

Нестероидные противовоспалительные средства в современной клинической практике. Практика применения нимесулида

А.И.Данилов¹, С.Г.Фоминых²

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный
медицинский университет» МЗ РФ, Смоленск

²ФГБОУ ВО «Омский государственный
медицинский университет» МЗ РФ, Омск

Устранение болевого синдрома, который является проявлением большинства острых и хронических заболеваний человека, относится к числу первоочередных задач лекарственной терапии. Вследствие этого, препараты, обладающие обезболивающим эффектом, в клинической практике и повседневной жизни используются наиболее часто. Лидирующее место среди них занимают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Мировой фармакологический рынок насыщен лекарственными средствами класса НПВС, существенно отличающимися по своим фармакологическим и потребительским характеристикам. При этом широкий выбор НПВС предоставляет лечащему врачу прекрасную возможность индивидуального подбора препарата, исходя из особенностей пациента и сложившейся клинической ситуации.

Ключевые слова: болевой синдром, лекарственная терапия, нестероидные противовоспалительные средства, нимесулид.

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Modern Clinical Practice. Practice of Using Nimesulide.

A.I.Danilov¹, S.G.Fominykh²

¹Smolensk State Medical University
of the Ministry of Health of the Russian
Federation, Smolensk

²Omsk State Medical University of the Ministry
of Health of the Russian Federation, Omsk

Elimination of pain syndrome, which is a manifestation of most acute and chronic human diseases, is one of the priorities of drug therapy. As a result, drugs that have analgesic effect are used most frequently in clinical practice and everyday life. The leading place among them is occupied by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The global pharmacological market is saturated with medicines of the NSAID class, which differ significantly by their pharmacological and consumer characteristics. At the same time, a wide selection of NSAIDs provides the attending physician with an excellent opportunity to select the drug individually,

based on the patient's characteristics and the current clinical situation.

Key words: pain syndrome, drug therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide.

Распространенность заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом и требующих применения обезболивающих препаратов в современном мире постоянно растет. К ним относятся, в частности, ревматические болезни, воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата, головная и зубная боль. Около 40% визитов к врачу общей практики обусловлены возникновением болевого синдрома слабой и умеренной интенсивности, а более 70% посещений отделений неотложной помощи происходит из-за наличия у пациента интенсивной острой боли [1, 2].

Эффективность нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) при возникновении болевого синдрома не подвергается сомнению. НПВС обладают противовоспалительной, обезболивающей и жаропонижающей активностью. Входящие в состав НПВС вещества относятся к различным химическим классам, что обуславливает их фармакокинетические и фармакодинамические отличия [3].

Уникальный механизм фармакологического действия НПВС связан с блокадой циклооксигеназы-2 и подавлением синтеза простагландинов – важнейших медиаторов боли и воспаления. В связи с этим, НПВС являются необходимым средством патогенетического воздействия на боль и воспаление любого генеза [4, 5].

Общие свойства и механизм действия НПВС

В начале 70-х годов XX века было сформулировано предположение о том, что в основе противовоспалительного действия НПВС лежит способность подавлять биосинтез простагландинов путем ингибирования ответственного за их синтез фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Спустя два десятилетия, эта гипотеза получила свое подтверждение, когда было доказано, что за синтез простагландинов отвечают две изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), а НПВС можно разделять с учетом селективности в отношении разных изоформ ЦОГ [3, 4].

ЦОГ-1 отвечает в основном за синтез простагландинов, участвующих в процессах гомеостаза в жизненно важных органах. Именно с ингибированием ЦОГ-1 связывают хорошо известные нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) традиционных неселективных НПВС. Ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает противовоспалительный эффект НПВС, так как она участвует в синтезе воспалительных простагландинов [3–7].

В настоящее время НПВС классифицируют по степени селективности в отношении изоформ ЦОГ (рис. 1) [5].

Следует отметить, что селективность в отношении ЦОГ определяется химической структурой НПВС. Аминокислотная структура ЦОГ-1 и ЦОГ-2 является достаточно стабильной, однако рентгеновские кристаллографические исследования ЦОГ показали, что активная область связывания с НПВС у ЦОГ-2 позволяет связываться с большим количеством субстратов, чем центр связывания у ЦОГ-1. Этот активный канал является гидрофобным, у ЦОГ-2 возможно открытие бокового гидрофильного кармана, который у ЦОГ-1 закрыт изолейцином [8].

