

НИМЕСУЛИД: МНОГОФАКТОРНЫЙ МЕХАНИЗМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ И БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

ВВЕДЕНИЕ

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) играет фундаментальную роль в борьбе с воспалением и облегчением боли в рутинной медицинской практике. НПВП, как известно, ингибируют продукцию простагландинов (ПГ) посредством ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ)-1 и -2 — ферментов, ответственных за синтез ПГ. Тем не менее испытания с использованием экспериментальных моделей и клинические исследования ясно продемонстрировали другие эффекты в отношении провоспалительных медиаторов, участвующих в механизме действия НПВП, направленном на уменьшение выраженности воспаления и купирование болевого синдрома [1].

Хотя представители класса НПВП отличаются фармакокинетическим, фармакологическим, фармакодинамическим и клиническим профилями, они обладают по существу общими терапевтическими свойствами и сопоставимым профилем безопасности в отношении наиболее выраженных побочных эффектов. Побочные эффекты, затрагивающие пищеварительный тракт (ПВТ), по-прежнему, являются основным вызовом при применении НПВП, а переносимость этих препаратов со стороны ПВТ является центральной проблемой для врачей, назначающих эти препараты. Среди других значимых побочных эффектов, которыми может сопровождаться применение НПВП, отметим аллергические реакции, осложнения, затрагивающие кожные покровы, почки, а также изменение уровней печеночных ферментов и значительно реже — гепатопатии. Также привлекает внимание более высокая частота развития побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при применении коксибов — относительно нового класса НПВП, на который в свое время врачи возлагали большие надежды. Поэтому сегодня профиль безопасности, а именно вероятность развития и спектр побочных эффектов, является ключевым дискриминатором при выборе между различными НПВП [1].

Нимесулид — это НПВП, обладающий анальгезирующим, противовоспалительным и антипиретическим эффектами, с оригинальными химическими и фармакокинетическими характеристиками и многофакторным механизмом действия, который выходит далеко за рамки его ингибирующей активности в отношении фермента ЦОГ, о чем свидетельствуют испытания на животных моделях и клинические исследования. Результаты исследований доказали эффективность и благоприятный профиль безопасности нимесулида при острой

боли, остеоартрите (ОА), сопровождающегося болевым синдромом, и первичной дисменорее [1].

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НИМЕСУЛИДА: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При создании нимесулида ученые основывались на понимании того, что свободные радикалы являются критическими факторами развития хронического воспаления, и их элиминация может стать основой для новых противовоспалительных эффектов, направленных на борьбу с хроническими воспалительными заболеваниями [2, 3]. Эту идею ученые воплотили в жизнь путем включения 4-нитрогруппы в структуру сульфаниламида, что привело к синтезу 4-Нитро-2-феноксиМетанСульфаниламида — нимесулида, препарата с наилучшими терапевтическими характеристиками по сравнению с другими НПВП, существовавшими на момент создания этого лекарственного средства [1, 2]. Таким образом, нимесулид относится к сульфаниламидам, которые являются особенной с точки зрения химической структуры группой НПВП [1, 2].

Нимесулид имеет высокую скорость всасывания при пероральном приеме (с пиковой концентрацией в плазме крови через 1–3 ч), что обеспечивает быстрое начало действия, направленного на устранение боли при различных воспалительных состояниях, сопровождающихся развитием болевого синдрома [4, 5]. При пероральном применении нимесулид демонстрирует высокую биодоступность [4, 5].

Нимесулид метаболизируется системой цитохрома P450 (главным образом с помощью CYP 2C9, CYP 2C19 и, возможно, CYP 1A2) в печени, в основном окисляясь до 4-гидроксиметаболита (4-ОН-NME), который имеет сходные фармакологические свойства с исходным лекарственным средством, хотя его эффективность и несколько ниже [5]. Как и другие НПВП, нимесулид хорошо связывается с белками плазмы крови и имеет умеренно низкий объем распределения в организме. При этом он быстро попадает в синовиальные жидкости. Эта особенность объясняет эффективность препарата в отношении уменьшения выраженности воспаления и боли при ОА и других заболеваниях суставов. Период полувыведения препарата составляет 2–5 ч, а его основного метаболита (4-ОН-NME) — 3–9 ч, что позволяет применять нимесулид по 100 мг дважды в сутки без риска аккумуляции препарата в организме [4, 5]. На скорость выве-

дения препарата не влияет возраст, пол или наличие умеренной почечной недостаточности (например у людей пожилого возраста) [4, 5].

