

# Взаимосвязь спектра безопасности нимесулида и особенностей его механизма действия, химической структуры и фармакокинетики

О.В.Воробьева

Кафедра нервных болезней факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

**Н**естероидные противовоспалительные средства (НПВС) – один из наиболее широко и повсеместно используемых классов препаратов. Нимесулид (4-нитро-2-феноксиметансульфонанилид) – уникальный противовоспалительный препарат, отличающийся от большинства НПВС, обладающих кислотными характеристиками. Нимесулид – первый представитель нового класса селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) из доступных на мировом рынке. Препарат используется в клинической практике с 1985 г., когда он впервые появился на фармацевтическом рынке Италии, и в настоящее время зарегистрирован более чем в 50 странах мира. Нимесулид является наиболее часто выписываемым НПВС в Италии, Португалии, Франции. В РФ препараты нимесулида появились впервые в 1997 г. Российские клиницисты хорошо знают нимесулид и широко применяют его в клинической практике.

## Основные эффекты, механизм действия НПВС и нимесулида

НПВС оказывают противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие, не вызывая привыкания и лекарственной зависимости. Их основным действием является неспецифический противовоспалительный эффект – способность подавлять воспаление любой этиологии.

Основные эффекты НПВС ассоциированы с блокадой ЦОГ – фермента, который превращает арахидоновую кислоту, обязательный компонент мембраны любой клетки, в предшественник простагландинов (ПГ). Идентифицировано две изоформы фермента. С изоформой ЦОГ-1 связано большинство физиологических процессов в организме, поэтому блокада этой изоформы НПВС приводит к развитию побочных эффектов. Противовоспалительный эффект НПВС связан с ингибированием ЦОГ-2. Продукция ЦОГ-2 резко увеличивается при воспалении. ПГ, образуемые под влиянием ЦОГ-2, принимают участие в развитии и прогрессировании острого и хронического воспаления. Так, ПГЕ<sub>2</sub>, расширяя артериолы, увеличивает приток крови в зону воспаления, а ПГФ<sub>2α</sub> суживает вены и затрудняет отток крови, что способствует развитию экссудации. Кроме того, ПГ вызывают гипералгезию и потенцируют действие других медиаторов воспаления. НПВС снижают чувствительность болевых рецепторов, уменьшают отек тканей в очаге воспаления, ослабляя механическое сдавление ноцицепторов. Центральный механизм действия НПВС связан с угнетением синтеза ПГ, которые образуются в центральной нервной системе и способствуют передаче болевого сигнала.

Обсуждаются дополнительные механизмы противовоспалительной активности НПВС, не связанные с ингибированием ЦОГ: подавление функции нейтрофилов и взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудов, ингибирование активации фактора транскрипции NF-κB, регулирую-

ющего синтез провоспалительных медиаторов, или даже опиоподобные эффекты.

Вероятно, высокая эффективность нимесулида частично обусловлена дополнительными ЦОГ-независимыми эффектами. Например, нимесулид влияет на продукцию и действие окислительных радикалов и других компонентов нейтрофильной активации, что усиливает противовоспалительный и анальгетический эффекты и снижает вероятность гастроинтестинальной ulcerогенности [1]. Дополнительным преимуществом нимесулида является быстрое развитие действия [2].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 в отличие от классических НПВС не оказывают отрицательного влияния на суставной хрящ. Кроме того, нимесулид ингибирует интерлейкин-1β и фактор апоптоза хондроцитов, подавляет активность металлопротеаз. Эти дополнительные механизмы действия нимесулида обуславливают его высокое протективное действие в отношении хряща, что особенно важно для больных остеоартрозом и при поражении суставного аппарата позвоночника.

## Взаимосвязь спектра безопасности нимесулида с его фармакокинетикой

Степень выраженности побочных эффектов нимесулида в определенной степени зависит от его фармакокинетики и большинство из них являются классзависимыми.

