



# Пациент-ориентированная терапия нимесулидом: безопасность и оптимальная лекарственная форма

Г.И. Гриднева, к.м.н.

Адрес для переписки: Галина Игоревна Гриднева, [gigidneva@mail.ru](mailto:gigidneva@mail.ru)

Для цитирования: Гриднева Г.И. Пациент-ориентированная терапия нимесулидом: безопасность и оптимальная лекарственная форма // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 13. С. 30–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-13-30-34

*Нимесулид относится к нестероидным противовоспалительным препаратам. Он характеризуется преимущественным ингибированием циклооксигеназы 2 и влиянием на содержание аденозина в очаге воспаления. Помимо ингибирования циклооксигеназы нимесулид обладает рядом других эффектов. Речь, в частности, идет о разнонаправленном воздействии на апоптоз клеток. С одной стороны, известна его способность тормозить апоптоз хондроцитов, с другой – ускорять апоптоз раковых клеток поджелудочной железы. Активно обсуждается антиишемический эффект на нейроны, возможность подавлять выработку интерлейкина 6, оказывать антигипергликемическое воздействие.*

*К преимуществам препарата следует отнести относительно низкий риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистых катастроф.*

*Не менее важна лекарственная форма. Удобная растворимая форма в виде гранул способствует не только лучшей биодоступности нимесулида, но и повышению приверженности больных лечению.*

*Знание механизма действия препарата, его плейотропных эффектов, профиля безопасности, особенностей разных лекарственных форм необходимо для реализации пациент-ориентированного подхода к терапии.*

**Ключевые слова:** нимесулид, нестероидные противовоспалительные препараты, эффективность, безопасность, пациент-ориентированная терапия

## Введение

Одними из наиболее часто назначаемых лекарственных средств признаны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они используются при разных

заболеваниях, однако наиболее востребованы для купирования боли и воспаления. В частности, данная группа препаратов применяется как для симптоматической, так и патогенетической терапии

анкилозирующего спондилита, псориатического артрита, воспалительных заболеваний мягких тканей, в ряде случаев – остеоартрита. Потребность в длительном, курсовом лечении делает актуальной проблему безопасности такой терапии.

Одним из наиболее популярных, часто назначаемых НПВП считается нимесулид. Согласно отчетам продаж в России, лидирующие позиции занимает Нимесил. Преимущества Нимесила обусловлены особенностями производства, а также рядом фармакокинетических и фармакодинамических характеристик [1].

## Общая характеристика НПВП как класса и место в нем нимесулида

Известно, что НПВП, независимо от химического класса, препятствуют выработке простагландинов (ПГ) путем подавления активности простагландинсинтазы, или циклооксигеназы (ЦОГ) [2]. Принято считать, что существует две изоформы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1, участвующая в синтезе ПГ, выполняющих гомеостатические функции, экспрессируется, как правило, в состоянии покоя. Экспрессия ЦОГ-2, наоборот, более активно происходит при



стрессе и воспалении [3–5]. Однако на сегодняшний момент времени установлено, что и ЦОГ-2 постоянно экспрессируется в некоторых тканях в небольшом количестве, а ПГ, синтезируемые с помощью ЦОГ-1, участвуют в воспалении [6–8].

Большинство представленных на фармацевтическом рынке НПВП ингибируют обе изоформы ЦОГ, но в разной степени [9]. Нимесулид (N-(4-нитро-2-феноксифенил)-метансульфонамид) относится к сульфонанидам и преимущественно ингибирует ЦОГ-2. Так, соотношение ЦОГ-2/ЦОГ-1 составляет 0,038 [10].

НПВП также различаются по производному константы диссоциации кислоты (рК). Большинство препаратов данной группы представляют собой органические кислоты с низкими значениями рК. Эти соединения накапливаются в участках воспаления, поскольку в последних уровень рН ниже, чем в интактных участках. Показатель кислотности (рКа) нимесулида составляет 6,4, что близко к нейтральному. Этим, в частности, может объясняться его хорошая абсорбция в желудочно-кишечном тракте, лучшая проницаемость через клеточные и тканевые барьеры. Он меньше ионизируется, поэтому не удерживается в слизистой оболочке и не захватывается митохондриями. Как следствие, низкая частота НПВП-гастропатий [11].

