



ГОУ ВПО
Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
кафедра нервных
болезней ФППОВ

Нимесулид: фармакологические свойства и терапевтическая эффективность

Д. м. н. проф. О.В. ВОРОБЬЕВА

На протяжении многих десятилетий нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) устойчиво сохраняют лидирующее положение среди обезболивающих препаратов. ВОЗ рассматривает НПВП как препараты первой ступени «анальгетической лестницы» для лечения боли мягкой и средней степени выраженности и как дополнительные препараты (вторая-третья ступень «анальгетической лестницы») – для лечения персистирующей средней и тяжелой боли. На сегодняшний день существует более 20 различных по химической структуре субстанций – представителей класса НПВП. Нимесулид (4-нитро-2-феноксиметансульфонанилид) – уникальный противовоспалительный препарат, отличающийся по химической структуре от большинства НПВП, обладающих кислотными свойствами.

гастротоксичность препарата. Эта отличительная особенность нимесулида позволила рассматривать его как первый препарат нового класса НПВП – селективных ингибиторов ЦОГ-2. Российские клиницисты хорошо знают нимесулид и широко применяют его на практике.

Анальгетический эффект нимесулида

Основные эффекты НПВП ассоциированы с блокадой циклооксигеназы – фермента, который превращает арахидоновую кислоту, обязательный компонент мембраны любой клетки, в предшественник простагландинов (ПГ). Идентифицированы две изоформы фермента. С изоформой ЦОГ-1 связано большинство физиологических процессов в организме, поэтому ее блокирование приводит к побочным эффектам. Напротив, анальгетический эффект НПВП в большой степени связан с ингибцией ЦОГ-2. ЦОГ-зависимый анальгетический эффект реализуется на периферическом уровне, за счет блокады синтеза простагландинов, которые активируют болевые рецепторы. Центральный механизм менее значим, но также связан с угнетением синтеза

Нимесулид – исторические аспекты

Препарат был разработан компанией Helsinn Healthcare в 1980 г. Нимесулид введен в клиническую практику с 1985 г. и в настоящее время зарегистрирован более чем в 50 странах. Ключевым механизмом действия НПВП является ингибирование фермента

циклооксигеназы (ЦОГ). После открытия двух изоформ фермента – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 – оказалось, что нимесулид обладает селективностью в отношении ЦОГ-2. В 1994 г. окончательно была доказана селективность нимесулида в отношении преимущественного ингибирования ЦОГ-2 при значительно меньшем влиянии на ЦОГ-1, что обеспечивает низкую



ПГ, которые образуются в ЦНС и способствуют усилению болевого сигнала. Обсуждаются дополнительные механизмы анальгетической активности НПВП, не связанные с ингибированием ЦОГ: подавление функции нейтрофилов и взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудов, ингибирование активации фактора транскрипции NF-κB, регулирующего синтез провоспалительных медиаторов, опиоподобные эффекты. Конечно, нельзя преувеличивать роль ЦОГ-независимого анальгетического действия в реализации клинических эффектов НПВП. Научные исследования показывают, что ЦОГ-независимый анальгетический эффект – скорее особенность всего класса, а не отдельных его представителей. Нет никаких оснований считать, что селективность НПВП приводит к утрате ЦОГ-независимого анальгетического эффекта. Умеренная селективность нимесулида может являться преимуществом по сравнению с высокой селективностью новых препаратов. Есть некоторые доказательства, что нимесулид ингибирует ЦОГ-1 именно в очаге повреждения и воспаления, что при отсутствии влияния на ЦОГ-1 в желудке и почках может являться дополнительным терапевтическим преимуществом [1]. Согласно сравнительным исследованиям, нимесулид превосходит или как минимум столь же эффективен, как и классические НПВП, в купировании большинства болевых синдромов, включая скелетномышечные боли в спине, миофасциальные болевые синдромы, ревматоидный артрит, остеоартроз, послеоперационные боли, дисменорею, зубную боль, а также воспалительных процессов. Вероятно, мощное анальгетическое действие нимесулида частично обусловлено дополнительными ЦОГ-независимыми эффектами. Например, нимесулид влияет на продукцию/действие окислительных радикалов и других компонентов нейтрофильной активации, что может усилить противовоспалительный и аналь-

гетический эффект и потенциально редуцировать вероятность гастроинтестинальной язвенности [2].

