

# Нимесулид в ревматологической практике: известные факты и результаты новых исследований

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются самыми назначаемыми лекарственными средствами. В ревматологии НПВП имеют первостепенное значение, являясь неотъемлемым компонентом лечения воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, сопровождающихся болью.**

Нимесулид – уникальный представитель класса НПВП, обладающий сбалансированным действием на обе формы циклооксигеназы (ЦОГ) с преимущественным ингибированием ЦОГ-2. Благодаря этому, с одной стороны, значительно снижается риск гастроинтестинальных осложнений при приеме неселективных НПВП, а с другой – отсутствует значимая кардиоваскулярная токсичность, свойственная высокоселективным ингибиторам ЦОГ-2 – коксибам. По обезболивающей эффективности нимесулид превосходит многие НПВП, в том числе другой преимущественный ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам [1].

Основное проявление распространенных ревматических заболеваний – хроническая боль в суставах и позвоночнике. Как правило, именно она является ведущей жалобой, с которой обращается пациент. Поскольку именно боль в основном определяет страдание и снижение качества жизни, ее максимально полное и быстрое купирование становится первоочередной задачей противоревматической терапии. Благодаря своим фармакологическим и химическим свойствам нимесулид обеспечивает быстрый обезболивающий эффект. В сравнительном исследовании данного препарата с цефекоксибом и рофекоксибом интенсивность боли у пациентов с остеоартритом уменьшалась быстрее всего при назначении нимесулида, при этом преимущество последнего по выраженности анальгетического действия над препаратами сравнения становилось достоверным уже через 15 мин после приема и сохранялось до конца наблюдения [2].

Помимо более быстрого наступления обезболивающего эффекта, при приеме нимесулида анальгетическое действие длительно сохраняется на высоком уровне. Долгосрочная эффективность нимесулида относительно уменьшения боли частично может объясняться способностью препарата накапливаться в синовиальной жидкости.

Следует отметить, что терапевтическая эффективность нимесулида обеспечивается не только подавлением ЦОГ-2, но и рядом важных ЦОГ-независимых эффектов. В частности, нимесулид ингибирует хемотаксис и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов; подавляет продукцию свободных радикалов, фактора некроза опухоли и провоспалительных цитокинов; предотвращает апоптоз хондроцитов, т.е. оказывает хондротекторное действие. Выраженная обезболивающая активность нимесулида, превышающая таковую многих НПВП, обеспечивается в том числе за счет подавления центральных механизмов боли.

Одними из наиболее значимых побочных эффектов НПВП являются осложнения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Целью исследования, проведенного итальянскими учеными, было оценить частоту этих осложнений при использовании нимесулида и других НПВП. Авторы проанализировали результаты лечения 588 827 пациентов за период 2001-2008 гг. Текущее применение НПВП ассоциировалось с повышенным риском гастроинтестинальных осложнений (относительный риск – ОР – 3,28).

Самый низкий риск гастроинтестинальных осложнений (ОР <2) отмечен для нимесулида, рофекоксиба и цефекоксиба; средний риск (ОР 2<5) – для напроксена, ибупрофена, диклофенака и эторикоксиба; самый высокий риск (ОР ≥5) – для кетопрофена, пироксикама и кеторолака [3].

Shrivastava и соавт. проанализировали частоту побочных реакций на НПВП, зарегистрированных в системе спонтанных сообщений IGGMC&H в период 2005-2009 гг. Среди всех 2639 побочных реакций 336 (12,7%) были обусловлены НПВП, а наиболее частыми побочными явлениями в результате приема НПВП были макулопапулезная сыпь и осложнения со стороны гастроинтестинального тракта.

Побочные реакции чаще всего возникали на фоне применения ибупрофена (51,19%) и диклофенака (27,08%), а самыми безопасными НПВП были нимесулид (6,25%) и ацетилсалициловая кислота (5,95%) [4].

На сегодня установлено, что воспаление и окислительный стресс играют важную роль в патогенезе атеросклероза. Окислительный стресс является следствием дисбаланса между образованием и элиминацией свободных радикалов. Одним из значимых источников последних выступает ЦОГ-2, что обосновывает перспективность применения ингибиторов ЦОГ-2 для снижения окислительного стресса. В экспериментальном исследовании на модели гиперхолестеринемии изучались антиоксидантные свойства нимесулида [5]. Диета с высоким содержанием холестерина приводила к снижению активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и общего антиоксидантного статуса. После лечения нимесулидом активность этих ферментов значительно повышалась по сравнению с контролем.

По мнению авторов, своевременное назначение селективных ингибиторов ЦОГ-2, таких как нимесулид, может замедлять развитие атеросклероза благодаря усилению антиоксидантной защиты организма.

Одним из сопутствующих заболеваний, часто обнаруживаемых у пациентов кардиологического и ревматологического профиля, является сахарный диабет (СД) 2 типа. Помимо других нарушений при СД отмечается повышенная активность ЦОГ-2. Целью исследования, проведенного канадскими учеными, было изучение нарушения кардиальной функции при экспериментальном СД. В результате было установлено, что СД сопровождается значительным снижением сократимости левого желудочка, а также артериального и венозного ответа на адреналин. В то же время нимесулид эффективно восстанавливал физиологический ответ вен и артерий на адреналин [6].

