

C. Mattia, S. Ciarcia, A. Muhindo, F. Coluzzi

# Нимесулід: 25 лет спустя

**Мы не привыкли к тому, чтобы новый лекарственный препарат впервые в мире был зарегистрирован в Италии. Но именно так и произошло в 1985 г. с нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) под названием нимесулід\*. На самом деле нимесулід изобрел Джордж Г.И. Мур в 1971 г. в США, но его патент успешно приобрела швейцарская компания «Хельсинг», приступившая к проведению клинических испытаний и коммерческой реализации препарата. Впервые разрешение на запуск препарата в серийное производство было получено в Италии в 1985 г., в продажу нимесулід поступил под названием Аулин.**

Более четверти века спустя следует вернуться к рассмотрению основных характеристик нимесулида в сравнении с другими НПВП.

Для этого нам необходимо вспомнить исследования сэра Джона Вейна и его открытие, за которое он был удостоен Нобелевской премии в 1982 г. Это открытие заключается в том, что НПВП оказывают свое противовоспалительное и болеутоляющее действие главным образом путем ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) – энзима, отвечающего за превращение арахидоновой кислоты в простагландин  $H_2$ , который является предшественником всех простагландинов и химических веществ, осуществляющих контроль над многочисленными физиологическими и патологическими процессами.

Синтезированные и высвобожденные простагландины оказывают сосудорасширяющий эффект и повышают проницаемость сосудов, типичную при наличии воспалительной реакции, а также увеличивают чувствительность периферических болевых рецепторов к механическим или химическим раздражителям (брадикинин, гистамин, ФНО $\alpha$ , вещество Р).

Научно-исследовательская работа в области изучения воспалительных процессов и их механизмов продолжилась, и в 1990 г. были определены две изоформы ЦОГ: изоформа 1 и изоформа 2, или сокращенно ЦОГ-1 и ЦОГ-2, закодированные с помощью двух различных генов, находящихся в хромосомах 9 и 1. Эти два энзима действуют одновременно и, будучи в равновешном состоянии, активируют все процессы с участием арахидоновой кислоты.

Обе ЦОГ расположены таким образом, что их активный связывающий центр находится в конце длинного гидрофобного канала, который НПВП заполняют полностью, не позволяя арахидоновой кислоте достичь каталитического участка ЦОГ, с последующим ингибированием биосинтеза простагландин.

Ингибирование ЦОГ также следует рассматривать как избирательный механизм действия НПВП. Эти лекарственные препараты взаимодействуют и с другими рецепторами и активными системами в случае воспаления и возникновения болевого синдрома, включая эндоканнабиноиды, азотную кислоту и моноаминергические и холинергические каналы на уровне ЦНС в местах воспаления и кровеносных сосудах. Это взаимодействие, которое в настоящее время глубоко изучается в целях переоценки, способно объяснить как положительный эффект от действия препарата, так и возникновение побочных эффектов.

Многочисленные факты, полученные в результате научных исследований, свидетельствуют о комплексной природе воспаления и процессов, возникающих в сосудистых тканях в ответ на повреждение. Было обнаружено множество медиаторов, которые инициируют, поддерживают и усиливают воспалительную реакцию.

Среди молекул с провоспалительной активностью, участвующих в этих процессах, центральное место занимает список простагландинов (главным образом простагландин  $E_2$ ); однако недавние исследования доказали значимость других факторов, среди которых необходимо упомянуть цитокины, радикалы кислорода и нейропептиды.

Кроме того, было доказано, что воспаление не только представляет собой периферический феномен, но и может затрагивать центральную нервную систему (ЦНС), особенно в том, что касается гипералгезии, которая связана с периферическими воспалительными

состояниями. В качестве подтверждения можно привести тот факт, что во время протекания воспалительного процесса уровень некоторых провоспалительных медиаторов повышается не только на периферических участках, но и в ЦНС, где в свою очередь вызывает комплексную серию реакций.

