



німесулід  
**Німесил**®

30 пакетиків з гранулятом для приготування суспензії

100 мг німесуліду у кожному пакетикі, по 100 мг два рази на добу

курс лікування до 15 днів

# Нестероїдний протизапальний засіб<sup>1</sup>



низький ризик гастроінтестинальних геморагічних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП, що широко застосовуються<sup>2,3,4</sup>

висока антиколагеназна активність<sup>5\*</sup>

інгібує IL-1<sup>6\*\*,7</sup>, IL-6<sup>6\*\*,7</sup> та субстанцію "P"<sup>7</sup>

додаткове інгібування IL-8 та ФНП-α (у високих концентраціях)<sup>8\*</sup>

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.  
Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ М01А Х17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг.

Показання: Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. 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.

Побічні дії. Анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні жажливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випороження чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаза, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астенія, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 02.08.2013 №684. **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Німесил®: Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

<sup>1</sup> Інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 10.07.2014 №483.

<sup>2</sup> Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.

<sup>3</sup> Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.

<sup>4</sup> MDM Data, Q3-2014. PharmXplorer Data, YTD/07/2014.

<sup>5</sup> Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. 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>6</sup> Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

<sup>7</sup> Bianchi M, Broggin M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.

<sup>8</sup> Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

\* Дослідження "in vitro".

\*\* Дослідження на тваринах.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:  
Представництво виробника "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ" в Україні,  
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**

# Острая боль как многофакторная проблема: роль нимесулида

**Боль остается одной из ведущих причин обращения к врачу. Острая боль является предупреждающим сигналом заболевания или опасности для организма и обычно проходит на протяжении нормального ожидаемого периода выздоровления, тогда как хроническая боль сохраняется после устранения первичного повреждающего фактора или персистирует даже в его отсутствие. Доказано, что некупированная и недолеченная острая боль может приводить к хронизации болевого синдрома.**

Фармакотерапия является основой ведения как острой, так и хронической боли. При острой боли наиболее часто используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Это химически разнородная группа лекарственных средств, обладающих схожими терапевтическими свойствами: противовоспалительным, обезболивающим, жаропонижающим и, за исключением селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) 2, антитромбоцитарным эффектами. Общий механизм действия – не зависящее от опиоидных рецепторов ингибирование ЦОГ – обеспечивает НПВП ряд преимуществ, но в то же время отвечает за общие побочные эффекты, большинство из которых являются дозозависимыми. Даже при использовании в терапевтических дозах НПВП могут вызывать цереброваскулярные и гастроинтестинальные расстройства, включая язвы и кровотечения, а при назначении в высоких дозах способны оказывать повреждающее действие на сердце, почки и печень.

Представитель НПВП нимесулид – преимущественный ингибитор ЦОГ-2, обладающий доказанной в многочисленных клинических исследованиях мощной обезболивающей, противовоспалительной и жаропонижающей активностью при широком спектре состояний, которые сопровождаются болью. За 30 лет клинического применения нимесулид зарекомендовал себя как препарат, обеспечивающий быстрый и длительно сохраняющийся контроль боли и воспаления при благоприятном профиле безопасности, особенно в отношении сниженного риска развития гастроинтестинальных побочных эффектов.

В январе 2010 г. Комитет по медицинским продуктам для использования у человека (СНМР) Европейского агентства по лекарственным препаратам (ЕМА) провел всестороннюю оценку пользы и рисков нимесулида и пришел к выводу, что в лечении пациентов с острой болью и первичной дисменореей польза нимесулидсодержащих препаратов для системного применения продолжает перевешивать потенциальные риски.

Повреждение печени – редкое неблагоприятное событие, которое может наблюдаться при применении любых препаратов класса НПВП; в недавних фармакоэпидемиологических исследованиях было продемонстрировано, что этот побочный эффект при лечении нимесулидом регистрируется по крайней мере не чаще, чем при использовании других НПВП, и соотношение польза/риск относительно побочных эффектов со стороны печени для нимесулида сопоставимо с таковым для остальных препаратов класса.