Максимальная концентрация нимесулида в плазме достигается через два часа, терапевтически значимая – через полчаса [12–15].

### **Эффективность и дополнительные свойства**

Нимесулид активно используется при острой и хронической боли, а также в ревматологии и травматологии [16]. Как эффективный и быстро действующий анальгетик он применяется в послеоперационный период [17].

Эффективность нимесулида при разных нозологиях подтверждена как в зарубежных, так и в отечественных исследованиях.

Так, после удаления трех моляров под местной анестезией на фоне регулярного приема нимесулида полное исчезновение боли наблюдалось через 48 часов, кетопрофена – через семь дней [18]. При острой боли в нижней части спины эффективность нимесулида в дозе 200 мг/сут была выше, чем эффективность ибупрофена в дозе 600 мг три раза в день [19]. В лечении воспаления периартикулярных мягких тканей нимесулид оказался эффективнее диклофенака [20]. Результаты российских клинических исследований также подтвердили эффективность нимесулида. Препарат превосходил или по крайней мере не уступал препаратам сравнения, чаще диклофенаку [21].

Нимесулид помимо ЦОГ-зависимых обладает другими эффектами. Так, его мощное противовоспалительное действие реализуется не только за счет ингибирования ЦОГ, но и за счет повышения активности CD73, белка клеточной мембраны лимфоцитов нуклеотидазы, расщепляющей аденозинмонофосфат до аденозина, что способствует повышению концентрации аденозина [22].

Нимесулид способен угнетать коллагеназы, снижать активность цитокинов (прежде всего интерлейкина 6) и субстанции Р. Как следствие, предупреждается и уменьшается индуцированный апоптоз хондроцитов [23]. Это препятствует снижению синтеза протеогликанов и гликозаминогликанов, а также кальцификации матрикса [24]. Вероятно, данный эффект опосредуется антиоксидантными свойствами нимесулида. Подавление синтеза супероксидных радикалов вызывает ингибирование активности каспазы 3, принимающей участие в развитии апоптоза многих клеток, включая хондроциты. В то же время установлено, что нимесулид способствует апоптозу раковых клеток поджелудочной железы PANC-1. Согласно результатам вестерн-блоттинга, нимесулид увеличивает экспрессию расщепленной каспазы 3 и регулятора апоптоза

(В-клеточная лимфома 2 – ассоциированный белок X), а также уменьшает экспрессию прокаспазы 3 и В-клеточной лимфомы 2. Кроме того, нимесулид уменьшает уровень фактора роста эндотелия сосудов, что указывает на способность предотвращать ангиогенез опухоли [25]. Отмечены также нейропротективные свойства нимесулида при церебральной ишемии [26]. Получены данные о его способности улучшать когнитивные функции у пациентов старшей возрастной группы, преимущественно за счет снижения уровня трансформирующего фактора роста  $\beta$ 1, интерлейкинов 1 $\beta$  и 6. Необходимо отметить, что больные получали НПВП по поводу хронической скелетно-мышечной боли [27]. Описаны также антигипергликемические свойства нимесулида [28], что может стать аргументом при выборе противовоспалительной терапии пациентам с риском развития сахарного диабета.

### **Оптимизация лечения за счет лекарственной формы**

Согласно основным принципам пациент-ориентированного подхода к оказанию медицинской помощи, который становится все более актуальным, при назначении терапии важно максимально учитывать потребности и возможности больного.

В последние годы все большую популярность приобретают как диспергируемые формы лекарственных препаратов, так и формы для приготовления суспензий.

Разработка нимесулида в виде гранул для приготовления суспензии (препарат Нимесил) имеет особое значение для пациентов с хронической болью различного генеза и коморбидной патологией, сопровождающейся слабостью мышц кистей, нарушением функции суставов кистей, мелкой моторики из-за тремора, пожилых пациентов с болезнью Паркинсона, имеющих признаки саркопении или нарушения глотания. Ключевой момент – немедленное высвобождение лекарственного средства и повышение биодоступности,



что обеспечивает более полный лечебный эффект. Так, максимальная концентрация в плазме крови после перорального приема однократной дозы нимесулида (препарат Нимесил), составляющей 100 мг, достигается в среднем через два-три часа [29]. Кроме того, применение данной лекарственной формы обуславливает прием достаточного количества жидкости. Эта незначительная на первый взгляд деталь может быть важной при ведении коморбидных пациентов, находящихся в группе риска развития патологии почек или ожирения. Данная лекарственная форма также может считаться предпочтительной у пациентов, опасющихся побочных эффектов таблетированных НПВП [30].