Некоторые из этих медиаторов в действительности способны активизировать клетки не только нейронов, но и нейроглии, чья роль в наши дни больше не сводится исключительно к функции «опоры и защиты» для нейронов, традиционно считавшихся «благородными» клетками. На самом деле клетки нейроглии выполняют важные функции в процессах гипералгезии посредством выделения гипералгезических веществ, из которых наиболее значимую роль играет вещество Р.

В свою очередь цитокины и интерлейкины, высвобожденные из нейроглии, могут усиливать передачу болевого стимула в ЦНС, действуя на рецепторы глутамата и, таким образом, инициируя и поддерживая процессы гипералгезии. НПВП могут снижать активизацию этих систем также на уровне ЦНС, способствуя тем самым анальгезии.

С одной стороны, механизм ингибирования ЦОГ связан с высокой эффективностью НПВП при лечении воспалительных процессов, с другой – он оказывает влияние на профиль безопасности данного класса фармацевтических препаратов. С этой целью было установлено, что выбор той или иной изоформы может сопутствовать нарушению физиологического гомеостаза и, как следствие, коррелировать с неблагоприятным профилем переносимости и безопасности. НПВП с высокой селективностью ЦОГ-1 намного чаще становятся причиной серьезных нежелательных явлений в виде желудочно-кишечных расстройств, тогда как высокая селективность ЦОГ-2 влечет за собой риск тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

В списке побочных эффектов, вызванных приемом НПВП, наиболее часто встречаются желудочно-кишечные расстройства, связанные с использованием этих фармацевтических препаратов. В частности, традиционные НПВП, которые действуют главным образом на ЦОГ-1 (или в случае отдельных молекул – на обе формы ЦОГ), сокращают производство простагландина, а следовательно, воспаление, что в свою очередь уменьшает болевой синдром. Однако они вызывают ряд побочных эффектов, пагубных для слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), потому что некоторые простагландины понижают секрецию кислоты, стимулируя выделение слизи и бикарбоната и предотвращая эрозию слизистой оболочки, что в конечном итоге обеспечивает целостность внутренней стенки желудка.

Для того чтобы избежать этих нежелательных явлений в отношении ЖКТ, в конце 1990-х гг. были введены селективные ингибиторы ЦОГ-2 – так называемые коксибы. Первоначальный энтузиазм сменился осознанием факта возникновения многочисленных побочных явлений, поражающих сердечно-сосудистую систему и почки. Был отмечен рост случаев инфаркта миокарда у пациентов с риском, получавших коксиб, возможно, в связи с отсутствием механизма защиты сосудистого эндотелия. Это привело к изъятию из серийного производства в 2004 г. препарата рофекоксиб после того, как результаты исследования APPROVe («Предупреждение возникновения аденоматозных полипов в результате воздействия Виокса») доказали, что в случае применения

рофекоксиба в дозировке 25 мг/сут риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается в 2 раза по сравнению с плацебо.

В то время полученные данные о побочных эффектах не были использованы для сравнения с действием других селективных ингибиторов ЦОГ-2. В рамках последующего вторичного метаанализа, проведенного с учетом результатов шести клинических исследований с участием 12 780 пациентов, было сопоставлено число случаев инфаркта миокарда среди пациентов, принимавших целекоксиб, диклофенак, ибупрофен, парацетамол и плацебо. Оказалось, что риск возникновения инфаркта миокарда в 1,88 раза выше у пациентов, принимавших целекоксиб, поэтому Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США вынесло «предостережение в черной рамке» в отношении технических характеристик целекоксиба.

Однако в отношении некоторых традиционных НПВП, взаимодействующих главным образом с ЦОГ-1, было доказано, что их прием на протяжении долгого периода времени способен нанести значительный вред, поэтому эти препараты рекомендованы в минимальной дозировке, обеспечивающей необходимый эффект, в течение как можно меньшего промежутка времени.