Никаких клинически значимых взаимодействий между нимесулидом и такими лекарственными средствами, как циметидин (ингибитор CYP), варфарин, таблетированные препараты для снижения уровня глюкозы в крови, антациды, дигоксин, фуросемид, теофиллин и аценокумарол, не отмечено [4, 5].

Доказано, что нимесулид обладает рядом многофакторных эффектов *in vitro*, некоторые из них продемонстрированы *ex vivo* или *in vivo*. Первичное фармакологическое действие нимесулида заключается в предпочтительном ингибировании синтеза ПГ (особенно ПГЕ₂) [6–9] ЦОГ, которые являются основными медиаторами воспаления, задействованными в контроле этого процесса.

Кроме того, имеются данные, полученные в исследованиях *in vitro* в фармакологических концентрациях препарата, а также в некоторых исследованиях *ex vivo* и *in vivo*, что нимесулид проявляет и другие важные для уменьшения выраженности воспалительного процесса эффекты [6–9].

В частности нимесулид:

- ингибирует:
 - высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов;
 - продукцию гидроксильных (ОН) радикалов, супероксидных радикалов (O₂^{•-}) и гипохлористой кислоты активированными полиморфноядерными нейтрофилами (ПМН). Снижение уровня O₂^{•-} и фагоцитоз ПМН продемонстрированы *ex vivo* после применения нимесулида в стандартной дозе;
 - адгезию нейтрофилов и экспрессию рецепторов (что отмечали при относительно высокой концентрации препарата);
 - фосфодиэстеразу IV с последующим повышением внутриклеточного уровня циклического 3'-5'-аденозинмонофосфата, который, в свою очередь, отрицательно регулирует синтез и высвобождение гистамина, а также лейкотриенов, провоспалительных цитокинов и высвобождение ферментов лейкоцитами;
 - синтез фактора активации тромбоцитов активированными тромбоцитами и другими клетками;
 - матриксные металлопротеиназы, участвующие в процессе расщепления протеогликанов, коллагенов и других компонентов соединительной ткани в суставах;
 - апоптоз в хондроцитах и других клетках соединительной ткани при ОА;
 - активность синтеза оксида азота (NO) и последующее производство NO и пероксинитрита (ONOO⁻) из NO- и ОН-радикалов; эти активные формы кислорода (АФК) являются ключевыми медиаторами клеточных деструктивных и воспалительных процессов при воспалении;

- способствует активации глюкокортикоидных рецепторов, приводящей к повышению клеточной активности эндогенных глюкокортикоидов.

Способность нимесулида влиять на целый сонм медиаторов, участвующих в воспалительном процессе, делает его препаратом, отличающимся мультифакторным механизмом действия в отношении различных патологических состояний [6, 7].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИМЕСУЛИДА: ДАННЫЕ КРУПНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведено более 200 клинических исследований по оценке эффективности и профиля безопасности нимесулида, в которых приняли участие более чем 90 тыс. пациентов с различными острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, сопровождающимися болевым синдромом. В результате установлено, что в этих контролируемых исследованиях нимесулид последовательно демонстрировал уменьшение выраженности болевых и воспалительных симптомов, и по эффективности значительно превосходил плацебо и по меньшей мере был сопоставим или в некоторых случаях превосходил доступные НПВП (например ибупрофен, напроксен, кетопрофен), в том числе представителей класса высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 — коксибов [10]. Таким образом, нимесулид является эффективным при острой боли, первичной дисменорее и симптоматическом лечении при боли, связанной с ОА.

Терапия при острой боли

Нимесулид показан для купирования острой боли, обусловленной в основном острым воспалительным процессом, например при травмах мягких тканей, суставов, послеоперационных состояниях, а также при некоторых воспалительных заболеваниях ушей, носа, горла (например отит) и при зубной боли.

