



німесулід
Німесил®



**30 пакетиків з гранулятом
для приготування суспензії**



**100 мг німесуліду у кожному
пакетику, по 100 мг два рази на
добу**



курс лікування до 15 діб

Нестероїдний протизапальний засіб¹



**низький ризик гастроінтестинальних
геморагічних ускладнень у порівнянні з
іншими НПЗП, що широко застосовуються^{2,3,4}**



висока антиколагеназна активність^{5*}



інгібує IL-1^{6*,}, IL-6^{6*,**} та субстанцію "P"⁷**



**додаткове інгібування IL-8 та ФНП-α
(у високих концентраціях)^{8*}**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТС M01A X17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 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 діб.

Побічні дії. Анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні жажливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейе), 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, випорожнення 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®: Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютікалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

¹ Інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 10.07.2014 №483.

² 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.

³ 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.

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

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ Bianchi M, Broggini 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.

⁸ 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**

Х.Г. Кресс, Австрия; А. Балтов, Болгария; А. Басински, Польша; Ф. Бергеа, Э. Копачу, Румыния; Х. Кастельсаге, Испания; М.А. Джамберардино, Италия; М. Хакл, Я. Лейчко, Чешская Республика; М. Кокавеч, Словацкая Республика

Острая боль как многофакторная проблема: роль нимесулида

Боль остается одной из ведущих причин обращения к врачу. Доказано, что некупированная и недолеченная острая боль может приводить к хронизации болевого синдрома. При острой боли наиболее часто используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Представитель НПВП нимесулид – преимущественный ингибитор ЦОГ-2, обладающий доказанной в многочисленных клинических исследованиях мощной обезболивающей, противовоспалительной и жаропонижающей активностью при широком спектре состояний, сопровождающихся 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.

Продолжение. Начало в № 9.

В патогенезе первичной дисменореи важную роль играют простагландины. Эти воспалительные медиаторы стимулируют сокращения миометрия, индуцируют ишемию и периферическую сенситизацию нервных окончаний. Три указанных механизма являются причиной боли. Кроме того, простагландины, попадающие в системный кровоток, обуславливают возникновение ряда других проявлений дисменореи, таких как тошнота, патологическая усталость, лихорадка и головная боль. Именно действием маточных простагландинов, преимущественно PGF2, объясняется большинство симптомов первичной дисменореи, что делает целесообразным применение НПВП при данном состоянии. В многочисленных клинических исследованиях у пациенток с дисменореей нимесулид достоверно превосходил плацебо и демонстрировал как минимум подобную или более высокую эффективность по сравнению с другими НПВП, такими как диклофенак, напроксен и мефеновая кислота. Установлено влияние нимесулида на внутриматочное давление и снижение PGF2α, то есть на факторы, играющие фундаментальную роль при этом типе перименструальной боли. Как и в случае боли в суставах, нимесулид по сравнению с другим широко используемым НПВП диклофенаком продемонстрировал более быстрое облегчение алгии.

Консенсусное положение
Нимесулид является особенно эффективным в лечении первичной дисменореи.

Примерно 60% всех случаев головной боли у женщин связаны с менструальным циклом. НПВП часто используются в качестве первой линии терапии мигрени, а также с целью профилактического лечения менструальной мигрени. Нимесулид обладает высокой эффективностью в облегчении симптомов, ассоциированных с мигренью и немигренозными головными болями.

В контролируемом двойном слепом клиническом исследовании 30 женщин с менструальной мигренью рандомизировали для получения нимесулида или плацебо. Лечение продолжалось 10 дней с момента появления симптомов мигрени и затем повторялось два последующих менструальных цикла. Общую эффективность терапии пациентки оценивали ежедневно один раз в час в специальном дневнике. У женщин, получавших нимесулид, интенсивность и продолжительность боли значительно уменьшались по сравнению с соответствующими показателями на фоне плацебо (p=0,0001). В ретроспективном анализе истории болезни пациентов с мигренью (n=741; 137 мужчин и 604 женщины в возрасте от 18 до 76 лет), на протяжении 3 мес применявших по крайней мере один НПВП для купирования приступов, показано, что нимесулид использовался чаще других НПВП (55% случаев), затем следователи кетопрофен (18%), ибупрофен (17%) и парацетамол (11%). Применяя нимесулид, 72% пациентов достигли полного купирования боли, у остальных 28% выраженность алгического синдрома значительно уменьшалась. Результаты этого исследования свидетельствуют о высокой эффективности нимесулида в лечении мигрени.