Уникальным свойством, выделяющим нимесулид из всех НПВП, является его ингибирующее влияние на цитокины. В частности, показано, что нимесулид ингибирует фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), который участвует в поддержании гипералгезии. Дополнительным преимуществом нимесулида является быстрое развитие анальгетического действия [3].

ЦОГ-2 ингибиторы в отличие от классических НПВП не оказывают отрицательного влияния на хрящевую ткань. Кроме того, нимесулид ингибирует синтез интерлейкина 1-бета, апоптоз хондроцитов, подавляет активность металлопротеаз, что свидетельствует об антиоксидантных свойствах препарата. Эти дополнительные механизмы действия нимесулида обуславливают его высокое протективное действие в отношении хрящевой ткани, что особенно важно для больных остеоартрозом и при поражении суставного аппарата позвоночника.

Взаимосвязь спектра безопасности нимесулида с его фармакокинетикой

При приеме внутрь нимесулид быстро и практически полностью абсорбируется, причем этот процесс не зависит от приема пищи. Доказано, что фармакокинетика препарата не зависит от пола и возраста больного. Нимесулид обладает коротким периодом полужизни в плазме человека. Это может быть одним из факторов, определяющих гастроинтестинальную безопасность и низкую почечную токсичность препарата. Период полувыведения для нимесулида и его основного метаболита составляет от 2 до 5 часов. Именно благодаря этой фармакокинетической характеристике нимесулид не аккумулируется в организме пожилых пациентов с субклиническим снижением

почечной функции и/или концентрации альбуминов плазмы. Пожилые пациенты и пациенты с умеренным нарушением почечной функции (группа, находящаяся в зоне риска в отношении терапии НПВП) демонстрируют клинически незначимое снижение клиренса нимесулида [4]. Нимесулид может применяться у больных с клиренсом креатинина от 30 до 80 мл/мин в стандартной дозе.

Гастроинтестинальная токсичность
Эндоскопические исследования демонстрируют, что нимесулид значительно менее гастротоксичен у здоровых лиц, чем naproxen [5]. Очевидное уменьшение раздражающего эффекта нимесулида на слизистую оболочку гастроинтестинального тракта коррелирует с ингибирующим действием на простагландины, продуцируемые слизистой гастроинтестинального тракта. Это подтверждает тот факт, что преиму-

Согласно сравнительным исследованиям, нимесулид превосходит или как минимум столь же эффективен, как и классические НПВП, в купировании большинства болевых синдромов, включая скелетномышечные боли в спине, миофасциальные болевые синдромы, ревматоидный артрит, остеоартроз, послеоперационные боли, дисменорею, зубную боль, а также воспалительных процессов.

ущественное блокирование НПВП ЦОГ-2 защищает слизистую желудочно-кишечного тракта от повреждения через ингибирование продукции простагландинов. Преимущества ЦОГ-2 селективных препаратов заключаются не только в сохранении эффектов



ЦОГ-1, но и в том, что ЦОГ-2 селективные агенты обладают слабыми кислотными свойствами, соответственно они не аккумулируются в слизистой оболочке желудка и кишечника. Большин-

В общем профиле возникновения побочных эффектов, связанных с приемом НПВП, лидирующее положение занимают серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (кровотечение и перфорация), которые встречаются в 10 раз чаще, чем гепатотоксичность.

ство традиционных НПВП по химической структуре представляют собой кислоты, которые повышают проницаемость тонкого кишечника. Это является дополнительным и не связанным с продукцией ПГ механизмом гастропатии [6]. Нимесулид обладает чрезвычайно слабыми кислотными свойствами. Таким образом, гастроинтестинальная безопасность нимесулида обеспечивается отсутствием ингибции ЦОГ-1 и химическими свойствами препарата. Кроме того, возможно, что ингибиторный эффект нимесулида на продукцию окислительных радикалов и лейкотриенов, а также на выброс гистамина из тучных клеток может обеспечивать дополнительную защиту против повреждения слизистой [5].