Результаты ряда исследований показали, что нимесулид эффективен при этих состояниях по сравнению с наиболее широко применяемыми НПВП (например напроксен, ибупрофен, диклофенак, мефенаминовая кислота, целекоксиб и рофекоксиб). В этих исследованиях нимесулид часто проявлял превосходящую или сопоставимую эффективность относительно препарата сравнения и характеризовался быстрым началом обезболивающего действия, отмечавшимся уже через 15 мин после применения [11, 12]. Наряду с этим нимесулид характеризуется лучшей переносимостью со стороны ПВД в отношении как серьезных побочных реакций, так и несерьезных [10, 13–16]. Хорошую переносимость со стороны ПВД нимесулида также отмечали при длительном его применении у пациентов с ОА [10].

Терапия при ОА, сопровождающимся выраженным болевым синдромом

Типичной областью применения НПВП является симптоматическое лечение пациентов с болезнен-

ным ОА. Особенности действия нимесулида полностью соответствуют требованиям, предъявляемым при выборе НПВП для применения при ОА. В частности, некоторые механизмы действия нимесулида, такие как ингибирование синтеза и активности ЦОГ, предотвращение дегенерации хряща [17, 18], дезактивация реактивных форм кислорода и ингибирование процесса апоптоза [9], дают надежную основу для применения препарата при ОА, а также других заболеваниях суставов и травмах [10, 13–15, 17–21].

Помимо фармакологического обоснования применения нимесулида при ОА, большое количество данных получено в ходе ряда исследований различного дизайна, в том числе плацебо-контролируемых и двойных слепых исследований [17–21]. В частности продемонстрировано, что нимесулид значительно уменьшает выраженность симптомов ОА с эффективностью, по меньшей мере, сопоставимой с препаратами сравнения (например пироксикамом, напроксеном, диклофенаком, кетопрофеном, этодолаком, целекоксибом и рофекоксибом) [10, 17–21].

Лечение при первичной дисменорее

Первичная дисменорея касается значительной части женщин. Применение НПВП в симптоматическом лечении при первичной дисменорее особенно актуально, поскольку это патологическое состояние напрямую связано с модификацией уровней ПГ. Результаты клинических исследований с участием более чем 1400 женщин, более 1000 из которых лечились нимесулидом, свидетельствуют об эффективности нимесулида в отношении уменьшения выраженности боли при первичной дисменорее [10]. Так, полученные данные свидетельствуют, что нимесулид более эффективен по сравнению с плацебо и другими НПВП, такими как диклофенак, напроксен и мефенаминовая кислота [10]. Такая эффективность нимесулида, по видимому, связана с его способностью воздействовать на внутриматочное давление и индуцировать снижение уровня $\text{PGF}_{2\alpha}$ — две ключевые переменные, которые играют фундаментальную роль в развитии болевого синдрома в данном случае [22]. Кроме того, для нимесулида также показано более быстрое начало действия в отношении уменьшения выраженности боли при дисменорее по сравнению с другими широко применяемыми НПВП, такими как диклофенак. При этом симптоматика заболевания купировалась в течение 30 мин после приема нимесулида [23]. Эти данные подтверждают более ранние результаты, свидетельствующие о начале анальгезирующего эффекта нимесулида уже через 19 мин после приема препарата [10, 22].

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ: ПРЕИМУЩЕСТВА НИМЕСУЛИДА ПО СРАВНЕНИЮ С РЯДОМ ДРУГИХ ШИРОКО ПРИМЕНЯЕМЫХ НПВП

Изучение профиля безопасности нимесулида показало, что основные его особенности совпа-

дают с таковыми, характерными для всего класса НПВП [24]. Как известно, реакции со стороны ПКТ, в том числе диспепсия и другие несерьезные побочные реакции, являются наиболее распространенными для класса НПВП. На этом фоне нимесулид выгодно отличается, поскольку он лучше переносится, чем другие НПВП, особенно в контексте образования язв ПКТ, кровотечений и перфораций кишечника. В контролируемых клинических исследованиях большое количество данных показало, что при применении нимесулида кровотечения в верхних отделах ПКТ развиваются очень редко [25, 26]. Результаты клинических исследований, свидетельствующих о благоприятном профиле безопасности нимесулида в отношении ПКТ, подтверждаются данными исследований на клеточном и молекулярном уровне. По мнению ученых, благоприятный профиль безопасности нимесулида в отношении слизистой оболочки верхних отделов ПКТ связан с сочетанием таких факторов:

- физико-химические свойства [4, 5] (нимесулид характеризуется реакцией, близкой к нейтральной в отличие от других НПВП, для которых характерна кислая реакция);
- отсутствие выраженного ингибирования ЦОГ-1 и, соответственно, влияния на уровень синтезированных ею ПГ, и связанное с этим защитное действие в отношении ПКТ [26];
- контроль высвобождения гистамина и его действия на образование кислоты в желудке;
- контроль высвобождения АФК в случае воспаления слизистой оболочки (например при инфекции *Helicobacter pylori*) [25–27].

Следует отметить, что при применении нимесулида отмечается один из самых низких рисков развития побочных реакций со стороны верхних отделов ПКТ, что доказано в крупном многоцентровом популяционном исследовании. Так, продемонстрировано, что показатель безопасности нимесулида в отношении верхних отделов ПКТ сопоставимы с таковыми ибупрофена и значительно лучше, чем у ряда широко применяемых НПВП, таких как пироксикам, кетопрофен и кеторолак [28].

Также показано, что для применения нимесулида характерна низкая частота развития побочных реакций со стороны почек, что полностью согласуется с особенностями фармакокинетики препарата. Что касается побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, то данные клинических исследований и мониторинга побочных реакций подтвердили низкий риск развития сердечно-сосудистых событий, связанных с применением нимесулида [25]. Примечательно, что пациенты с непереносимостью НПВП хорошо переносят нимесулид [25]. Следует отметить, что риск развития побочных реакций со стороны печени для нимесулида низок [24, 25, 29], что подтверждают и результаты крупного исследования безопасности НПВП, проведенного в Италии [30].