При приеме внутрь нимесулид быстро и практически полностью абсорбируется, причем этот процесс не зависит от приема пищи. Нимесулид обладает коротким периодом полужизни в плазме человека. Это может быть одним из факторов, определяющих гастроинтестинальную безопасность и низкую ренальную токсичность препарата. Период полувыведения нимесулида и его основного метаболита составляет от 3,5 до 6 ч. Именно благодаря этой фармакокинетической характеристике нимесулид не аккумулируется у пожилых пациентов с субклиническим снижением ренальной функции и/или концентрации альбуминов плазмы. Пожилые пациенты и пациенты с умеренным нарушением почечной функции (группа, находящаяся в зоне риска в отношении терапии НПВС) демонстрируют клинически незначимое снижение клиренса нимесулида [3].

## Взаимодействие НПВС и нимесулида с другими препаратами

Нимесулид в суточной дозе 100–200 мг снижает эффект диуретиков, в частности фуросемида. В этом отношении нимесулид похож на другие НПВС. В то же время он не влияет на фармакокинетику и фармадинамику варфарина [7]. Нимесулид не взаимодействует с противодиабетическими лекарственными средствами и не влияет на толерантность к глюкозе. В целом негативные взаимодействия нимесулида с другими препаратами встречаются реже, чем у традиционных НПВС [4].

## Гастроинтестинальная переносимость

Гастроинтестинальная безопасность нимесулида обеспечивается отсутствием ингибиции ЦОГ-1 и химическими свойствами препарата. Большинство традиционных НПВС по химической структуре представляют собой кислоты, которые повышают проницаемость тонкого кишечника. Это является дополнительным, не связанным с подавлением синтеза ПГ, механизмом гастропатии [5]. Напротив, нимесулид – основание, он не аккумулируется в слизистой оболочке желудка и кишечника.

Преимущественная ингибиция ЦОГ-2 защищает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) от повреждения. Кроме того, возможно, что нимесулид снижает продукцию окислительных радикалов и лейкотриенов, а также выброс гистамина из тучных клеток, что создает дополнительную протекцию слизистой оболочке ЖКТ [6].

В многочисленных клинических исследованиях при разных мышечно-скелетных заболеваниях доказано, что подавляющее большинство побочных реакций со стороны ЖКТ транзиторно, слабо выражено и имеет низкую корреляцию с ulcerогенным эффектом [7]. Двойное слепое гастроудоденальное эндоскопическое исследование показало, что у пациентов, испытывающих диспепсию, нимесулид в суточной дозе 100 или 200 мг через 7 дней приема практически не отличается от плацебо по воздействию на слизистую оболочку [8].

Таким образом, можно констатировать, что нимесулид крайне редко вызывает тяжелые гастроинтестинальные осложнения, особенно у пожилых лиц.

## Кожные реакции

В значительной степени гиперсенситивные реакции, в первую очередь кожные, связаны с ингибицией ЦОГ-1. Следовательно, селективные ингибиторы ЦОГ-2, в том числе нимесулид, могут рассматриваться как альтернативные препараты у пациентов с гиперсенситивными реакциями на традиционные НПВС. Кроме того, нимесулид обладает дополнительными эффектами, реализующими его гипоаллергенность, в частности он ингибирует фосфодиэстеразу IV, в результате чего редуцируется выброс гистамина из базофилов и тучных клеток. Эти дополнительные свойства позволяют рассматривать нимесулид как весьма привлекательный альтернативный противовоспалительный препарат для пациентов с гиперсенситивными реакциями на традиционные НПВС.

## Влияние НПВС и нимесулида на печень

В последнее время в специализированных медицинских изданиях часто обсуждается вопрос влияния нимесулида на печень. Повышение печеночных ферментов является классическим побочным эффектом НПВС. Но в целом риск развития гепатопатий среди пациентов, принимающих НПВС, крайне мал. Подсчитано, что риск серьезных гастроудоденальных осложнений (кровотечение и перфорации) в 10 раз выше, чем гепатотоксичность.

