оказывая выраженное локальное действие.

По анальгезирующей активности нимесулид близок к индометацину, диклофенаку, пироксикаму. Причем этот эффект обусловлен подавлением выделения брадикинина и фактора некроза опухоли без влияния на гиперанальгезию, обусловленную ИЛ-1 и ИЛ-8 (Ferreira S.H., 1997). Наряду с ИЛ-1 важное значение в патогенезе воспаления занимает фактор некроза опухолей. Эти провоспалительные цитокины взаимосвязаны и кооперируют друг с другом (Возианов А.Ф. и соавт., 1998). Нимесулид блокирует избыточную продукцию фактора некроза опухолей.

Жаропонижающий эффект нимесулида выражен сильнее и более длителен, чем парацетамола, и в равной степени проявляется у детей и у лиц старшей возрастной группы (Ceserani R. et al., 1993).

Антиагрегационная активность нимесулида выше, чем у тиклопидина, однако геморрагических осложнений при этом не отмечается (Ceserani R. et al., 1993).

В обычной терапевтической дозе (50–200 мг) НИМУЛИД быстро всасывается при пероральном приеме как таблетированной, так и гранулированной формы. Уже через 1,2–3,8 ч достигается пик концентрации в сыворотке, который колеблется от 1,98 до 9,8 мг/л. При ректальном введении препарата максимальная концентрация достигается медленнее - через 3–5 ч. Повышение концентрации препарата в плазме крови дозозависимо. Так, при приеме НИМУЛИДА 2 раза в день по 100 мг в течение 1 нед отмечено повышение его концентрации в плазме крови. Прием препарата вместе с пищей снижает его концентрацию (Bemareggj A., 1993).

Препарат практически полностью связывается с белками плазмы крови (99%) и активно метаболизируется. От 1 до 3% препарата выделяется в неизменном виде с мочой. Метаболиты НИМУЛИДА также в основном экскретируются с мочой (65–70%) или с калом (20–30%) и лишь небольшое количество - с желчью. Период полувыведения основного метаболита НИМУЛИДА - 4-гидроксинимесулида составляет 3–5 ч.

Следует отметить, что НИМУЛИД хорошо проникает в полость сустава. При исследовании синовиальной жидкости у больных ревматоидным артритом, получавших 100 мг нимесулида в день в течение 1 нед, концентрация его в плазме крови и синовиальной жидкости составила соответственно 5,48 и 2,39 мг/л через 3 ч после последнего приема препарата и 2,57 и 1,38 мг/л через 12 ч (Cherif Ligniere G. et al., 1990). Учитывая влияние препарата на отдельные механизмы патогенеза воспаления, деструкцию костной ткани, оправданно его использование в ревматологии.

Фармакокинетика НИМУЛИДА не изменяется у детей, людей пожилого возраста, а также у пациентов с умеренной недостаточностью выделительной функции почек. Сочетание нимулида и других препаратов достаточно хорошее, но возможно снижение эффекта метотрексата, фуросемида. В сравнении с другими НПВП не отмечено влияния препарата на действие дигоксина, антидиабетических средств, теофиллина, циметидина, антацидов.

Переносимость нимесулида оценивали в постмаркетинговых исследованиях на 22 938 больных остеоартрозом (Bourgeois P. et al., 1994). Из побочных реакций в этой группе пациентов отмечено развитие диспепсических явлений (5–8%), кожной сыпи или зуда (0,1%), головной боли и/или головокружения (0,3–0,4%). Все побочные реакции быстро исчезали при отмене препарата. Нимесулид хорошо переносят пациенты с бронхиальной астмой или с гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте в обычной суточной дозе 200 мг (Pochobradsky M. G. et al., 1991).

Назначение НИМУЛИДА пациентам пожилого возраста обычно не требует коррекции режима дозирования.

Как и большинство других фармакологических средств, назначать НИМУЛИД в период беременности (особенно в III триместре) не рекомендуется. В период кормления грудью при необходимости лечения НИМУЛИДОМ следует прекратить грудное вскармливание.

Случаи передозировки НИМУЛИДОМ не описаны. Специфического антидота не существует. При передозировке проводят симптоматическую терапию.