Целью настоящей работы было обобщить имеющиеся доказательства эффективности и безопасности нимесулида в лечении различных клинических состояний, характеризующихся наличием острой воспалительной боли.

## Острая боль

В XVII в. Рене Декарт впервые описал острую боль как феномен головного мозга. Однако французский философ был лишь отчасти прав, поскольку боль не является следствием прямой передачи болезненных стимулов в центральную нервную систему, а представляет собой более сложный процесс. Сенсорный опыт острой боли, вызываемой вредными стимулами, опосредуется специализированной высокопороговой ноцицептивной системой. Сигналы в этой системе передаются с периферических нервов через ганглий дорсальных корешков в спинной мозг, ствол мозга и таламус в кору головного мозга, где – вместе с одновременно генерируемыми аффективными компонентами – в итоге ощущаются как боль. Острая боль – нормальный ответ на повреждение ткани, передача и преобразование сигнала всегда осуществляются по классическим ноцицептивным путям (рис. 1). Итоговое ощущение интенсивности и характера боли есть результат баланса между афферентными возбуждающими и нисходящими ингибиторными сигналами путями на различных уровнях центральной нервной системы.

аденозинтрифосфат (АТФ) и ионы, активирующие миграцию воспалительных клеток в зону повреждения, где они продуцируют цитокины, хемокины и факторы роста. В совокупности эти вещества формируют так называемый воспалительный, или сенситизирующий, коктейль, состоящий из широкого спектра сигнальных молекул и медиаторов, включая нейротрансмиттеры и пептиды (субстанция Р, баридикин, пептид, связанный с геном кальцитонина), производные эйкозаноидов (простагландины – PG, тромбоксаны, лейкотриены, эндоканнабиноиды) и липиды в месте воспаления. Этот «коктейль» изменяет чувствительность ноцицепторов путем снижения порога высокопороговых и так называемых немых ноцицепторов. Данный процесс, известный как периферическая сенситизация, также наблюдается в воспаленных суставах. Вышеперечисленные медиаторы не только усиливают повреждение, но также вызывают синовит и внутрикостное воспаление, что в итоге приводит к развитию острого артрита.

Центральная сенситизация запускается высвобождением нейротрансмиттеров центральными ноцицептивными нервными окончаниями, что изменяет