Кеторолак в таблетках, например, предназначен только для кратковременной терапии (максимум 5 дней) послеоперационных болей, и этот период должен быть сокращен до 2 дней в случае использования раствора в ампулах. В действительности кеторолак, ингибируя простагландины путем избирательного воздействия на ЦОГ-1, содержит более высокий риск токсичности для желудочно-кишечной системы (и кожных тканей) по сравнению с другими НПВП.

Но, возвращаясь к лекарственному препарату, ставшему предметом данного научного обзора, мы должны задать вопрос: каким образом действует нимесулід и, в частности, как он ведет себя по отношению к обеим формам ЦОГ?

4-нитро-2-феноксиметан-сульфониллид, известный под названием «нимесулід», единственный из НПВП обладает уникальным химическим составом, а его противовоспалительные качества связаны с липофильными и кислотными свойствами нитрогруппы, в состав которой он входит.

Нимесулід быстро и полностью абсорбируется в ЖКТ; низкий уровень кислотности группы сульфонилидов обеспечивает, в сравнении с другими НПВП, часто обладающими выраженными кислотными свойствами, меньший риск местного раздражения слизистой оболочки ЖКТ.

Нимесулід активно участвует в метаболизме. Так, были обнаружены 16 метаболитов, главный из которых – производный параводорода – является метаболитом с фармакологическими характеристиками, сходными с оригинальным продуктом. Способы выведения метаболитов – через почки (62,5%) и кишечник (36,2%).

Нимесулід быстро распределяется в синовиальной жидкости, где сохраняется гораздо дольше, чем в крови, и это свойство наряду с воздействием на металлопротеиназы увеличивает эффективность лекарственного препарата в контроле над болью при воспалительном процессе в суставах.

Оценка фармакокинетического профиля нимесулида как при однократном, так и при продолжительном приеме проводилась в ряде предыдущих исследований на пожилых пациентах. В данной популяции пациентов

главные фармакокинетические параметры на протяжении многих лет не подвергались значительным изменениям, что делает необязательным корректировку дозировки для пожилых пациентов.

Доля метилсульфонамида, которую нимесулід, единственный среди НПВП, содержит в своей молекулярной структуре, проникает внутрь второго кармана, где находится рецептор ЦОГ, и эта особенность объясняет специфическое «преимущественное» воздействие на ЦОГ-2, хотя данный препарат воздействует также на ЦОГ-1.

На самом деле нимесулід называют «НПВП с преимущественным воздействием на ЦОГ-2», поскольку он оказывает комплексное, но при этом сбалансированное влияние на обе формы ЦОГ, хотя и обладает преимущественным эффектом в отношении ЦОГ-2. В терапевтических концентрациях нимесулід ингибирует 88% активности ЦОГ-2 и 45% активности ЦОГ-1. При этом если воздействие на ЦОГ-1 прекращается по истечении 24 ч, то воздействие на ЦОГ-2 продолжается намного дольше, и это различие сохраняется также при длительном применении.

Этот своеобразный механизм действия, объясняющий низкое число осложнений со стороны ЖКТ и отсутствие выраженной сердечно-сосудистой токсичности по сравнению с коксибом, недавно получил всеобщее признание. Препарат стал пользоваться успехом у пациентов, отмечающих высокую скорость воздействия (быстрое начало действия препарата), которая позволяет осуществлять мгновенный контроль над болевым синдромом. Взрослые пациенты, включая пациентов пожилого возраста, хорошо переносят нимесулід, фармакологический профиль которого объясняет снижение числа возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Сниженное воздействие нимесулида на кровяные пластинки также может объясняться его «избирательностью», потому что ЦОГ-1 является единственными формами ЦОГ, выраженными в виде кровяных пластинок. Ацетилсалициловая кислота, напротив, полностью и необратимо блокирует ЦОГ-1. Кровяные пластинки утрачивают способность синтезировать ЦОГ, и это блокирование процесса сохраняется на протяжении всего жизненного цикла кровяных пластинок, ингибируя активность образования тромба.

