

# НИМЕСУЛИД: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

## ВВЕДЕНИЕ

Основной группой лекарственных средств, применяемых в медицинской практике с целью купирования болевого синдрома у пациентов с поражением опорно-двигательного аппарата, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При этом с учетом хронического течения, характерного для этой группы заболеваний, и длительности применения данной группы препаратов важное значение приобретают особенности их профиля безопасности. Схожие механизмы действия НПВП определяют и общие для всей группы побочные эффекты, частота развития и тяжесть которых при этом варьируют. Нимесулид является одним из наиболее популярных НПВП, который широко применяют в лечении при остром болевом синдроме, симптоматической терапии остеоартроза с болевым синдромом, при первичной дисменорее. Ввиду этого Комитет по лекарственным средствам, применяемым у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP), Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMA) подготовил отчет «Assessment report for Nimesulide containing medicinal products for systemic use» [1], в котором наряду с показателями эффективности нимесулида подробно рассмотрены особенности профиля безопасности этого препарата. При приеме нимесулида, как и других НПВП, могут возникать класс-специфические побочные эффекты, риск развития которых существенно повышается в зависимости от длительности применения препаратов. При этом профиль безопасности препарата во многом определяется механизмом его действия. Ниже приведен обзор результатов клинических исследований показателей профиля безопасности нимесулида в контексте механизма его действия.

## ФАРМАКОКИНЕТИКА НИМЕСУЛИДА

Нимесулид представляет собой 4-нитро-2-феноксиметан-сульфонанилид и обладает щелочной кислотностью ( $pK_a \approx 6,5$ ), что затрудняет ее проникновение в слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В организме человека нимесулид хорошо всасывается при пероральном приеме, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 2–3 ч. До 97,5% нимесулида связывается с белками плазмы крови.

Нимесулид активно метаболизируется в печени при участии CYP 2C9, изофермента цитохрома P450. Основным метаболитом является парагидроксипроизводное, также обладающее фармакологической активностью. Период полувыведения составляет 3,2–6 ч. Нимесулид выводится из организма с мочой ( $\approx 50\%$  принятой дозы). Около 29% принятой дозы выводится с калом в метаболизированном виде и только 1–3% выводится из организма в неизменном состоянии. Фармакокинетический профиль у лиц пожилого возраста не меняется.

Достаточная для осуществления анальгезии концентрация достигается в течение 30 мин. После первого приема она достигает 25–80% максимальной, а пик концентрации в крови (2,86–6,5 мг/л) отмечается через 1,2–2,8 ч после приема препарата [2]. Эффект при применении нимесулида наступает не менее стремительно, уже в первые 15 мин после перорального приема, обуславливая успешное использование его при острой боли [3].

## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Во многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что нимесулид примерно в 1,3–2,5 раза обладает большей селективностью по отношению к циклооксигеназе (ЦОГ)-2, чем ЦОГ-1 [4]. Считают, что это связано со способностью препарата располагаться в ферментном канале ЦОГ-2 за счет формирования электростатических связей [5]. Кроме того, в отличие от НПВП, блокирующих только ферментную активность ЦОГ, нимесулид, как показано в эксперименте на культуре клеток синовиальных фибробластов, в терапевтических дозах ингибирует также и экспрессию ЦОГ-2 [6].

Нимесулид, обладающий умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, относительно слабо воздействует на ЦОГ-1 слизистой оболочки желудка, с чем связано меньшее количество побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [7, 8].

Наряду с ингибированием активности и экспрессии ЦОГ-2 нимесулид также обладает целым спектром ЦОГ-независимых эффектов, которые могут определять его противовоспалительную, анальгетическую и хондропротекторную активность, что в ряде случаев является дополнительным аргументом в пользу его применения. Нимесулид способен ингибировать синтез основных про-

воспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ ), активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение межклеточного матрикса хрящевой ткани при остеоартрозе), оказывать антигистаминное действие, а также вызывать блокаду фермента фосфодиэстеразы IV, снижая активность макрофагов и нейтрофилов [9–12].

Поскольку нимесулид обладает способностью снижать уровень металлопротеиназ (ММП-3 и -8) в сыворотке крови, играющих важную роль в ремоделировании межклеточного матрикса суставного хряща в том числе, и повышение активности которых задействовано в патогенезе остеоартроза [13].

