

Место нимесулида (Найза) в ревматологии

Ф.М. Кудеева

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Представлены основные механизмы действия нимесулида – селективного нестероидного противовоспалительного препарата. Продемонстрированы скорость его противовоспалительного и анальгетического действия, эффективность и безопасность при лечении ревматических заболеваний.

Ключевые слова: ревматические заболевания, нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Фатима Магомедовна Кудеева kufat@rambler.ru

THE PLACE OF NIMESULIDE (NAIZ) IN RHEUMATOLOGY

F.M. Kudayeva

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper describes the basic mechanisms of action of nimesulide, a selective nonsteroidal anti-inflammatory drug. It demonstrates the rate of its anti-inflammatory and analgesic activities, efficacy and safety in the treatment of rheumatic diseases.

Key words: rheumatic nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Fatima Magomedovna Kudayeva kufat@rambler.ru

Терапия ревматических заболеваний остается сложной проблемой и нередко требует избирательного подхода с учетом основного заболевания и сопутствующих состояний.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяются в ревматологии, а также в других областях медицины (отоларингологии, хирургии, гинекологии, стоматологии), и частота их использования вряд ли уменьшится с течением времени, несмотря на внедрение новых высокотехнологичных препаратов.

Особое место среди НПВП занимает нимесулид, имеющий ряд преимуществ, среди которых – слабая кумуляция в организме, подавление активности ЦОГ 2 и др. Впервые нимесулид появился на фармацевтическом рынке Италии в 1985 г. За прошедшие четверть века проведено большое число исследований его эффективности и безопасности при разных заболеваниях.

Нимесулид – производное сульфанилида, имеет оригинальную структуру, состоящую из 2 ароматических колец и метилсульфониловой группы, которые определяют относительно высокую рКа (6,5) и умеренную липофильность препарата. Эти качества обуславливают низкое локальное раздражающее действие препарата на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Фармакокинетической особенностью нимесулида является очень быстрое достижение максимальных концентраций и короткий период полувыведения, что обеспечивает быстроту его действия. При приеме внутрь нимесулид (Найз) быстро и практически полностью абсорбируется независимо от приема пищи. Уже через 30 мин после перорального приема в плазме определяется более 50% максимальной концентрации препарата. Связь препарата с альбумином составляет 99%. В синовиальной жидкости накапливается треть его концентрации в плазме. Период полувыведения колеблется от 1,8 до 4,7 ч. Элиминация нимесулида происходит преимущественно путем метаболитической трансформации.

Основным клинически активным метаболитом нимесулида является 4-гидроксинимесулид, максимальная концентрация которого достигается на 1–3 ч позже, чем таковая нимесулида [1]. Всего 1–3% абсорбированного препарата экскретируется в неизменном виде. При умеренной почечной недостаточности накопление препарата в организме незначительное, что не требует коррекции дозы. При печеночной недостаточности легкой степени суточная доза нимесулида должна быть уменьшена в 2–3 раза. Повторный прием препарата в течение 7 дней практически не вызывает его кумуляции [2, 3]

Нимесулид обладает противовоспалительным, антипиретическим и анальгетическим эффектами.

Подавление синтеза простагландинов (ПГ). ПГ играют важную роль в генезе боли и воспаления. Синтез ПГ происходит при воздействии энзима ЦОГ (циклооксигеназа), существующего в виде 2 изоформ – ЦОГ 1 и ЦОГ 2. Первая, присутствующая в норме в слизистой оболочке желудка и почках, образует ПГ, обладающие защитными свойствами (поддержание гемостаза в тканях). Воспалительный процесс стимулирует формирование ЦОГ 2, которая в свою очередь вырабатывает ПГ, поддерживающие патологическую реакцию [4]. Одним из первых НПВП, преимущественно подавляющих активность ЦОГ 2, оказался нимесулид. Этот факт был неоднократно доказан при изучении лейкоцитов и изолированной слизистой оболочки желудка человека [5].

Ингибирование синтеза токсичных метаболитов кислорода. Токсичные метаболиты кислорода способствуют появлению боли и воспаления. В опыте *in vitro* на активированных нейтрофилах человека нимесулид значительно снижал активность миелопероксидазного пути и синтез пероксида водорода.