Таблица 2. Относительный риск осложнений со стороны верхних отделов гастроинтестинального тракта при использовании различных НПВП					
Препарат	Случаи (n=2735)		Контроль (n=27 011)		Скорректированный относительный риск*
	n	%	n	%	
Неиспользование	1357	49,6	17,215	63,7	1,00
Текущее однократное использование	353	12,9	1510	5,6	2,83
Рофекоксиб	10	0,4	109	0,4	0,84
Целекоксиб	24	0,9	170	0,6	1,38
Нимесулид	42	1,5	412	1,5	1,53
Напроксен	8	0,3	39	0,1	2,74
Ибупрофен	24	0,9	84	0,3	3,04
Диклофенак	81	3,0	271	1,0	3,24
Эторикоксиб	16	0,6	55	0,2	3,27
Мелоксикам	13	0,5	36	0,1	4,47
Кетопрофен	30	1,1	72	0,3	5,45
Пироксикам	37	1,4	100	0,4	5,70
Кеторолак	47	1,7	26	0,1	21,76

*С поправкой на пол, возраст и факторы риска.

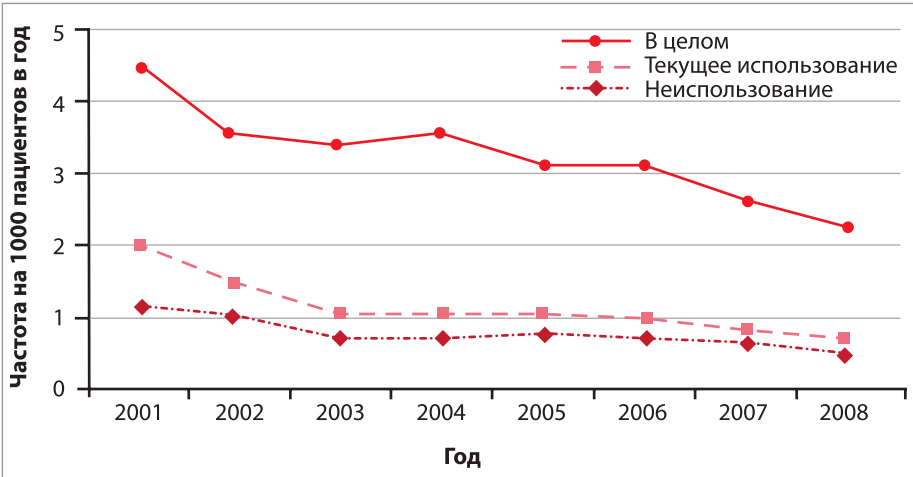


Рис. 3. Временной тренд частоты осложнений со стороны верхних отделов гастроинтестинального тракта

Консенсусное положение
Нимесулид эффективен в лечении различных типов головной боли, включая мигрень.

Профиль безопасности нимесулида
В клинической практике спектр побочных эффектов во многих ситуациях является главным фактором, определяющим выбор того или иного НПВП. В целом любые НПВП рекомендуется применять на протяжении как можно более короткого периода, достаточного для облегчения симптомов воспаления; при этом особую осторожность следует проявлять в отношении пациентов, в частности пожилых больных и лиц с сопутствующими заболеваниями, поскольку у них риск развития побочных эффектов выше.

Консенсусное положение
Как и другие НПВП, нимесулид рекомендуется применять в минимальной эффективной дозе на протяжении как можно более короткого периода времени, необходимого для контроля симптомов.

