

Почему российские врачи используют нимесулид?

д.м.н. А.Е. Каратеев

ФГБУ «НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одна из наиболее востребованных групп лекарственных средств. Это универсальные анальгетики, которые с успехом применяются во всех отраслях медицины в тех случаях, когда перед лечащим врачом стоит задача борьбы с острой или хронической болью. Сочетание обезболивающего и противовоспалительного потенциала (уникальное для этого класса лекарств), удобство применения и эффективность сделали НПВП незаменимым инструментом как для ургентной анальгезии, так и для длительного контроля симптомов при хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата [1, 2].

Российским врачам доступен широкий спектр препаратов этой группы – не менее 18 различных наименований. И речь здесь идет, разумеется, не о дженериках, которых на порядок больше, а о так называемых «международных непатентованных наименованиях (МНН)». Такое обилие четко указывает на тот факт, что ни один из представителей этой лекарственной группы не может считаться идеальным по своим фармакологическим свойствам. Ведь если бы существовал НПВП, обладающий наилучшим сочетанием клинических достоинств, едва ли врачи продолжали бы использовать в своей практике его заведомо худших конкурентов.

Тем не менее динамика назначения НПВП определенно указывает на некоторых лидеров среди них. Одним из таких препаратов в нашей стране, несомненно, является нимесулид (*Найз*[®]). Масштаб применения нимесулида в России можно оценить по объему продаж: с 2006 по 2010 г. реализация нимесулида выросла с 7 до 18 млн упаковок в год. На сегодняшний день этот препарат по уровню использования обгоняют лишь диклофенак, который представлен в нашей стране почти сотней дженериков, и безрецептурный анальгетик ибупрофен [3].

Почему нимесулид столь популярен в России? Этот вопрос не раз поднимался российскими и зарубежными экспертами на медицинских конференциях, особенно в свете серьезных ограничений, которые наложены в ряде стран мира на использование этого препарата из-за его предполагаемой гепатотоксичности, что является крайне спорным.

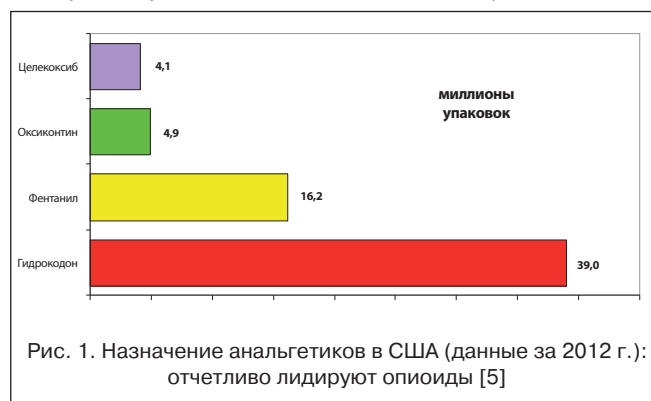
Следует отметить, что использование анальгетиков в России имеет значительное отличие от практики, существующей в западных странах. Как известно, обезболивающая терапия базируется на «трех китах»: парацетамол, НПВП и опиоиды – трех основных классах препаратов, используемых для лечения острой и хронической боли.

Парацетамол – достаточно мягкий анальгетик, не обладающий значимым противовоспалительным действием и используемый в основном для купирования

умеренно выраженной боли. Он рекомендуется при многих хронических заболеваниях, в частности при остеоартрозе (ОА), как средство «первой линии», но, разумеется, не из-за своей эффективности, а благодаря относительной безопасности. Парацетамол отчетливо уступает НПВП по своему анальгетическому потенциалу, кроме того, короткий период действия этого препарата требует его назначения 3–4 р./сут, что весьма неудобно. Поэтому российские врачи относительно редко применяют парацетамол при ОА и дорсалгиях – нозологических формах, которые являются главной причиной развития хронической боли в современной популяции.

В качестве примера преимуществ НПВП в сравнении с парацетамолом можно привести данные российского исследования *ДИНАМО*. В ходе этой работы в течение 1 года проводилось сравнение эффективности нимесулида 100–200 мг/сут и парацетамола 3 г/сут у больных ОА. Нимесулид оказался значительно эффективнее: можно сказать, что 1 таблетка этого препарата (а многие больные испытывали облегчение после приема 100 мг нимесулида в течение суток) оказывала лучшее действие, чем 6 таблеток парацетамола [4].

