

# НИМЕСУЛИД В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ БОЛИ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:

## ПОЧЕМУ НИША ПО-ПРЕЖНЕМУ ЗАНЯТА

**В статье изложены данные о возможностях применения нимесулида у пациентов с острой болью, обусловленной поражением опорно-двигательного аппарата. Особенности фармакодинамики, механизмы действия препарата, а также высокий профиль безопасности позволяют рассматривать его в качестве эффективного и быстродействующего средства для купирования острой боли и воспаления.**

**Ключевые слова:** НПВП, нимесулид, боль, воспаление.

**M.S. ELISEEV, PhD in medicine, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova**

**NIMESULIDE FOR ACUTE PAIN TREATMENT IN RHEUMATOLOGICAL PRACTICE: WHY THE NICHE IS STILL OCCUPIED**

**The article tells about the potential of nimesulide in patients with acute pain caused by lesions of the musculoskeletal system. The pharmacodynamic characteristics, mechanisms of action and high safety profile allow to consider Nimesulide to be an effective and fast-acting remedy for acute pain and inflammation.**

**Keywords:** NSAIDs, nimesulide, pain, inflammation.

Острая боль является физиологическим ответом на повреждение ткани, что по своей сути соответствует идее Рене Декарта о рефлекторной деятельности, высказанной без малого четыре столетия назад, хотя механизм передачи болевых импульсов не так несложен, как представлялось ранее.

Сенсорное восприятие острой боли, вызванное повреждающим стимулом, опосредуется активацией чувствительных (афферентных) волокон периферической и центральной нервной системы при действии различных повреждающих факторов на высокопороговые болевые рецепторы (ноцицепторы) при превышении генетического порога возбудимости [1]. Активация сенсорной системы – лишь «начало пути», прямой передачи болевых импульсов к мозгу, как предполагал Декарт, не происходит. Если говорить упрощенно, то импульсы от периферических нервов проходят через ганглии спинного мозга, поднимаются выше к ретикулярной формации, таламусу, гипоталамусу, базальным ганглиям, лимбической системе и коре головного мозга, где генерируются аффективные (двигательные и эмоциональные) расстройства и формируется чувство боли.

На окончательное восприятие боли влияет активность антиноцицептивной системы, вернее, баланс между ноцицептивной и антиноцицептивной системами. Повреждение тканей независимо от генеза запускает каскад реакций, результатом которых является синтез в месте повреждения цитокинов, хемокинов, факторов роста, в т. ч. медиаторов, нейротрансмиттеров и пептидов (субстанция Р, кальцитонин-ген-связанный пептид брадикинин), производных полиненасыщенных жирных кислот (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, каннабиноиды), способствуя сенситизации периферических ноцицепторов [2]. Этот процесс происходит и в суставах, где повреждение суставных тканей изменяет свойства афферентных ноцицепторов таким же образом [3]. Кроме того, провоспалительные медиаторы еще более усиливают повреждение, вызывают

синовит и остит, что приводит к развитию симптомов острого артрита [4, 5]. При сохранении повреждающего фактора отмечается феномен центральной сенситизации, предопределяющий формирование хронической боли, когда происходит временная и пространственная суммация возбуждения. Это обеспечивает передачу сигнала боли при значительно меньшем количестве нейротрансмиттеров, т. е. при минимальном уровне ноцицептивной стимуляции сохраняется высокий уровень возбуждения в центральных сенсорных нейронах заднего рога спинного мозга, определяющий наличие боли [1]. Центральная сенситизация клинически проявляется в виде либо аллодинии (боль при воздействии раздражителей, в норме ее не вызывающих), либо гипералгезии (аномально высокая чувствительность к незначительным болевым стимулам).

Очевидно, что оптимальное лечение боли осуществляется путем применения препаратов, которые уменьшали бы одновременно и периферическую сенситизацию на уровне ноцицепторов, и центральную – на уровне спинного мозга. И именно эти свойства позволяют нам столь широко использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) благодаря их способности ингибировать образование и накопление в очаге воспаления простагландинов – активных участников нейрональной сенситизации.