При кратковременном использовании (менее 10 дней) нимесулид не отличается по безопасности от плацебо и наиболее часто употребляемых в детской практике анальгетиков-антипиретиков (парацетамол, ибупрофен). Нимесулид не повышает риска гипотермии, гастроинтестинального кровотечения, эпигастральной боли, тошноты, диареи и транзиторного повышения трансаминаз по сравнению с плацебо.

Двойное слепое исследование с применением гастроуденальных эндоскопических методов показало, что у пациентов с симптомами диспепсии воздействие нимесулида в суточной дозе 100 мг или 200 мг на слизистую оболочку ЖКТ через 7 дней приема практически не отличается от плацебо [8]. В многочисленных клинических исследованиях при различных мышечно-скелетных заболеваниях было показано, что подавляющее большинство побочных реакций со стороны желудочно-кишечной системы являются транзиторными, слабо выражены, проявляются такими симптомами, как тошнота, эпигастральная боль, и слабо коррелируют с ulcerогенным эффектом [5].

Можно констатировать, что нимесулид крайне редко вызывает тяжелые гастроинтестинальные осложнения, особенно у пожилых лиц.

Кардиоваскулярный риск

Особое внимание в настоящее время привлечено к потенциальному кардиоваскулярному риску, связанному с применением НПВП (особенно селективных препаратов). Сразу оговоримся, что НПВП-индуцированный

Может ли нарушение баланса между уровнем простагландинов и тромбоксанов объяснить все аспекты кардиоваскулярного риска? Конечно, нет. Эта гипотеза предполагает, что все ЦОГ-2 селективные агенты обладают одинаковым уровнем кардиоваскулярного риска (эффект класса), а традиционные НПВП не увеличивают риск атеротромботических событий. Однако данное теоретическое предположение не получило абсолютно никаких практических подтверждений. Напротив, в настоящее время получены убедительные клинические данные, свидетельствующие о том, что умеренное увеличение риска кардиоваскулярных осложнений является класс-специфическим эффектом НПВП, не связанным с селективностью к ЦОГ-2.

При применении терапевтических доз нимесулида преимущественно ингибируется лейкоцитарная ЦОГ-2 при незначительном влиянии на тромбоцитарную ЦОГ-1, что, по-видимому, объясняет результаты клинических наблюдений об отсутствии значительного эффекта нимесулида на систему гомеостаза [7]. Проведено несколько исследований, подтверждающих отсутствие ги-

Нимесулид крайне редко вызывает тяжелые гастроинтестинальные осложнения, особенно у пожилых лиц.

пертензивного эффекта при кратковременном приеме препарата в терапевтических дозах (200 мг/сут).

кардиоваскулярный риск имеет значение только для лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и по фатальным последствиям значительно ниже гастроинтестинального риска. Концепция кардиоваскулярного риска, связанного с применением селективных ингибиторов ЦОГ-2, утверждает, что эти препараты блокируют синтез васкулярных простагландинов, не нарушая при этом синтез тромбоксанов, поскольку не влияют на ЦОГ-1.

Взаимодействие нимесулида с другими препаратами

Нимесулид в суточной дозе 100–200 мг снижает эффект диуретиков, в частности, фуросемида. Взаимодействие с фуросемидом является наиболее неблагоприятным: совместный прием препаратов приводит к фуросемид-



индуцированному повышению плазменного уровня ренина, альдостерона, снижению собственно диуретического эффекта фуросемида. В этом отношении действие нимесулида аналогично действию других НПВП. В некоторых исследованиях было показано, что нимесулид может снижать концентрацию теофиллина в крови у пациентов с хроническими obstructивными заболеваниями легких, принимающих данный препарат. В то же время нимесулид не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина [5]. Нимесулид не взаимодействует с противодиабетическими лекарствами и не влияет на толерантность к глюкозе. В целом негативные взаимодействия нимесулида с другими препаратами встречаются реже, чем у традиционных НПВП [9]. Тем не менее с осторожностью следует назначать нимесулид лицам, принимающим антациды, метотрексат, противодиабетические препараты, вальпроаты, аспирин, варфарин.