В целом информацию о противовоспалительном и анальгезирующем эффекте нимесулида можно резюмировать, выделив его основные свойства: ингибирование синтеза ЦОГ (преимущественно ЦОГ-2) и липоксигеназы; ингибирование свободных радикалов; снижение концентрации вещества Р; предотвращение хемотаксиса нейтрофилов. Это также приводит к уменьшению воспалительного отека.

В противовоспалительной терапии имеется список веществ, оказывающих влияние на ЦОГ, а также другие медиаторы, принимающие участие в развитии воспалительного процесса.

Как уже было кратко отмечено выше, ингибирование ЦОГ не является единственным механизмом воздействия нимесулида: за прошедшие годы были выявлены многочисленные фармакологические эффекты данного препарата наряду с его непосредственным воздействием на ЦОГ.

Еще до того, как были обнаружены две формы ЦОГ, было замечено, что уникальная химическая структура нимесулида позволяла ему выступать в качестве «поглотителя свободных радикалов», что особенно важно в борьбе против воспалительных процессов. В конце 1980-х гг. была документально засвидетельствована эффективность нимесулида в снижении образования супероксидных анионов с участием фагоцитов – молекул, причастных к повреждению тканей при воспалительных процессах.

Среди прочих механизмов, принимающих участие в противовоспалительной деятельности нимесулида, особый интерес вызывает способность молекулы существенно уменьшать высвобождение ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, цитокина и вещества Р. Все эти медиаторы присутствуют в месте локализации воспалительного процесса и играют активную роль в развитии

\*В Украине зарегистрирован препарат Нимесил компании Берлин Хеми.

воспаления, а также передаче и усилении болевых ощущений.

Разносторонность воздействия механизмов нимесулида, связанных и не связанных с ЦОГ, с клинической точки зрения выражается в эффективности и быстром модулировании сложного и многофакторного воспалительного процесса. По своим клиническим показаниям нимесулид назначается в терапии острой боли, при симптоматическом лечении болезненного остеоартрита (остеоартроза) и первичной дисменореи. Лечение нимесулидом, как и любым другим НПВП, должно рассматриваться в качестве альтернативной терапии в дополнение к симптоматической терапии болевого синдрома, когда простой анальгетик не оказывает должного эффекта или боль вызвана либо сохраняется по причине воспалительного процесса. Подобный терапевтический подход также полностью совпадает с основными рекомендациями национальных и международных руководств по купированию различных видов боли, в которых указано, что главным терапевтическим методом в таких случаях является использование парацетамола.

Парацетамол не оказывает воздействие на периферические формы ЦОГ и поэтому не обладает противовоспалительным эффектом. Он оказывает комплексное влияние на ЦНС, усиливая нисходящие от периферии к ЦНС процессы торможения, поэтому он должен достичь необходимого уровня концентрации в ликворе, чтобы реализовать свое действие. Это требует применения определенной дозировки с соблюдением соответствующего временного интервала между приемами (1 г 3 раза в сутки), чтобы полностью использовать потенциал препарата.

Тем не менее в условиях воспалительного процесса участвующие в воспалении медиаторы, главным образом простагландины, активируют периферические болевые рецепторы, вызывая суммирование стимулов в ЦНС, которое проявляется в виде боли. Поэтому необходимо оказывать действие и на данном уровне, блокируя синтез этих медиаторов путем ингибирования ЦОГ, чтобы эффективно контролировать боль. Эти аспекты оправдывают применение таких лекарственных препаратов, как НПВП, учитывая соотношение польза/риск.

Данное соотношение, как уже было отмечено ранее, является отправной точкой для применения всех лекарственных препаратов и их оценки. Такое широко используемое вещество, как нимесулид, всегда оставалось объектом повышенного внимания со стороны европейских регулятивных органов.