Однако при всей схожести механизмов действия различия между отдельными препаратами существенны. НПВП разнородны по своему химическому строению, физическим свойствам, их селективность в отношении подавления активности изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ): ЦОГ-1 и ЦОГ-2 может отличаться в десятки и сотни раз. Периферическая и центральная антиноцицептивная активность зависит от особенностей фармакокинетики конкретного препарата, например, от проникновения через гематоэнцефалический барьер, предопределяя различия в клинической эффективности, прежде всего в скорости наступления анальгезии, что крайне важно при лечении острой боли; а

также различия в переносимости и безопасности [6, 7]. Перечень препаратов, применяемых для лечения острой боли, может быть сокращен за счет тех препаратов, эффект которых наступает недостаточно скоро.

В сравнении с другими пероральными НПВП в этом отношении выгодно выделяется нимесулид (Нимесил), отличающийся наиболее быстрым началом анальгетического действия. Оно наступает уже через 15 мин после приема благодаря гранулированной форме выпуска [8, 9]. Препарат очень быстро всасывается в ЖКТ (через 0,5 ч после приема концентрация в плазме составляет 25–80% от максимальной, а максимальная терапевтическая концентрация в плазме ( $C_{max}$ ) определяется от 1,2 до 2,8 ч после перорального приема, при этом ее степень не зависит от приема пищи) [10]. Также быстро нарастает концентрация нимесулида и в синовиальной жидкости, предопределяя возможность его эффективного использования у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата [11].

По данным М. Bianchi с соавт., динамика снижения интенсивности боли у пациентов с ревматоидным артритом при назначении 50 мг диклофенака, 200 мг целекоксиба и 25 мг рофекоксиба (т. е. как селективных, так и неселективных к ЦОГ-2 НПВП) была схожа, в то время как нимесулид в дозе 100 мг был эффективнее всех указанных препаратов уже через 15 мин после назначения. Помимо этого, он был единственным препаратом, который достоверно уменьшал интенсивность боли до уровня ниже порогового значения болевой толерантности относительно исходного по истечении этого времени. Кроме того, максимальные различия между нимесулидом и другими исследуемыми НПВП определялись спустя 3 ч после приема препаратов [9]. Еще один препарат – напроксен, применяемый для лечения острой боли, при назначении пациентам после артроскопически выполненной менискэктомии уступил нимесулиду при сравнении анальгетического эффекта в первичных конечных точках: через 1 ч после приема нимесулида более 70% пациентов отметили >50% снижение интенсивности боли, в группе напроксена таковых было почти в 1,5 раза меньше, среди получавших плацебо – в 2 раза [12]. Эффект нимесулида превосходил эффект напроксена и при оценке через 6 ч после первого приема препаратов.

Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида (саше и таблетированной) и диклофенака натрия, также принимаемого внутрь, у пациентов с острым приступом подагрического артрита выявило преимущества гранулированной формы нимесулида перед таблетированной и диклофенаком [13]. Данное преимущество нимесулида при купировании острого приступа артрита может иметь решающее значение. Исходя из последних рекомендаций по контролю над подагрой, назначение противовоспалительной терапии у пациентов с острым приступом должно быть максимально ранним, вплоть до наставления пациентам «носить препарат в кармане», ибо в этом случае результат терапии будет достигнут быстрее, а выраженность симптомов боли и воспаления – меньше [14]. Резонно предположить, что прием препаратов с недостаточной скоростью достижения терапевтиче-

ских концентраций в биологических жидкостях и анальгезии именно для таких пациентов может иметь решающее значение. Действительно, возвращаясь к процитированному выше исследованию Ф.М. Кудяевой, Елисеева М.С. с соавт., оказалось, что в конечной точке артрит был купирован у 24 (80%) больных, принимавших нимесулид (Нимесил) в саше, у 36% больных, принимавших таблетированную форму препарата (в обоих случаях – в дозе 100 мг 2 р/сут), и лишь у 13% больных, принимавших диклофенак натрия (75 мг 2 р/сут) [13].