Появление на рынке в конце 90-х годов наиболее селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) дало

клиницистам надежду на то, что эта группа НПВС обеспечит высокую фармакологическую эффективность при более низком уровне желудочно-кишечных осложнений. Вместе с тем, данные ожидания оправдались не в полной мере, в частности, были получены доказательства того, что применение коксибов сопровождается увеличением частоты тромбоземболических осложнений, что привело к выводу с рынка во всем мире таких препаратов, как рофекоксиб и валдекоксиб [5, 6].

На основании периода полувыведения, НПВС можно разделить на две большие группы: с коротким периодом полувыведения (менее 6 ч) и с длительным периодом полувыведения (более 10 ч). В группу НПВС с коротким периодом полувыведения входят ацетилсалициловая кислота, диклофенак, ибупрофен, флурбипрофен, лумиракоксиб и нимесулид. Группа препаратов с длительным периодом полувыведения включает цецекоксиб, напроксен, сулиндак, рофекоксиб, оксапрозин, пироксикам [5].

Достижение равновесной концентрации препарата в плазме крови происходит после его применения в течение периода, превосходящего период полувыведения в 5 раз, поэтому достижение пиковой концентрации в плазме крови и максимального клинического эффекта НПВС с коротким периодом полувыведения происходит быстрее, чем препаратов с длительным периодом полувыведения [6].

Фармакологические особенности нимесулида

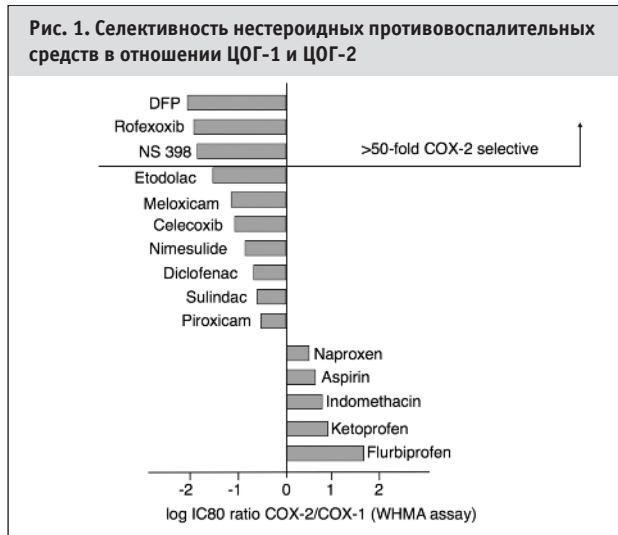
Нимесулид был синтезирован G. Moore в биохимической лаборатории «Riker Laboratories» и лицензирован в 1980 г. швейцарской фирмой «Helsinn Healthcare SA». Препарат появился на фармакологическом рынке в 1985 г. (впервые в Италии, где он остается наиболее популярным НПВС) и сейчас используется в более чем в 50 странах мира, в том числе в государствах Европейского Союза, Южной и Центральной Америки, Китае, Индии, странах Юго-Восточной Азии [6].

Нимесулид – единственный представитель класса сульфонанилидов, преимущественно ингибирующим ЦОГ-2. Активность нимесулида в отношении ЦОГ-2 в 5–50 раз превосходит активность в отношении ЦОГ-1 [5].

В исследованиях *in vivo* использование нимесулида в терапевтической дозе (100 мг 2 раза в сутки) продемонстрировало значительное снижение концентрации простагландина E2 в плазме крови. Кроме того, нимесулид не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов, что было доказано при оценке индуцированной активности ЦОГ-1, и не влияет на образование в желудке простагландинов E2 и I2, также ЦОГ-1 зависимых эффектов [9].

НПВС могут обладать противовоспалительными свойствами, которые не зависят от ЦОГ. В частности, нимесулид, помимо периферического ингибирующего воздействия на ЦОГ, может ингибировать высвобождение фактора некроза опухолей (ФНО), гистамина, образование активных форм кислорода (АФК), матриксных металлопротеиназ (ММП) и тем самым препятствовать гибели хондроцитов (рис. 2) [5, 6].

Следует отметить, что молекула нимесулида в отличие от молекул других НПВС обладает щелочными свойствами. Это позволяет веществу легко проникать в очаги воспаления и накапливаться в них в более высокой концентрации, чем в плазме крови. Через 30 мин после перорального приема концентрация препарата в крови достигает 25–80%, после чего начинает развиваться анальгетический эффект. Более быстрым обезболивающим действием облада-



ет нимесулид в гранулированной форме (Нимесил). Пик концентрации и, следовательно, максимальное обезболивающее действие отмечаются через 1–3 ч после приема [5, 10].

