

Нимесулид. Иллюзии, аллюзии, реальность в мире доказательной и практической медицины

Контакты: Виктория Георгиевна Барскова

Contact: Viktoria Georgiyevna Barskova barskova@irramn.ru

Недавно мне вновь задали вопрос: не опасно ли назначать нимесулид больным подагрой, которые отличаются большей приверженностью алкоголю, нежели диете и лечению? Сколько было прочтено лекций и написано статей на эту тему мной, А.Е. Каратеевым и другими ревматологами! Поэтому я решила воспользоваться своим правом главного редактора и обратиться к читателям в более эмоциональной манере, чем это позволяет обычная статья.

Начну с реального положения вещей. Мой опыт работы с нимесулидом составляет более 10 лет — ровно столько, сколько я занимаюсь подагрой. Ежегодно в лаборатории микрокристаллических артритов проходят стационарное лечение не менее 80—100 больных с тяжелой хронической подагрой. Около 15—20 больных, в том числе повторных, каждую неделю консультируют сотрудники нашего отделения. Количество назначений нимесулида не поддается исчислению — оно огромно. Более того, примерно 300 больных мы включали в протоколы по исследованию различных аспектов эффективности и безопасности нимесулидов, результаты которых потом неоднократно публиковали. К сожалению, не напечатана одна крайне кропотливая работа А.Е. Каратеева, который провел своеобразный внутренний аудит, проанализировав около 80 историй болезней больных подагрой подряд по дате поступления, и показал отсутствие значимого подъема уровня печеночных ферментов даже у тех из них, у кого он вначале имелся.

За эти годы мы столкнулись с двумя серьезными реакциями. У одного больного произошел 30-кратный подъем уровня печеночных ферментов на 2-й день приема препарата (суммарная доза — 200 мг нимесулида), что, по нашему мнению, является классической идиосинক্রазией и не поддается прогнозированию и профилактике. От побочных реакций спасает только тщательный контроль в первые дни приема препарата, что является стандартом при назначении любого лекарственного средства. Второй больной самостоятельно бесконтрольно в течение 3—4 мес принимал по 600 мг нимесулида вечером. Уровень печеночных ферментов поднялся в 10 раз, что мы расценили как следствие приема недопустимых в клинической практике, супервысоких доз нимесулида. Это исключительно произвол пациента и никак не связано ни с лекарством, ни с врачами, так как нет такого доктора, который бы порекомендовал подобную схему лечения.

«Не слишком ли мало нежелательных явлений для такого опыта?» — спросит скептик. Мы ответим ему следующим образом: при назначении любого препарата необходимо отчетливо представлять его фармакокинетику, фармакодинамику, взаимодействие с другими лекарствами и, главное, тщательно контролировать основные параметры безопасности лечения. Мы глубоко уверены, что все катастрофы

случаются из-за недостаточно серьезного отношения к этим вопросам как врачей, так и больных.

Для себя мы выработали следующие правила назначения нимесулидов при подагре:

1) возьми биохимию до приема препарата обязательно! Конечно, мы не можем ждать ее результата, так как боль при подагре крайне интенсивная и, если ее быстро не снять, побочным эффектом может стать гипертонический криз и т. д.;

2) назначь повторный прием на 3-й день для оценки эффективности лечения и контроля биохимии. Кстати, такая тактика полезна при назначении любой терапии (будь то колхицин, глюкокортикоиды, аллопуринол, бензбромарон и т. д.) любому больному подагрой;

3) не сочетай нимесулид (и другие НПВП) с антикоагулянтами, мочегонными, антибиотиками, парацетамолом, НПВП и другими препаратами, метаболизирующимися печенью;

4) не назначай нимесулиды более 14 дней, придержи-вайся национальных рекомендаций по лечению;

5) объясни больному, чего нужно ждать от препарата, и рекомендуй при малейшем подозрении на нежелательные явления обратиться к доктору и отменить препарат.

Кажется, просто, однако в реальной жизни применяется редко. Из-за несоблюдения этих простых правил появляются мифы об «ужасной гепатотоксичности» нимесулида, в обсуждение этого вопроса 2 года назад была втянута медицинская общественность. Аналогичные истории случались и с другими препаратами: метформином и бензбромароном — прекрасными лекарствами, неумелое обращение с которыми приводило в лучшем случае к их компрометации, а в худшем — к запрету применения в ряде стран. Это неумелое обращение с препаратом чаще всего исходило от докторов, так как тщательное расследование конкретных клинических ситуаций обычно выявляло пренебрежение к противопоказаниям. В результате страдают больные. Так, в случае с бензбромароном новый препарат еще не пришел на рынок, а старый уже изгнали с позором, лишив медикаментозной поддержки тех, у кого аллопуринол не действует. В Испании, например, бензбромарон продается в аптеках только по рецептам испанских врачей. Вероятнее всего, это сохранение эфемерной возможности для своих больных иметь препарат важнейшей группы при отсутствии альтернативы.