Опиоиды обладают мощным анальгетическим потенциалом и считаются наиболее сильным средством для купирования боли. Удивительно, но в некоторых странах эти препараты сегодня применяются гораздо чаще, чем НПВП. Например, такая ситуация сложилась в медицинской практике США – государства, которое во многом является «законодателем мод» в обезболивающей терапии. Либеральные законы США в отношении медицинского использования наркотических анальгетиков позволяют их свободное назначение при неонкологических заболеваниях, в т.ч. при ОА и дорсалгии. Предпочтения американских врачей можно оценить по динамике продаж обезболивающих средств, показанной на сайте www.drugs.com. Этот сайт представляет собой интернет-энциклопедию по различным аспектам лекарственной терапии, его поддерживает ряд государственных и негосударственных учреждений общественного здравоохранения США, такие как FDA (Food and Drug



Administration). На рисунке 1 представлены некоторые данные по продажам 100 наиболее популярных в США лекарств за 2012 г. Как видно, единственный представитель НПВП, вошедший в «золотую сотню», целекоксиб, значительно уступает наркотическим анальгетикам: 4,1 млн назначений против 39 млн для гидрокодона [5].

В России из-за жестких ограничений на выписку опиоидов амбулаторное назначение препаратов этого ряда при ОА и дорсалгии крайне затруднено – даже относительно мягкого трамадола или его комбинации с парацетамолом. По сути, сегодня НПВП в России являются единственным приемлемым с точки зрения эффективности и доступным для врачей терапевтических специальностей классом анальгетиков.

Нимесулид является ярким представителем своего класса, достоинства данного препарата отмечают многие эксперты, например, итальянские ученые С. Mattia et al., которые представили свое мнение в большой обзорной статье, посвященной 25-летию начала использования нимесулида в Италии (август 2010 г.). Авторы подчеркивают явное преобладание положительных качеств этого лекарства: эффективности, быстроты действия, преимущественной селективности в отношении циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) в сравнении с его недостатками [6].

Нимесулид (Найз®) – удачное средство для купирования острой боли, поскольку его высокая биодоступность позволяет добиться быстрого клинического эффекта. Уже через 30 мин после перорального приема достигается значимая концентрация препарата в крови, составляющая не менее 25% от максимальной. Полный обезболивающий и противовоспалительный эффект нимесулида отмечается через 1–3 ч после приема [7–9].

Как известно, фармакологическое действие всех НПВП связано с блокадой ЦОГ-2, а ассоциированные с их приемом осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в основном определяются подавлением активности ЦОГ-1 в слизистой оболочке ЖКТ. Но ЦОГ-1 также принимает участие в развитии воспаления, и поэтому локальное снижение ее активности в области повреждения следует рассматривать как положительный фактор. Таким действием обладает нимесулид – он лишь в небольшой степени влияет на «структурную» ЦОГ-1 слизистой желудка, но существенно снижает эффекты этого фермента в области воспаления [7–10].

В последнее время активно обсуждается вопрос о центральных эффектах НПВП, связанных с их способностью проникать в ткань центральной нервной системы и влиять на развитие ряда звеньев патогенеза хронической боли, связанной с активацией центральной болевой системы (феномен «центральной сенситизации») [11–14]. Нимесулид, очевидно, обладает таким действием, что подтверждают данные экспериментальных и клинических исследований. Доказательством этого, в частности, стали результаты М. Bianchi et al., которые исследовали концентрацию простагландина E₂ (ПГЕ₂) и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) в ликворе крыс после периферической болевой стимуляции. Концентрация обеих субстанций при развитии боли резко возросла: ПГЕ₂ – с 30 до 180 пг/мл и ФНО-α – с 12 до 40 пг/мл. Однако если до появления боли животному

вводился НПВП (в эксперименте был использован нимесулид) или парацетамол, концентрация ПГЕ₂ не повышалась в сравнении с контролем; аналогичный, но несколько менее выраженный эффект давал трамадол. В отношении ФНО-α ситуация была иной: лишь прием НПВП и комбинации парацетамол + трамадол снижали концентрацию этого вещества до уровня контроля; ни парацетамол, ни трамадол по отдельности такого эффекта не обеспечивали [15].