Кожные реакции

В значительной степени гиперсенситивные реакции, в первую очередь кожные, связаны с блокадой ЦОГ-1. Следовательно, селективные ингибиторы ЦОГ-2, в том числе нимесулид, могут рассматриваться как альтернативные препараты у пациентов с гиперсенситивными реакциями на традиционные НПВП. Кроме того, нимесулид обладает дополнительными свойствами, обуславливающими его гипоаллергенность, в частности, нимесулид ингибирует фосфодиэстеразу IV, в результате чего уменьшается выброс гистамина из базофилов и тучных клеток. Антигистаминный эффект и отсутствие бронхоконстрикторного действия позволяют назначать нимесулид больным аспиринной бронхиальной астмой [1]. Крайне редко кожные реакции могут быть индуцированы нимесулидом. В большинстве случаев эта категория побочных эффектов возникает при совместном приеме нимесулида с амоксициллином

или другими антибиотиками, которые могут вызывать эритематозную сыпь.

Гепатотоксичность

Нарушение функции печени в значительно большей степени влияет на фармакокинетику нимесулида, чем патология почек. Так, при наличии заболевания печени период элиминации 4-гидроксиметаболита нимесулида из плазмы (период полужизни $T_{1/2}$) увеличивается в пять раз [1]. Метаболизм нимесулида в его активной форме 4-гидроксиметаболит осуществляется благодаря окислительным реакциям, опосредованным цитохромом P_{450} .

Гепатотоксичность является классическим побочным эффектом НПВП и включает повышение уровня трансаминаз, развитие острого гепатита, хронического активного гепатита, центростремительного некроза. Но в целом риск гепатопатий среди пациентов, принимающих НПВП, крайне низок. Подсчитано, что риск серьезных гастродуоденальных осложнений (кровотечение и перфорация) в 10 раз выше, чем гепатотоксичность.

В большинстве случаев повышение уровня печеночных ферментов возникает у пожилых пациентов и больных, имеющих в анамнезе нарушения со стороны печени. В целом частота НПВП-индуцированного повышения уровня печеночных ферментов составляет 1–24/100000. Первый всесторонний сравнительный анализ (включающий рандомизированные и постмаркетинговые клинические исследования) побочных реакций со стороны печени, индуцированных нимесулидом и неселективными НПВП, показал, что нимесулид вызывает повышение печеночных ферментов не чаще или реже, чем традиционные НПВП [5]. Анализ спонтанных сообщений о случаях гепатотоксических реакций, зафиксированных в 2003 г., выполненный на основе базы данных по безопасности FDA (FDA/FOI) и Всемирной организации здравоохранения (WHO/

UMC), также свидетельствует, что профили гепатотоксической безопасности селективных и неселективных НПВП между собой не различаются [10]. Тем не менее пациентам, получающим НПВП, в том числе нимесулид, рекомендуется проводить лабораторное мониторирование уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ), особенно при хронических курсах лечения. Снижают дозировку или отменяют прием нимесулида в тех случаях, когда повышение уровня какого-либо из печеночных ферментов превышает верхнюю границу нормы в три или более раз. Нимесулид, как и другие НПВП, ассоциирован с редкими, непред-

Гепатотоксичность является классическим побочным эффектом НПВП и включает повышение уровня трансаминаз, острый гепатит, хронический активный гепатит, центростремительный некроз. Но в целом риск гепатопатий среди пациентов, принимающих НПВП, крайне низок.

сказуемыми, но весьма серьезными побочными печеночными реакциями. Предполагаемая частота составляет 1 случай на миллион пролеченных пациентов (что сравнимо с другими НПВП). Такие данные свидетельствуют скорее в пользу повреждения печени за счет метаболической идиосинкразии. Более того, опубликованные случаи тяжелых реакций относятся к длительному применению препарата (в среднем 2 месяца) у пожилых людей (средний возраст 62 года).