Вернемся к нимесулиду. В таблице приведена краткая характеристика 11 случаев «гепатотоксичности» нимесулида, зарегистрированных в Ирландии, что послужило причиной рассмотрения этого вопроса Европейским медицинским агентством — ЕМЕА (тогда было приведено 8 случаев). Именно этим количеством «смертельных случаев» оперировали оппоненты. Читатели могут убедиться в «реальности» этой ситуации самостоятельно на сайте

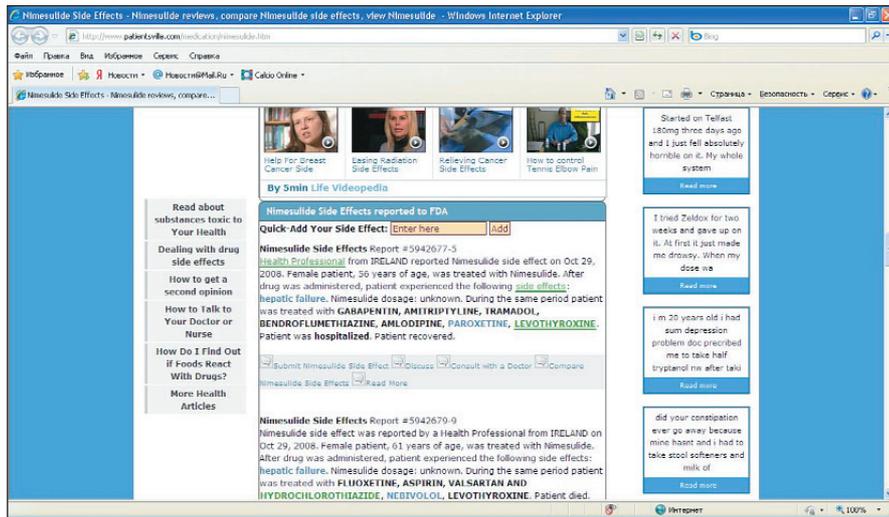


Рис. 1. Интернет-страница с обсуждением нимесулида

http://patientsville.com/medication/nimesulide_side_effects.htm (рис. 1). Хотелось бы подчеркнуть, что данные сообщения дают медицинские организации.

При работе с этим сайтом я почувствовала себя Эркулем Пуаро. При первом же посещении сайта вызвало удивление несколько фактов:

1. Доза и длительность приема нимесулида неизвестны. Больные принимали его самостоятельно? Вряд ли. Должен быть рецепт, запись в амбулаторной карте.

2. Огромное количество сопутствующих препаратов (от 3 до 7), причем ряд из них настойчиво не рекоменду-

ется для сочетанного приема с нимесулидом. Неужели так низка осведомленность ирландских врачей, а ведь эта информация общедоступна.

3. Почему так много 56- и 61-летних женщин? Неужели мы свидетели нового открытия — полового и возрастного диморфизма нимесулида?

При подготовке таблицы я вдруг заметила то, чего не замечала 2 года:

1) у 4 женщин 61 года, в итоге погибших, разные номера подачи сведений, но дата практически одна, и принимали они одно и то же. Можно ли представить такую организованную диверсию в одной стране? Конечно нет! Это одна и та же женщина, она в моей таблице печальных событий выделена желтым цветом. Так что же получается? Умерло не 4 пациентки, а 1, что, при всем сочувствии к ее

судьбе, практически реабилитирует препарат;

2) четыре 56-летние женщины (выделены голубым цветом), без сомнения, — вновь одна и та же женщина. Даты близки. Почему исход разный: выздоровление или пересадка печени? Думаю, что данные на сайт подавались разными инстанциями.