### Профиль безопасности

В последнее десятилетие научное сообщество занималось тщательным исследованием аспектов безопасности применения всего класса НПВП, принимая различные меры для обеспечения безопасного использования этого класса препаратов.

Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что ЖКТ в большей степени страдает от побочных эффектов, связанных с приемом НПВП. В частности, ежегодное число госпитализаций по причине кровотечения или перфорации ЖКТ в результате приема НПВП насчитывает приблизительно 400 на 100 тыс. человек по сравнению с ежегодным числом госпитализаций по причине гепатопатии 30 на 100 тыс. человек.

Этиология повреждений слизистой оболочки желудка в результате приема НПВП, как мы уже упоминали, состоит прежде всего в ингибировании физико-химических свойств циклооксигеназы — ЦОГ-1. Эпидемиологические исследования доказывают наличие различной степени негативного влияния НПВП на слизистую оболочку ЖКТ, определяющегося более или менее выраженной селективностью одиночных молекул двумя изоформами ЦОГ.

В этом смысле нимесулид среди прочих НПВП обладает наилучшим профилем безопасности для ЖКТ благодаря предпочтительному воздействию со стороны ЦОГ-2 и менее выраженному местному непосредственному раздражению слизистой оболочки.

В одном из фармакоэпидемиологических исследований за период с 1988 по 2000 год были проанализированы все спонтанные проявления, связанные с использованием НПВП, зарегистрированные в регионах Венетто и Трентино. Частота возникновения нежелательных явлений по отношению к ЖКТ в случае применения НПВП оказалась намного ниже (10,4%), чем в случае применения других НПВП, для которых данный показатель практически вдвое превышает названную цифру (21,7% — для кетопрофена, 21,2% — для диклофенака и 18,6% — для пироксикама).

Спонтанное проявление, безусловно, является важным инструментом для распознавания признаков возможной токсичности, связанной с применением препарата. В этом отношении нимесулид гораздо реже становится причиной возникновения нежелательных явлений, связанных с функционированием ЖКТ, однако его использование на той же самой территории в течение 3 лет (1996-1999 гг.) оказалось в 6 раз выше по сравнению с кетопрофеном, который, в отличие от нимесулида, занимает первое место среди НПВП по частоте наступления нежелательных явлений, связанных с ЖКТ (нимесулид — 27,31 млн, пироксикам — 16,37 млн, кетопрофен — 11,35 млн).

Данные этого исследования впоследствии получили подтверждение в другом мультицентровом контролируемом исследовании, в ходе которого был выявлен риск кровотечения в верхней части ЖКТ у пациентов, принимавших нимесулид, хотя этот риск был минимален по сравнению с другими НПВП, участвовавшими в исследовании.

В 2002 г. после того, как Финляндия приняла решение о приостановлении торгового оборота нимесулида в связи с подозрением относительно того, что данный препарат часто вызывает гепатотоксические реакции, Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМА, ранее известное как ЕМЕА) инициировало проведение повторной оценки профиля безопасности. По завершении этого процесса ЕМА сделало заключение о том, что соотношение польза/риск для нимесулида в отношении серьезных печеночных реакций можно считать положительным, подтвердив, что частота возникновения печеночных реакций сопоставима с аналогичным показателем для других НПВП.

После шага, предпринятого Финляндией, Италия посчитала необходимым продолжить глубокое изучение этой проблемы с помощью эпидемиологического исследования, предпринятого Государственным институтом санитарии и направленного на определение риска возникновения печеночной патологии, связанного с приемом НПВП и, в особенности, с приемом нимесулида. Результаты показали ограниченный риск возникновения гепатопатии в отношении всех НПВП, включая нимесулид. Следовательно, при назначении НПВП основной риск по-прежнему был связан с возможным возникновением гастроуденальных осложнений.