Влияние на синтез цитокинов и гистамин. В опытах на крысах нимесулид подавлял высвобождение ФНО α, обу-

словливающего выброс других гипералгезических цитокинов. В культуре фибробластов синовиальной жидкости, взятой у пациентов с остеоартритом (ОА), нимесулид снижал уровень интерлейкина 6 (ИЛ 6) и урокиназы и повышал синтез ингибитора активатора плазминогена 1 [6]. Эти эффекты нимесулида способны задерживать деградацию хряща.

Нимесулид в отличие от индометацина оказался способным снижать сокращение изолированной бронхиальной мускулатуры человека в ответ на воздействие гистамина. Кроме того, в опыте на свиньях он уменьшал бронхоконстрикцию, вызванную ацетальдегидом [7]. Таким образом, при наличии у больного астмы (аспирин-зависимой) нимесулид является препаратом выбора.

Влияние на суставной хрящ. При ОА основной мишенью патологического воздействия металлопротеиназ (стромелизина и коллагеназы) являются два основных компонента матрикса хряща — протеогликан и коллаген. В опытах *in vitro* на хряще больного ОА нимесулид в значительной степени подавлял синтез металлопротеиназ, инициированный ИЛ 1, защищая тем самым хрящ от дальнейшей деструкции [8].

В концентрации, превышающей терапевтическую (например, в месте всасывания препарата), нимесулид оказывает антиоксидантное действие, подавляет продукцию супероксидных анионов нейтрофилами, увеличивает выработку циклического аденозинмонофосфата путем ингибции фосфодиэстеразы IV типа и подавления синтеза фактора активации тромбоцитов [9].

Помимо опосредованного ЦОГ 2 противовоспалительного действия, доказана хондропротективная активность нимесулида. Так, нимесулид уменьшал уровень маркеров воспаления синовиальной жидкости (гиалуронан сыворотки крови) и замедлял разрушение коллагенового хряща (С-телопептид коллагена II типа в моче) у больных ОА [10]. Таким образом, можно говорить о более широком использовании нимесулида при ОА.

Применение нимесулида. Нимесулид, как и другие НПВП, показан при заболеваниях скелетно-мышечной системы, а также при боли различного генеза. Так, в сравнительном исследовании установлено, что нимесулид и ибупрофен обладают одинаковым обезболивающим эффектом после тонзилэктомии. Однако в группе пациентов, принимавших нимесулид, потребность в дополнительном назначении анальгетиков уменьшилась раньше, чем у леченных ибупрофеном [11].

По последним данным Кохрановского обзора, лечение неспецифической боли в нижней части спины может проводиться как неселективными, так и селективными ингибиторами ЦОГ, в том числе и нимесулидом, при этом частота развития нежелательных реакций была ниже у пациентов, получавших ингибиторы ЦОГ 2 [12].

Нимесулид часто применяют при ОА. Так, в исследовании J.A. Herrera и M. Gonzalez [13] нимесулид и рофекоксиб одинаково эффективно уменьшали боль в суставах и улучшали качество жизни пациентов с гонартрозом. Тем не менее обезболивающий эффект нимесулида был более выраженным, особенно на 2, 3 и 30-й дни приема.

В двойном слепом клиническом исследовании сравнивали эффективность и переносимость нимесулида и диклофенака при гонартрозе и коксартрозе. Оказалось, что к концу 8 нед испытания боль в суставах ослабла у 70% больных, принимавших нимесулид, и лишь у 50% пациентов, получавших диклофенак. Кроме того, дополнительное назначе-

ние парацетамола из-за сильной боли в суставах потребовалось 50% больных в группе диклофенака и только 17,6% в группе нимесулида. Частота побочных эффектов на фоне терапии нимесулидом была достоверно ниже, чем при приеме диклофенака [14]. Таким образом, в серии сравнительных исследований нимесулида с другими НПВП отмечены его преимущества.