По данным зарубежных авторов, НИМУЛИД широко используют в качестве противовоспалительного и обезболивающего средства, при ревматоидном артрите и остеоартрите. Его эффект близок к эффекту хорошо известных НПВП: пироксикама, напроксена, ибупрофена. Результаты мультицентрового открытого исследования, проведенного на 23 000 пациентов с остеоартрозом, свидетельствуют, что нимесулид оказался эффективным в 80% случаев (Pochobradsky M. G. et al., 1991). Прием препарата в течение 1 года выявил его хорошую переносимость и эффективность в 69% случаев (Davis R., Brogden R. N., 1994). При этом выраженность боли снизилась на 30% через 1 мес от начала терапии и на 50% к концу исследования.

Аналогичные результаты были получены в ходе двойного слепого исследования по сравнению нимесулида с плацебо, пироксикамом и кетопрофеном (Bemareggj A., 1993; Dreiser R.L., 1993).

Проведенное в России открытое исследование НИМУЛИДА производства фирмы «Panacea Biotec» на 70 больных ревматоидным артритом в трех клиниках г. Москвы (Институт ревматологии РАМН, НПО «СКАЛ» и городской ревматологический центр) подтвердило его высокую клиническую эффективность (Балабанова Р. М., 1997а; Балабанова Р. М., 1997б). В табл. 2 приведены результаты динамики клинических и лабораторных показателей под влиянием НИМУЛИДА.

Таблица 2
Динамика клинических и лабораторных показателей под влиянием НИМУЛИДА

Показатель	До лечения	После лечения	p
Утренняя скованность, мин	96,6±15,7	57,6±16,9	<0,05
Выраженность боли, баллы	2,38±0,29	1,4±0,37	<0,05
Индекс Ричи	24,3±5,9	12,5±4,9	<0,05
Тест Ли	13,5±2,56	9,86±2,3	<0,05
СОЭ, мм/ч	22,9±0,8	15,2±1,01	<0,05
C-реактивный белок, г/л	1,64±0,9	0,85±0,3	<0,05

Проведенное в Украине комбинированное лечение нимесулидом и диклофенаком также выявило хорошую эффективность в лечении больных остеоартрозом (Коваленко Н.В., Шолохова Л.Б., 2000).

Анальгезирующий эффект НИМУЛИДА дает возможность использовать его при головной боли, экстракции зубов и при стоматологических заболеваниях, в постоперационный период, при болевом синдроме, вызванном онкологической и гинекологической патологиями (неспецифические воспаления органов малого таза, дисменорея), спортивных травмах, ожогах, тромбозах и ряде других патологических состояниях, обусловленных воспалением, лихорадкой и болью. Хороший жаропонижающий и противовоспалительный эффект оказывает НИМУЛИД при гриппе и других респираторных инфекциях. В связи с низкой вероятностью развития побочных эффектов и высокой терапевтической эффективностью НИМУЛИД особенно показан при продолжительном лечении остеоартритов, остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилартрита, бурсита, тендинита.

Высокая терапевтическая эффективность и практически полное отсутствие побочных эффектов характерны для НИМУЛИДА в форме трансгеля. Запатентованная в США система микроносителей (патент № 5, 716809 от 10.02.98 г.) позволяет глубоко проникать активному веществу – нимесулиду – в поврежденные ткани – кожу, мышцы, суставы. Сравнительное исследование анальгезирующей эффективности нимесулида и диклофенака в форме гелей выявило более высокую эффективность первого (Sengupta S. et al., 1998).

Хотя оба изученных геля оказывали анальгезирующее действие, зависимое от дозы, с максимальным эффектом в интервале 90–120 мин после аппликации, но гель нимесулида более интенсивно блокировал действие болевых ноцицепторов, чем гель диклофенака, как в I, так и во II фазах боли (табл. 3) Диклофенак проявлял основную активность во II (воспалительной) фазе.

Таблица 3
Антиноцицептивный эффект нимулида и диклофенака в форме гелей в формалиновом тесте

Испытуемая группа	Продолжительность боли, с		Весовой тест	
	Фаза I	Фаза II	Фаза I	Фаза II
Контроль	116±8,2	67±11,5	1,08±0,06	0,38±0,12
Нимесулид (6,5 мг/кг)	56,5±12,5***	18,4±8,6***	0,6±0,02**	0,09±0,03**
Диклофенак (6,5 мг/кг)	96±4,5*	42,6±7,5**	0,9±0,03	0,18±0,02**

*p<0,001 по сравнению с контролем (тест Стьюдента (S. Sengupta et al., 1998)), **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с контролем (Даннетт-тест).