Различия в результатах терапии отдельными НПВП имеются и у пациентов с остеоартритом (ОА). Эквивалентные дозы нимесулида (100 мг), целекоксиба (200 мг) и рофекоксиба (25 мг) были назначены пациентам с гонартрозом в двойном слепом рандомизированном исследовании, где нимесулид превосходил сравниваемые препараты не только в скорости анальгетического эффекта, но и в его выраженности [15]. Причинами превосходства, помимо фармакокинетических свойств, могут быть и особенности механизма действия: целекоксиб не влиял на концентрацию в синовиальной жидкости у пациентов с гонартрозом и синовитом коленного сустава субстанции Р, нейропептида, обладающего мощнейшим провоспалительным потенциалом благодаря потенцированию ангиогенеза, хемоаттрактантному в отношении лейкоцитов, дегрануляции тучных клеток, активации синтеза и высвобождения медиаторов воспаления и т. д. и участвующего в передаче болевых ощущений; в то время как нимесулид, назначение которого в данном исследовании обеспечивало большую анальгезию при более быстрой скорости ее наступления, существенно снижал ее [16]. В пользу нимесулида была и динамика снижения сывороточного уровня интерлейкина-6, еще одного ключевого цитокина в развитии артрита при ОА, в числе прочего увеличивающего чувствительность первичных афферентных ноцицептивных волокон.

В исследовании Т. Pohjola с соавт., сравнивавших эффективность нимесулида 100 мг 2 р/сут и ибупрофена 600 мг 3 р/сут при острой боли в спине, последний также был предпочтительнее при сравнении влияния на интенсивность боли и функциональную активность спустя 10 дней терапии, реже вызывал осложнения со стороны ЖКТ [17]. Двойное слепое многоцентровое исследование показало, что нимесулид 200 мг/сут не уступал по эффективности диклофенаку 150 мг/сут при лечении острой боли в плече (острый поддельтовидный бурсит, тендинит бицепса) при лучшей его переносимости, по мнению пациентов [18].

Иными словами, постулат, что эффективность анальгетического эффекта различных НПВП в целом сопоставима, если и следует экстраполировать, то исключительно на «конечную» эффективность, но не на скорость ее достижения.

Другим определяющим выбор конкретного НПВП фактором является безопасность. И хотя перечисление частоты тех или иных побочных эффектов или рисков их возникновения не всегда позволяет судить о реальной безопасности препарата, а данные статистики порой противоречат друг другу, сравнение таких данных при-


ментально к отдельным препаратам остается основным инструментом при выборе наиболее безопасного средства. Например, по данным метаанализа, проведенного J. Castellsague с соавт., риск возникновения серьезных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ (язвенная болезнь, перфорация, обструкция, кровотечение) при использовании различных НПВП варьирует многократно (более чем в 10 раз) [19]. Максимальным он оказался для пироксикама, кеторолака и азапропазона.

В недавнем исследовании ретроспективной когорты пациентов из некоторых регионов Италии, получавших различные НПВП, проанализировали более 588 тыс. случаев их использования, зарегистрировав при этом 3 031 случай возникновения осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ [20]. Нимесулид оказался в числе первых трех препаратов с наименьшим риском вслед за цефекоксиком и рофекоксиком, в целом же ОР для нимесулида составил 1,53, что было почти в 2 раза меньше, чем при применении других НПВП (ОР = 2,83).

Преувеличенными следует считать и риски тяжелых поражений печени при приеме НПВП. Например, в проведенном в прошлом десятилетии в семи крупных странах Европы мультинациональном исследовании случаев поражения печени, требующих ее трансплантации, было продемонстрировано, что подобные осложнения встречаются в 2 раза чаще при использовании терапевтических доз парацетамола, безрецептурного препарата, чем любого другого НПВП, включая нимесулид [21]. Очень четко на изменение объема продаж отдельных препаратов реагирует статистика подобных осложнений. M. Venegoni и соавт. провели исследование, направленное на изучение результатов ограничения потребления нимесулида в Италии в

период с 2006 по 2009 г. [22]. Оказалось, что число зарегистрированных случаев повреждений печени при более чем двукратном сокращении потребления нимесулида почти не изменилось и коррелировало с общим сокращением применения НПВП за период наблюдения. Риски подобных осложнений были сопоставимы для всех включенных в анализ НПВП, тогда как существенно увеличилось число госпитализаций, связанных с поражением ЖКТ.