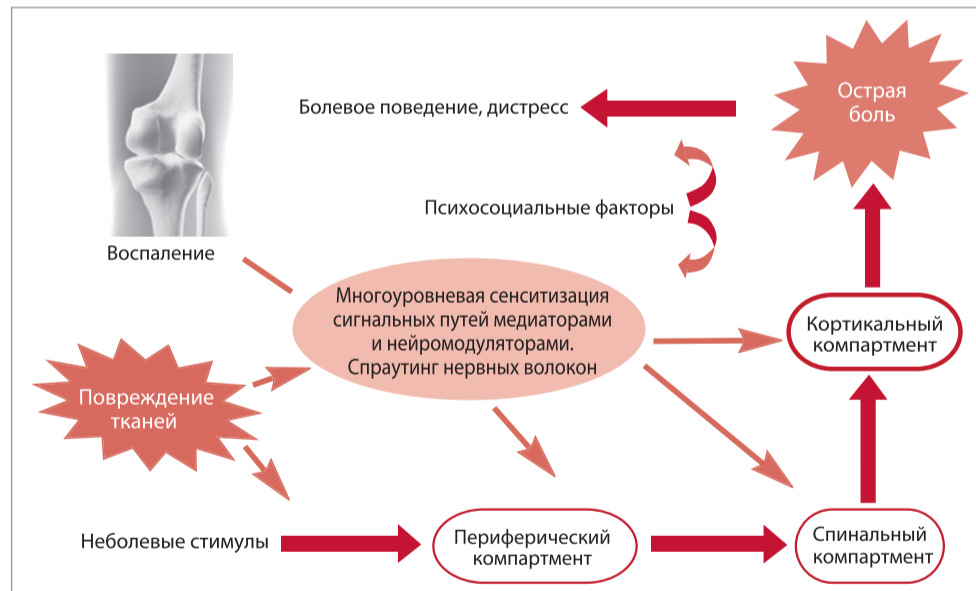


Рис. 1. Острая боль – многофакторная проблема

Температурные, механические и химические стимулы активируют периферические окончания высокоспециализированных первичных сенсорных нейронов – ноцицепторы, которые в норме отвечают только на интенсивные высокопороговые стимулы. Как только вредные стимулы обнаруживаются первичным афферентным нервным волокном, информация преобразуется в «язык» нервной системы – электрический ток, или потенциалы действия, которые передают ноцицептивные сигналы в синапсы дорсальных рогов спинного мозга.

Любое повреждение ткани вызывает глубокие изменения в химическом окружении периферических ноцицепторов. Поврежденные клетки высвобождают внутриклеточные факторы, такие как

плотность синаптических рецепторов, их порог чувствительности, кинетику и активацию, значительно повышая синаптическую передачу ноцицептивных сигналов, в итоге ощущаемых как боль. Центральная сенситизация проявляется аллодинией (появление боли в ответ на стимулы, в норме не являющиеся болевыми), гипералгезией (усиленный ответ на вредные стимулы) и вторичной гипералгезией (распространение гиперчувствительности на неповрежденные поля иннервации).

## НПВП и острая боль

Сенситизация играет важную роль в патогенезе острой боли, а также в хронизации болевого синдрома. Следовательно, для эффективного устранения боли необходимо прервать цепочку событий на как можно более раннем этапе путем назначения лекарственных препаратов, которые уменьшают не только периферическую сенситизацию ноцицепторов, но и процессы центральной сенситизации на уровне спинного мозга. НПВП могут функционально модифицировать эти ноцицептивные сигнальные пути на периферических и центральных звеньях нервной системы.

Важнейшим свойством НПВП является снижение биосинтеза и накопления PG в месте повреждения или воспаления путем ингибирования ЦОГ (конститутивной ЦОГ-1 и индуцибельной ЦОГ-2). Большинство НПВП нормализуют сниженный болевой порог, ассоциированный с воспалением, путем воздействия на ЦОГ, прежде всего на ЦОГ-2. Одни НПВП (например, ацетилсалициловая кислота) ингибируют ЦОГ необратимо, другие (например, ибупрофен) являются обратимыми конкурентными ингибиторами ЦОГ.

### Консенсусное положение

В развитии сенситизации нейронов и гипералгезии принимают участие PG. НПВП ингибируют образование PG, благодаря чему являются высокоэффективными в лечении острой воспалительной боли.

С фармакологической точки зрения НПВП являются неоднородной группой относительно селективности к ЦОГ-2, а также химически разнородной группой субстанций, общее антиноцицептивное действие которых на периферических и центральных уровнях зависит от способа доставки препарата (системная, локально-периферическая, эпидуральная, спинальная, интрацеребровентрикулярная), скорости гастроинтестинальной абсорбции и захвата воспаленными клетками, синовиальными тканями и цереброспинальной жидкостью, которые, в свою очередь, определяются физическими и химическими свойствами препарата, специфическими транспортными механизмами, локальным и системным кровотоком и тканевыми барьерами проникновения препарата (например, гематоэнцефалическим барьером).

НПВП различаются не только по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, но и по клинической эффективности. Различия в клинической эффективности и переносимости могут быть обусловлены различной селективностью в отношении ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2. По сравнению с другими НПВП для перорального приема нимесулид отличается ускоренным началом анальгетического действия (15 мин), в том числе у пациентов с воспалительной гипералгезией, ассоциированной с хроническими болевыми состояниями.