Тяжелая гепатотоксичность – один из самых неблагоприятных побочных эффектов нимесулида. Этой проблеме было посвящено ретроспективное когортное исследование, проведенное в 1997–2001 гг. в Италии, которое включало около



835 тыс. жителей [10]. На основании проведенного анализа авторы сделали вывод: вероятность развития гепатопатии среди пациентов, принимающих НПВП, небольшая, в частности, применение нимесулида сопряжено с незначительным увеличением риска данного осложнения; основным фактором развития гепатотоксичности является возраст пациента.

Эти выводы согласуются с данными проведенных ранее эпидемиологических исследований. Одно из самых широкомасштабных ис-

следований, выполненных к настоящему времени, основывается на изучении 2,1 млн назначений НПВП врачами общей практики в Великобритании [11]. Среди 23 больных с острым повреждением печени (1,1 на 100 000 назначений) 8 пациентов были госпитализированы в стационар (0,4 на 100 000). Исследование, проведенное в Испании, выявило наибольшее число возникновения гепатопатий (9,37 случаев на миллион выписанных упаковок препарата), связанных с применением нимесулида [12]. Высокая вариабельность частоты осложнений, возникающих при использовании других НПВП, была получена в ряде исследований.

Анализируемые эпидемиологические исследования не выявили случаев быстрого и злокачественного течения гепатитов. Это подчеркивает, что единичные случаи быстро протекающих форм гепатитов, связанных с приемом НПВП, скорее обусловлены сопутствующими состояниями. Еще раз отметим, что в общем профиле возникновения побочных

Принципы индивидуального выбора НПВП

эффектов, связанных с приемом НПВП, лидирующее положение занимают серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (кровотечение и перфорация), которые встречаются в 10 раз чаще, чем гепатотоксичность. Частота госпитализаций в связи с кровотечением и перфорацией среди пациентов, не принимающих НПВП, составляет около 100 случаев на 100 000 больных в год. Среди пациентов, принимающих НПВП, риск осложнений возрастает в 4 раза, что предполагает возникновение 400 осложнений на 100 000 пациентов в год, то есть возникновение около 300 дополнительных случаев осложнений на 100 000 пациентов в год.

Назначению любого препарата предшествует тщательный анализ соотношения пользы/риска от применения препарата. Выгода от купирования боли эмоционально понятна каждому человеку. Боль значительно ухудшает качество жизни, и, кроме того, является независимым фактором риска смерти. Эпидемиологическое исследование Т. Sokka и Т. Pincus (2005) показало, что боль, превышающая по интенсивности 40 баллов (по 100-балльной визу-

альной аналоговой шкале), является независимым от возраста, пола и наличия угрожающего жизни заболевания предиктором смерти в 5-летний период. Нет сомнений в необходимости проведения качественного обезболивания. Безусловно, в отношении ноцицептивной боли и, в частности, острой боли в спине

анальгезирующая терапия НПВП является наиболее адекватным решением проблемы. Нимесулид – несомненно, эффективный НПВП для лечения остеоартрита и других неревматологических мышечно-скелетных заболеваний, острой и хронической боли. При выборе анальгетика решающая роль должна принадлежать оценке индивидуальных рисков конкретного пациента с учетом принимаемой им постоянной терапии. Необходимо также использовать все возможности рациональной мультимодальной анальгезии, позволяющей сократить сроки лечения и уменьшить дозировки анальгетиков.

