

Німесулід (Німесил®): профіль лікарського засобу

Німесулід був уперше зареєстрований та почав використовуватися в клінічній практиці в Італії у 1985 році під назвою Aulin® (в Україні оригінальний німесулід представлений препаратом Німесил® – Прим. ред.). За майже 40-річний період клінічного застосування він ретельно перевірявся на безпечність застосування. При дотриманні показань до застосування та рекомендованих дозувань німесулід продемонстрував свою високу цінність завдяки хорошій знеболювальній, протизапальній та жарознижувальній ефективності, швидкому початку дії, низькому ризику шлунково-кишкових і серцево-судинних побічних ефектів.

Порівняльна характеристика німесуліду

Німесулід – нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) з анальгезувальною і жарознижувальною дією (АТС M01AX17). На відміну від більшості НПЗП, які є кислотними сполуками (наприклад, рН ібупрофену = 4,8; диклофенаку = 4,0; ацетилсаліцилової кислоти = 3,5), німесулід являє собою слабокислу речовину (рН = 6,5), що обумовлює його більш низький потенціал виразкоутворення [1].

Хоча німесулід вважається одним із найбезпечніших препаратів групи НПЗП з погляду гастротоксичності, при його призначенні слід дотримуватися таких самих заходів безпеки, як і під час застосування інших НПЗП. Відносний ризик побічних ефектів з боку верхніх відділів ШКТ для німесуліду становить 1,53 порівняно з плацебо (з поправкою на стать, вік, анамнез шлунково-кишкових захворювань, використання інших препаратів тощо), що є найнижчим показником серед НПЗП. Відносний ризик <2 мав лише целекоксиб [3].

Ще одним потенційним побічним ефектом НПЗП є гепатотоксичність. У своєму звіті за 2012 рік ЕМА оприлюднено дані про частоту розвитку гострої печінкової недостатності після застосування окремих НПЗП з розрахунку мільйон призначень на рік, не пов'язаних з передозуванням лікарських засобів. Отримані показники варіювали від 4,46 випадку для диклофенаку до 5,77 для ібупрофену. Найвищий ризик гострої печінкової недостатності спостерігався на тлі застосування парацетамолу – 9,8 випадку/млн використань/рік.

Випадки гепатотоксичності німесуліду здебільшого були обумовлені грубим ігноруванням протипоказань до застосування.

Серцево-судинна безпека німесуліду є зівставною з іншими НПЗП (ризик серцево-судинних подій переважно асоціюється з коксибами) [1]. Однак існують певні відмінності між НПЗП. Так, частота серцево-судинних ускладнень при застосуванні таких НПЗП, як німесулід, напроксен, ібупрофен, диклофенак, становить 0,01 випадку/10 млн доз, що є кращим показником порівняно з піроксикамом, мелоксикамом, кетопрофеном, індометацином і целекоксибом [1]. Не було виявлено різниці між німесулідом, іншими НПЗП і парацетамолом щодо ниркової та шкірної токсичності, а також негативного впливу на імунну й нервову системи.

Механізм дії та спектр ефектів

Знеболювальний і протизапальний ефекти

Німесулід – НПЗП із хорошою анальгетичною, протизапальною та жарознижувальною ефективністю, а також переважно інгібітор циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Частково його анальгезувальний ефект опосередковується центральними механізмами за рахунок інгібування ЦОГ-2 в ЦНС та взаємодії з ендоканабіноїдною системою [2]. Втім, спектр його знеболювальних і протизапальних властивостей підтримується багатьма іншими механізмами.

Німесулід володіє механізмами, не пов'язаними з пригніченням ЦОГ-2 й обумовленими інгібуванням синтезу низки прозапальних цитокінів. Зокрема, було показано, що німесулід пригнічує секрецію простагландину E2 (PGE2) на моделі запалення чутливих нейронів задніх гангліїв спинного мозку та фактора некрозу пухлини (TNF), додатково

зменшує вивільнення гістаміну, вільних радикалів кисню та матричних металопротеаз [3, 4]. Крім того, протизапальному ефекту німесуліду сприяє його здатність фосфорилувати й активувати глюкокортикоїдні рецептори [5].

На прикладі експериментальної моделі остеоартрозу німесулід продемонстрував здатність інгібувати синтез прозапального інтерлейкіну-6 (IL-6) і урорінази та навпаки – збільшувати синтез інгібітора активатора плазміногена-1 (PAI-1) в культурі синовіальних фібробластів [6]. Зазначені ефекти разом з інгібуванням металопротеаз захищають хрящ від деградації під час тривалого запалення [7].

Вплив на ендоканабіноїдну систему

Німесулід здатен впливати на вивільнення та метаболізм ендоканабіноїдів. Відомо, що основний ендогенний ліганд канабіноїдних рецепторів CB1 і CB2 анандамід метаболізується гідролазою амідів жирних кислот (FAAH) до неактивного арахідонату, а також ЦОГ-2 – до активного простагліну (простагландин-гліцеринний ефір) [8]. Німесулід як інгібітор ЦОГ-2 може зміщувати метаболізм анандамиду в бік FAAH та перешкоджати ретроградній ендоканабіноїдній передачі сигналів, що забезпечує додатковий анальгетичний ефект [9, 10].

Антиоксидантний ефект

Німесулід інгібує фосфодіестеразу IV (ключовий фермент нейтрофілів і моноцитів, що відіграє важливу сигнальну роль у розвитку запалення), внаслідок чого відбувається пригнічення синтезу супероксидного радикала [11, 12]. Цікаво, що до відкриття ЦОГ-2 антиоксидантний ефект німесуліду вважався основним протизапальним механізмом його дії [13]. Антиоксидантні властивості німесуліду були доведені, як це не парадоксально, на моделі ішемічно-реперфузійного ураження тваринної моделі печінки, де німесулід продемонстрував гепатопротекторну дію [14].

Нейропротекторна дія німесуліду

Поєднання протизапального й антиоксидантного ефектів німесуліду забезпечує його нейропротекторні властивості. Препарат продемонстрував нейропротекторну дію на декількох експериментальних моделях церебральної ішемії, де він покращував неврологічні функції, зменшував ушкодження гематоенцефалічного бар'єра та набряк головного мозку, а також пригнічував інфільтрацію лейкоцитів до ішемізованої ділянки мозку [15]. Німесулід зменшував наслідки ушкодження на моделі ішемічно-реперфузійного ушкодження мозку щура та сприяв збереженню пам'яті піддослідних тварин [16].

Антигістамінний ефект

У дослідженнях *in vitro* німесулід пригнічував вивільнення гістаміну з базофілів і мастоцитів, а в людей він знижував реактивність шкіри на гістамін при його внутрішньошкірному введенні, а також інгібував утворення тромбосану B2 [17, 18]. Водночас у людей німесулід продемонстрував синергічний ефект з антигістамінним препаратом цетиризином [19].

Інгібування синтезу субстанції P

У дослідженнях *in vitro* німесулід продемонстрував здатність зменшувати кількість мРНК претакініну – попередника субстанції P, а також і самої субстанції P [6]. Схожі властивості німесулід проявив у пацієнтів з остеоартритом. Було показано, що на тлі терапії німесулідом відбувається зниження концентрації речовини P та IL-6 у хворих на остеоартрит [20].

Висновки і перспективи застосування німесуліду

Отже, німесулід (Німесил®) є цінним препаратом, який може бути корисним для пацієнтів завдяки хорошій знеболювальній, протизапальній та жарознижувальній ефективності, швидкому початку дії, наявності низки корисних плейотропних ефектів. Препарат характеризується низьким ризиком шлунково-кишкових і серцево-судинних ускладнень. Наразі його найчастіше використовують для лікування гострого болю та первинної дисменореї. Перспективним застосуванням німесуліду є лікування амбулаторних пацієнтів із COVID-19, як це рекомендовано Італійським протоколом [21], а також симптоматичне лікування інших ГРВІ [22]. За майже 40-річний період практичного застосування завдяки численним клінічним випробуванням німесулід переконливо довів свою високу ефективність та безпеку (рис.).

За матеріалами J. Juřica, M. Turjap. Nimesulid – lékový profil. Postgraduální medicína, 2015, 17, příloha č. 2.

Адаптований переклад із чеської В'ячеслава Килимчука

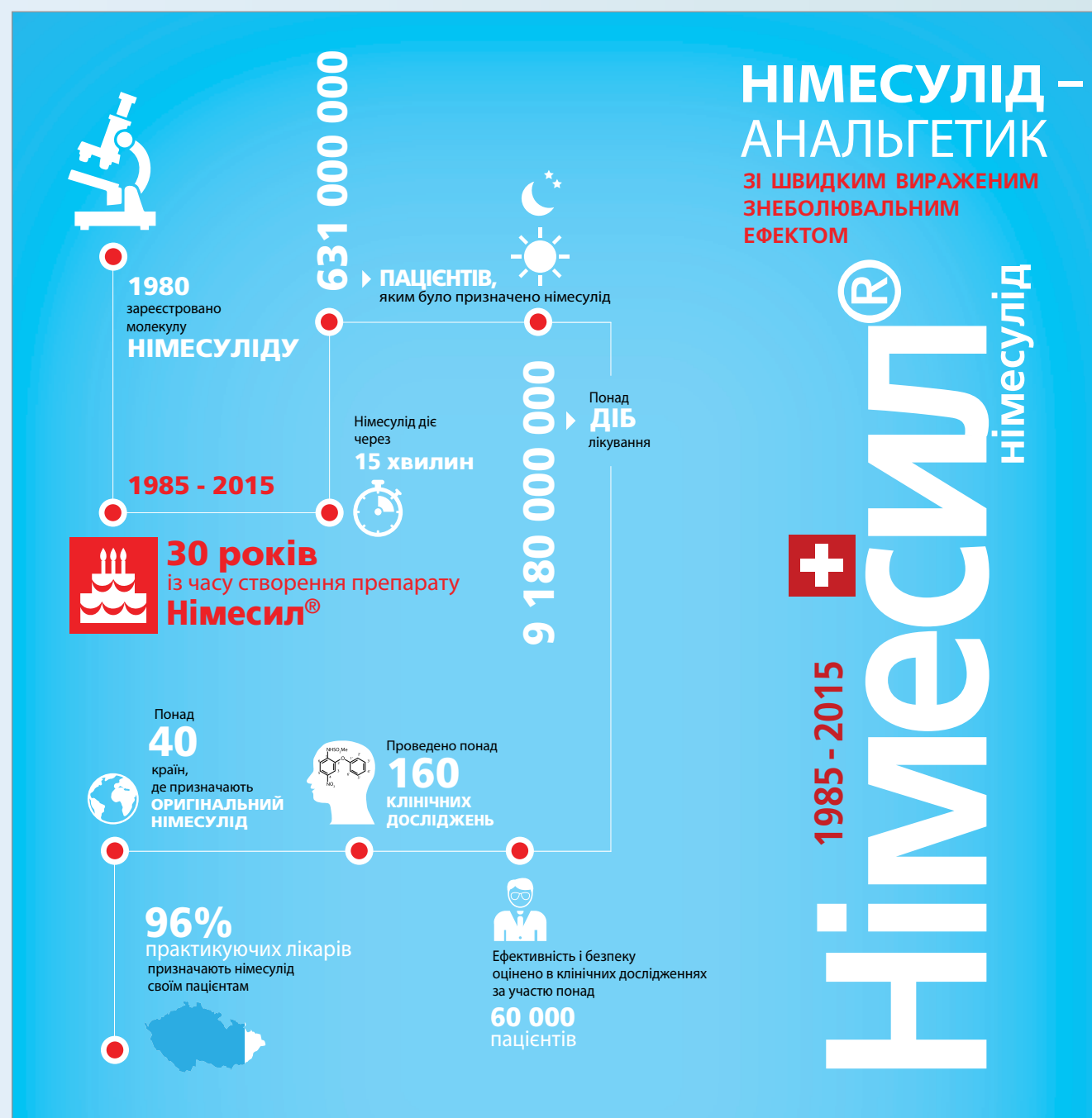


Рис. Ефективність та безпека застосування німесуліду



німесулід
Німесил®

**НІМЕСУЛІД №1
В УКРАЇНІ**
**ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ГОСТРОГО БОЛЮ^{2*}**



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.** **Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом - 15 днів. З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. **Виробник.** Laboratorios Menarini S.A./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадапона, Барселона, 08918 Іспанія.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за січень 2021 - серпень 2022, за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Інструкція для медичного застосування препарату Німесил® №1625 від 17.07.2019. * Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

Код UA-NIM-01-2022-V1-press. Дату затвердження 14.10.2022.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил®.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил®, затверджена наказом МОЗ України № 1625 від 17.07.2019, Р.П. №UA/9855/01/01.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**