В исследовании Asagi и соавт. (2013) были получены данные о том, что при СД нимесулид проявляет нейропротекторный эффект, уменьшая повреждение головного мозга вследствие ишемии-реперфузии. Ученые установили, что вследствие ишемического и реперфузионного повреждения головного мозга значительно повышаются уровни малонового диальдегида (МДА, маркера окислительного стресса) и прооксидантного фермента миелопероксидазы (МПО), а также снижаются уровни антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы (СОД).

Лечение нимесулидом сопровождается достоверным снижением уровней МДА и МПО и повышением активности каталазы и СОД как при СД, так в отсутствие СД. Авторы пришли к выводу, что нимесулид обладает нейропротекторным эффектом – предотвращает церебральное повреждение, вызванное избыточной продукцией свободных радикалов [7].

Наконец, интересной представляется недавно обнаруженная выраженная противоопухолевая активность нимесулида.

В исследованиях *in vitro* было установлено, что нимесулид подавляет рост колоректальной карциномы, рака грудной железы, гепатоцеллюлярного рака, рака желудка, рака поджелудочной железы и первичных лимфом [8].

В настоящее время это новое направление применения нимесулида активно изучается в исследованиях *in vivo*.

В заключение несколько слов следует сказать о влиянии НПВП на функцию печени. Известно, что при приеме любых НПВП наиболее тяжелые поражения печени ассоциируются с идиосинক্রазией, они неспецифичны и довольно редки, при применении нимесулида отмечаются не чаще чем при приеме других НПВП. При применении нимесулида серьезные поражения печени развиваются в среднем у 1 из 10 тыс. больных, а суммарная

частота подобных осложнений составляет 0,0001% [9].

Сравнительное исследование нежелательных эффектов при приеме НПВП у почти 400 тыс. больных показало, что именно назначение нимесулида сопровождалось более редким развитием гепатопатий по сравнению с диклофенаком (в 1,1 раза) и ибупрофеном (почти в 1,3 раза) [10].

В Италии, на родине нимесулида, этот препарат уже на протяжении многих лет остается НПВП № 1. 23 мая на пресс-конференции в штаб-квартире Министерства здравоохранения Италии были обнародованы результаты инициативы «Рим без боли», проведенной с целью повышения осведомленности и информированности врачей, фармацевтов и пациентов о проблеме лечения боли [11]. Опрос 2 тыс. клиентов 150 аптек г. Рима (Италия) показал, что нимесулид по-прежнему является одним из наиболее востребованных жителями города лекарственных средств для купирования боли – ему отдали предпочтение 20% всех пациентов, обратившихся в аптеку, чтобы купить обезболивающий препарат. Около трети респондентов были в возрасте старше 70 лет, 30% – в возрасте 30-50 лет. Примерно 40% приобретали анальгетики для самолечения, 20% были направлены семейным врачом и еще 20% – врачом-специалистом, остальные 20% приобретали препарат по рекомендации фармацевта. Несомненно, нимесулид заслужил широкую популярность среди врачей и пациентов благодаря таким важным преимуществам, как быстрый и выраженный обезболивающий эффект, удобство применения и высокая безопасность.

## Литература

- Rainsford K.D. Nimesulide – Action and Uses. Springer, 2006; p. 335.
- Bianchi M., Brogini M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs*. 2003;63 Suppl 1:37-46.
- Castellsague J., Pisa F., Rosolen V. et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Apr; 22 (4): 365-75.
- Shrivastava M.P., Chaudhari H.V., Dakhal G.N. et al. Adverse drug reactions related to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of spontaneous reporting from central India. *J Indian Med Assoc*. 2013 Feb; 111(2): 99-102, 106.
- Ahmed S., Gul S., Gul H. et al. Cyclooxygenase-2 inhibition improves antioxidative defense during experimental hypercholesterolemia. *Bosn J Basic Med Sci*. 2014 May; 14 (2): 63-9.
- Leung J.Y., Pang C.C. Effects of nimesulide, a selective COX-2 inhibitor, on cardiovascular function in two rat models of diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014 Mar 11. [Epub ahead of print].
- Ansari M.A., Hussain S.K., Mudagal M.P., Goli D. Neuroprotective effect of allopurinol and nimesulide against cerebral ischemic reperfusion injury in diabetic rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Jan;17 (2): 170-8.
- Kapoor S. Emerging anti carcinogenic applications of nimesulide: therapeutic benefits beyond its primary role in pain management. *Korean J Pain*. 2012 Jul;25(3):198-9. doi: 10.3344/kjp.2012.25.3.198. Epub 2012 Jun 28.
- Boelsterli U. Nimesulide and hepatic adverse effects: roles of reactive metabolites and host factors // *Int. J. Clin. Pract.*, 2002. 128: 30-36.
- Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ*. 2003; 327: 18-22.
- Salute: controildoloreiromanicontinuano a preferire il Nimesulide. <http://www.asca.it>

Подготовил Алексей Терещенко