Гастроинтестинальная безопасность
Частота развития гастроинтестинальных побочных эффектов является значимой проблемой при использовании НПВП. Чтобы оценить риск осложнений со стороны верхних отделов гастроинтестинального тракта, Castellsague и соавт. провели систематический обзор и метаанализ

опубликованных наблюдательных исследований. В результате было установлено, что с наиболее высоким риском ассоциируются пироксикам, кеторолак и азопропазон. При этом применение высоких суточных доз НПВП по сравнению с использованием низких и средних доз было связано со значительным повышением относительного риска гастроинтестинальных осложнений (например, для напроксена – 6,4 vs 3,2; для диклофенака – 4,2 vs 2,5; для пироксикама – 20,3 vs 6,9). В недавно проведенном ретроспективном когортном исследовании риск осложнений со стороны верхних отделов гастроинтестинального тракта у пациентов, получавших нимесулид, сравнивали с таковым у больных, которые использовали другие НПВП. Анализ, охвативший данные за период 2001-2008 гг. в Италии, включил 588 826 пациентов и 3031 случай гастроинтестинальных осложнений. Текущее применение различных НПВП сравнивали с их неиспользованием с помощью логистического регрессионного анализа. Среди текущих потребителей НПВП частота осложнений на 1 тыс. пациентов в год снизилась с 4,45 случая в 2001 г. до 2,21 случая в 2008 г. Эта динамика согласуется с повышением использования ингибиторов протонной помпы за тот же период (рис. 3). Как видно из таблицы 2, относительный риск, ассоциированный с приемом низких и средних доз нимесулида, был значительно ниже такового для большинства других НПВП, включая эторикоксиб, мелоксикам и кетопрофен. Результаты исследования также показали, что у пациентов старше 65 лет риск гастроинтестинальных осложнений при лечении НПВП значительно выше, чем у более молодых.

Консенсусное положение
Риск осложнений со стороны верхних отделов гастроинтестинального тракта при лечении нимесулидом значительно ниже, чем при терапии многими другими НПВП, применяющимися у пациентов с острой болью.

Продолжение на стр. 6.

Х.Г. Кресс, Австрия; А. Балтов, Болгария; А. Басински, Польша; Ф. Бергеа, Э. Копачу, Румыния; Х. Кастельсаге, Испания; М.А. Джамберардино, Италия; М. Хакл, Я. Лейчко, Чешская Республика; М. Кокавеч, Словацкая Республика

Острая боль как многофакторная проблема: роль нимесулида

Продолжение. Начало на стр. 3.

Печеночная безопасность

НПВП могут вызывать повреждение печени, при этом о побочных реакциях со стороны печени сообщалось для большинства препаратов этого класса. Некоторые НПВП, в частности бромфенак, ибупрофен, беноксапрофен и лумиракоксиб, были отозваны с рынка по причине их гепатотоксичности. Ведущей причиной непреднамеренной гепатотоксичности и печеночной недостаточности остается использование парацетамола, поскольку пациенты часто превышают его дозировку ввиду относительно слабого обезболивающего действия.

В международном исследовании SALT, одобренном ЕМА, оценивали популяционную частоту НПВП-ассоциированной печеночной недостаточности, потребовавшей трансплантации печени, у пациентов, которые в пределах 30 дней до появления симптомов гепатотоксичности получали НПВП или парацетамол. За период 2005-2007 гг. были проанализированы все взрослые пациенты, внесенные в список ожидания трансплантации печени, из Франции, Греции, Ирландии, Италии, Нидерландов, Португалии и Великобритании. Анализ показал, что требующая трансплантации острая печеночная недостаточность после использования НПВП является очень редким событием (без существенных различий между большинством этих препаратов). Примечательно, что парацетамол при использовании в терапевтических дозах вызывал печеночную недостаточность в 2 раза чаще, чем другие НПВП.

Этот вывод подтверждает результаты других эпидемиологических исследований, продемонстрировавших низкий риск тяжелой печеночной недостаточности у пациентов, получающих нимесулид.

Консенсусное положение

Общий риск тяжелых побочных реакций со стороны печени, ассоциированных с приемом НПВП, является низким. Нимесулид вызывает такие реакции не чаще, чем другие НПВП.

Кардиоваскулярная безопасность

Все НПВП в той или иной степени могут повышать кардиоваскулярный риск, поэтому у пациентов с артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией и кардиоваскулярными заболеваниями, особенно у больных пожилого возраста, эти препараты следует использовать с осторожностью. Во всех случаях необходимо индивидуально оценивать потенциальные риски и ожидаемую пользу и применять минимальные эффективные дозы в течение как можно более короткого периода. В отношении нимесулида на сегодня получено достаточно доказательств того, что данный препарат ассоциируется с низким риском кардиоваскулярных событий, таких как инфаркт миокарда и застойная сердечная недостаточность.