В ходе воспалительной реакции для предупреждения повреждения тканей требуется поддержание баланса между протеиназами, выделяемыми мигрировавшими в очаг нейтрофилами и антипротеазами (в основном эластаз-специфическим альфа-1-ингибитором протеиназы; А1Р1). Нейтрофильные клетки способны инактивировать А1Р1 с помощью серии окислительных реакций с участием хлорноватистой кислоты, что позволяет эластазе свободно разрушать соединительную ткань. Возможным способом регулирования активности нейтрофильной эластазы является фармакологическая защита А1Р1 от окислительной инактивации под действием хлорноватистой кислоты нейтрофилов. В проведенных исследованиях было показано, что нимесулид способствует предотвращению инактивации А1Р1 под действием выделяемой нейтрофилами хлорноватистой кислоты, что позволяет осуществлять опосредованный А1Р1 контроль гистотоксической функции эластазы. Полученные данные позволяют предполагать, что защитное влияние нимесулида на А1Р1 может иметь значение в реализации его противовоспалительного действия [8].

Доказательства эффективности и безопасности нимесулида

Нимесулид является одним из наиболее популярных НПВС, применяемым в клинической практике. В настоящее время проведено достаточно большое количество клинических исследований, подтверждающих его эффективность и безопасность.

В рамках организации 2-недельного рандомизированного клинического исследования, в ходе которого

сравнивался анальгетический эффект нимесулида (200 мг) и целекоксиба (200 мг) у 44 больных с гоноартрозом, было проведено фундаментальное исследование влияния препаратов на важнейший медиатор боли – субстанцию Р. Результаты исследования показали, что нимесулид превосходил целекоксиб не только по клиническому эффекту, оцененному как «хороший» или «очень хороший» – 77,3 и 50,0% больных ($p < 0,05$), соответственно, но и по влиянию на концентрацию субстанции Р (исходно/14-й день, пг/мл) – $159 \pm 14 / 103 \pm 10$ и $144 \pm 15 / 156 \pm 8$ пг/мл ($p < 0,05$) [9–11].

Способность нимесулида ингибировать активность металлопротеиназ, играющих ключевую роль в процессе деградации суставного хряща, делает перспективным использование этого препарата при заболеваниях, характеризующихся поражением суставов. Так, в пилотном исследовании W.Kullich и соавт. [12] было показано позитивное влияние нимесулида на деградацию хряща у больных с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов, оцениваемой по изменению концентрации маркеров катаболизма хрящевой ткани.

Кроме того, благоприятное влияние нимесулида было блестяще подтверждено российским опытом его применения при остром и хроническом подагрическом артрите, характеризующемся чрезвычайно активной местной воспалительной реакцией. В работе, проведенной в Институте ревматологии РАМН группой под руководством В.А.Насоновой, было доказано, что нимесулид, прежде всего благодаря оригинальной лекарственной форме – саше, быстро купирует основные проявления острого подагрического артрита, в том числе и при полиартикулярном поражении. Следует отметить, что при затянувшемся артрите этот препарат был эффективен даже у тех больных, у которых при использовании других НПВС (диклофенак) значимого улучшения состояния не наблюдалось [13, 14].

Новой и перспективной областью применения нимесулида может стать лечение и профилактика злокачественных новообразований. Показано, что селективные ЦОГ-2-ингибиторы обладают противоопухолевым действием, связанным с индукцией клеточного апоптоза и способностью подавлять неопластический ангиогенез [15, 16].

Однако основным достоинством нимесулида, как и других препаратов из группы селективных НПВС, является значительно меньший риск развития серьезных ЖКТ-осложнений (не менее чем в 2 раза) по сравнению с традиционными НПВС. По данным популяционного исследования, проведенного в Северной Италии (анализ 10 608 сообщений о побочных действиях НПВС, произошедших с 1988 по 2000 г.), осложнения со стороны ЖКТ у больных, принимавших нимесулид, наблюдались в 10,4% случаев, в то время как подобные явления при использовании диклофенака имели место в 21,2%, кетопрофена – в 21,7%, а пироксикама – в 18,6% [11, 17].