## Безопасность

Рациональный пациент-ориентированный подход к назначению препаратов также предполагает максимально возможное внимание к коморбидной патологии для снижения риска развития наиболее прогнозируемых нежелательных реакций.

Риск возникновения эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта при терапии нимесулидом умеренный [31], что связано с химическими свойствами вещества. Более того, в нескольких экспериментальных работах выявлено гастропротективное действие нимесулида при развитии НПВП-индуцированных язв [32, 33].

Необходимо отметить, что данные факты не отменяют необходимости проявлять настороженность в отношении развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Не следует забывать и о потенциальном риске развития сердечно-сосудистой патологии. Частота подобных осложнений у пациентов, использующих НПВП, составляет 0,5–1,0 на 100 больных в год, что примерно в четыре раза больше, чем в общей популяции [34–37]. Значимым фактором развития и прогрессирования как гастроэнтерологической, так

и сердечно-сосудистой патологии считается бесконтрольный прием НПВП.

Нимесулид характеризуется сравнительно низким риском развития сердечно-сосудистых катастроф. При оценке риска ишемического инсульта, ассоциированного с приемом НПВП, показано, что из 32 препаратов наибольший риск наблюдался при применении кеторолака (отношение рисков (ОР) 1,46 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,19–1,78). На фоне лечения диклофенаком, индометацином, рофекоксибом, ибупрофеном, нимесулидом, диклофенаком с мизопростолом и пироксикамом (препараты указаны в порядке уменьшения риска) он был значительно повышен. Риск развития инфаркта миокарда был наибольшим при применении кеторолака (ОР 2,06 (95% ДИ 1,83–2,32)). Далее в порядке убывания такового следовали индометацин, эторикоксиб, рофекоксиб, диклофенак, фиксированная комбинация диклофенака с мизопростолом, пироксикам, ибупрофен, напроксен, целекоксиб, мелоксикам, нимесулид и кетопрофен (ОР 1,12 (95% ДИ 1,03–1,22)) [38]. Доказано, что нимесулид не повышает частоту тромбозов по сравнению с другими селективными ингибиторами ЦОГ-2 [39–41]. При этом селективные ингибиторы ЦОГ-2, включая нимесулид, потенциально способствуют формированию сердечной недостаточности за счет задержки воды и натрия и, как следствие, увеличения общего сосудистого сопротивления [42]. Известно, что пациенты с болевым синдромом, имеющие коморбидную патологию, вынуждены принимать на постоянной основе препараты, которые потенциально взаимодействуют с НПВП. За счет этого не только увеличивается лекарственная нагрузка на организм, но и повышается вероятность развития нежелательных реакций. Нимесулид не является субстратом для гликопротеина Р, мембранного белка, отвечающего за транспорт билирубина, стероидов и многих других веществ,

следовательно, лекарственные взаимодействия, ассоциированные с этим белком, исключаются. Кроме того, нимесулид не является субстратом для окисления системой CYP2C9, поскольку вместо кислотных остатков, участвующих в трансформации CYP2C9, его молекула содержит NO-группы. Это означает, что по сравнению с другими НПВП риск лекарственных взаимодействий у него значительно ниже [43, 44].

Вследствие подавления синтеза простагландинов нимесулид может отрицательно влиять на течение беременности и/или на развитие эмбриона, приводить к преждевременному закрытию артериального протока, гипертензии в системе легочной артерии плода, нарушению функции почек с развитием почечной недостаточности и олигурии у плода. Абсолютный риск развития аномалии сердечно-сосудистой системы увеличивается с 1,0 до 1,5%. Считается, что риск возрастает по мере увеличения дозы препарата и длительности его применения.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о возможном увеличении риска самопроизвольного аборта, кровотечениях, снижении контрактильности матки, возникновении периферических отеков у матери. Данных о проникновении нимесулида в грудное молоко не получено. Тем не менее применение нимесулида противопоказано не только в период беременности, но и в период лактации.