Спектр применения традиционно используемых в странах СНГ НПВП и анальгетиков в большинстве государств мира стал сужаться. Так, например, ме-

тамизол натрия, обладающий иммуно- и гематотоксичностью (вплоть до панцитопении), а также вызывающий в некоторых случаях анафилактический шок, во всех развитых странах запрещен к безрецептурному отпуску, а в некоторых из них полностью изъят из аптечной сети. «Пионер» в длинном ряду НПВП – ацетилсалициловая кислота (АСК) хотя и сохраняет популярность, однако в силу своей высокой гастроагрессивности и смертельных случаев от синдрома Рея, возникающего у детей, которым проводили лечение АСК от гриппа и других острых респираторных заболеваний, – разрешен к продаже во многих странах только в том случае, если упаковки содержат вышеупомянутые предостережения.

Парацетамол, который обладает наилучшим профилем безопасности, тем не менее, рекомендуется только как эффективное жаропонижающее средство, так как анальгезирующая активность парацетамола как монопрепарата весьма умеренна, а противовоспалительная отсутствует полностью. Передозировки парацетамола с целью достижения адекватного обезболивания заканчиваются токсическими поражениями печени и почек или вызывают аллергии. В табл. 4 представлены варианты побочного действия наиболее широко используемых анальгетиков.

Таблица 4
Возможные побочные действия основных анальгетиков

Активное вещество	Длительность действия, ч	Важные побочные эффекты
Парацетамол	4–6	Токсические поражения печени (>12 г), аллергия
АСК	4–6	Нарушения пищеварения, торможение агрегации тромбоцитов
Метамизол	4–6	Агранулоцитоз, сверхчувствительность
Ибупрофен ретард	1–2	Кожные реакции, нарушения пищеварения
Напроксен	1–2	Кожные реакции, нарушения пищеварения, альвеолит; усталость
Индометацин	4–6	Выраженная токсичность пищеварительного тракта, катаболизм хряща
Диклофенак	8–24	Гепатотоксичность

Необходимо помнить, что вероятность появления побочных эффектов возрастает у детей и людей пожилого возраста, а также у пациентов с нарушениями пищеварительного тракта и почечно-печеночной патологией, а также при одновременном использовании нескольких НПВП. Не рекомендуется применение комбинированных средств, например парацетамола с кодеином или кофеин-бензоатом натрия, поскольку это приводит к лекарственной зависимости.

По данным американской консалтинговой компании Decision Resources, Inc, мировой объем продаж лекарственных средств, применяемых при остеоартрите, составил 1,6 млрд долларов США, а по прогнозам на 2008 г. достигнет 4 млрд долларов. Результаты исследования этой компании свидетельствуют, что в последнее время врачи особенно часто назначают селективные ингибиторы ЦОГ-2. НИМУЛИД, который производит индийская фармакологическая компания «Панацея Биотек» в строгом соответствии с условиями GMP, при более чем разумной ценовой политике займет достойное место и на рынке Украины.