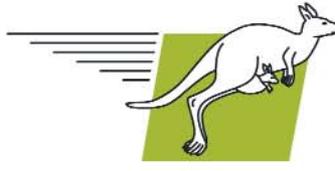
В НИИ ревматологии РАМН проводилось открытое рандомизированное исследование, в котором сравнивали скорость наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта Найза (1-я группа, n=30), другого таблетированного нимесулида (2-я группа, n=30) и диклофенака натрия (3-я группа, n=30) при подагрическом артрите. Наиболее эффективным (скорость и выраженность анальгетического эффекта) оказался Найз: у 5 больных уже через 20 мин после его приема, а у 10 — через 40 мин уменьшилась боль в суставах, через 1 ч 25 пациентов оценили эффект препарата как хороший, при этом у 5 из них боль уменьшилась значительно. Во 2-й группе лишь 1 пациент почувствовал небольшое облегчение боли через 20 мин, 5 — через 40 мин и 4 — через 1 ч после приема первой дозы препарата. В 3-й группе 4 больных указывали на какое-либо уменьшение боли через 1 ч после приема препарата. Таким образом, в результате 7 дней лечения приступ подагрического артрита был купирован в 1-й группе у 22 (73%) больных, во 2-й группе у 13 (43%) и в 3-й группе у 4 (13%). Наиболее быстрое снижение показателей, отражающих воспалительный процесс, — суставного индекса (СИ) и индекса припухлости (ИП) — также отмечалось в группе больных, принимавших Найз [15].

Переносимость нимесулида. Нимесулид (Найз) отличается хорошей гастродуоденальной переносимостью по сравнению с традиционными НПВП, что подтверждено результатами многочисленных контролируемых исследований. У больных ревматическими заболеваниями с язвенным анамнезом на фоне лечения нимесулидом рецидивы язв и многочисленные эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки по данным гастродуоденоскопии встречались в 6 раз реже, чем при лечении диклофенаком (5,6 и 33,3% случаев соответственно) [16].

Гепатотоксичность при приеме НПВП — одна из наиболее широко обсуждаемых в последнее время проблем. Проанализировав ряд публикаций, посвященных гепатотоксичности НПВП, мы пришли к выводу, что неблагоприятные побочные реакции со стороны печени могут развиваться при приеме любого НПВП, в том числе селективных ЦОГ 2-ингибиторов. Частота их возрастает в 6–9 раз у лиц, принимающих другие, потенциально гепатотоксичные, препараты (амоксиклав, изониазид, ингибиторы протонной помпы), а также при сочетании НПВП с приемом алкоголя. Немаловажно и то, что зачастую причиной гепатотоксичности нимесулидов является не столько действие самого препарата, сколько поведение пациентов, не соблюдающих рекомендованную дозу и длительность приема, и врачей, не проводящих регулярный контроль уровня печеночных ферментов в сыворотке крови на фоне терапии нимесулидом [17].

Наш опыт применения нимесулида у больных подагрой показал, что на фоне 2- и 3-недельных курсов лечения уровень печеночных ферментов не повышался [18]. Тем не менее при назначении Найза на более длительный срок необходим контроль функции печени.

Найз®



Нестероидный противовоспалительный
препарат нового поколения
(селективный ингибитор ЦОГ-2)

44.645.698

упаковок препарата с 2002 года

**Доверие,
основанное на опыте**



* **Данные продаж бренда Найз за период
1 квартал 2002 – 1 квартал 2009. Количество указано в упаковках.**

Источник: ЦМИ «Фармэксперт» – Мониторинг розничных продаж ЛС в России

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Повреждение почек при применении нимесулида встречается крайне редко и не бывает тяжелым, так как препарат метаболизируется в основном в печени. Противопоказанием для назначения нимесулида является только тяжелая почечная недостаточность, приводящая к кумуляции препарата вследствие его сниженного клиренса.