Следует отметить способность нимесулида препятствовать апоптозу хондроцитов и, таким образом, тормозить развитие остеоартроза, поскольку в основе дегенерации хрящевой ткани при данной патологии лежит нарушение апоптоза хондроцитов, приводящее к исчезновению протеогликана и патологической кальцификации межклеточного матрикса [14]. При этом действие нимесулида на апоптоз хондроцитов является дозозависимым процессом. Возможно, данный эффект опосредуется благодаря антиоксидантным свойствам нимесулида [9]. Снижение уровня продукции супероксидных радикал-анионов нейтрофилами, в свою очередь, приводит к ингибированию каспазы-3, играющую важную роль в активации процесса апоптоза в различных клетках включая хондроциты.

Эти фармакологические эффекты определяют целесообразность применения этого препарата при остеоартрозе. Снижение концентрации маркеров катаболизма хрящевой ткани отражает позитивное влияние нимесулида на дегенерацию хряща у больных с остеоартрозом.

### ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ НИМЕСУЛИДА

Противовоспалительное действие НПВП обусловлено преимущественным подавлением активности ЦОГ-2, а побочные эффекты ассоциируются с угнетением другого изофермента — ЦОГ-1, контролирующего тромбоксанзависимую агрегацию тромбоцитов и синтез простагландинов, в основном обладающих цитопротекторными свойствами. Действие различных НПВП приводит к разной степени подавления активности ЦОГ-1 и -2, что и предопределяет отличия в выраженности клинических эффектов и нежелательных явлений при их применении.

Нимесулид обладает приемлемым профилем безопасности. Так, согласно результатам анализа 151 клинического исследования (4945 участников с различными воспалительными заболеваниями), частота побочных эффектов составила 7,1% и была сопоставима с аналогичным показателем для группы плацебо [15]. Среди наиболее часто отмечаемых побочных эффектов были реакции, связанные с нарушениями работы желудочно-кишечного тракта, поражения кожи и др.

### Гепатотоксичность

Согласно данным ЕМА, по состоянию на 2012 г. на 1 млн DDD (установленная суточная доза — Defined Daily Dose) нимесулида, принятых пациентами, приходилось 0,066 случая печеночной недостаточности и 0,033 случая из расчета на 1 курс применения [1].

Данные, полученные в ходе эпидемиологических исследований, не предполагающих прямое сравнение различных НПВП, свидетельствуют о том, что для нимесулида характерна сопоставимая гепатотоксичность по сравнению с диклофенаком, ибупрофеном и индометацином, а также более высокая по сравнению с целекоксибом, напроксеном и кетопрофеном [16–18].

Согласно результатам исследования SALT (Study of Acute Liver Transplant — A study of NSAIDs-exposed acute liver failure in European transplant centres), проведенного ЕМА под руководством профессора Gulmez Ezgi, в котором приняли участие 54 трансплантационных центра Италии, Франции, Португалии, Греции, Ирландии, Нидерландов и Великобритании, показатель острой печеночной недостаточности для топ-3 наиболее применяемых НПВП в этих странах составил 3,3 случая на 1 млрд DDD для диклофенака, 5,9 — для нимесулида и 8,2 — для ибупрофена [1]. При этом аналогичный показатель для парацетамола (исключая случаи передозировки) составил 9,8. Риск развития острой печеночной недостаточности из расчета на 1 млн человеко-лет для нимесулида сопоставим с диклофенаком, кетопрофеном, напроксеном и ибупрофеном.

Еще в одном исследовании [19] уровень всех гепатопатий из расчета на 100 тыс. человеко-лет для нимесулида составил 35,2, для кетопрофена — 25,2, для диклофенака — 39,2, ибупрофена — 44,6.

### Гастротоксичность

В 2008 г. проведено исследование Safety Of non Steroidal anti-inflammatory drugs (SOS) project (в общей сложности 2540 исследований, результаты которых опубликованы в 1980–2008 гг.), включавшее метаанализ 26 исследований, в которых оценивали вероятность развития побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта при применении НПВП [20]. Результаты показали, что относительный риск развития поражения желудочно-кишечного тракта составляет от 1,49 для целекоксиба до 18,45 — для азапропазона. Данный показатель не превышал 2 для целекоксиба и ибупрофена, был в пределах 2–4 для рофекоксиба, диклофенака, сулиндака и нимесулида, 4–5 — для мелоксикама, теноксикама, кетопрофена, напроксена, дифлунизала и индометацина и >5 — для пироксикама, кеторолака и азапропазона.