В мае 2007 г. ретроспективное исследование на тему фармакоэпидемиологии и безопасности лекарственных препаратов, опубликованное в сентябре 2008 г. С. Уолкер и соавт., вновь привлекло внимание международного научного сообщества и европейских регулятивных органов к возможным побочным эффектам, которые прием нимесулида оказывает на печень. Полученные данные были проанализированы с целью установления вероятной причинно-следственной связи между приемом нимесулида и возникновением острой печеночной недостаточности. При этом на основании отдельного отчета было получено подтверждение того, что в предшествующие годы уже возникало предположение о наличии подобной связи, однако в отношении данной гипотезы не было сделано однозначных выводов.

Если говорить о деталях, то в данной работе было проведено исследование всех пациентов в Ирландии, которым трансплантировали печень в связи с возникновением острой печеночной недостаточности по неизвестной причине на протяжении предшествующих 13 лет. Из 32 рассмотренных случаев в анамнезе

шести пациентов было обнаружено упоминание о приеме нимесулида в течение 6 мес перед трансплантацией. В этих шести случаях было высказано предположение о возможной корреляции между приемом нимесулида и печеночной патологией.

Тем не менее в этой же работе в сводной таблице данных о пациентах, принимавших нимесулид, упоминается, что эти пациенты в течение 6 мес помимо нимесулида одновременно получали другие лекарственные препараты, потенциально способные вызвать гепатопатию, в отношении которых корреляция с возникновением печеночной патологии была оценена как вероятная/возможная.

Кроме этого, у двух пациентов были отмечены другие возможные причины развития гепатопатии. За исключением данных упомянутого исследования в настоящее время отсутствуют сведения, позволяющие установить четкую причинно-следственную связь между печеночной недостаточностью и приемом нимесулида на протяжении предшествующих 6 мес.

Необходимо также добавить, что в обширной монографии, посвященной применению нимесулида, отмечается, что во многих случаях возникновение печеночных реакций, по-видимому, связано с приемом других потенциально гепатотоксичных лекарственных препаратов либо с существовавшими ранее состояниями и предрасположенностью к печеночной недостаточности. Точный механизм остается неизвестным, поскольку результаты исследований, пытающихся доказать, что ответственность за возникновение нежелательных явлений следует отнести на счет метаболитов нимесулида (например, производных нитрозо- или гидроксиламинов) или, в меньшей степени, на счет метаболизма его нитрогруппы, нельзя считать достаточно убедительными.

В одной из недавних работ итальянских авторов также отсутствует окончательный ответ на все поставленные вопросы, и лишь приводятся данные в поддержку гипотезы о возможной роли генетических факторов в развитии механизма гепатопатологии, можно сказать, «факторов, связанных с наследием рода», которые добавляются к факторам внешней среды. Однако в этой же статье авторы выделяют другие не менее важные данные, хотя и не имеющие непосредственного отношения к вышеописанному: время восстановления после гепатотоксического эффекта, вызванного приемом нимесулида, гораздо меньше, чем время восстановления после приема других лекарственных препаратов, участвовавших в исследовании (соответственно 4 нед по сравнению с 8 нед после отмены лекарственного препарата;  $p < 0,001$ ). Еще одним важным моментом, подчеркнутым авторами, является частая обратимость гепатотоксического эффекта, вызванного приемом нимесулида, который лишь в редких случаях может прогрессировать до печеночной недостаточности.

Комитет по лекарственным препаратам для применения человеком (КЛПЧ) Европейского агентства по лекарственным препаратам после глубокой и тщательной процедуры пересмотра был вынужден признать отсутствие данных о механизме передачи гепатотоксического эффекта нимесулида, что затрудняет установление причинно-следственной связи между пациентами, принимавшими данный лекарственный препарат, и риском развития печеночных реакций. Тем не менее предпочтения в отношении назначаемых препаратов среди итальянских медицинских работников изменились. КЛПЧ указал также на необходимость повторного определения способа применения нимесулида, отметив, что данный лекарственный препарат не следует принимать совместно с другими препаратами, способными привести к возникновению гепатопатии, а также назначать пациентам, ранее страдавшим печеночной недостаточностью. Наконец, КЛПЧ рекомендовал принять последующие меры, провести ряд исследований для оценки риска возникновения гепатотоксического эффекта у пациентов, принимавших нимесулид, и распространить письменные рекомендации среди медицинских работников, чтобы подчеркнуть необходимость правильного применения препарата.