Рассматривая нимесулид как препарат выбора для лечения боли и воспаления, нельзя не отметить, что на симпозиуме, посвященном нимесулиду, проведенном EULAR в 1998 г., были отмечены следующие преимущества нимесулида перед другими НПВП [9]:

- во-первых, нимесулид хорошо взаимодействует с ЦОГ 2-рецепторами человека;
- во-вторых, ингибция ЦОГ 2 нимесулидом практически не влияет на гемостаз и формирование ПГЕ в желудке;

- в-третьих, нимесулид – первый НПВП, оказывающий противовоспалительный эффект частично путем фосфорилирования и активизации системы глюкокортикоидных (ГК) рецепторов, в результате чего происходят изменения в экспрессии ГК-генов;

- в-четвертых, нимесулид является наиболее безопасным и, следовательно, более «бюджетным» НПВП.

Несмотря на существование различных дженериков нимесулида, эффективность таблетированных форм практически сопоставима [19]. Более того, в нашем исследовании сопоставимыми по эффективности оказались гранулированная и таблетированная формы нимесулида [20]. Поэтому выбор НПВП в соответствии с его стоимостью немаловажен. В связи с этим Найз, который имеет все свойства нимесулидов и при этом более низкую стоимость, может занять определенное место в терапии ревматических заболеваний.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. *Clin Pharmacokinet* 1998;35(4):247–74.
2. Bennet A., Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Exp Opin Pharmacother* 2000;1:277–86.
3. Davis R., Brogden R.N. Nimesulide: an update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994;48(3):431–54.
4. Fu J.-Y., Massferrer J.L., Seibert K. et al. The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990;265:16737–40.
5. Tavares I.A., Collins P.O., Bennett A. Activity of nimesulide on constitutive and inducible cyclooxygenases. *Drug Res* 1995;45:1093–117.
6. Pelletier J.P., Mineau F., Fernandes J.C. et al. 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* 1997;15:393–8.
7. Rossoni G., Berti F., Buschi A. et al. New data concerning the antianaphylactic and antihistaminic activity of nimesulide. *Drugs* 1993;46(Suppl. 1):22–8.
8. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. Effects of nimesulide and naproxen on the degradation and metalloprotease synthesis of human osteoarthritic cartilage. *Drugs* 1993;46(Suppl. 1):34–9.
9. Bennett A. Overview of nimesulide. *Rheumatology* 1999;38(Suppl. 1):1–3.
10. Manicourt D.H., Bevilacqua M., Righini V. et al. Comparative effect of nimesulide and ibuprofen on the urinary levels of collagen type II C-telopeptide degradation products and on the serum levels of hyaluronan and matrix metalloproteinases-3 and -13 in patients with flare-up of osteoarthritis. *Drugs R D* 2005;6(5):261–71.
11. Aho M., Kokki H., Nikanne E. Nimesulide versus Ibuprofen for Postoperative Tonsillectomy Pain. *Clin Drug Invest* 2003;23:10.
12. Pepijn D.D., Deyo R.A., Koes B.W. et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Low Back Pain: An Updated Cochrane Review. *Spine* 2008;33(16):1766–74.
13. Herrera J.A., Gonzalez M. Comparative evaluation of the effectiveness and tolerability of nimesulide versus rofecoxib taken once a day in the treatment of patients with knee osteoarthritis. *Am J Ther* 2003;10(6):468–72.
14. Omolulu B., Alonge T.O., Ogunlade S.O. et al. Double blind clinical trial comparing the safety and efficacy of nimesulide (100 mg) and diclofenac in osteoarthritis of the hip and knee joints. *West Afr J Med* 2005;24(2):128–33.
15. Кудяева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффектов таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите (рандомизированное исследование). *Науч-практич ревматол* 2008;1:55–9.
16. Балабанова Р.М., Цветкова Е.С., Алексеева Л.И. и др. Эффект препарата Найз (нимесулид) при остеоартрозе и ревматоидном артрите. *Рос ревматол* 1999;3:54–7.
17. Барскова В.Г. Нимесулид. Иллюзии, аллюзии, реальность в мире доказательной и практической медицины. *Совр ревматол* 2010;3:80–4.
18. 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.
19. Ilıc K.V., Sefik-Bukilica M., Jankovic S. et al. Efficacy and safety of two generic copies of nimesulide in patients with low back pain or knee osteoarthritis. *Reumatismo* 2009;61(1):27–33.
20. Кудяева 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.