При сопутствующих заболеваниях, в том числе не проявляющихся болевыми ощущениями, может наблюдаться значимое взаимодействие симптомов, что, в свою очередь, может влиять на диагностику и лечение. Нарушения кардиальной

### Консенсусное положение

Центральная и периферическая сенситизация играет фундаментальную роль в развитии гипералгезии, ассоциированной с острой воспалительной болью.

проводимости и аритмии могут ограничивать применение препаратов первой линии для лечения нейропатической боли, а сопутствующие кардиоваскулярные заболевания могут влиять на подход к терапии мигрени вазоактивными препаратами. Ожирение – значимый фактор риска головной боли и других болевых состояний, таких как остеоартрит и боль в нижней части спины. Таким образом, сопутствующие заболевания у пациентов с болью могут не только усиливать или уменьшать болевые ощущения, но и существенно влиять на выбор анальгетических препаратов, эффективность и безопасность лечения. Также необходимо отметить, что аффективные расстройства, такие как тревога и депрессия, часто сопровождают многие формы боли; при наличии признаков данных состояний требуется всесторонняя диагностика для установления их первичной или вторичной природы и назначения соответствующего лечения.

#### Консенсусное положение

Головная боль часто наблюдается у пациентов с фибромиалгией и различными формами висцеральной боли, включая дисменорею.

#### Нимесулид в лечении острой боли

##### Фармакологические характеристики

Нимесулид – преимущественный ингибитор ЦОГ-2 с широким спектром дополнительных биологических эффектов, помогающих объяснить его выраженную противовоспалительную и обезболивающую активность (табл. 1).

#### Консенсусное положение

Благодаря способности влиять на различные медиаторы и внутриклеточные сигнальные пути, вовлеченные в патогенез воспалительной боли, нимесулид является уникальным НПВП с многофакторным механизмом действия.

После перорального приема нимесулид быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и преимущественно распределяется во внеклеточных жидкостях, объем распределения составляет 0,18-0,391 л/кг. Пиковая концентрация в плазме ( $C_{max}$ ) достигается через 2-3 ч после приема, период полувыведения составляет около 4 ч. В исследованиях с участием пациентов с остеоартритом было установлено, что относительно высокие концентрации нимесулида быстро достигаются в синовиальной жидкости, то есть нимесулид может модулировать воспалительные медиаторы также на уровне сустава. Нимесулид практически полностью метаболизируется; метаболиты выводятся с мочой (70%) и с калом (30%).

У пациентов с печеночной недостаточностью элиминация нимесулида, как и многих других лекарственных препаратов, может значительно замедляться. У лиц с умеренной почечной

недостаточностью фармакокинетический профиль нимесулида не изменяется.

#### Консенсусное положение

Быстрое начало анальгетического действия нимесулида объясняется его фармакокинетическими особенностями.

#### Клинические доказательства у пациентов с различными типами воспалительной боли

Эффективность нимесулида оценивалась более чем в 200 клинических исследованиях при широком спектре воспалительных и болезненных состояний. Во всех этих исследованиях нимесулид обеспечивал достоверное уменьшение воспалительной боли по сравнению с таковым на фоне плацебо и как минимум эквивалентный (а во многих случаях – значительно лучший) анальгетический эффект по сравнению с соответствующим показателем для других НПВП.

Нимесулид особенно показан для лечения острой боли, при которой доминирующим компонентом является воспаление. Характерным признаком воспалительной боли служит гипералгезия. Антигипералгезическая активность нимесулида, диклофенака, целекоксиба и рофекоксиба изучалась у пациентов с ревматоидным артритом и острой воспалительной гипералгезией. После однократного перорального приема все эти НПВП уменьшали гипералгезию в ответ на механическую стимуляцию. Однако у нимесулида по сравнению с другими оцениваемыми препаратами начало действия было самым быстрым, и только при назначении нимесулида значимый эффект проявлялся уже через 15 мин после приема (рис. 2). Следует подчеркнуть, что к подобной скорости анальгезии для других НПВП можно приблизиться только при использовании специальных лекарственных форм с быстрым высвобождением.