Схожие данные были получены О.Н.Минушкиной (2003 г.) в когортном исследовании безопасности нимесулида в дозе 200 мг/сут, который в течение 1–3 мес. принимали более чем 600 больных. Суммарная частота ЖКТ-осложнений составила 9%, причем не было выявлено ни одного случая развития желудочно-кишечного кровотечения или перфорации язвы [11].

В 2003 г. было проведено рандомизированное клиническое исследование безопасности нимесулида (Нимесил) у больных, которым данный препарат назначался непосредственно после заживления НПВС-

индуцированных язв и множественных эрозий слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки. У пациентов, принимавших Нимесил в дозе 200 мг/сут в течение 2 месяцев наблюдения, рецидивы язв были зарегистрированы лишь в 5,6% случаев, в то время как в контрольной группе (диклофенак 100 мг в свечах) – в 33,3% [18, 19].

Следует подчеркнуть, что серьезные осложнения со стороны ЖКТ возникают как правило у больных, имеющих так называемые «факторы риска». Важнейшими среди них являются: наличие язвенного анамнеза, пожилой возраст (старше 65 лет), а также совместный прием нескольких препаратов из группы НПВС [20].

Говоря о безопасности нимесулида, следует обратить особое внимание на проблему осложнений со стороны печени. НПВС-гепатопатия представляет собой проявление метаболической идиосинкразии и возникает редко (в сравнении с другими лекарственными осложнениями). При этом, серьезные гепатотоксические осложнения, проявляющиеся выраженным внутрипеченочным холестазом или острой печеночной недостаточностью, возникают примерно у 1 из 10 тысяч больных, регулярно принимающих НПВС [21].

Согласно многолетней статистике применения нимесулида в России, суммарная частота опасных гепатотоксических реакций составляет менее 1 случая на миллион проведенных курсов лечения [21].

Таким образом, представленные нами данные подтверждают целесообразность широкого использования нимесулида как препарата, выгодно сочетающего высокую эффективность и относительную безопасность в отношении риска развития осложнений со стороны органов и систем.

Заключение

Мировой фармакологический рынок, в том числе и в России, насыщен лекарственными средствами класса НПВС, существенно отличающимися по своим фармакологическим и потребительским (цена, качество) свойствам. Широкий выбор НПВС предоставляет лечащему врачу прекрасную возможность индивидуального подбора лекарства, исходя из особенностей пациента и клинической ситуации.

Уникальный механизм фармакологического действия НПВС связан с блокадой ЦОГ и, как следствие, подавлением синтеза простагландинов – важнейших медиаторов боли и воспаления. Не вызывает сомнения, что НПВС являются необходимым средством патогенетического воздействия на боль и воспаление любого генеза, при этом их неоспоримыми достоинствами является предсказуемый эффект, удобство применения и доступность для пациентов.

Особое значение НПВС имеют в терапии острых и хронических заболеваний опорно-двигательной системы, при которых боль и воспаление являются основными клиническими проявлениями. В популяции именно больные с хронической патологией суставов и позвоночника составляют основной круг потребителей НПВС.

Удачное сочетание эффективности, хорошей переносимости и низкой стоимости, делает нимесулид одним из наиболее назначаемых представителей группы НПВС. В России имеется большой и, в целом, позитивный опыт длительного использования этого лекарственного препарата. Результаты серии клинических исследований подтверждают, что риск осложнений со стороны ЖКТ и других органов на фоне приема нимесулида значительно ниже по сравнению с неселективными НПВС.

Появление на фармакологическом рынке селективных НПВС, включая нимесулид, позволило во многом решить проблему ЖКТ-осложнений и предоставило возможность более широкого и эффективного проведения анальгетической и противовоспалительной терапии, что расценивается как несомненное достижение современной медицины.