Согласно обобщенному анализу 5 эпидемиологических исследований [21–25], в которых изучали сравнительный риск развития поражений желудочно-кишечного тракта при приеме различных НПВП, риск их развития при применении нимесулида является сравнительно низким. Так, риск развития поражения верхних отделов желудочно-

кишечного тракта для нимесулида (2,98) ниже, чем для напроксена (3,85), диклофенака (3,62) и кетопрофена (4,62), сравним или выше, чем у ибупрофена (2,29) и выше, чем у целекоксиба (1,65).

В ходе другого исследования проанализировано 10 608 сообщений о 16 571 серьезной нежелательной реакции. Согласно полученным данным, нимесулид вызывал серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта в 2 раза реже, чем иные НПВП [26]. Число сообщений, связанных с этим препаратом, составило 10,4%, в то время как с диклофенаком — 21,2%, кетопрофеном — 21,7, пироксикамом — 18,6%.

При этом относительный риск гастроинтестинального кровотечения при применении нимесулида ниже, чем для некоторых других НПВП. Так, для нимесулида этот показатель составляет 3,2, для диклофенака — 3,7, мелоксикама — 5,7, а рофекоксиба — 7,2 [23].

Еще в одном исследовании сравнивали риск развития поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Применение нимесулида было сопряжено с наименьшим риском гастроинтестинальных кровотечений среди трех наиболее продаваемых НПВП в 2009 г. в Италии [19]. Так, этот показатель для нимесулида составил 3,2, для кетопрофена — 10, а для диклофенака — 3,7.

Сравнительно низкую частоту поражения желудочно-кишечного тракта на фоне лечения нимесулидом связывают не только с ЦОГ-2-селективностью препарата, но и с антигистаминным действием, приводящим к снижению секреции соляной кислоты в желудке [9, 27].

#### Реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

Данные о влиянии нимесулида на сердечно-сосудистую систему немногочисленны. Эпидемиологическое исследование, целью которого была оценка профиля безопасности нимесулида в отношении сердечно-сосудистой системы, показало, что сравнительный риск развития инфаркта миокарда при применении нимесулида 1,69 (95% ДИ 1,43–1,99) (по сравнению с неприменением), с таковым при применении индометацина 1,56 (95% ДИ 1,21–2,03), рофекоксиба — 1,44 (95% ДИ 1,20–1,72), ибупрофена — 1,41 (95% ДИ 1,28–1,55), диклофенака — 1,35 (95% ДИ 1,18–1,54), напроксена — 1,19 (95% ДИ 1,02–1,38) [28].

#### Аллергические реакции

Известно, что нимесулид снижает выброс гистамина при анафилаксии, уменьшая бронхоконстрикцию и гистаминвысвобождающий эффект ацетальдегида [29].

Это объясняет возможность применения нимесулида у пациентов, у которых ранее отмечалось развитие аллергических реакций при приеме других НПВП. Так, в исследовании, в котором принял участие 381 пациент с предшествующей псевдоаллергической реакцией при применении НПВП, в 98,4% случаях прием нимесулида не сопровождался какими-либо проявлениями аллергии [30]. В другом исследовании хорошая переносимость

нимесулида выявлена у 418 (97%) из 429 больных с гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте [31], что подтверждает точку зрения о более высокой селективности нимесулида в отношении ЦОГ-2, чем ЦОГ-1.