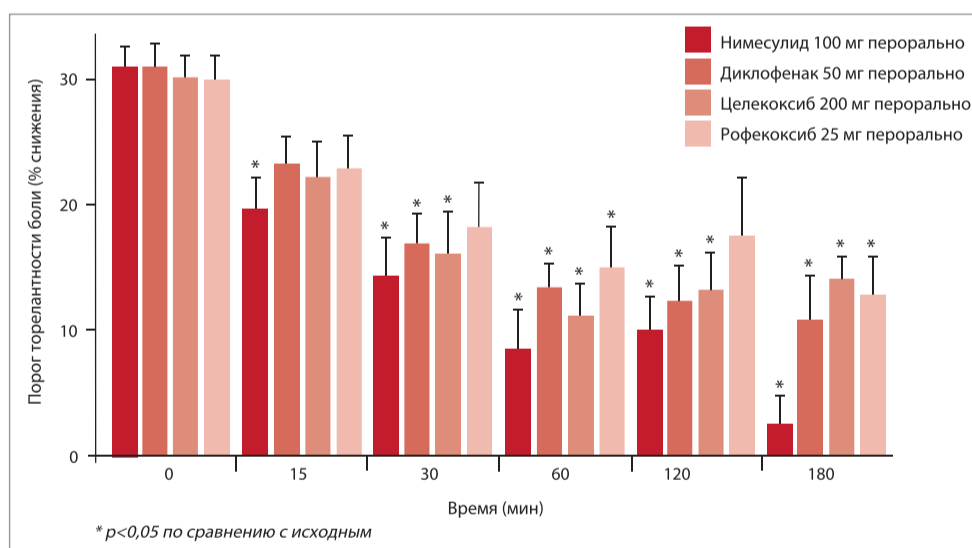


Рис. 2. Антигипералгезические эффекты нимесулида по сравнению с таковыми диклофенака, целекоксиба и рофекоксиба у пациентов с воспалением суставов

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эффективность нимесулида (100 мг 2 р/сут) в облегчении послеоперационной боли сравнивалась с таковой напроксена (500 мг 2 р/сут). Пациентов с умеренной или более тяжелой болью после артроскопии и менискэктомии (n=94) рандомизировали для получения нимесулида, напроксена или плацебо максимально на протяжении 3 дней. Первичной конечной точкой была разница в интенсивности боли в пределах 6 ч после приема первой дозы. Нимесулид был достоверно эффективнее плацебо в лечении послеоперационной боли. Кроме того, нимесулид значительно превосходил напроксен. Так, через 1 ч после приема снижение интенсивности боли более чем на 50% отметили 70% пациентов группы нимесулида по сравнению с 50% больных в группе напроксена и 40% участников,

получавших плацебо. Нимесулид также продемонстрировал значительно лучшую анальгетическую активность по сравнению с таковой плацебо и напроксена в отношении большинства вторичных конечных точек, характеризующих эффективность. В целом результаты исследования показали, что у пациентов, подвергающихся ортопедическим операциям, нимесулид является эффективным быстродействующим препаратом с выраженной анальгетической активностью и хорошей переносимостью.

Боль в суставах является основной жалобой у пациентов с остеоартритом. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании анальгетическая эффективность нимесулида (100 мг) сравнивалась с таковой эквивалентных доз целекоксиба (200 мг) и рофекоксиба (100 мг) у пациентов с остеоартритом коленного сустава (n=30). Результаты показали, что по сравнению с однократными дозами целекоксиба и рофекоксиба однократная доза нимесулида обеспечивает более высокую эффективность и более быстрое начало анальгетического действия.

В другом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали анальгетические эффекты стандартных доз нимесулида и целекоксиба в симптоматическом лечении остеоартрита коленного сустава. Первичной конечной точкой была интенсивность боли в суставе во время ходьбы, оцениваемая по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ). У пациентов с суставным выпотом обезболивающий эффект был более выраженным и проявлялся быстрее в группе нимесулида по сравнению с группой целекоксиба. Как после однократного приема, так и по прошествии 14 дней терапии нимесулид достоверно снижал концентрацию субстанции P и провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (IL-6) в синовиальной жидкости. Целекоксиб,

однако в группе ибупрофена отмечалась более высокая частота гастроинтестинальных событий.