Есть серьезные основания предполагать, что нимесулид обладает рядом фармакологических эффектов, не зависящих от класс-специфического воздействия на ЦОГ-2. В частности, он подавляет гиперпродукцию главных провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, ФНО-α), снижает активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при ОА), показывает антигистаминный эффект. Среди не-ЦОГ-2-ассоциированных эффектов нимесулида следует особо отметить способность подавлять фермент фосфодиэстеразу IV и тем самым снижать активность макрофагов и нейтрофилов, играющих в патогенезе острой воспалительной реакции столь важную роль [8, 9].

Эффективность нимесулида для купирования острой и хронической боли при ревматических заболеваниях (РЗ) подтверждается серией клинических испытаний. Так, имеются данные о его использовании при послеоперационном обезболивании. Например, в исследовании А. Binning et al. 94 пациентам, перенесшим артроскопическую операцию, в качестве анальгетика на 3 дня назначались нимесулид 200 мг, напроксен 1000 мг или плацебо. Согласно результатам исследования, оба НПВП демонстрировали превосходство над плацебо. Но нимесулид обеспечивал более высокий обезболивающий эффект в первые 6 ч после операции, чем препарат контроля [16].

При остром ревматическом воспалении околосуставных мягких тканей – энтезитах, бурситах и тендинитах он демонстрирует хороший терапевтический потенциал, сопоставимый или более выраженный, чем действие высоких доз «традиционных» НПВП – диклофенака и напроксена. В частности, W. Wober et al. провели исследование, в ходе которого 122 пациента с субакромиальным бурситом и тендинитом в течение 14 дней принимали нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. При этом «хороший» или «отличный» ответ на лечение несколько чаще отмечался у лиц, принимавших нимесулид, – 82,3% в сравнении с 78,0% в группе диклофенака. Субъективная оценка переносимости использованных лекарств демонстрировала еще более значимое преимущество нимесулида: 96,8% больных оценили его переносимость как «хорошую» или «отличную», в то время как аналогичные оценки диклофенаку дали лишь 72,9% (p<0,05) [17].

Нимесулид эффективно действует при острой боли в нижней части спины (БНЧС). По данным клинического испытания, проведенного финскими учеными (n=102), нимесулид в дозе 100 мг 2 р./сут превосходил ибупрофен в дозе 600 мг 3 р./сут как по выраженности обезболивающего эффекта, так и по восстановлению функции позвоночника. К 10-му дню терапии использование ни-

нимесулида обеспечило улучшение функциональной активности более чем в 2 раза. Среди больных, получавших нимесулид, индекс Освестри снизился в среднем с 38 до 15 баллов (–23), а при приеме ибупрофена – с 35 до 20 баллов (–15), $p=0,02$. При этом нимесулид вызывал побочные эффекты со стороны ЖКТ почти в 2 раза реже (7 и 13% соответственно), чем препарат контроля [18].

Большой интерес представляет работа сербских ученых L. Konstantinovic et al., которые изучали эффективность низкоэнергетической лазерной терапии при острой БНЧС, сопровождающейся люмбоишиалгией. Авторы оценивали действие лазеротерапии у больных, которые одновременно использовали нимесулид в дозе 200 мг/сут. Всего в исследование были включены 546 больных, составивших 3 группы. Пациенты 1-й группы получали нимесулид + настоящую лазеротерапию, во 2-й группе – только нимесулид, а в 3-й – сочетание этого препарата и ложной лазеротерапии (плацебо). Согласно полученным данным, в 1-й группе эффект был максимальным – уровень обезболивания достоверно превосходил результаты, полученные в 2-х контрольных группах. Тем не менее весьма интересно отметить тот факт, что нимесулид сам по себе (2-я группа) и в комбинации с плацебо лазера давал весьма существенное облегчение не только «механической» боли в спине, но и радикулярной (нейропатической). В среднем болевые ощущения в спине у пациентов каждой группы уменьшились на 44, 18 и 22 мм, а в ноге – на 33, 17 и 20 мм (по визуально-аналоговой шкале). Переносимость лечения была очень хорошей – ни лазеротерапия, ни прием нимесулида не привели к развитию каких-либо серьезных осложнений [19].

Нимесулид показал свою эффективность не только при острой боли, но и как удачное средство для купирования основных симптомов при РЗ, таких как ОА. Так, P. Locker et al. провели сравнение нимесулида 200 мг или этодолака 600 мг у 199 больных ОА в ходе 3-месячного исследования. Лечебное действие нимесулида оказалось более эффективным – его оценили как «хорошее» или «превосходное» 80% больных, и лишь 68% дали аналогичную оценку этодолаку [20].