Таким образом, нимесулид является современным селективным (в отношении ЦОГ-2) НПВП, характеризующимся приемлемым профилем безопасности и эффективностью, обеспечиваемой благодаря различным механизмам противовоспалительного и анальгетического действия.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Assessment report for Nimesulide containing medicinal products for systemic use** (2012) 20 January 2012, EMA/73856/2012, Procedure number: EMEA/H/A-31/1261 (<http://www.ema.europa.eu/>).
2. **Bernareggi A.** (1998) Pharmacokinetics of nimesulide. *Clin. Pharm.*, 35(4): 247–274.
3. **Bianchi M., Broggin M.** (2002) Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: Studies in rats and humans. *Intern. J. Clin. Pract.*, (Suppl. 128): 11–19.
4. **Famey J.P.** (1997) *In vitro* and *in vivo* pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview. *Inflamm. Res.*, 46: 437–446.
5. **Garcia-Nieto R., Perez C., Gago F.** (2000) Automated docking and molecular dynamics simulations of nimesulide in the cyclooxygenase active site of human prostaglandin-endoperoxide synthase-2 (COX-2). *J. Computer-Aided Mol. Design.*, 14: 147–160.
6. **Di Battista J.A., Fahmi H., He Y. et al.** (2001) Differential regulation of interleukin-1 beta-induced cyclooxygenase-2 gene expression by nimesulide in human synovial fibroblast. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 9(Suppl. 22): S3–S5.
7. **Rainsford K.** (2006) Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr. Med. Res. Opin.*, 22(6): 1161–1170.
8. **Rainsford K.** (2006) Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclooxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*, 14(3–4): 120–137.
9. **Bennet A., Villa G.** (2000) Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Exp. Opin. Pharmacotherapy*, 1: 277–286.
10. **Ferreira S.H.** (1993) The role of interleukins and nitric oxid in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. *Drugs*, 46(Suppl. 1): 1–9.
11. **Pelletier J.P., Mineau F., Fernandes J.C. et al.** (1997) Two NSAIDs, nimesulide and naproxen, can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 15: 393–398.
12. **Barracchini A., Franceschini N., Amicosante G. et al.** (1998) Can non-steroidal anti-inflammatory drugs act as metalloproteinase modulators? An *in vitro* study of inhibition of collagenase activity. *J. Pharm. Pharmacol.*, 50: 1417–1423.
13. **Kulich W., Niksic F., Klein G.** (2002) Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study. *Int. J. Clin. Pract.*, Suppl. 128: 24–30.
14. **Mukherjee P., Rachita C., Aisen P.S. et al.** (2001) Non-steroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 19: S7–S11.
15. **Fusetti G., Magni E., Armandola M.C.** (1993) Tolerability of nimesulide. *Epidemiological data. Drugs*, 46(Suppl. 1): 277–280.
16. **Traversa G., Bianchi C., Da Cas et al.** (2003). Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*, 327(7405): 18–22.
17. **Lee C.H., Wang J.D., Chen P.C.** (2010) Increased risk of hospitalization for acute hepatitis in patients with previous exposure to NSAIDs. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 19(7): 708–714.

**18. Péez-Gutthann S. et al.** (1999) Low-Dose Diclofenac, Naproxen, and Ibuprofen Cohort Study. *Pharmacotherapy. J. Human Pharmac. Drug Therapy*, 19(7): 854–859.

**19. Venegoni M. et al.** (2010) Effects of the European restrictive actions concerning nimesulide prescription: a simulation study on hepatopathies and gastrointestinal bleedings in Italy. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 46(2): 153–157.

**20. Castellsague J. et al.** (2012) Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug safety*, 35(12): 1127–1146.

**21. Castellsague J. et al.** (2012) 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. Safety*.

**22. Helin-Salmivaara A. et al.** (2007) Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: a case-control study in a general population. *Scandin. J. Gastroenterol.*, 42(8): 923–932.

**23. Laporte J.R. et al.** (2004) Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. *Drug. Safety*, 27(6): 411–420.

**24. Garcia Rodriguez L.A. et al.** (1998) Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch. Intern. Med.*, 158(1): 33.

**25. Menniti-Ippolito F. et al.** (1998) Ketorolac use in outpatients and gastrointestinal hospitalization: a comparison with other non-steroidal anti-inflammatory drugs in Italy. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 54(5): 393–397.

**26. Conforti A., Leone R., Moretti U. et al.** (2001) Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug. Saf.*, 24: 1081–1090.

**27. Tavares I.A., Borrelli F., Welsh N.J.** (2001) Inhibition of gastric acid secretion by nimesulide: a possible factor in its gastric tolerability. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 19(Suppl. 22): S13–S15.

**28. Helin-Salmivaara A. et al.** (2006) NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur. Heart J.*, 27: 1657–1663.