Итак, по моим скромным подсчетам, количество больных уменьшилось до 5. Зародилось сомнение в небрежностью отношении к нимесулиду в Ирландии в октябре—ноябре 2008 г., так как именно ему приписывают

Краткая характеристика 11 больных с развившейся гепатотоксичностью после приема нимесулида (доза препарата во всех случаях неизвестна)

№ сообщения на сайте и дата	Возраст больного, годы	Пол	Сопутствующая терапия	Исход
5942677-5, 29.10.2008	56	Ж.	Габапентин, amitriptilin, tramadol, bendroflumetiazid, amlodipin, paroksetin, levotrioksin	Выздоровление
5942679-9, 29.10.2008	61	Ж.	Флуоксетин, аспирин, вальсартан, гидрохлортиазид, небиволол, левотиросин	Смерть
5947681-9, 4.11.2008	23	М.	Цефтриаксон, цефуроксим, бетаметазон	Выздоровление
5952681-9, 4.11.2008	56	Ж.	Габапентин, amitriptilin, tramadol, bendroflumetiazid, amlodipin, paroksetin, levotrioksin	Выздоровление
5952682-0, 4.11.2008	61	Ж.	Флуоксетин, аспирин, вальсартан, гидрохлортиазид, небиволол, левотиросин	Смерть
5959529-7, 3.11.2008	56	Ж.	Габапентин, amitriptilin, tramadol, bendroflumetiazid, amlodipin, paroksetin, levotrioksin	Пересадка печени
5959531-5, 3.11.2008	56	Ж.	Преднизолон, клиогест, левотиросин, бетагестин	Пересадка печени
5959536-4, 3.11.2008	56	Ж.	Габапентин, amitriptilin, tramadol, bendroflumetiazid, amlodipin, paroksetin, levotrioksin	Пересадка печени
5964555-8, 4.11.2008	56	Ж.	Диазепам, троспиум хлорид, лозартан	Выздоровление
5964559-5, 4.11.2008	61	Ж.	Флуоксетин, аспирин, вальсартан, гидрохлортиазид, небиволол, левотиросин	Смерть
5964576-5, 4.11.2008	61	Ж.	Флуоксетин, аспирин, вальсартан, гидрохлортиазид, небиволол, левотиросин	Смерть

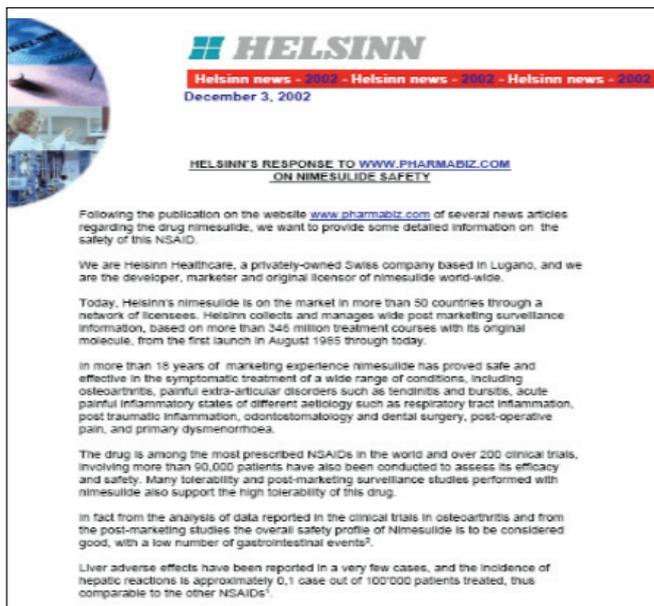


Рис. 2. Отчет разработчиков нимесулида

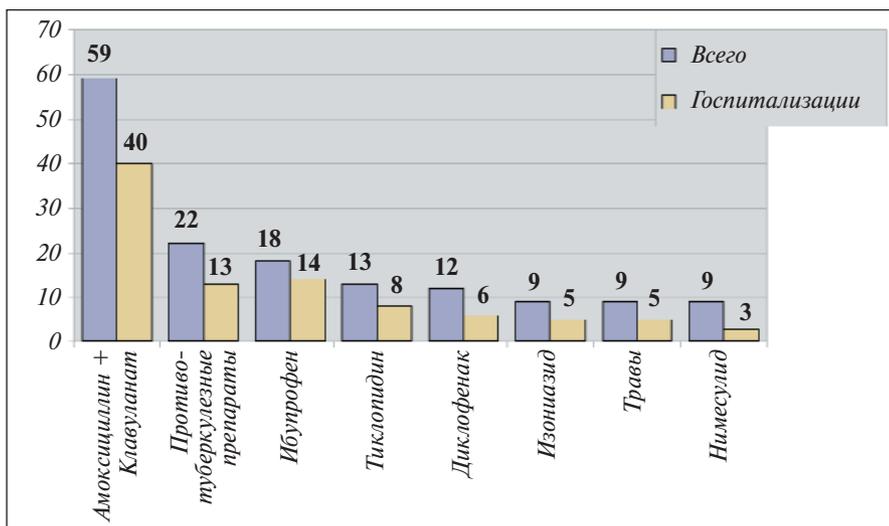


Рис. 3. Частота гепатотоксических осложнений при применении различных групп препаратов (адаптировано из: Andrade R., Lucena M., Fernandez M. et al. Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry Over a 10-Year Period. Gastroenterology 2005;129:512-21)

возникшие осложнения, хотя больные одновременно принимали целый букет метаболизирующихся в печени лекарств.