Кардиоваскулярный риск при использовании нимесулида схож с таковым для других НПВП, как селективными, так и неселективными в отношении ЦОГ-2, что было продемонстрировано в крупном популяционном исследовании, основанном на анализе причин 33 309 случаев инфаркта миокарда, возникших впервые [23]. Риск госпитализаций, связанных с хронической сердечной недостаточностью, по результатам 10-летнего наблюдения (проанализировано 92 163 случая подобных госпитализаций и прием 27 различных НПВП в нескольких странах Европы) оказался сопоставимым с таковым для других НПВП: для нимесулида он возрастал на 19%, для приема любого НПВП – на 24% [24]. Невысокий кардиоваскулярный риск при применении нимесулида постулируется, исходя из результатов других исследований [25, 26].

Изложенные факты, весьма убедительно демонстрирующие достоинства нимесулида, позволяют сделать вывод о наличии в нашем арсенале оптимального лекарственного средства для лечения острой боли при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, будь то приступ артрита при подагре, ОА, поражение сухожильно-связочного аппарата или боль в нижней части спины, во-первых, благодаря максимально быстрому и выраженному действию, во-вторых, хорошему профилю безопасности. 

## ЛИТЕРАТУРА

1. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*, 2004, 140: 441-451.
2. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 2009, 139: 267-284.
3. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci*, 2007, 10: 1361-1368.
4. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet*, 2005, 365: 965-973.
5. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, 2010, 149: 573-581.
6. Burian M, Geisslinger G. COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacol Ther*, 2005, 107: 139-154.
7. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int*, 2012, 32: 1491-1502.
8. Sandrini G, Proietti Cecchini A, Alfonsi E et al. Effectiveness of nimesulide in pain. A neurophysiological study in humans. *Drugs Today*, 2001, 37: 21-29.
9. Bianchi M, Brogгинi M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. *Int J Clin Pract Suppl*, 2002, 128: 11-19.
10. Bernareggi A. Pharmacokinetics of nimesulide. *Clin Pharm*, 1998, 35(4): 247-274.
11. Bianchi M, Ferrario P, Balzarini P et al. Plasma and synovial fluid concentrations of nimesulide and its main metabolite after a single or repeated oral administration in patients with knee osteoarthritis. *J Int Med Res*, 2006, 34: 348-354.
12. Binning A. Nimesulide in the treatment of post-operative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin J Pain*, 2007, 23: 565-570.
13. Кудяева Ф.М., Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите. *Тер. архив*, 2007, 5: 35-40.
14. Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*, 2016, 0: 1-14.
15. Bianchi M, Brogгинi M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs*, 2003, 63(Suppl 1): 37-46.
16. Bianchi M, Brogгинi M, Balzarini P et al. 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, 61: 1270-1277.
17. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective antiinflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine*, 2000, 25: 1579-1585.
18. Wober W, Rahlfs VW, Büchl N et al. Comparative efficacy and safety of the non-steroidal anti-inflammatory drugs nimesulide and diclofenac in patients with acute subdeltoid bursitis and bicipital tendinitis. *Int J Clin Pract*, 1998, 52: 169-175.
19. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*, 2012, 35: 1127-1146.
20. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V et al. 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 Saf*, 2013, 22: 365-375.
21. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. *Drug Saf*, 2013, 36: 135-144.
22. Venegoni M, Da Cas R, Menniti-Ippolito F et al. Effects of the European restrictive actions concerning nimesulide prescription: a simulation study on hepatopathies and gastrointestinal bleedings in Italy. *Ann I-st Super Sanita*, 2010, 46(2): 153-157.
23. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R et al. 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*, 2006, 27(14): 1657-1663.
24. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMI*, 2016, 28(354): i4857.
25. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitor, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr Med Chem*, 2008, 15: 278-283.
26. Fanelli A, Romualdi P, Viganò R et al. Non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. *Acta Biomed*, 2013, 84: 1-7.