В 6-месячном исследовании E. Huskisson et al. нимесулид в дозе 200 мг/сут сравнивался с диклофенаком в дозе 150 мг/сут у 279 больных ОА. Эффективность изучаемых препаратов, которая оценивалась по динамике самочувствия пациентов и функциональному индексу Лекена, была практически одинаковой. Но переносимость нимесулида была значительно лучше: так, ЖКТ-осложнения были отмечены у 36% больных, получавших этот препарат, и у 47% принимавших диклофенак ($p<0,05$) [21].

В длительном (12 мес.) и масштабном исследовании нимесулида при ОА, проведенном W. Krieger et al., препаратом сравнения был напроксен в дозе 750 мг, а число участников составило 370. Результаты этой работы оказались близкими к данным, которые получили E. Huskisson et al. Эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, хотя нимесулид показал некоторое преимущество: так, динамика суммарного индекса WOMAC к моменту окончания исследования составила

22,5 и 19,9% соответственно. В сравнении с напроксеном частота осложнений на фоне приема нимесулида была ниже – 54,5 и 47,5% соответственно [22]. Следует особенно отметить, что в данных работах при использовании нимесулида не было отмечено серьезных кардио-васкулярных осложнений.

Одним из наиболее ценных для реальной клинической практики достоинств нимесулида является хорошая переносимость со стороны ЖКТ. Ведь именно развитие патологии пищеварительной системы, которая относится к числу класс-специфических осложнений НПВП, является одним из главных параметров, определяющих соотношение риска и пользы для этого класса обезболивающих средств.

Среди работ, подтверждающих хорошую переносимость нимесулида, следует выделить исследование F. Bradbury. Он оценил частоту ЖКТ-осложнений при использовании диклофенака ($n=3553$), нимесулида ($n=3807$) и ибупрофена ($n=1470$) в реальной клинической практике. Общая частота этой патологии на фоне приема нимесулида была значительно ниже, чем при приеме диклофенака, – 12,1%, но не отличалась от таковой при использовании ибупрофена – 8,1 и 8,6% [23].

Достаточно низкий риск осложнений со стороны ЖКТ при использовании нимесулида был также показан в работе итальянских эпидемиологов A. Conforti et al., которые провели анализ 10 608 спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах (1988–2000 гг.), связанных с приемом различных НПВП. Нимесулид становился причиной развития тех или иных осложнений со стороны ЖКТ в 2 раза реже, чем другие НПВП. Число спонтанных сообщений о проблемах, связанных с этим препаратом, составило лишь 10,4% от их общего числа. При этом доля сообщений об осложнениях при использовании диклофенака составила 21,2%, кетопрофена – 21,7%, а пироксикама – 18,6% случаев [24].

В масштабном эпидемиологическом исследовании J. Laporte et al. оценивалась опасность развития ЖКТ-кровотечения на фоне приема различных НПВП. Материал для исследования был получен при анализе причин 2813 эпизодов этого осложнения и состояния 7193 пациентов в качестве контроля. Нимесулид оказался более безопасен, чем многие другие популярные в Европе НПВП: так, относительный риск (ОР) кровотечения для нимесулида составил 3,2, для диклофенака – 3,7, для мелоксикама – 5,7, а для рофекоксиба – 7,2 [25].

В 2013 г. были опубликованы данные нового европейского популяционного исследования, подтверждающего относительную безопасность нимесулида в отношении развития язв и кровотечений верхних отделов ЖКТ. J. Castellsague et al. оценили риск развития серьезных ЖКТ-осложнений в одной из областей Италии за период с 2001 по 2008 г. Всего в этой области было зафиксировано 588 827 лиц, получавших различные НПВП, и отмечен 3031 эпизод серьезных ЖКТ-осложнений. Суммарно НПВП значимо повышали риск развития патологии ЖКТ – ОР 3,28 (доверительный интервал 2,86–3,71). Однако индивидуальные значения этого риска существенно различались. Как видно на рисунке 2, нимесулид демонстрировал наиболее низкий риск, так же как селективные ЦОГ-2 ингибиторы целе-

коксиб и рофекоксиб [26].

Вопрос сравнительного риска развития инфаркта миокарда при использовании нимесулида, по всей видимости, был освещен лишь в одной крупной работе, проведенной финскими учеными. В ходе этого масштабного исследования было проанализировано 33 309 эпизодов инфаркта миокарда, при этом контроль, соответствующий по полу и возрасту, составили 138 949 лиц. Согласно полученным результатам, ОР инфаркта для нимесулида составил 1,69. Это значение было близким соответствующему показателю, определенному для мелоксикама, набуметона, этодалака и неселективных НПВП [27].