В большинстве случаев повышение печеночных ферментов возникает у пожилых пациентов или пациентов, имеющих в анамнезе нарушения со стороны печени. Первый всесторонний сравнительный анализ, включающий рандомизированные и постмаркетинговые клинические исследования, побочных реакций со стороны печени, индуцированных нимесулидом и неселективными НПВС, показал, что нимесулид вызывает повышение печеночных ферментов не чаще, чем традиционные НПВС [6]. Анализ спонтанных извещений о случаях гепатотоксических реакций, зафиксированных по 2003 г., на основе базы данных по безопасности FDA (FDA/FOI) и Всемирной организации здравоохранения (WHO/UMC) также свидетельствует, что профили гепатотоксической безопасности селективных и неселективных НПВС между собой не различаются [9]. Предполагаемая частота гепатопатий составляет 1 на 1 млн пролеченных пациентов (что сравнимо с другими НПВС). Такая незначительная частота скорее свидетельствует в пользу повреждения

печени за счет метаболической идиосинкразии. Более того, опубликованные случаи тяжелых реакций относятся к длительному использованию (в среднем 2 мес) у пожилых людей (средний возраст 62 года).

Анализ когортного исследования, проведенного в Италии, позволит разобраться в вопросе гепатотоксичности [9].

В Италии с 1997 по 2001 г. проведено ретроспективное когортное исследование, включившее около 835 000 человек. В исследовании приняли участие пациенты, которым был назначен по меньшей мере один нестероидный противовоспалительный препарат в рамках национальной медицинской программы на протяжении указанного временного периода. При контроле переносимости препаратов рассматривали все случаи госпитализации по поводу острых гепатитов невирусной этиологии. Функцию печени оценивали по уровню указанных показателей – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) общего и конъюгированного билирубина. Критерием повреждения печени было: 1) повышение уровня АЛТ или конъюгированного билирубина более чем в 2 раза по сравнению с нормой; 2) одновременное повышение АСТ, ЩФ и общего билирубина в случае увеличения одного из показателей более чем в 2 раза по сравнению с нормой.

Количество нежелательных эффектов определялось отношением числа зафиксированных случаев на соответствующее количество пациентолет в каждой группе лиц, принимающих НПВС. Также в данном исследовании были учтены возрастные и половые характеристики пациентов.

С 1997 по 2001 г. в Италии было выписано около 2 млн рецептов на НПВС в рамках национальной медицинской программы. Нимесулид оказался наиболее часто назначаемым препаратом (551 000 назначений). В основном врачи рекомендовали НПВС коротким курсом: 1,2 упаковки нимесулида и 1,3 упаковки других препаратов.

Из исследования были исключены все случаи развития поражения печени, связанных с какими-либо сопутствующими заболеваниями (в том числе онкологическими). В целом из анализа были исключены 392 пациента.

Частота развития осложнений НПВС со стороны печени, выявленных в данном исследовании, была низкая и составила 29,8 на 100 000 пациентолет. Выявлена определенная зависимость развития поражений печени от возраста и пола пациентов. У пациентов старше 75 лет риск развития осложнений со стороны печени увеличивается в 5,7 раза по сравнению с пациентами моложе 45 лет. Риск развития осложнений со стороны печени у мужчин был выше в 1,5 раза, чем у женщин.

В данном исследовании не выявлено ни одного случая быстропрогрессирующего гепатита. Все пациенты с нарушением функции печени были госпитализированы. Среди тех, у кого было отмечено повышение печеночных ферментов, данные явления были преходящими, и отмечалась тенденция к нормализации функции печени у 12 (75%) пациентов, принимавших нимесулид, и у 13 (65%) пациентов, принимавших другие НПВС. Информация об остальных пациентах отсутствует по тем или иным причинам (ранняя выписка). Некоторым пациентам, госпитализированным с повреждением печени, после выписки вновь были назначены один или несколько препаратов, которые они принимали до госпитализации: 8 (50%) человек продолжили принимать нимесулид (один или в комбинации с другими препаратами) и 5 (25%) – другие НПВС. Не зафиксировано ни одного повторного случая госпитализации в стационар.