Общие выводы по безопасности

При надлежащем использовании нимесулид ассоциируется с более низкой частотой тяжелых гастроинтестинальных осложнений по сравнению с соответствующим показателем для других НПВП. Отчет ЕМА и результаты ряда недавно опубликованных работ свидетельствуют о том, что тяжелая гепатотоксичность при лечении нимесулидом регистрируется не чаще, чем при использовании других НПВП. Тяжелые почечные, кардиоваскулярные и кожные реакции у пациентов, получающих нимесулид, наблюдаются исключительно редко.

Основываясь на подробном анализе всех имеющихся данных по безопасности, СНМР ЕМА пришел к выводу,

что польза нимесулида для системного применения превышает потенциальные риски. В апреле 2014 г. посредством процедуры взаимного признания (Mutual Recognition Procedure) разрешения на маркетинг системных препаратов нимесулида в странах Европейского союза были обновлены с неограниченным сроком валидности. Нимесулид может применяться для лечения острой боли и первичной дисменореи, продолжительность терапии не должна превышать 15 дней.

Благодаря надлежащему использованию в клинической практике за последние годы не было зарегистрировано ни одного случая тяжелых побочных реакций при лечении нимесулидом. С учетом этого производители препаратов нимесулида получили возможность подавать периодические обновленные отчеты по безопасности (PSUR) в ЕМА раз в 3 года, а не каждые 6 мес, как это было раньше.

Заключение

Пациенты нуждаются в эффективном, быстром и безопасном облегчении острой боли. Нимесулид – преимущественный ингибитор ЦОГ-2 с уникальным разносторонним механизмом действия. Выраженные противовоспалительные и анальгетические свойства препарата были продемонстрированы результатами многочисленных контролируемых исследований и десятилетиями клинического применения. Отличительной особенностью нимесулида является быстрое развитие анальгетического эффекта – значимое облегчение боли наступает уже через 15-30 мин после приема этого НПВП.

Применение нимесулида в соответствии с рекомендациями, приведенными в инструкции для медицинского использования препарата,

ассоциируется с хорошей переносимостью. В целом профиль безопасности нимесулида не отличается от такового других НПВП, кроме более низкого риска гастроинтестинальной токсичности, чем у большинства других представителей этого класса препаратов. Частота печеночных осложнений при лечении нимесулидом составляет около 0,1 случая на 100 тыс. пациентов, что примерно соответствует показателю для других широко применяющихся НПВП. Таким образом, благодаря сравнимой эффективности и низкому кардиоваскулярному риску нимесулид может рассматриваться как рациональная альтернатива коксибам.

Основываясь на имеющейся доказательной базе, Консенсусная рабочая группа по роли нимесулида при острой боли пришла к выводу, что этот НПВП является особенно эффективным для лечения различных форм острой воспалительной боли, таких как мышечно-скелетная боль, боль в спине, послеоперационная и посттравматическая боль, головная боль (включая приступы мигрени и менструальную мигрень), первичная дисменорея и приступы подагры.

В таблице 3 приведены клинические случаи (показания, схемы лечения и его результаты), описывающие использование нимесулида в лечении различных типов острой воспалительной боли. Эти случаи были представлены экспертами и обсуждались в рамках консенсусного заседания.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Kress H.G., Baltov A., Basinski A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. Curr Med Res Opin. 2016; 32 (1): 23-36.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