Таким образом, врачам рекомендуется опираться в своем решении о назначении нимесулида на оценку комплексного риска индивидуально для каждого пациента (как это следует делать в отношении любого лекарственного препарата). Данные рекомендации были приняты Итальянским агентством по лекарственным препаратам (ИАЛП) с марта 2009 г., хотя на это решение в некотором смысле повлияла публикация статьи в научном издании «Реакции» в 2007 г. В этой статье подчеркивалось, что, несмотря на существование многочисленных терапевтических альтернатив нимесулиду, «...считается, что в сравнении с лучшим профилем переносимости печени другие молекулы имеют проблемы, связанные с безопасностью по отношению к другим органам или системам (например, повреждение желудка, сердечно-сосудистой системы и т.д.)».

В феврале 2010 г. ИАЛП обратилось ко всем итальянским медицинским работникам с информационным письмом (ИП), посвященным применению нимесулида, в котором было сказано: «Мнение КЛПЧ было поддержано 16 октября 2009 г. Европейской комиссией, которая, рассмотрев соотношение польза/риск для нимесулида и дав ему положительную оценку, подтвердила законность действующего разрешения на допуск препарата к участию в товарообороте. Европейская комиссия подтвердила меры по минимизации рисков, предложенные ИАЛП, однако рекомендовала в целях максимального снижения риска гепатотоксического эффекта, вызванного приемом нимесулида, применять данный препарат в качестве терапии второй линии для купирования болевого синдрома».

Данная рекомендация, как уже было отмечено ранее, также полностью совпадает с основными рекомендациями национальных и международных руководств по купированию различных видов боли. Эти руководства рекомендуют использовать в качестве первоначального средства для лечения симптоматической боли болеутоляющий препарат, например парацетамол, и только в случае неэффективности терапевтических средств первой линии применять НПВП.

Вторая рекомендация ИП подчеркивает важность общей продолжительности терапии. Данный фактор играет существенную роль в определении соотношения польза/риск при приеме НПВП; в частности, для нимесулида максимальная продолжительность непрерывного лечения была установлена в размере 15 дней.

ИП также вкратце сообщает о некоторых противопоказаниях к использованию нимесулида, включая сопутствующий прием лекарственных препаратов с потенциальным гепатотоксическим эффектом, алкоголя и наркотических веществ: очевидно, что сопутствующий прием двух или более лекарственных препаратов с потенциальным гепатотоксическим эффектом увеличивает риск повреждения печени. Согласно рекомендациям ИП, одним из противопоказаний к использованию препарата является появление симптомов, способных указывать на скрытую печеночную недостаточность, включая жар и/или состояние, близкое к гриппозному: в этом случае следует отказаться от терапевтического применения нимесулида.

Итак, 25 лет спустя соотношение польза/риск для нимесулида по-прежнему остается положительным в случае, если данный лекарственный препарат используется согласно показаниям с учетом безопасной дозировки и продолжительности приема. Однако, как и в отношении любого лекарственного средства, мы должны иметь полное представление о его фармакологических характеристиках и клиническом использовании. Интуиция и опыт каждого врача позволят ему подобрать правильный препарат в необходимой дозировке и на определенный период времени для любого пациента.

Список литературы находится в редакции.

По материалам Nimesulide 25 annidopo. Minerva Med. 2010, Vol. 101. P. 285-293.

РМЖ. Ревматология, № 30, 2012 г.