ЛИТЕРАТУРА

- Балабанова Р. М.** (1997а) Нимулид – новый препарат для лечения остеоартроза. *Клин. фармакол. и терапия*, 2: 53–57.
- Балабанова Р. М.** (1997б) Нимулид – новый нестероидный противовоспалительный препарат. *Южно-Рос. мед. журнал*. 1: 23–26.
- Возианов А.Ф., Бутейко А.К., Зак К.П.** (1998) Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. *Наук. думка*.
- Коваленко Н.В., Шолохова Л.Б.** (2000) Эффективность селективных ингибиторов ЦОГ-2 при лечении больных с остеоартрозом. *Укр. ревматол. журн.*, 1: 37–40.
- Bemareggi A.** (1993) The pharmacokinetic profile of nimesulide in healthy volunteers. *Drugs*, 46(Suppl 1): 64–72.
- Benck M.** (1999) Nonsteroidal Drugs: A new generation of cyclooxygenase Inhibitors. *Angew Chem Int. Ed.*, 38(5): 631–633.
- Bevilacqua M., Vago T., Baldi G.** (1991) Nimesulide inhibits cyclic nucleotide specific phosphodiesterase in human neutrophil. 4-th Interscience World Conference on Inflammation, Geneva.
- Bourgeois P. et al.** (1994) Multicenter double-blind study to define the most favorable dose of nimesulide in terms of efficacy/safety ratio in the treatment of osteoarthritis. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.*
- Butt J.H. et al.** (1988) *Am. J. Med.*, 84(Suppl 28): 5–14.
- Caponi F. et al.** (1999) Inhibition of neutrophil oxidative metabolism by nimesulide. *Agents. Action*, 87(21): 121–129.
- Casorola V. et al.** (1994) Nimesulide, a sulfonanilide nonsteroidal antiinflammatory drug, inhibits mediator release from human basophils and mast cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 267: 1375–1385.
- Ceserani R. et al.** (1993) Antipyretic and platelet aggregating effects of nimesulide. *Drugs.*, 46(Suppl 1): 48–51.
- Cherie Ligniere G. et al.** (1990) La nimesulide nel Liquido sinoviale di pazienti con artrite reumatoide. *Farmaci Terapia*, 7: 173–176.
- Dallegrì F. et al.** (1990) Inactivation neutrophil-derived hypochlorous acid by nimesulide. *hit. J. Tissue React.*, 12: 107–111.
- Davis R., Brogden R. N.** (1994) Nimesulide (An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy). *Drugs*, 48(3): 431–454.
- Dhaon B. K. et al.** (1998) Double-blind randomized comparative evaluation of efficacy and safety of Nimulid (Nimesulide) and diclofenac in osteoarthritis. *Indian J. Orthopedic.*, 32(2): 91–93.
- Dreiser R.L.** (1993) Open long term study in 133 osteoarthritis patients. *Drugs*, 46(Suppl 1): 195–197.
- Ferrari E. et al.** (1993) A comparison of nimesulide and diclofenac in the treatment acute superficial thrombophlebitis. *Drugs*, 46(Suppl. 1): 190–199.
- Ferreira S. H.** (1997) The role of interleukins in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. *Drugs*, 46(Suppl 1): 1–9.
- Gianjirio P. et al.** (1993) Antipyretic and anti-inflammatory efficacy of nimesulide vs paracetamol in the symptomatic treatment of respiratory infections in children. *Drugs*, 46(Suppl.1): 200–207.
- Gottonello L. et al.** (1993) Inactivation of alpha 1 proteinase inhibitor by neutrophil metalloproteinase – crucial role of the myeloperoxidase system and effects of the antiinflammatory drug nimesulide *Respiration*, 6: 32–37.
- Lotti T. et al.** (1993) Controlled clinical studies of nimesulide in the treatment of urogenital inflammations. *Drugs*, 46(Suppl 1): 144–146.
- Pelletier J. P., Mariel-Pelletier J.** (1993) Effects of nimesulide and naproxen on the degradation and metalloproteinase synthesis of human osteoarthritic cartilage. *Drugs*, 46(Suppl 1): 34–39.
- Pierleoni P. et al.** (1993) A double blind comparison of nimesulide and ketoprofen in dental surgery. *Drugs*, 46(Suppl 1): 163–170.
- Pochobradsky M. G. et al.** (1991) Post marketing surveys of nimesulide in the short term treatment of osteoarthritis. *Drugs Exper. Clin. Res.*, 1: 197–204.
- Sengupta S. et al.** (1998) Comparative analgesic efficacy of Nimesulide and Diclofenac gels after topical application on the skin. *Skin pharmacol. Appl. Skin Physiol.*, 11: 273–278.
- Tognella S.** (1993) Nimesulide: new clinical opportunities. *Drugs*, 46(Suppl 11): 275–276.
- Tovares I. A., Bishai P. M., Bennet A.** (1995) Activity of Nimesulide on constitutive and inducible cyclooxygenases. *Drugs Res.*, 45(10): 1093–1117.

Vane J.R., Botting R.M. (1996) Introduction: mechanism of action antiinflammatory drugs. In: Proceedings of a satellite symposium of EULAR. Madrid, p.3–5.

Verboeven A. J. et al. (1993) Nimesulide inhibits Platelet activating factor synthesis in activated human neutrophils. *Drugs*, 46(Suppl 1): 52–58.

Ward A. Brogden R. N. (1988) Nimesulide: a preliminary review of its pharmacological properties and the therapeutic efficacy in inflammation and pain states. *Drugs*, 36: 732–753.

Zuckermann M. et al. (1993) Clinical efficacy and tolerability of nimesulide compared with naproxen in the treatment of posthaemorrhoidectomy pain and inflammation. *Drugs*, 46(Suppl 1): 177–179.