Давайте обратимся к другим серьезным источникам. Их много, я процитирую три. На рис. 2 — отчет разработчика нимесулида Helsinn Healthcare. В конце текста приведена частота гепатотоксичности: 0,1 на 100 тыс. пролеченных больных. Может быть, предвзято?

На рис. 3 видим другой источник — испанский регистр. В нем нимесулид не на 1-м месте по гепатотоксичности. Аналогичных данных громадное количество, все-таки более 10 лет прошло после внедрения нимесулида в практику — именно столько времени надо, по мнению специалистов-фармакологов, чтобы окончательно стали понятны все нежелательные явления препарата. Ведь клинические испыта-

ния несколько рафинированы и не всегда выявляют весь спектр побочных эффектов.

В реальной жизни, как свидетельствует представленная на сайте информация, нарушаются показания, длительность приема, не учитывается возможность сочетания с другими препаратами. Кстати, если серьезно анализировать приведенные случаи гепатотоксичности, что, кстати, делают ведущие специалисты в этой области, публикуя в последующем свои комментарии, то практически всегда выявляются нарушения при назначении препарата, чаще всего это касается длительности приема и сочетания с другими препаратами. Но тогда возникает вопрос: а при чем тут нимесулид? Речь-то идет о «токсичности» невнимательных докторов для больных.

Заслуживает внимания самое большое эпидемиологическое исследование, выполненное G. Traversa и соавт., данные которого опубликованы в 2003 г.: более 2 млн назначений нимесулида по сравнению с другими НПВП в реальной клинической практике. Исследование показало, что у принимавших нимесулид был низкий риск госпитализации из-за острой печеночной недостаточности, а уж случаев смерти или трансплантации не наблюдалось вовсе, в отличие от ирландского опыта.

Совершенно предсказуемо, что ЕМЕА после рассмотрения поднятых вопросов признало соотношение «преимущество/риск» у нимесулида благоприятным.

Наконец, хотелось бы высказать мнение о гепатотоксичности в принципе и нимесулида, в частности. Мое мнение не оригинально, и в конце статьи приведены авторы, с которыми я солидарна.

Что такое вообще гепатотоксичность лекарств?

Доктора видят широкий диапазон ее проявлений: от умеренной дисфункции (транзиторный подъем уровня аминотрансфераз при отсутствии признаков повреждения паренхимы печени является адаптивным ответом на лекарство) до серьезных побочных эффектов (холестаз, печеночный некроз, фульминантный гепатит).

Как и у кого можно предсказать тяжесть этих реакций? Нельзя предсказать. И это отражает наше неполное понимание сути лекарственной гепатотоксичности. Хорошо известны такие факторы, как нарушение гепатобилиарных, почечных механизмов экскреции в связи с длительным применением препарата или высокими его дозами. Очевидно также, что биотрансформация препарата — это ворота для продукции реактивных метаболитов, реагирующих с печеночными клетками. В результате развиваются ковалентное связывание, оксидативный стресс, повреждение митохондрий, апоптоз. Можно рассчитать риск развития нежелательного явления, основываясь на фармакокинетике, но нельзя рассчитать (пока?) вклад «человеческого фактора — X». Что он может в себя включать? Наследственный порок генов, кодирующих биоактивирующие ферменты, или усиление экспрессии генов, а также эпигенетические факторы, влияющие на метаболизм лекарства: соб-

ственно болезнь, инфекции, полипрагазия, защитные и восстановительные системы, иммунная толерантность. Именно эти факторы и ответственны за развитие идиосинкразии (*патологическая реакция на лекарство, детерминированная генетическими или приобретенными факторами, редкая, манифестная лишь у небольшого количества больных с врожденной биореактивностью на компоненты препарата, которую нельзя воспроизвести в эксперименте*).

Гепатотоксичность НПВП vs нимесулид

Я не планировала касаться механизмов гепатотоксичности НПВП в целом, иначе мое письмо к читателям превратится в громадную статью, укажу лишь несколько факторов гепатотоксичности, которых нимесулид лишен в отличие от других НПВП:

- 1) не содержит карбоксильную группу;
- 2) не метаболизируется до карбоксильной кислоты;
- 3) не подвергается конъюгированию до реактивного ацил-глюкуроида.