**29. Rossoni G., Berti F., Buschi A. et al.** (1993) New data concerning the antianaphylactic and antihistaminic activity of nimesulide. *Drugs*, 46(Suppl. 1): 22–28.

**30. Senna G.E., Passalacqua G., Dama A. et al.** (2003) Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*, 35(10): 393–396.

**31. Andri L., Senna G., Betteli C. et al.** (1994) Tolerability of nimesulide in aspirin-sensitive patients. *Ann. Allergy*, 72: 29–32.

*Евгения Лукьянчук*

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Деякі положення доповіді ВООЗ про глобальну боротьбу з туберкульозом (2013)

За матеріалами [www.who.int](http://www.who.int)

Туберкульоз (ТБ) залишається однією з основних глобальних проблем охорони здоров'я. У 2012 р. 8,6 млн захворіли на ТБ, а 1,3 млн померли від цього захворювання. Майже через 20 років після того, як ВООЗ проголосила ТБ причиною глобального надзвичайного стану в охороні здоров'я, досягнуто значного прогресу щодо цільових показників 2015 р.

Нинішня глобальна картина ТБ свідчить про наявність прогресу, однак темпи його недостатньо швидкі. Так, 1,1 млн (13%) із 8,6 млн людей, які захворіли на ТБ у 2012 р., були ВІЛ-позитивними.

У глобальному масштабі у 2012 р. 450 тис. осіб захворіли на мультирезистентний ТБ і 170 тис. померли від нього. У більшості випадків хворіють на ТБ та помирають чоловіки, однак половина ВІЛ-інфікованих осіб, які померли від ТБ у 2012 р., — жінки. Із 8,6 млн нових випадків захворювання на ТБ у 2012 р. 2,9 млн — серед жінок. Захворюваність значно варіюється між країнами, при цьому в Південній Африці та Свaziленді відзначається порядку тисячі чи більше випадків на 100 тис. населення, а в деяких частинах Американського континенту, країнах Західної Європи, Японії, Австралії та Нової Зеландії — <10 випадків на 100 тис. населення.

Показник нових випадків ТБ вже протягом 10 років знижується у всьому світі. Захворюваність на ТБ також скорочується у всіх шести регіонах ВООЗ, однак темпи скорочення (2% на рік) залишаються повільними. У глобальному масштабі смертність при ТБ скоротилася на 45% з 1990 р.

У 2012 р. виявлено загалом 94 тис. хворих із мультирезистентним ТБ. Порівняно з 2011 р. відзначається збільшення на 42% кількості виявлених випадків, що підлягають лікуванню. Найбільший приріст між 2011 та 2012 р. спостерігався в Індії, Південній Африці та Україні.

Основні заходи, необхідні для прискорення прогресу до цільових показників 2015 р.:

- Охоплення невиявлених випадків. Близько 3 млн випадків захворюваності на ТБ у 2012 р. пропущені національними системами охорони здоров'я. Ключовими заходами для подолання цієї проблеми є розширення послуг у всіх системах охорони здоров'я за підтримки неурядових організацій, соціальних працівників та волонтерів при діагностиці випадків і представлення доповідей; більш активна співпраця з державними лікарнями та приватними медико-санітарними закладами тощо.
- Необхідно підходити до мультирезистентного ТБ як до кризи системи охорони здоров'я. У країнах із великою кількістю мультирезистентного ТБ посилення засобів діагностики має відповідати запасам якісних лікарських препаратів та нарощуванню потенціалу країни щодо забезпечення ефективного лікування та догляду за хворими.
- Пришвидшити реагування на ТБ/ВІЛ. Пріоритетами є лікування всіх ВІЛ-позитивних хворих антиретровірусними препаратами, а також профілактичне лікування ТБ людей, заражених ВІЛ.
- Збільшити фінансування для усунення всіх ресурсних пробілів. У країнах із низьким рівнем доходів інсує дефіцит фінансування 2 млрд дол. США на рік. Необхідно знаходити потрібні кошти, тому що без адекватного фінансування прогрес залишається нестійким.
- Забезпечити швидке введення інновацій. Необхідно запроваджувати нові засоби та стратегії для поліпшення діагностики, лікування та профілактики усіх форм ТБ за рахунок оперативних досліджень із врахуванням специфіки країн, а також впровадження результатів цих досліджень на практиці.