НІМУЛІД — НОВІ НАДІЇ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ С.М. Гордієнко

Резюме. Наведені характеристики НІМУЛІДУ — нового нестероїдного протизапального препарату (НПЗП), що селективно інгібує циклооксигеназу-2 — фермент, інгібуючий продукцію запального простагландину. Завдяки селективності досягається виражена протизапальна, знеболювальна і жарознижувальна дія при меншій (в 2–8 разів) кількості побічних ефектів порівняно з іншими НПЗП, які широко застосовують. Наведені дані проведеного відкритого

дослідження НІМУЛІДУ фірми «Panacea Biotec» за участю 70 хворих на ревматоїдний артрит у трьох клініках м. Москви.

Ключові слова: НІМУЛІД, нестероїдний протизапальний препарат, циклооксигеназа-2, ревматоїдний артрит.

NIMULID — NEW HOPES OF ANTI-INFLAMMATORY THERAPY S.M. Gordienko

Summary. The characteristics of NIMULID — new nonsteroidal anti-inflammatory drug (NAID) are given. NIMULID is selective cyclooxygenase-2 inhibitor drug, which blocks production of inflammatory prostaglandins. Due to selectivity expressed anti-inflammatory, analgetics and anti-pyrogenics action is achieved with smaller (in 2-8 times) number of side-effects in comparison with others NAID. Data of the carried out opened research with NIMULID («Panacea Biotec») in 70 rheumatoid arthritis patients in three clinics of Moscow are submitted.

Key words: NIMULID, nonsteroidal anti-inflammatory drug, cyclooxygenase-2, rheumatoid arthritis.

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Ефективність метотрексата в ліčení анкілозуючого спондилоартрита (болезни Бехтерева): 3-годи́чне откры́тое исследование

Biasi D., Carletto A., Caramaschi P., et al. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study. // *Clin Rheumatol* 2000; 19(2): 114–7.

В дослідженні учувствовали 17 пацієнтів (14 чоловіків і 3 жінки) з анкілозуючим спондилоартритом (АС), рефрактерним к ліченню сульфазалазином. Метотрексат назначали в дозі 7,5-10 мг в неділю в теченні 3 лет. Исследование закончили 16 больных. Эффективность лечения оценивали по клинко-лабораторным данным, рентгенологическому прогрессированию заболевания и ежедневной дозе принимаемого индометацина. Хорошие и относительно быстрые результаты, за исключением случаев периферического артрита и иридоциклита, получены после 3 мес лечения. В частности, это касалось визуальной аналоговой шкалы боли и общего самочувствия, теста Шобера, теста с касанием пальцами пола, СОЭ, С-реактивного белка, суточной дозы индометацина. При дальнейшем наблюдении это улучшение становилось более выраженным. На рентгенографии позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений не выявлено прогрессирования процесса. Побочные явления: транзиторное повышение трансаминаз (4 случая), легкая гипогаммаглобулинемия (1 случай).

Выводы: Метотрексат можно применять при АС. В случаях вовлечения в процесс периферических

суставов рекомендована комбинация метотрексата и других базисных средств.

Постстрептококковый реактивный артрит: клинические характеристики и ассоциация с системой HLA-DR-аллелей

Ahmed S; Ayoub EM; Scornik JC; Wang CY; She JX. Poststreptococcal reactive arthritis: clinical characteristics and association with HLA-DR alleles. *Arthritis and Rheumatism*, 1998 Jun, 41(6): 1096–102.

Представлена оценка взаимоотношения постстрептококкового реактивного артрита (PeA) и других форм реактивного артрита, а также ревматической лихорадки путем сравнения частоты выявления HLA-B27 и DRB1-аллелей. Диагноз постстрептококкового PeA установлен у 25 детей в педиатрической ревматологической клинике. HLA-B27 и DRB1-генотипирование проведено на 18 американцах белой расы. Результаты DRB1-генотипирования сравнивали с таковыми у 33 больных с ревматической лихорадкой и у 190 практически здоровых лиц (контроль).

Результаты: HLA-B27 был позитивным у 3 из 18 пациентов с постстрептококковым PeA, а распространенность позитивности по HLA-B27 не отличалась от контроля. Частота выявления DRB1*01-аллеля была выше у лиц с постстрептококковым PeA ($p=0,044$), тогда как DRB1*16 был повышен у больных ревматической лихорадкой ($p=0,028$).

Выводы: Выявленная ассоциация постстрептококкового PeA с HLA-DRB1*01, но не с HLA-B27, позволяет предположить, что его патогенез более сходен с таковым для ревматической лихорадки, но не с PeA энтероколитической этиологии.