Литература

1. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. *Consilium medicum*. – 2000. – Т. 12. – № 2. – С. 7–14. / Nasonov E.L., Nasonova V.A. Farmakoterapiya boli: vzglyad revmatologa. *Consilium medicum*. 2000; 2 (12): 7–14.
2. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н.Яхно, М.Л.Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2012. – 512 с. / Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachej). Pod red. N.N.Yakhno, M.L.Kukushkina. M.: Izdatel'stvo RAMN, 2012; 512. [in Russian]
3. Данилов А.И., Литвинов А.В. Золотой фонд фармакологии (к 120-летию открытия ацетилсалициловой кислоты). Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 114–120. / Danilov A.I., Litvinov A.V. Zolotoj fond farmakologii (k 120-letiyu otkrytiya acetilsalicylovoj kisloty). *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2017; 16(4): 114–120. [in Russian]
4. Данилов А.И., Литвинов А.В., Козлов С.Н., Скотников А.С., Рожнова О.Г. Многоликая ацетилсалициловая кислота (к 120-летию создания антиагреганта). Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27. – № 1. – С. 79–82. / Danilov A.I., Litvinov A.V., Kozlov S.N., Skotnikov A.S., Rozhnova O.G. Mnogolikaya acetilsalicylovaya kislota (k 120-letiyu sozdaniya antiagreganta). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018; 27 (1): 79–82. [in Russian]
5. Котова О.В. Существуют ли различия между нестероидными противовоспалительными препаратами? В центре внимания нимесулид. Лечащий врач. – 2016. – № 10. – С. 55. / Kotova O.V. Sushchestvuyut li razlichiya mezhd nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami? V centre vnimaniya nimesulid. *Lechashchij vrach*. 2016; 10: 55.
6. Camu F., Shi L., Vanlesberghe C. The role of COX-2 inhibitors in pain modulation. *Drug* 2003; 63(1): 1–7.
7. Kress H.G., Baltov A., Basinski A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Current medical research and opinion*. 2016; 32 (1): 23–36.
8. Rainsford K.D. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Current medical research and opinion*. 2006; 22 (6): 1161–1170.
9. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclooxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006; 14 (3-4): 120–137.
10. Bianchi M., Broggin M., Balzarini P. et al. Effect of nimesulide on pain and synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6, and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Annals of the rheumatic diseases* 2006; 65: 225.
11. Каратеев А.Е. Нимесулид: достоинства превышают недостатки. Трудный пациент. – 2012. – Т. 10. – № 4. – С. 42–49. / Karateev A.E. Nimesulid: dostoinstva prevyshayut nedostatki. *Trudnyj pacient*. 2012; 10 (4): 42–49.
12. Kullich W., Niksic F., Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study. *International journal of clinical practice*. 2002; 128: 24–30.
13. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. Российский медицинский журнал. – 2001. – № 15. – С. 6–8. / Nasonov E.L. Effektivnost' i perenosimost' nesteroidnogo protivovospalitel'nogo preparata. *Nimesulid: novye dannye. Rossijskij medicinskij zhurnal*. 2001; 15: 6–8.
14. Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Применение нимесила при подагрическом артрите. Терапевтический архив. – 2003. – № 5. – С. 60–64. / Barskova V.G., Yakunina I.A., Nasonova V.A. Primenenie nimesila pri podagricheskom artrite. *Terapevticheskij arhiv*. 2003; 5: 60–64.
15. Renard J., Julemont F., de Leval X., Pirotte B. The use of nimesulide and its analogues in cancer chemoprevention. *Anticancer agents medicinal chemistry*. 2006; 6 (3): 233–237.
16. Masferrer L.J., Leahy K., Koki A. et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer research* 2000; 60: 1306–1311.
17. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *British medical journal*. 2003; 327: 18–22.
18. Conforti A., Leone R., Moretti U. et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug safety* 2001; 24: 1081–90.
19. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Гастродуоденальная переносимость нимесулида (НИМЕСИЛ, Berlin Chemie) у больных с язвенным анамнезом: первое проспективное исследование безопасности селективных ЦОГ-2-ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий. Научно-практическая ревматология. – 2003. – № 1. – С. 45–8. / Karateev A.E., Karateev D.E., Nasonov E.L. Gastro-duodenal'naya perenosimost' nimesulida (NIMESIL, Berlin Chemie) u bol'nyh s yazvennym anamnezom: pervoe prospektivnoe issledovanie bezopasnosti selektivnyh COG-2-ingibitorov u bol'nyh s vysokim riskom razvitiya NPVP-inducirovannyh gastropatij. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2003; 1: 45–48.
20. Huskisson E., Macciocchi A., Rahlfs V. et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res*. 1999; 60: 253–265.
21. Каратеев А.Е., Насонова В.А. НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида. Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 1. – С. 34–37. / Karateev A.E., Nasonov V.A. NPVP-associirovannaya gepatopatiya: problema nimesulida. 2004; 1: 34–37.

Сведения об авторах:

Данилов Андрей Игоревич – к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии Смоленского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск

Фоминих Стелла Геннадьевна – д.м.н., профессор кафедры, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии Омского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск