

А.Е. Каратеев, д.м.н., ФГБУ НИИ ревматологии РАМН, г. Москва, РФ

# Нимесулид во втором десятилетии XXI века

**Врачи всех специальностей, сталкивающиеся с проблемой острой или хронической боли, нуждаются в удобных и надежных инструментах ее контроля. Таким инструментом являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).**

Фармакологическое действие НПВП — блокада фермента циклооксигеназы (ЦОГ)-2 и подавление гиперпродукции простагландинов (ПГ) — является ключевым механизмом воздействия как на периферическую (за счет снижения уровня локального воспаления и возбудимости периферических ноцицепторов), так и центральную (центральная сенситизация) составляющую хронической боли. Поэтому, по мнению многих экспертов, именно НПВП должны рассматриваться как средство 1-й линии, к которому следует обратиться во всех клинических ситуациях, когда боль носит ноцицептивный характер, т.е. связана с воспалением или повреждением живой ткани. Применение анальгетических средств с иным механизмом действия, таких как опиоиды, миорелаксанты, средства для лечения нейропатической боли и др., оправдано лишь в той ситуации, когда НПВП оказались малоэффективными или имеются серьезные противопоказания к их назначению.

НПВП являются основным средством для лечения боли у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ): остеоартрозом (ОА), болью в нижней части спины (БНС), ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом. Конечно, современная терапия заболеваний суставов и позвоночника не основывается лишь на применении обезболивающих препаратов. Напротив, главное направление современного противоревматического лечения — остановка прогрессирования заболевания, подавление хронического воспаления и предотвращение дегенерации суставов. И эта задача благодаря революционным достижениям современной науки и внедрению в ревматологическую практику новых, чрезвычайно эффективных патогенетических средств (таких как генно-инженерные биологические препараты — ГИБП) сегодня может быть решена. Тем не менее в настоящее время обезболивающие препараты занимают важное место в комплексной терапии патологии суставов и позвоночника — в качестве вспомогательного, но незаменимого средства.

Весьма показательны данные по этому вопросу, которые были представлены американскими учеными на последнем конгрессе Американской коллегии ревматологов (ACR). Y. Lee и соавт. проследили динамику состояния больных РА на протяжении 10 лет — с 2000 по 2010 год. Исследуемую когорту составили 15 тыс. жителей США, страдающих этим заболеванием. Проведенный анализ показал, что терапия РА в последние годы стала более активной: так, если в 2000 год ГИБП получали 18,9% больных, то 10 лет спустя — уже 38,2%.

Однако, несмотря на агрессивное лечение, уровень боли остался прежним: среднее значение по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в 2000 г. составило 3,7 балла, а в 2010 г. — 3,9. Аналогично сохраняются достаточно выраженные нарушения функции: динамика индекса HAQ 0,98-1,02, поэтому больные вынуждены получать обезболивающие препараты. И если НПВП стали назначать реже (их получали 67,3 и 41,4% соответственно), повысилась частота использования слабых опиоидов (22,0 и 25,%), сильных опиоидов (2,6 и 6%), а также центральных анальгетиков (8,7 и 15,8%).

Необходимость проведения активной анальгетической терапии при РЗ определяется тем фактом, что хроническая боль независимо от этиологии становится самостоятельной угрозой для жизни пациента. Типичными спутниками хронической боли являются депрессия, тревожность, нарушения сна и иммунитета, постоянное напряжение сердечно-сосудистой системы. Поэтому представления о том, что боль надо «перетерпеть» или «научиться жить с болью», сегодня считают ошибочными и порочными.

### Боль и летальность

Хорошо известно, что лица с хроническими заболеваниями, постоянно испытывающие боль, даже при отсутствии исходной висцеральной патологии (например, при ОА и БНС) умирают по причине сердечно-сосудистых осложнений существенно чаще, чем в общей популяции.

Так, E. Nuesch и соавт. сопоставили частоту летальных исходов в группе из 1163 больных ОА и общей популяции. Оказалось, что риск гибели вследствие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, страдающих этим «несмертельным» заболеванием, в 1,7 раза выше. В ходе последующего анализа ученые выявили единственный фактор, который четко ассоциировался с риском гибели у пациентов с ОА, — серьезное нарушение функции суставов, препятствующее нормальному движению. Среди умерших такие нарушения отмечались в 35% случаев, среди выживших — лишь у 17% ( $p < 0,001$ ). Сходные данные были получены японскими исследователями под руководством M. Tsuboi, которые в течение 10 лет наблюдали когорту из 944 пациента с РЗ. Так же, как их европейские коллеги, они выявили существенное (более чем в 2 раза; относительный риск 2,32) повышение риска гибели по причине сердечно-сосудистых катастроф у больных гонартрозом.

С точки зрения пациентов, НПВП являются важнейшим средством, позволяющим контролировать их состояние. В этом плане весьма любопытной представляется работа австралийских ученых, оценивших мнение пожилых людей, страдающих ОА, о разных анальгетиках. Само название статьи It looks after me («Они заботятся обо мне») свидетельствует о позитивном настроении пациентов в отношении этих лекарств. По мнению больных, НПВП весьма эффективны — они хорошо устраняют симптомы болезни, позволяя сохранять повседневную активность. В отличие от популярного безрецептурного анальгетика парацетамола они гораздо удобнее (нет необходимости принимать ежедневно несколько таблеток). В сравнении с опиоидами (они малодоступны на постсоветском пространстве, но широко используются для купирования боли при РЗ в западных странах) НПВП гораздо лучше переносятся, что имеет принципиальное значение для пожилых людей.

Очень важно, что активное применение НПВП способно не только улучшить качество жизни, но и повысить выживаемость пациентов с хроническими РЗ. В качестве доказательства этого положения можно привести работу T. Lee и соавт. Эти ученые наблюдали когорту 565 454 ветеранов США, страдающих ОА. Оказалось, что больные, регулярно принимавшие НПВП, достоверно реже (>20%) умирали по причине сердечно-сосудистых катастроф в сравнении с их «товарищами по несчастью», не принимавшими этих препаратов.

Столь же значимые результаты были получены N. Goodson и соавт. при наблюдении когорты из 923 больных воспалительными полиартритами.

С 1990-1994 гг. (времени создания регистра) среди этих больных были зафиксированы 203 летальных исхода, 85 из которых были обусловлены сердечно-сосудистыми осложнениями. В наблюдаемой когорте изначально 66% больных регулярно принимали НПВП.

Согласно полученным данным, регулярный прием этих препаратов снижал риск гибели от сердечно-сосудистых катастроф — относительный риск для принимающих НПВП составил 0,66 (0,4-1,08).

### Безопасность НПВП

Однако применение НПВП — «палка о двух концах». Ведь эти препараты могут вызывать серьезные, угрожающие жизни

осложнения, что может существенно ограничивать их терапевтическую ценность.

Традиционно первое место среди этих осложнений занимает НПВП-гастропатия, специфическая патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характеризующаяся появлением эрозий слизистой оболочки, язв и гастроинтестинальных катастроф — кровотечения и перфорации. Согласно общепризнанной теории этот побочный эффект возникает вследствие неселективности НПВП в отношении ЦОГ: помимо «плохой» (индуцибельной) ЦОГ-2, они блокируют также «хорошую» (структурную, постоянно присутствующую в тканях) ЦОГ-1, снижая тем самым синтез цитопротекторных ПГ слизистой оболочки ЖКТ и способствуя ее повреждению под действием желудочного сока. Риск развития такой патологии у лиц, регулярно принимающих неселективные ингибиторы ЦОГ-2 (н-НПВП), возрастает по сравнению с популяцией более чем в 4 раза, ее частота составляет примерно 0,5-1/100 пациентов в год. По представлению 1990-х годов, больные, регулярно получавшие НПВП, погибали от ЖКТ-кровотечений в 2-3 раза чаще в сравнении с людьми, не принимающими каких-либо препаратов этой лекарственной группы.

В последние годы принципиальное значение в оценке безопасности НПВП придается риску развития опасных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) — инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти и ишемического инсульта (кардиоваскулярных катастроф). Риск тяжелых осложнений со стороны ССС существенно возрастает у пациентов, в течение длительного времени и регулярно принимающих высокие дозы НПВП. Эта патология возникает вследствие влияния НПВП на баланс синтеза тромбксана А2 (ЦОГ-1-зависимый процесс) и простаглицлина (ЦОГ-2-зависимый процесс) — субстанций, обладающих про- и антиагрегантным действием.

Ранее считалось, что развитие этой патологии характерно в большей степени для селективных ингибиторов ЦОГ-2 (с-НПВП). Но теперь уже не вызывает сомнений тот факт, что применение многих н-НПВП (в частности, диклофенака и индометацина) также способно повышать риск опасных осложнений со стороны ССС.

Кроме проагрегантного действия, НПВП способны вызывать дестабилизацию артериальной гипертензии (АГ), и это важный момент в патогенезе кардиоваскулярных катастроф. Данное осложнение в большей степени связано с блокадой ЦОГ-2 (а не ЦОГ-1, как думали ранее), которая образуется клетками почек в условиях повышенного артериального давления (АД); в этой ситуации ПГ, синтезируемые благодаря активности ЦОГ-2, играют роль важного фактора контроля АД.

Подавляющее большинство серьезных побочных эффектов, связанных с приемом НПВП (как со стороны ЖКТ, так и ССС), возникают у больных, имеющих факторы риска. Важнейшими факторами риска НПВП-гастропатии являются наличие язвенного анамнеза, пожилой возраст (старше 65 лет), а также совместный прием НПВП и низких доз ацетилсалициловой кислоты. К кардиоваскулярным факторам риска относят прежде всего установленный диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) и АГ. Наиболее высок риск у лиц, перенесших инфаркт миокарда или ишемический инсульт. К сожалению, эти факторы очень часто присутствуют у пожилых больных, составляющих основную часть современной популяции, нуждающейся в активной обезболивающей терапии.

Данный факт был четко подтвержден в ходе масштабного исследования испанских ученых — LOGICA. Авторы изучили наличие основных факторов риска у больных ОА, нуждавшихся в регулярном приеме НПВП. В ходе набора материала, который занял 1 нед (2-8 октября 2006 г.), 374 испанских ревматолога оценили состояние всех больных ОА, которые обратились к ним

за этот период. В итоге была собрана информация о 3293 пациентах. Критериями высокого риска ЖКТ-осложнений считалось наличие кровотечения в анамнезе, прием антикоагулянтов, а также более 3 иных факторов риска; критериями высокого кардиоваскулярного риска — показатель по шкале SCORE >5% и/или наличие сахарного диабета 2 типа, стенокардии или инфаркта миокарда в анамнезе. Выяснилось, что почти 1/2 больных ОА имела сочетание среднего или высокого риска ЖКТ- и кардиоваскулярных осложнений и лишь у 10,3% пациентов уровень риска был оценен как низкий.

### Группа НПВП

Спектр НПВП, представленных сегодня на российском фармакологическом рынке, весьма широк — он насчитывает 18 разных наименований, среди которых ацетилсалициловая кислота, ацеклофенак, декскетопрофен, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, мелоксикам, метамизол, напроксен, нимесулид, пироксикам, теносикам, фенилбутазон, флурбипрофен, цефекоксид и эторикоксид.

Такое обилие препаратов делает возможным подбор конкретного препарата для любой клинической ситуации и для каждого конкретного врача, при этом главными факторами, которые учитываются практикующими врачами, являются наличие у лекарства быстрого и выраженного обезболивающего эффекта, противовоспалительного действия и хорошей переносимости. Очень важно, чтобы препарат имел достаточно низкий риск развития осложнений — как со стороны ЖКТ, так и ССС. Ведь по меткому замечанию академика Е.Л. Насонова, подбор обезболивающего препарата при РЗ — «путешествие между Сциллой и Харибдой».

### Нимесулид

Принципиально важно, чтобы препарат имел невысокую стоимость, делаящую его доступным широкому кругу потребителей.

Сочетание этих параметров свойственно нимесулиду, весьма популярному в России представителю группы НПВП. Важным свидетельством предпочтения практикующих врачей является уровень продаж препарата. Так, с 2006 по 2010 год продажи нимесулида возросли с 7 до 18 млн упаковок в год; в этом плане он уступает лишь диклофенаку и безрецептурному ибупрофену.

Высокий интерес к нимесулиду среди практикующих врачей сохраняется и в ряде стран Восточной и Центральной Европы. По данным A. Inotai и соавт., за период с 2002 по 2007 год частота использования двух самых применяемых препаратов из группы с-НПВП — нимесулида и мелоксикама — возросла в этих странах на 325%.

Нимесулид, несомненно, весьма удачный препарат. В частности, такое мнение итальянских ученых S. Mattia и соавт. было представлено в большой обзорной статье, опубликованной в августе 2010 г. и посвященной 25-летию использования нимесулида в Италии. Авторы подчеркивают очевидное преобладание достоинств этого препарата (эффективность, быстродействие, преимущественная ЦОГ-2-селективность) над его недостатками.

Нимесулид — эффективное и удобное средство для лечения острой боли. У него высокая биодоступность — через 30 мин после перорального приема достигается значимая концентрация препарата в крови (не менее 25% от максимальной). Соответственно, уже через 30 мин препарат начинает действовать, а через 1-3 ч развивается полный обезболивающий эффект.

Как было отмечено, фармакологическое действие НПВП связано с подавлением активности ЦОГ-2, а ассоциированные с их приемом осложнения со стороны ЖКТ в основном определяются блокадой ЦОГ-1 в слизистой ЖКТ. Однако ЦОГ-1 также принимает участие в развитии воспаления, и поэтому локальное снижение ее активности в области повреждения следует

рассматривать как позитивный момент. Нимесулид, обладающий умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, проявлял подобное действие: лишь в небольшой степени влияя на ЦОГ-1 слизистой желудка, он существенно снижает ее эффекты в области воспаления.

По мнению ряда экспертов, есть основания предполагать для нимесулида ряд фармакологических эффектов, не зависящих от класс-специфического воздействия на ЦОГ-2. Так, он снижает гиперпродукцию основных провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ), подавляет активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при ОА), обладает антигистаминным действием. Одним из важнейших эффектов нимесулида, не ассоциированных с ЦОГ-2, является блокада фермента фосфолипазы-4, подавляющая активность макрофагов и нейтрофилов, играющих важную роль в патогенезе острой воспалительной реакции.

#### Клиническая эффективность

Терапевтический потенциал нимесулида доказан в ходе многочисленных клинических исследований. Так, имеются данные по его использованию при послеоперационном обезболивании. В частности, в работе A. Binning и соавт. 94 пациентам, перенесшим артроскопическую операцию, в качестве анальгетика на 3 дня назначались нимесулид 200 мг, напроксен 1000 мг или плацебо. Согласно результатам исследования оба НПВП продемонстрировали превосходство над плацебо, но нимесулид в сравнении с препаратом контроля обеспечивал более высокий обезболивающий эффект в первые 6 ч после операции.

При острой патологии околосуставных мягких тканей – энтезитах, бурситах и тендинитах – нимесулид показал столь же выраженный (или даже несколько более высокий) эффект в отношении купирования боли и восстановления функции опорно-двигательной системы по сравнению с высокими дозами традиционных НПВП – диклофенака и напроксена. Например, в работе W. Wober 122 больных с субакромиальным бурситом и тендинитом в течение 14 дней принимали нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. В конце периода наблюдения хороший или отличный эффект терапии несколько чаще отмечался у получавших нимесулид в сравнении с таковым у принимавших диклофенак – 82,3 и 78,0% соответственно. Субъективная оценка пациентов в отношении переносимости лекарств демонстрировала еще более значимое преимущество нимесулида: 96,8% больных оценили переносимость нимесулида как хорошую или отличную, и 72,9% дали аналогичную оценку диклофенаку ( $p < 0,05$ ).

Нимесулид оказался действенным средством для лечения неспецифической БНС. Согласно результатам исследования, проведенного в Финляндии ( $n=102$ ), нимесулид 100 мг 2 р/сут превосходил ибупрофен в дозе 600 мг 3 р/сут как по выраженности обезболивающего эффекта, так и по восстановлению функции позвоночника. К 10-му дню от начала лечения на фоне приема нимесулида отмечалось более чем двукратное улучшение функциональной активности. Среди пациентов, принимавших этот препарат, индекс Остерверти в среднем снизился с 38 до 15 баллов (-23), что достоверно отличалось от ибупрофена – с 35 до 20 (-15),  $p=0,02$ . При этом в сравнении с препаратом контроля нимесулид существенно реже (7 и 13% соответственно) вызывал побочные эффекты со стороны ЖКТ.

Последнее масштабное и хорошо организованное исследование, в котором оценивалась эффективность нимесулида, было проведено сербскими учеными L. Konstantinovic и соавт. Тематикой работы являлось применение низкоэнергетической лазерной терапии при острой боли в спине, сопровождающейся компрессией седалищного нерва (люмбашиалгия), однако авторы оценивали эффективность лазеротерапии у больных, которые одновременно принимали НПВП –

нимесулид в дозе 200 мг/сут. Всего в исследование были включены 546 больных, которые составили 3 группы.

Пациенты 1-й группы получали нимесулид + лазеротерапию, 2-й – только нимесулид, 3-й – сочетание этого препарата и плацебо-лазеротерапии. Согласно данным исследования в 1-й группе эффект был максимальным – уровень обезболивания достоверно превосходил результаты, полученные в 2 контрольных группах. Тем не менее весьма интересно отметить тот факт, что прием нимесулида в монотерапии (2-я группа) и в комбинации с плацебо-лазеротерапией сопровождался существенным облегчением не только механической боли в спине, но и радикулярной (нейропатической). Так, боль в спине уменьшилась в среднем в каждой из групп на 44, 18 и 22 мм; а в нижней конечности – на 33, 17 и 20 мм по ВАШ. Переносимость терапии оказалась весьма

хорошей – авторы не сообщили ни об одном случае серьезных осложнений, связанных как с использованием лазера, так и нимесулида.

Помимо острой боли нимесулид зарекомендовал себя как эффективное симптоматическое средство при хронических РЗ, прежде всего ОА. Так, P. Locker и соавт. провели сравнение нимесулида 200 мг или этодолака 600 мг у 199 больных ОА в ходе 3-месячного исследования. Лечебное действие нимесулида оказалось более высоким – его оценили как хорошее или превосходное 80% больных и лишь 68% дали аналогичную оценку этодолаку.

В масштабном и более длительном (6 мес) исследовании E. Huskisson и соавт. нимесулид в дозе 200 мг/сут сравнивался с диклофенаком 150 мг/сут у 279 больных ОА. Лечебное действие исследуемых препаратов, которое оценивалось по динамике самочувствия больных и функциональному индексу

Лекена, практически не различалось. Однако переносимость нимесулида была достоверно лучше – в частности, осложнения со стороны ЖКТ возникли у 36 и 47% больных соответственно ( $p < 0,05$ ).

Самым крупным из длительных исследований нимесулида стала работа W. Krieger и соавт., которые оценивали эффективность и безопасность этого препарата в сравнении с напроксеном 750 мг у 370 больных ОА в течение 1 года. Аналогично результатам, полученным E. Huskisson, эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, правда, с некоторым преимуществом нимесулида. Так, изменение суммарного индекса WOMAC ко времени завершения работы составило 22,5 и 19,9%. Суммарная частота побочных эффектов при использовании

Продолжение на стр. 36.

## Німесил®

німесулід

# ЦОГ-2

- 30 пакетиків із гранулятом для приготування суспензії
- 100 мг у кожному пакетикі по 100 мг два рази на добу
- курс лікування до 15 днів

### влучно досягнута ціль

# ЦОГ-2

**висока гастроінтестинальна безпека<sup>1</sup>**

**висока антиколагеназна активність, зменшення деструкції хрящової тканини<sup>2</sup>**

**додаткове інгібування IL-1, IL-6, та ФНП- $\alpha$ <sup>3</sup>**

**Інформація про лікарське средство**  
**Німесил®**. Регістраційне свідоцтво МЗ України № UA/9855/01/01 от 10.07.2009. **Действующее вещество.** Нимесулид. **Лекарственная форма.** Гранулы для приготовления суспензии для перорального применения. В 1 пакете содержится 100 мг нимесулида. **Фармакотерапевтическая группа.** Нестероидные противовоспалительные препараты. **Код АТС** M01AX17. **Показания.** Острый болевой синдром. Симптоматическое лечение остеоартрита с болевым синдромом. Первичная дисменорея. Нимесулид следует применять только в качестве препарата второй линии. Решение о назначении нимесулида необходимо принимать на основе оценки всех рисков для конкретного пациента. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к нимесулиду или любому компоненту препарата. Гиперергическая реакция в анамнезе (бронхоспазм, ринит, крапивница) в связи с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП. Гематологическая реакция на нимесулид в анамнезе. Печеночная жила желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, рецидивирующая печеночная жила или желудочно-кишечные кровотечения, цереброваскулярные кровотечения или другие состояния, сопровождающиеся кровотечениями. Значительное нарушение свертываемости крови. Сильная недостаточность тяжелой степени. Тяжелая почечная недостаточность. Печеночная недостаточность. Дети в возрасте младше 12 лет. III триместр беременности и период кормления грудью. Повышенная температура тела и гриппоподобные симптомы, подозрение на острую хирургическую патологию. Не применять одновременно с другими препаратами, которые могут быть причиной гематоксических реакций. Алкоголизм и наркотическая зависимость. **Фармакологические свойства.** Нимесил - НПВП группы метасульфаниламидов, оказывает противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие. Терапевтический эффект Нимесила обусловлен тем, что он влияет на метаболизм арахидиновой кислоты и снижает биосинтез простагландинов путем ингибирования ЦОГ. За счет селективного действия на ЦОГ-2 не нарушается синтез простагландинов с цитозитотоксическим эффектом в слизистой оболочке желудка, снижается риск развития побочных эффектов. Кроме того, нимесулид уменьшает образование супероксидных анионов нейтрофильными гранулоцитами и угнетает образование свободных радикалов, образующихся при воспалении. **Побочные эффекты.** Частоту побочных эффектов классифицируют таким образом: очень часто (<1/10); часто (>1/100 и <1/10); иногда (>1/1000 и <1/100); редко (>1/10 000 и <1/1000); очень редко (<1/10 000); неизвестно (невозможно оценить на основании доступных данных). **Нарушения со стороны системы крови.** Редко: анемия, эозинофилия. **Очень редко:** тромбоцитопения, панцитопения, пурпура. **Со стороны иммунной системы.** Редко: повышенная чувствительность. **Очень редко:** анафилактические реакции. **Нарушения обмена веществ и метаболизма.** Редко: гиперкальциемия. **Психические нарушения.** Редко: оцепенение, страх, нервозность, кошмарные сновидения. **Со стороны нервной системы.** Иногда: головокружение. **Очень редко:** головная боль, сонливость, энцефалопатия (синдром Рейе). **Со стороны органа зрения.** Редко: нечеткость зрения. **Очень редко:** нарушение зрения. **Со стороны органа слуха и равновесия.** Очень редко: вертиго (головокружение). **Со стороны сердечно-сосудистой системы.** Иногда: гипертония. Редко: тахикардия, геморрагия, лабильность АД, приливы. **Со стороны дыхательной системы.** Иногда: одышка. **Очень редко:** БА, бронхоспазм. **Со стороны ЖКТ.** Часто: диарея, тошнота, рвота. Иногда: запор, метеоризм, гастрит. **Очень редко:** боль в животе, диспепсия, стоматит, окрашивание кала в черный цвет (мелена), желудочно-кишечное кровотечение, жила, перфорирющая жила желудка и двенадцатиперстной кишки. **Со стороны печени и желчевыводящей системы.** Очень редко: гепатит, фульминантный гепатит (в том числе случаи с летальным исходом), желтуха, холестаз. **Со стороны кожи и придатков.** Иногда: зуд, кожная сыпь, повышенная потливость. Редко: эритема, дерматит. **Очень редко:** крапивница, ангионевротический отек, отек лица, полиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некроз. **Со стороны почек и мочевыводящих путей.** Редко: дисурия, гематурия, задержка мочеиспускания. **Очень редко:** почечная недостаточность, опигурия, интерстициальный нефрит. **Общие нарушения.** Иногда: отеки. Редко: слабость, астения. **Очень редко:** гипотермия. **Данные лабораторных исследований.** Часто: повышение уровня печеночных трансаминаз. **Категория отпуска.** По рецепту. **Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата.**

**Інформація для професійної діяльності спеціалістів здоров'я.**  
 Представительство Berlin-Chemie/Menarini в Украине: 02098, Киев, ул. Березняківська, 29, 7-й этаж. Тел.: (044) 494-33-88; факс: (044) 494-33-89

<sup>1</sup>J.R. Laporte, L. Baez, X. Vial, L. Vendrell and R. Leone. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. *Drug Safety* 2004; 27(6): 411-420.  
<sup>2</sup>A. Barcosini, N. Francosante, G. Amicosante, A. Oratore, G. Minisola, G. Panfili and A. Di Giulio. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. *J. Pharm. Pharmacol.* 1998; 50: 1417-1423.  
<sup>3</sup>A. Benoit and G. Vila. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1 (2007) 277-286, 2007.

Виробник: Лабораторія Менаріні С.А., Іспанія  
 ПІП/UA/9855/01/01  
 Номер M03 9497 від 10.07.2009

Представництво в Україні:  
 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29  
 тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

Інформація для фахівця

## Нимесулид во втором десятилетии XXI века

Продолжение. Начало на стр. 34.

нимесулида в сравнении с напроксеном также оказалась ниже — 47,5 и 54,5% соответственно. Следует обратить внимание на тот факт, что во всех трех исследованиях на фоне приема нимесулида не было зафиксировано значимого увеличения кардиоваскулярных осложнений.

## Переносимость и безопасность

Важнейшим достоинством нимесулида является хорошая переносимость и относительно низкая частота развития осложнений со стороны ЖКТ. Хорошо известно, что именно развитие патологии ЖКТ, относящейся к числу класс-специфических осложнений НПВП, является одним из основных факторов, определяющих соотношение риск/польза для этого класса лекарственных препаратов. Данные, подтверждающие хорошую переносимость нимесулида в отношении ЖКТ, были получены российскими и зарубежными учеными в ходе серии проспективных и когортных наблюдательных исследований.

Очень показательна работа ирландского ученого F. Vradbury, который провел оценку частоты ЖКТ-осложнений при использовании диклофенака (n=3553), нимесулида (n=3807) и ибупрофена (n=1470) в реальной клинической практике. Суммарная частота этой патологии при использовании нимесулида была существенно меньше в сравнении с диклофенаком (12,1%), хотя и не отличалась от ибупрофена (8,1 и 8,6% соответственно).

Относительно низкий риск развития ЖКТ-осложнений при использовании нимесулида был также подтвержден работой итальянских эпидемиологов A. Conforti и соавт., которые провели анализ 10 608 спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах (1988-2000 гг.), связанных с приемом различных НПВП. Нимесулид, как оказалось, был причиной развития тех или иных осложнений со стороны ЖКТ в 2 раза реже в сравнении с другими НПВП. Число спонтанных сообщений о проблемах, связанных с этим препаратом, составило лишь 10,4% от их общего количества, при этом диклофенак был причиной нарушений в 21,2%, кетопрофен — в 21,7%, а пироксикам — в 18,6% случаев.

Опасность развития ЖКТ-кровотечения на фоне приема разных НПВП в реальной клинической практике оценивалась в масштабном эпидемиологическом исследовании J. Laporte и соавт. Исследуемый материал был получен при анализе причин 2813 эпизодов этого осложнения (7193 пациента в качестве контроля). Нимесулид оказался более безопасен, чем многие другие популярные в Европе НПВП: относительный риск кровотечения для нимесулида составил 3,2, диклофенака — 3,7, мелоксикама — 5,7, рофекоксиба — 7,2.

Большое значение имеет оценка влияния нимесулида на состояние ССС. Следует отметить, что вопрос сравнительного риска развития инфаркта миокарда при использовании нимесулида, по всей видимости, был освещен лишь в одной крупной работе, проведенной финскими учеными. В ходе этого масштабного исследования было проанализировано 33 309 эпизодов инфаркта миокарда, при этом контроль, соответствующий по полу и возрасту, составили 138 949 лиц. Согласно полученным результатам, относительный риск инфаркта для нимесулида составил 1,69. Это значение приближалось к соответствующему показателю, определенному для мелоксикама, набуметона, этодолака и неселективных НПВП.

Нимесулид активно изучался в России. Недавно нами был опубликован обзор российских клинических исследований, в которых определялась сравнительная эффективность и безопасность этого препарата. Всего за период с 1995 по 2009 год было проведено 21 исследование, в которых нимесулид назначался в дозе от 200 до 400 мг/сут на срок

от 7 дней до 12 мес. Нимесулид был использован у 1590 больных, причем помимо пациентов, страдающих РЗ, в испытаниях принимали участие и пациенты с острыми травмами, с урологической патологией, а также люди, перенесшие стоматологические операции.

Контроль составляли пациенты, которым назначались другие НПВП (в основном диклофенак), парацетамол, трамадол и гомеопатический препарат (всего 526 больных). Во всех работах нимесулид не уступал или превосходил препараты сравнения по эффективности: число больных, у которых отмечалось значимое улучшение, составляло от 40 до 90%. В отношении безопасности он также показал себя с самой лучшей стороны. Так, число больных с диспепсией при использовании нимесулида составило 9,1%, препаратов сравнения — 10,8%; язвы ЖКТ развились у 1,6 и 10,6% (p<0,001) участников соответственно; повышение АД наблюдалось соответственно у 1,6 и 5,5% (p<0,001) больных; повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) диагностировано у 0,9% получавших нимесулид и у 2,5% пациентов, использовавших препараты сравнения (p<0,05); отмена терапии потребовалась в 1,4 и 2,5% (p<0,05) случаев соответственно.

В единичных случаях отмечались отеки и кожные аллергические реакции. В целом, хотя переносимость нимесулида и не была идеальной, она оказалась существенно и достоверно лучше, чем наиболее часто используемого препарата сравнения диклофенака.

В 2009 г. нами была опубликована работа, посвященная изучению развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида. Мы провели ретроспективный анализ частоты осложнений со стороны ЖКТ, кардиоваскулярной системы и печени у 322 больных РЗ, находившихся на стационарном лечении в клинике НИИР РАМН в 2007-2008 гг. и не менее 12 мес до поступления принимавших нимесулид. Всем больным была проведена гастроскопия, проводился систематический контроль АД и биохимических показателей крови.

Ни у кого из больных на фоне лечения нимесулидом не развилось опасных осложнений со стороны ЖКТ (кровотечения или перфорации язвы). Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки были выявлены у 13,3% обследованных пациентов. Это примерно на 1/3 меньше, чем число язв, возникающих на фоне приема н-НПВП. Так, ранее мы показали, что среди 4931 больного, получавшего н-НПВП (преимущественно диклофенак), язвы верхних отделов ЖКТ были выявлены у 18,1% пациентов. Хотя в изучаемой группе был серьезный коморбидный фон по заболеваниям ССС, за 12-месячный предшествующий период инфаркт миокарда был зафиксирован лишь у 1 пациента — мужчины с РА, 68 лет, в течение многих лет страдавшего ИБС и АГ. Еще у 2 пациенток на фоне приема нимесулида была отмечена отрицательная динамика электрокардиограммы, описанная кардиологом как «постинфарктный кардиосклероз».

Стойкое повышение АД в период госпитализации было отмечено у 11,5% больных. Среди лиц, исходно имевших эту патологию, частота дестабилизации АД была существенно выше, чем в целом по группе, и составила 26,8%.

Ни у кого из больных не развилось клинически выраженной патологии печени — желтухи, гепатомегалии, симптомов печеночной недостаточности. Существенное повышение печеночных ферментов (более чем в 2 раза выше в сравнении с нормой) возникло лишь у 7 (2,2%) больных. Все они страдали РА и помимо нимесулида получали цитотоксические препараты — метотрексат или лефлуномид. Обсуждая перспективы применения нимесулида, следует обратить особое внимание на проблему осложнений со стороны печени. НПВП-гепатопатия представляет собой проявление метаболической идиосинкразии и возникает редко (в сравнении с другими лекарственными

осложнениями). По многолетней статистике серьезные гепатотоксические осложнения, проявляющиеся клинически выраженным внутрипеченочным холестазом или острой печеночной недостаточностью, возникают на фоне регулярного приема НПВП примерно у 1 из 10 тыс. пациентов.

В отношении нимесулида к 2000 г. за 15-летний период (1985-2000 гг.) его применения в 50 разных странах было отмечено лишь 192 случая серьезных осложнений со стороны печени. Учитывая, что к 2000 г. нимесулидом были пролечены 280 млн больных, суммарная частота опасных гепатотоксических реакций, таким образом, составляет менее 1 случая на 1 млн проведенных курсов лечения.

Однако в последние годы отношение к проблеме гепатотоксичности нимесулида кардинально изменилось. Контролирующие органы ряда европейских стран, последней из которых была Ирландия, прекратили использование этого препарата на своей территории, основываясь на статистике отдельных сообщений о тяжелых гепатотоксических реакциях. Так, контролирующий орган Ирландии (IMB) основывал свою резолюцию информацией о 53 эпизодах серьезных осложнений со стороны печени, отмеченных за 12 лет использования нимесулида в этой стране. Девять подобных осложнений привели к развитию острой печеночной недостаточности, которая привела к гибели 4 пациентов.

Тем не менее основной орган Европейского Союза, обеспечивающий контроль над оборотом лекарственных препаратов в Европе, — ЕМА (European Medicines Agency) — после рассмотрения этой проблемы не нашел оснований для прекращения использования нимесулида (пресс-релиз от 21.09.07). Было принято компромиссное решение рекомендовать ограничить применение нимесулида в странах Европы курсом не более 15 дней и в дозе, не превышающей 200 мг/сут. Для исполнения этого решения странам — членам Евросоюза было рекомендовано изъять из аптечной сети упаковки, которые содержат более 30 стандартных доз нимесулида. Самое важное в этом документе, по мнению С. Mattia и соавт. упомянутого обзора по нимесулиду 2010 г., — признание того факта, что гепатотоксичность нимесулида не превышает гепатотоксичности многих других НПВП, которые успешно используются в клинической практике.

Повторное рассмотрение вопроса о нимесулиде было проведено медицинским руководством Евросоюза 23 июня 2011 г. Новое постановление ЕМА подтвердило основные положения, обозначенные в пресс-релизе от 21.09.07: достоинства нимесулида при кратковременном купировании острой боли значимо превышают его недостатки, что оправдывает его дальнейшее применение.

Действительно, объективный анализ имеющихся литературных данных показывает, что гепатотоксичность нимесулида не выше, чем у многих других представителей класса НПВП. По данным клинических исследований, негативная динамика лабораторных биохимических показателей, свидетельствующая о развитии патологии печени, отмечается при использовании нимесулида с такой же частотой, как и на фоне приема других НПВП. При назначении нимесулида коротким курсом (не более 30 дней) повышение уровней АЛТ и аспартатаминотрансферазы в 2 раза и более отмечается лишь у 0,4% больных, а при длительном многомесячном приеме частота подобных изменений не превышает 1,5%.

Очень важные данные о реальной гепатотоксичности нимесулида можно почерпнуть из исследования D. Sanchez-Matienzo и соавт. Обычно эта работа используется в качестве доказательства того факта, что осложнения со стороны печени при использовании нимесулида возникают достоверно чаще в сравнении с другими НПВП. Однако при тщательном исследовании представленного материала выводы могут стать совсем иными.

Авторы провели сопоставление частоты осложнений, связанных с приемом разных НПВП. Материалом для анализа являлись спонтанные сообщения практикующих врачей, собранные со всего мира FDA и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Так, на 2003 г. ВОЗ получила 185 253 таких сигналов, большинство из которых, естественно, касалось типичных для НПВП осложнений со стороны ЖКТ и ССС. При этом число сообщений об осложнениях со стороны печени составило для всех НПВП лишь 2,7%.

Для диклофенака эта пропорция была иной: доля сообщений о гепатотоксических реакциях среди всех осложнений, связанных с этим препаратом, возросла до 4,7%. Наименее удачной эта пропорция оказалась для нимесулида — 14,4%. На основании этих цифр, казалось бы, можно сделать вывод, что нимесулид более опасен для печени, чем другие НПВП.

Картина представляется иной, если оценить не относительные, а абсолютные данные по осложнениям со стороны печени. Так, общее число сообщений о гепатотоксических реакциях при использовании диклофенака составило 990, ибупрофена — 590, а нимесулида — лишь 152. Самое главное, что угрожающая жизни патология — печеночная недостаточность — была зафиксирована ВОЗ у 21 больного, получавшего диклофенак, у 32 получавших ибупрофен, и только у 4 (!) использовавших нимесулид. Отсюда видно, во-первых, что осложнения со стороны печени при использовании нимесулида возникают крайне редко, а во-вторых, их абсолютное число очень невелико в сравнении с другими популярными НПВП. Имеется фактически лишь одна масштабная эпидемиологическая работа, в которой изучалась сравнительная гепатотоксичность НПВП, — исследование итальянских ученых G. Traversa и соавт. Они провели анализ частоты гепатотоксических реакций у 397 537 больных за период с 1997 по 2001 год. Суммарная частота осложнений со стороны печени на фоне приема НПВП составила 29,8 на 100 тыс. пациенто-лет. Соответственно, показатель относительного риска гепатотоксических реакций для всех НПВП составил 1,4. Индивидуальная частота серьезных осложнений со стороны печени при использовании нимесулида составила 35,3 на 100 тыс. человеко-лет, что меньше в сравнении с диклофенаком (39,2), кеторолаком (66,8) и ибупрофеном (44,6). До настоящего времени в российской медицинской литературе нет ни одного описания тяжелых гепатотоксических реакций, возникших на фоне этого препарата и закончившихся развитием печеночной недостаточности.

На сегодняшний день нимесулид является одним из наиболее оптимальных препаратов группы НПВП по соотношению эффективности, хорошей переносимости и низкой стоимости. В России накоплен огромный и в целом позитивный опыт длительного использования нимесулида в реальной клинической практике. Многочисленные клинические исследования четко показывают, что риск осложнений со стороны ЖКТ (эндоскопические язвы) и ССС (дестабилизация АД) при использовании этого препарата существенно ниже в сравнении с таковыми на фоне приема диклофенака.

Ситуация в отношении осложнений со стороны печени для этого препарата не представляется критической и не требует введения каких-либо ограничительных мер. В начале второго десятилетия XXI в. нимесулид имеет все возможности для сохранения позиции одного из лидеров среди используемых обезболивающих препаратов.