На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что вероятность развития патологии печени среди пациентов, принимающих НПВС, низкая, в частности, применение нимесулида сопряжено с очень незначительным риском развития данного осложнения. Основным фактором развития гепатотоксичности является возраст пациента.

## Заключение

Нимесулид, несомненно, безопасный и эффективный НПВС для лечения остеоартрита и других мышечно-скелетных заболеваний, острой и хронической боли.

Нимесулид – селективно ингибирует ЦОГ-2, что является основой развития противовоспалительного и анальгетического эффектов. Отсутствие взаимодействия с ЦОГ-1 обеспечивает практически полное отсутствие побочных эффектов со стороны ЖКТ, почек, системы свертывания крови. Доказан низкий риск развития гепатотоксичности при применении нимесулида.

Нимесулид – препарат с относительно низким риском развития аллергических реакций.

Частота лекарственного взаимодействия нимесулида с другими лекарственными препаратами встречается реже, чем у традиционных НПВС. При кратковременном использовании (менее 15 дней) нимесулид не отличается по безопасности от плацебо и наиболее часто употребляемых анальгетиков-антипиретиков (парацетамол, ибупрофен).

С целью повышения эффективности НПВС создаются специальные лекарственные формы. Так, например, Нимесил® (нимесулид) выпускается в гранулированной форме, обеспечивающей оптимальное всасывание препарата и быстроту развития эффекта. Информация, представленная в инструкции по медицинскому применению препарата Нимесил®, полностью соответствует требованиям Европейского агентства по оценке лекарственных средств (ЕМЕА) с позиции эффективного и безопасного лечения. Нимесил® эффективен в следующих ситуациях:

- лечение острых болей (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая травмы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль);
- симптоматическое лечение остеоартроза с болевым синдромом;
- альгодисменорея.

Нимесил® рекомендован для лечения пациентов старше 12 лет. Препарат следует принимать внутрь по 1 пакетику (100 мг нимесулида) 2 раза в день. Рекомендуемая длительность лечения нимесулидом составляет не более 15 дней. Назначение препаратов нимесулида в соответствии с современными требованиями Европейского агентства по оценке лекарственных средств (ЕМЕА) обуславливает высокую эффективность и безопасность лечения.

Клиницисту перед выбором НПВС необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата, учесть противопоказания и в соответствии с этим назначать лечение.

### Литература

1. Rainsford KD. Relationship of nimesulide safety to its pharmacokinetics: assessment of adverse reactions. *Rheumatology (Oxford)*. 1999; 38 (Suppl. 1): 4–10.
2. Rainsford KD. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (6): 1161–70.
3. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic non-cancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006; 174 (11): 1589–94.
4. Rainsford KD. Mode of action, uses and side-effects of anti-rheumatic drugs. In: Rainsford KD, ed. *Advances in anti-rheumatic therapy*. Boca Raton, FL: CRC Press 1996; 59–111.
5. 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; 38 (Suppl. 1): 24–32.
6. Davis R, Brogden RN. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 48: 431–54.
7. Bjarnason I. Effects of nimesulide and naproxen on the human gastrointestinal tract: a double-blind, crossover study. *Rheumatology* 1999; 38 (suppl. 1): 24–32.
8. Marini U, Spotti D, Magni E et al. Double-blind endoscopic study comparing the effect of nimesulide and placebo on gastric mucosa of dyspeptic patients. *Drug Invest* 1990; 2: 162–6.
9. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with anti-inflammatory drugs nimesulide and other non-steroidal. *BMJ* 2003; 327: 18–22.

### Индекс лекарственных препаратов:

**Нимесулид: НИМЕСИЛ®**

(Берлин-Хеми АГ/ Менарини Групп, Германия)