Чтобы читатели не обвинили меня в пристрастности (хотя я предпочитаю назначать нимесулиды больным подагрой), приведу потенциальные механизмы гепатотоксичности нимесулида, которые, однако, показаны только *in vitro* и не воспроизведены *in vivo*:

1) нитроредукция (показана у других НПВП, у нимесулида — только *in vitro*, что означает на практике одно — большие дозы);

2) нитроароматические компоненты метаболизма нимесулида приводят к оксидативному стрессу. Нитроредуктазы локализируются в цитозоле, эндоплазматическом ретикулуме и митохондриях и в анаэробных условиях образуют супероксидные анионные радикалы (показано только *in vitro*);

3) ковалентная связь с белком: метаболиты нимесулида (общее с сульфонамидными препаратами) подвергаются многоступенчатой редукции. Реактивные нитрозо- и гидроксиламины электрофильны, истощают глутатион и формируют ковалентные связи с белком. Но они короткоживущие, и это не было продемонстрировано *in vivo*.

Что такое «серьезная гепатотоксичность» нимесулида?

Идиосинкразия с генетической подоплекой: гомо- или гетерозиготность по аллелям гена P450 (?), NAT-фенотип медленной ацетилизации (?).

Мне ни разу не задавали вопрос: если не с гепатотоксичностью, то с какими проблемами при назначении нимесулидов я столкнулась? Поэтому я задала его себе сама и ответила: биоэквивалентность генерических форм, количество которых растет. Почему? Может происходить снижение эффективности. Об этой проблеме мы говорим открыто, но неохотно пишем; в отношении нимесулидов такое опасение открыто высказал К. Rainsford. Об этом мало пишут и редко сравнивают «лоб в лоб» различные препараты.

Мое опасение основано на результатах тех исследований, которые мы проводили в разные годы у больных подагрой, все они опубликованы. После исследования скорости анальгезии двух форм нимесулида — гранулированной и таблетированной, — показавшего, что она различается, я никак не могла найти объяснение такой разницы. Ну никак фармакокинетика эту разницу не объясняла. Один мой коллега, после того как я сделала доклад на эту тему, объяснил результат отсутствием биоэквивалентности. Это последнее, на что мне хотелось бы сослаться в тот момент. В дальнейшем мы провели еще один эксперимент. Взяли уже две таблетированные формы — и тот же результат. Если провести метаанализ приведенных ниже наших работ, то можно увидеть, что одинаково зарекомендовали себя гранулированный нимесулид и одна из таблетированных форм (Найз). К сожалению, два других таблетированных нимесулида им проигрывали. Учитывая большую разницу в стоимости гранулированной и таблетированной форм, не могу не согласиться с А.Е. Каратеевым, метко назвавшим Найз «антикризисным анальгетиком».

В конце своего письма хочу еще раз отметить, что нимесулид мы используем более 10 лет и за это время он доказал свою эффективность и безопасность при соблюдении рекомендаций по его назначению. Контролировать прием нимесулида нужно так же, как и других препаратов в начале лечения.

Спасибо, уважаемые читатели, за внимание! Надеюсь, что нимесулиды больше не принесут нам никаких потрясений и будут и дальше солидным подспорьем в нашей практике.

Докт. мед. наук, проф. В.Г. Барскова

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Bernareggi A. Pharmacokinetics of nimesulide. *Clin Pharm* 1998;35(4):247—74.
2. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase 2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology* 2006;14:120—37.
3. Boelsterli U.A. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf* 2002;25(9):633—48.
4. Andrade R., Lucena M., Fernandez M. et al. Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry Over a 10-Year Period. *Gastroenterology* 2005;129:512—21.
5. 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.
6. Press Release post Hearing.[cited on 2007]. Available from:<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/43260407en.pdf>
7. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка. *Consilium medicum* 2007;2:60P4.
8. Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Применение нимесулида при подагрическом артрите. *Тер арх* 2003;5:60—4.
9. Кудаева Ф.М., Елисеев М.С., Барскова В.Г. и др. Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите. *Тер арх* 2007;5:35—40.
10. Кудаева Ф.М., Якунина И.А., Барскова В.Г. и др. Эффективность и безопасность применения кокстрала при остром подагрическом артрите. *Совр ревматол* 2007;1:55—8.
11. Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н. и др. Эффективность и безопасность применения нимесулида при подагрическом артрите. *Клин мед* 2004;82(12):49—54.
12. Барскова В.Г., Гильмутдинова Е.В. Применение нимесулида при подагрическом артрите: эффективность, безопасность и приверженность больных к лечению. *Справочник поликлинического врача* 2007;7:40—5.