Заключение

Профиль безопасности нимесулида характеризуется ограниченным спектром гастроинтестинальных побочных эффектов. Базируясь на доступных доказательствах, можно охарактеризовать нимесулид как эффективное и безопасное средство для лечения различных болевых синдромов, преимуществами которого являются быстрое анальгетическое действие и позитивный профиль переносимости. Оптимальная доза нимесулида – 100 или 200 мг дважды в день, именно в этом терапевтическом диапазоне

препарат демонстрирует высокую эффективность и толерантность. В то же время клиницисту необходимо знать, что следует избегать применения НПВП, в том числе нимесулида, у лиц, имеющих выявленное или предполагаемое заболевание печени, а также в сочетании с другими гепатотоксическими лекарствами. ☺

Безусловно, в отношении ноцицептивной боли и, в частности, острой боли в спине анальгезирующая терапия НПВП является наиболее адекватным решением проблемы.

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



in children // Cochrane Database Syst Rev. 2009. Vol. 1. CD004872.

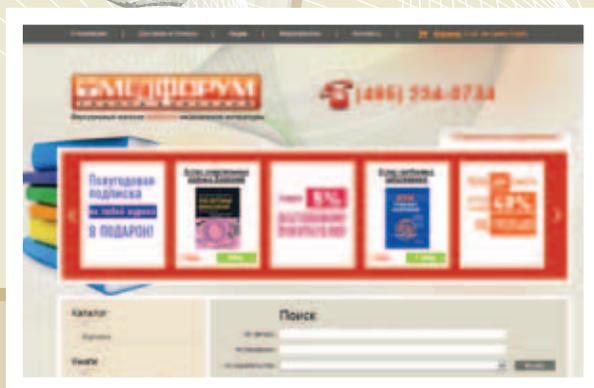
О.В. ВОРОБЬЕВА

Нимесулид: фармакологические свойства и терапевтическая эффективность

1. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases // Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors / Ed. by J.R. Vein, R.M. Botting. London: William Harvey Press, 2001. P. 524–540.
2. Rainsford K.D. Relationship of nimesulide safety to its pharmacokinetics: assessment of adverse reactions // Rheumatology (Oxford). 1999. Vol. 38. Suppl. 1. P. 4–10.
3. Rainsford K.D. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 6. P. 1161–1170.
4. Furlan A.D., Sandoval J.A., Mailis-Gagnon A., Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects // CMAJ. 2006. Vol. 174. № 11. P. 1589–1594.
5. Davis R., Brogden R.N. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy // Drugs. 1994. Vol. 48. № 3. P. 431–454.
6. Bjarnason I., Thjodleifsson B. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract // Rheumatology (Oxford). 1999. Vol. 38. Suppl. 1. P. 24–32.
7. Marbet G.A., Yasikoff Strub M.L., Macciocchi A., Tsakiris D.A. The effect of nimesulide versus placebo on hemostasis in healthy volunteers // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998. Vol. 54. № 3. P. 383–387.
8. Marini U., Spotti D., Magni E., Monti T. Double blind endoscopic study comparing the effect of Nimesulide and placebo on gastric mucosa of dyspeptic subjects // Drug Invest. 1990. Vol. 2. № 3. P. 162–166.
9. Rainsford K.D. Mode of action, uses and side-effects of anti-rheumatic drugs // Advances in anti-rheumatic therapy / Ed. by K.D. Rainsford. Boca Raton, FL: CRC Press, 1996. P. 59–111.
10. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R., Abraha I., Menniti-Ippolito F., Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with anti-inflammatory drugs nimesulide and other non-steroidal // BMJ. 2003. Vol. 327. № 7405. P. 18–22.
11. García Rodríguez L.A., Williams R., Derby L.E., Dean A.D., Jick H. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors // Arch. Intern. Med. 1994. Vol. 154. № 3. P. 311–316.
12. Macia M.A., Carvajal A., Garcia del Pozo J., Vera E., del Pino A. Hepatotoxicity associated with nimesulide: data from the Spanish pharmacovigilance system // Clin. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 72. № 5. P. 596–597.

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- ~ Только НОВИНКИ
- ~ Книги ЛУЧШИХ медицинских издательств
- ~ Ежедневное обновление
- ~ Без регистрации
- ~ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки
- ~ Подарки и СКИДКИ покупателям
- ~ Приятный интерфейс и УДОБНЫЙ поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города. **Зайдите к нам!**