ВЫВОДЫ

Таким образом, нимесулид является важной терапевтической альтернативой другим НПВП с аналогичной или даже превосходящей клинической эффективностью, характеризующийся быстрым началом анальгезирующего действия. Нимесулид является обоснованным выбором при наличии острого болевого синдрома при травмах мягких тканей, суставов, воспалительных заболеваниях различного генеза, а также при боли в стоматологической практике. Эффективность нимесулида в уменьшении выраженности симптомокомплекса, характерного для ОА, доказанная в ряде исследований, достигается благодаря снижению уровней биомаркеров дегенерации хряща, ингибированию апоптотических процессов в хондроцитах, активности ЦОГ и генерации АФК. При этом профиль безопасности нимесулида по многим показателям превосходит ряд широко применяемых НПВП, особенно в контексте риска развития побочных реакций со стороны верхних отделов ПКТ. Также для применения нимесулида характерна низкая частота развития побочных реакций со стороны почек и печени. Таким образом, благодаря своей эффективности, профилю безопасности и соотношению риск/польза нимесулид является обоснованным терапевтическим выбором среди других НПВП, в том числе коксибов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rainsford K.D., Consensus Report Group on Nimesulide (2006) Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr. Med. Res. Opin.*, 22(6): 1161–1170.
2. Rainsford K.D. (2005) The discovery, development and novel actions of nimesulide. In: *Nimesulide—Actions and Uses*. Birkhäuser, Basel, 61 p.
3. Swingle K.F., Bell R.L., Moore G.G.I. (1985) Anti-inflammatory activity of antioxidants. In: *Anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs. Volume III: anti-rheumatic drugs, experimental agents, and clinical aspects of drug use*. Boca Raton (FL): CRC Press, p. 105–126.
4. Bernareggi A. (1998) Clinical pharmacokinetics of nimesulide. *Clin. Pharmacokinet.*, 35(4): 247–274.
5. Bernareggi A., Rainsford K.D. (2005) Pharmacokinetics of nimesulide. In: Rainsford K.D., editor. *Nimesulide. Actions and uses*. Birkhäuser, Basel, 120 p.
6. Bennett A. (2001) Nimesulide: a well-established cyclo-oxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory disease. In: Vane J.R., Botting R.M. (Eds). *Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors*. William Harvey Press, London, 540 p.
7. Bennett A., Villa G. (2000) Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Exp. Opin. Pharmacother.*, 1(2): 277–286.
8. Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I. et al. (1999) Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full *in vitro* analysis. *Proceed. Nation. Acad. Scienc.*, 96(13): 7563–7568.
9. Rainsford K.D., Bevilacqua M., Dallegrì A. et al. (2005) Pharmacological properties of nimesulide. In: Rainsford K.D., editor. *Nimesulide. Actions and uses*. Birkhäuser, Basel, 244 p.
10. Bianchi M., Ehrlich G.E., Facchinetti F. et al. (2005) Clinical applications of nimesulide in pain, arthritic conditions and fever. In: Rainsford K.D., editor. *Nimesulide. Actions and uses*. Birkhäuser, Basel, 313 p.
11. Bianchi M., Brogginì M. (2002) Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. *Intern. J. Clin. Pract.*, Suppl. 128: 11–19.
12. Sandrini G., Cecchini A.P., Alfonsi E. et al. (2001) The effectiveness of nimesulide in pain. A neurophysiological study in humans. *Drugs Today*, 37(Suppl. B): 21–29.
13. Jenoure P., Gorschewsky O., Ryf C. et al. (1998) Randomised doubleblind study of nimesulide versus diclofenac in adults with acute sport injuries. *J. Clin. Res.*, 1: 343–356.
14. Wober W. (1999) Comparative efficacy and safety of nimesulide and diclofenac in patients with acute shoulder, and a meta-analysis of controlled studies with nimesulide. *Rheumatology (Oxford)*, 38(Suppl. 1): 33–38.
15. Pohjolainen T., Jekunen A., Lotta A. et al. (2000) Treatment of acute low back pain (LBP) with the COX-2 selective NSAR nimesulide: results of a randomised, double-blind, comparative trial vs ibuprofen. *Spine*, 25: 1579–1585.
16. Parabita G.F., Zanetti U., Scalvini F. et al. (1993) A controlled clinical study of the efficacy and tolerability of nimesulide vs naproxen in maxillo-facial surgery. *Drugs*, 46(1): 171–173.
17. Barracchini A., Franceschini N., Amicosante G. et al. (1998) Biochemistry: Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. *J. Pharm. Pharmacol.*, 50(12): 1417–1423.
18. Bevilacqua M., Devogelaer J.-P., Righini V. et al. (2004) Effect of nimesulide on the serum levels of hyaluronan and stromelysin-1 in patients with osteoarthritis: a pilot study. *Inter. J. Clin. Pract.*, 58: 13–19.
19. Huskisson E.C., Macciocchi A., Rahlfs V.W. et al. (1999) Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr. Therap. Res.*, 60(5): 253–265.
20. Kriegel W., Korff K.J., Ehrlich J.C. et al. (2001) Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Inter. J. Clin. Pract.*, 55(8): 510–514.
21. Bianchi M., Brogginì M. (2003) A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs*, 63(1): 37–46.
22. Pulkkinen M.O. (2001) Is there a rationale for the use of nimesulide in the treatment of dysmenorrhea? *Drugs Today*, 37(Suppl. B): 31–38.
23. Facchinetti F., Piccinini F., Sgarbi L. et al. (2001) Nimesulide in the treatment of primary dysmenorrhea: a double-blind study versus diclofenac. *Drugs Today*, 37(Suppl. B): 39–45.
24. European Medicines Evaluation Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products. *Nimesulide containing medicinal products. CPMP/1724/04* (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Nimesulide_31/WC500013818.pdf).
25. Bjarnason I., Bissoli F., Conforti A. et al. (2005) Adverse reactions and their mechanisms from nimesulide. In: Rainsford K.D. (Ed.) *Nimesulide. Actions and uses*. Birkhäuser, Basel, 415 p.
26. Shah A.A., Thjodleifsson B., Murray F.E. et al. (2001) Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. *Gut*, 48(3): 339–346.
27. Conforti A., Leone R., Moretti U. et al. (2001) Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide. *Drug Saf.*, 24(14): 1081–1090.
28. Laporte J.R., Ibanez I., Vidal X. et al. (2004) Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer vs older agents. *Drug Saf.*, 27: 411–420.
29. Boelsterli U.A. (2002) Nimesulide and hepatic adverse effects: roles of reactive metabolites and host factors. *Int. J. Clin. Pract.* (Suppl. 128): 30–36.
30. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. (2003) Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*, 327(7405): 18–22.