В России изучение лечебного действия и безопасности нимесулида проводится на протяжении последних 15 лет. Ранее нами был опубликован обзор отечественных клинических исследований, в которых определялись сравнительная эффективность и безопасность этого препарата. За период с 1995 по 2009 г. в нашей стране было проведено 21 испытание, в которых нимесулид назначался в дозе от 200 до 400 мг/сут на срок от 7 дней до 12 мес. (всего 1590 больных). Причем помимо пациентов с РЗ здесь были и больные с острыми травмами, после стоматологических операций и страдающие урологической патологией. Активным контролем являлись лица, которые получали иные НПВП (в основном диклофенак), парацетамол, трамадол и гомеопатический препарат артрофен (n=526).

Согласно полученным данным, нимесулид превосходил или, по крайней мере, не уступал препаратам сравнения: число больных, у которых отмечалось значительное улучшение, составляло от 40 до 90%. В плане безопасности он также показал себя с самой лучшей стороны. Так, число больных с диспепсией при использовании нимесулида составило 9,1%, препаратов сравнения – 10,8%; язвы ЖКТ развились у 1,6 и 10,6% ($p<0,001$); повышение артериального давления (АД) отмечено у 1,6 и 5,5% ($p<0,001$); повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) – у 0,9 и 2,5% ($p<0,05$); потребовалась отмена у 1,4 и 2,5% ($p<0,05$). У единичных больных отмечались отеки и кожные аллергические реакции [28].

Разумеется, мы не можем говорить, что нимесулид не вызывает побочных эффектов. Однако его переносимость была значительно лучше, чем у диклофенака, ко-

торый наиболее часто использовался в качестве активного контроля.

Несколько лет назад был проведен ретроспективный анализ частоты осложнений со стороны ЖКТ, кардиоваскулярной системы и печени у 322 больных с РЗ, находившихся на стационарном лечении в клинике НИИР РАМН в 2007–2008 гг. и не менее 12 мес. до поступления принимавших нимесулид в дозе 200 мг/сут. Всем больным была проведена гастроскопия, определялась динамика АД и биохимических показателей крови [29].

Ни у кого из пациентов применение нимесулида не осложнилось развитием серьезной патологии ЖКТ – кровотечения или перфорации язвы. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки были обнаружены у 13,3% обследованных пациентов. Это было примерно на 1/3 меньше, чем число язв, возникающих на фоне приема неселективных НПВП. В частности, ранее нами было показано, что в группе больных (4931 человек), получавших неселективные НПВП (преимущественно диклофенак), язвы верхних отделов ЖКТ были выявлены у 18,1%.

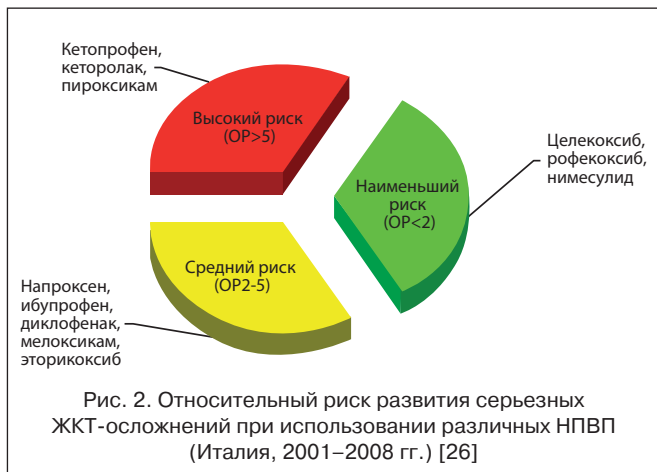
Несмотря на наличие серьезного коморбидного фона по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, за 12-месячный период приема нимесулида инфаркт миокарда был зафиксирован лишь у 1 пациента. Это мужчина 68 лет, страдавший ревматоидным артритом (РА), а также ишемической болезнью сердца и высокой артериальной гипертензией (АГ) в течение многих лет. Еще у 2-х пациенток на фоне приема нимесулида была отмечена отрицательная динамика на ЭКГ, описанная кардиологом как «постинфарктный кардиосклероз».