При планировании беременности необходима консультация с лечащим врачом [29].

## Заключение

Нимесил – препарат, который помимо противовоспалительного действия обладает множеством дополнительных свойств.

Высокая скорость наступления эффекта и профиль безопасности наряду с удобством применения обуславливают преимущество Нимесила перед другими НПВП у определенных групп коморбидных пациентов. ☺



## Литература

1. Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Меньшикова Л.В. Эффективность и безопасность терапии НПВП: фокус на нимесулид // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 6. С. 44–49.
2. Crofford L. Prostanoid biology and its therapeutic targeting // Kelley's Textbook of Rheumatology / ed. G.S. Firestein, R.C. Budd, S.E. Gabriel et al. Philadelphia: Saunders, 2013. P. 871–893.
3. Vane J.R., Botting R.M. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs // Inflamm. Res. 1995. Vol. 44. № 1. P. 1–10.
4. Xie W., Robertson D.L., Simmons D.L. Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: a new target for nonsteroidal antiinflammatory drugs // Drug Dev. Res. 1992. Vol. 89. P. 4888–4892.
5. FitzGerald G.A., Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. № 6. P. 433–442.
6. Mitchell J.A., Warner T.D. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy // Br. J. Pharmacol. 1999. Vol. 128. № 6. P. 1121–1132.
7. Rouzer C.A., Marnett L.J. Cyclooxygenases: structural and functional insights // J. Lipid Res. 2009. Vol. 50. Suppl. P. S29–34.
8. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E. et al. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Gastroenterology. 2018. Vol. 154. № 3. P. 500–514.
9. Patrono C., Patrignani P., García Rodríguez L.A. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs // J. Clin. Invest. 2001. Vol. 108. № 1. P. 7–13.
10. Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I. et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. № 13. P. 7563–7568.
11. Шавловская О.А. Эффективность и безопасность синтетического селективного ингибитора циклооксигеназы-2 в лечении острой и хронической боли // РМЖ. Медицинское обозрение. 2019. № 11(1). С. 19–23.
12. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные // РМЖ. 2001. № 15. С. 636–638.
13. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide // Inflammopharmacology. 2006. Vol. 14. № 3–4. P. 120–137.
14. 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. J.R. Vein, R.M. Botting. 2001. P. 524–540.
15. Camu F., Shi L., Vanlersberghe C. The role of COX-2 inhibitors in pain modulation // Drugs. 2003. Vol. 63. Suppl. 1. P. 1–7.
16. Гриднева Г.И. Нимесулид: разнообразие терапевтических перспектив // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 8. С. 18–22.
17. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery // Clin. J. Pain. 2007. Vol. 23. № 7. P. 565–570.
18. Pouchain E.C., Costa F.W., Bezerra T.P., Soares E.C. Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a split-mouth, prospective, randomized, double-blind study // Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. 2015. Vol. 44. № 7. P. 876–884.
19. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen // Spine (Phila Pa 1976). 2000. Vol. 25. № 12. P. 1579–1585.
20. Wober W., Rahlfs V., Buchl N. et al. Comparative efficacy and safety of the non-steroidal anti-inflammatory drugs nimesulide and diclofenac in patients with acute subdeltoid bursitis and bicipital tendinitis // Int. J. Clin. Pract. 1998. Vol. 52. № 3. P. 169–175.
21. Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 9. С. 89–95.
22. Caiazzo E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: what's going on? // Eur. J. Pharmacol. 2019. Vol. 848. P. 105–111.
23. Насонов Е.Л. Перспективы применения нового нестероидного противовоспалительного препарата нимесулид // Клиническая фармакология и терапия. 1999. № 1. С. 65–69.
24. Bennett A., Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities // Expert Opin. Pharmacother. 2000. Vol. 1. № 2. P. 277–286.
25. Chu M., Wang T., Sun A., Chen Y. Nimesulide inhibits proliferation and induces apoptosis of pancreatic cancer cells by enhancing expression of PTEN // Exp. Ther. Med. 2018. Vol. 16. № 1. P. 370–376.
26. Candelario-Jalil E. Nimesulide as a promising neuroprotectant in brain ischemia: new experimental evidences // Pharmacol. Res. 2008. Vol. 57. № 4. P. 266–273.
27. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Когнитивно-цитокиновый эффект нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии больных пожилого возраста с остеоартрозом // Успехи геронтологии. 2017. Т. 30. № 3. С. 381–389.