Таблица 3. Показательные клинические случаи, которые обсуждались экспертным комитетом в рамках консенсусного заседания			
Эксперт	Клинический случай	Лечение	Результат
Ярослав Ворон (Jaroslav Woron)	Женщина 84 лет с острой суставной болью, ассоциированной с остеоартритом коленного сустава	К оксикодону 20 мг 2 р/сут был добавлен нимесулид 100 мг 2 р/сут	Оксикодон уменьшил интенсивность боли (с 7 до 4 баллов по ЧРШ). Добавление нимесулида практически полностью устранило боль (ЧРШ=1), значительно уменьшило утреннюю скованность и улучшило подвижность суставов
Роман Станчик (Roman Stancik)	Женщина 62 лет с острой болью в нижней части спины, не отвечавшей на покой, топические НПВП и парацетамол 3 г/сут	Нимесулид 100 мг 2 р/сут + рекомендации по физической активности	Пероральная терапия нимесулидом обеспечила быстрое облегчение боли. Побочные эффекты отсутствовали
	Женщина 42 лет с острой болью в шейном отделе позвоночника, ассоциированной с длительной работой на компьютере	Диклофенак 50 мг 3 р/сут был неэффективен. Лечение заменено на нимесулид 100 мг 2 р/сут + физиотерапия	Явное уменьшение боли и восстановление функции без побочных эффектов
Марек Хакл (Marek Hakl)	Женщина 43 лет, спортсменка, воспитательница детского сада, с интенсивной (ВАШ 8) болью в нижней части спины, возникшей при занятиях спортом	Отсутствие изменений интенсивности боли после 3 дней терапии парацетамолом 3 г/сут; нарушенный сон. Диклофенак незначительно уменьшил боль, при этом вызвал диспепсию и боль в животе. Начато лечение нимесулидом 100 мг 2 р/сут + парацетамол 3 г/сут. Для улучшения сна назначен алпразолам	Значительное уменьшение интенсивности боли после 5 дней фармакотерапии. Побочные эффекты и дискомфорт в животе не наблюдались. После 1 нед лечения пациентка смогла вернуться к работе без существенных ограничений в движениях
Елена Копачу (Elena Copaci)	Женщина 29 лет с острой головной болью после пластики передней брюшной стенки под общей анестезией	В первые 2 дня после операции легкая головная боль контролировалась трамадолом и метамизолом. На 3-й день боль приняла тяжелый характер; назначен нимесулид 100 мг 2 р/сут в течение 3 последовательных дней	Нимесулид обеспечил быстрое купирование головной боли с высокой удовлетворенностью пациентки в отношении качества жизни
Любош Нахтенебл (Lubos Nachtebel)	Мужчина 52 лет, спортсмен, водитель автобуса, с болью после артроскопического вмешательства на коленном суставе по поводу остеоартрита (2 степень по Kellgren-Lawrence, поражение медиального мениска)	Применение ибупрофена перед операцией плохо переносилось вследствие гастроинтестинальных побочных эффектов. Для контроля послеоперационной боли был назначен нимесулид 100 мг 2 р/сут 3 дня	Значительное уменьшение боли уже после первой дозы нимесулида. Назначения дополнительных препаратов не требовалось. Ходьба с костылями позволила достичь физической реабилитации через 1 нед. Рекомендована длительная терапия SYSADOA для защиты суставов
Асен Балтов (Asen Baltov)	Мужчина 24 лет, пострадавший в дорожно-транспортном происшествии, с острой посттравматической болью, ассоциированной с множественным переломом проксимальной части правой большеберцовой кости	Купирование боли перед хирургическим лечением: нимесулид саше 100 мг 2 р/сут. Контроль послеоперационной боли: нимесулид саше 100 мг 2 р/сут 7 дней	Нимесулид обеспечил быстрое и стойкое уменьшение интенсивности боли и хорошо переносился
Терез Тот (Terez Toth)	Мужчина 54 лет, страдающий ожирением, с подагрическим приступом, вызвавшим тяжелую (ВАШ 9) острую боль, не отвечающую на самостоятельно назначенные ибупрофен и НПВП-содержащую мазь	Нимесулид 100 мг 2 р/сут 2 нед + колхицин-дисперт 1 р/сут в течение 1 нед, затем только колхицин-дисперт 1 р/сут 1 нед	В первую неделю оценка боли по ВАШ снизилась до 4, боль в лодыжке была полностью купирована, отек первого пальца левой ноги был минимальным. На протяжении 2-й недели оценка боли по ВАШ снизилась до 2, отек пальца полностью разрешился

Примечание: SYSADOA – симптоматические медленнодействующие препараты для лечения остеоартрита; ВАШ – визуальная аналоговая шкала, ЧРШ – числовая рейтинговая шкала.