В двойном слепом многоцентровом исследовании было продемонстрировано, что нимесулид по крайней мере так же эффективен, как и диклофенак, в краткосрочном лечении острой боли в плечевом суставе (у пациентов с острым субдельтовидным бурситом и тендинитом двуглавой мышцы). При этом хорошие / очень хорошие результаты отметили 82% пациентов в группе нимесулида и 78% больных в группе диклофенака. Общая переносимость, оцененная врачами, была хорошей / очень хорошей у 96,8 vs 72,9% пациентов, получавших нимесулид и диклофенак соответственно. По оценкам самих пациентов, эти показатели составили 96,8 vs 78,0% соответственно; в обоих случаях разница была статистически значимой.

В многочисленных менее крупных клинических испытаниях нимесулид изучался в лечении острой боли при подагрических приступах. Во всех этих исследованиях нимесулид обеспечивал быстрое уменьшение воспалительной боли. В одном исследовании эффективность нимесулида была выше таковой диклофенака.

#### Консенсусное положение

Нимесулид – очень эффективный препарат для лечения острой боли в суставах.

Модели оральной хирургической боли, например при экстракции третьего моляра, считаются особенно полезными для оценки анальгетической активности НПВП. Установлено, что в месте экстракции резко повышается продукция провоспалительных медиаторов простагландина  $E_2$  ( $PGE_2$ ) и брадикинина. При этом продемонстрировано, что продукция  $PGE_2$  в месте экстракции ингибируется под действием НПВП параллельно с уменьшением боли. В большом количестве исследований сообщалась высокая эффективность нимесулида в контроле боли после стоматологических хирургических вмешательств. В одном из первых подобных исследований Согпаго и соавт. сравнивали эффекты нимесулида и плацебо у 49 пациентов, подвергающихся стоматологическим операциям при различных патологических состояниях. В целом эффективность облегчения боли была оценена как высокая или очень высокая у 64% пациентов, получавших нимесулид, и у 25% больных, которые принимали плацебо.

Salvato и соавт. изучали эффекты 6-дневной терапии нимесулидом 200 мг/сут, сerratипептидазой 15 мг/сут и отсутствия лечения у 100 пациентов, переносящих экстракцию зуба или хирургическое вмешательство по поводу остеолитизиса. Уменьшение боли и воспаления было оценено как хорошее / очень хорошее у 95% пациентов, принимавших нимесулид, у 65% больных получавших сerratипептидазу, и у 25% участников в группе без лечения. При этом нимесулид обеспечивал самую быструю анальгезию.

Используя модель экстракции третьего моляра, Ragot и соавт. в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 134 пациентов установили, что уменьшение интенсивности боли после приема нимесулида 100 мг, нимесулида 200 мг или нифлумовой кислоты 250 мг было сопоставимым и достоверно превышало этот показатель в группе плацебо за 6-часовой период наблюдения. Особая значимость этого исследования состоит в том, что его результаты показали отсутствие преимуществ более высокой дозы нимесулида (200 мг) над стандартной дозой (100 мг).

Продолжение следует.

#### Таблица 1. Основные ингибиторные механизмы, принимающие участие в многофакторном действии нимесулида при воспалительной боли

Нимесулид ингибирует:
• Изоферменты ЦОГ
• Агрегацию тромбоцитов
• Продукцию и высвобождение гистамина
• Формирование токсических метаболитов кислорода
• Активность синтазы оксида азота (NOS)
• Продукцию тромбоцитарного фактора (PAF)
• Синтез металлопротеиназ
• Высвобождение цитокинов (например, IL-6)
• Синтез и высвобождение субстанции P
• Транслокацию протеинкиназы С эpsilon в сенсорных нейронах