28. Rasheed S., Sánchez S.S., Yousuf S. et al. Drug repurposing: in-vitro anti-glycation properties of 18 common drugs // PLoS One. 2018. Vol. 13. ID e0190509.
29. Нимесил. Официальная инструкция // <http://www.berlin-chemie.ru/preparats/nimesil/0.html>.
30. Каратеев А.Е. Контроль скелетно-мышечной боли: можно ли создать общий алгоритм терапии? // Клиническая фармакология и терапия. 2016. Т. 25. № 2. С. 43–53.
31. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) // Drug Saf. 2012. Vol. 35. № 12. P. 1127–1146.
32. Süleyman H., Altinkaynak K., Göçer F. et al. Effect of nimesulide on the indomethacin- and ibuprofen-induced ulcer in rat gastric tissue // Pol. J. Pharmacol. 2002. Vol. 54. № 3. P. 255–259.
33. Süleyman H., Demircan B., Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors // Pharmacol. Rep. 2007. Vol. 59. № 3. P. 247–258.
34. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 1. С. 4–23.
35. Fries J.F., Murtagh K.N., Bennett M. et al. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 50. № 8. P. 2433–2440.
36. Brooks J., Warburton R., Beales I.L. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance // Ther. Adv. Chronic Dis. 2013. Vol. 4. № 5. P. 206–222.
37. Scheiman J.M. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage // Arthritis Res. Ther. 2013. Vol. 15. Suppl. 3. P. S5.
38. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfè A. et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: a nested case-control study from the SOS project // PLoS One. 2018. Vol. 13. № 11. P. e0204746.
39. Suleyman H., Cadirci E., Albayrak A., Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug // Curr. Med. Chem. 2008. Vol. 15. № 3. P. 278–283.
40. Mitchell J.A., Warner T.D. COX isoforms in the cardiovascular system: understanding the activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs // Nat. Rev. Drug Discov. 2006. Vol. 5. № 1. P. 75–86.
41. Fanelli A., Ghisi D., Aprile P.L., Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications // Ther. Adv. Drug Saf. 2017. Vol. 8. № 6. P. 173–182.
42. Correction to: Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association // Circulation. 2016. Vol. 134. № 12. P. e261.
43. Lazarou J., Pomeranz B., Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies // JAMA. 1998. Vol. 279. № 15. P. 1200–1205.
44. Jacubeit T., Drisch D., Weber E. Risk factors as reflected by an intensive drug monitoring system // Agents Actions Suppl. 1990. Vol. 29. P. 117–125.

## Patient-Oriented Therapy with Nimesulide: Safety and Optimal Dosage Form

G.I. Gridneva, PhD

RF Ministry of Science and Higher Education  
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Galina I. Gridneva, [gigridneva@mail.ru](mailto:gigridneva@mail.ru)

*Nimesulide is a non-steroidal anti-inflammatory drug. It is characterized by a predominant inhibition of cyclooxygenase-2 and the effect on the content of adenosine in the focus of inflammation. In addition to inhibition of cyclooxygenase, nimesulide has a number of other effects. In particular, we are talking about the multidirectional effect on cell apoptosis. On the one hand, it is known its ability to inhibit apoptosis of chondrocytes, on the other – to accelerate the apoptosis of pancreatic cancer cells. Widely discussed its anti-ischemic effect on neurons, the ability to suppress the production of interleukin 6, and to have an anti-glycating effect.*

*The advantages of the drug should also include relatively low risk of complications from the gastrointestinal tract and cardiovascular disasters.*

*The dosage form is no less important. The convenient soluble form in the form of granules contributes not only to better bioavailability of nimesulide, but also to the increase of adherence of patients to treatment.*

*The knowledge of the mechanism of the drug action, its pleiotropic effects, safety profile, and features of different dosage forms is necessary for the implementation of a patient-oriented approach to therapy.*

**Key words:** nimesulide, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, efficacy, safety, patient-oriented therapy