Стойкое повышение АД в период госпитализации было отмечено у 11,5% больных. Среди лиц, исходно имевших эту патологию, частота дестабилизации АД была существенно выше, чем в целом по группе, и составила 26,8%.

Клинически выраженная патология печени – желтуха, гепатомегалия, симптомы печеночной недостаточности – не была выявлена ни у кого из наших пациентов. Существенное повышение уровня печеночных ферментов (более чем в 2 раза выше в сравнении с нормой), возникло лишь у 7 больных (2,2%). Эти пациенты страдали РА и, помимо нимесулида, получали цитотоксические препараты (метотрексат и лефлуномид), которые являются потенциально гепатотоксичными [29].

Обсуждая тему безопасности нимесулида, следует обратить особое внимание на проблему осложнений со стороны печени. НПВП-гепатопатия представляет собой проявление метаболической идиосинкразии и возникает редко (в сравнении с другими лекарственными осложнениями). По многолетней статистике, серьезные гепатотоксические осложнения, проявляющиеся выраженным внутрипеченочным холестазом или острой печеночной недостаточностью, возникают примерно у 1 из 10 тыс. больных, регулярно принимающих НПВП [30–33].

Что касается нимесулида, то за 15-летний период (1985–2000 гг.) применения этого препарата в 50 различных странах было отмечено лишь 192 случая серьезных осложнений со стороны печени. Учитывая, что на 2000 г. нимесулидом было пролечено 280 млн больных,



суммарная частота опасных гепатотоксических реакций составила менее 1 случая на 1 млн проведенных курсов лечения [34].

Но в начале XXI в. отношение к проблеме гепатотоксичности нимесулида стало абсолютно иным. Контролирующие органы ряда европейских стран, последней из которых была Ирландия, прекратили использование этого препарата на своей территории, основываясь на статистике отдельных сообщений о тяжелых гепатотоксических реакциях. Так, фармаконадзор Ирландии (IMB) обосновал свою резолюцию информацией о 53 эпизодах серьезных осложнений со стороны печени, отмеченных за 12 лет использования нимесулида в этой стране. Девять подобных осложнений привели к развитию острой печеночной недостаточности, которая в 4-х случаях закончилась летальным исходом [35].

Однако European Medicines Agency (EMA) – основной орган Европейского Союза, обеспечивающий контроль над оборотом лекарственных препаратов в Европе, после рассмотрения этой проблемы не нашел оснований для прекращения использования нимесулида (пресс-релиз от 21.09.2007). EMA приняла компромиссное решение рекомендовать ограничение длительности приема нимесулида в странах Европы – не более 15 дней и в дозе, не превышающей 200 мг/сут. С этой целью странам – членам Евросоюза было рекомендовано изъять из аптечной сети упаковки, которые содержали более 30 стандартных доз нимесулида в виде таблеток или саше [36].

Очень важно, что в этом документе, по мнению авторов упомянутого выше обзора по нимесулиду 2010 г. [C. Mattia et al.], содержится признание того факта, что гепатотоксичность нимесулида не превышает гепатотоксичность многих других НПВП, которые активно применяются в современной медицине [6].

Новое обсуждение проблемы гепатотоксичности нимесулида было проведено медицинским руководством Евросоюза 23 июня 2011 г. Последнее решение EMA подтвердило основные положения, обозначенные в пресс-релизе от 21 сентября 2007 г.: **достоинства нимесулида при кратковременном купировании острой боли явно превышают его недостатки, что делает оправданным его дальнейшее использование** [37].

На самом деле, непредвзятый анализ имеющихся литературных данных показывает, что гепатотоксичность нимесулида не выше, чем многих других представителей класса НПВП [41, 42]. По данным клинических исследований, негативная динамика лабораторных биохимических показателей, свидетельствующая о развитии патологии печени, отмечается при использовании нимесулида с такой же частотой, как и на фоне приема других НПВП. При назначении нимесулида коротким курсом (не более 30 дней) повышение уровня АЛТ и АСТ в 2 и более раз отмечается лишь у 0,4% больных и не превышает 1,5% при длительном многомесячном приеме [32, 33].

Важные данные о реальной гепатотоксичности нимесулида можно почерпнуть из работы D. Sanchez-Matienzo et al. [38]. Обычно это исследование как раз используют в качестве доказательства того факта, что

Найз®



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

100 000 000

упаковок препарата

**Доверие,
основанное
на опыте**



*** Продажи бренда Найз®
за период I квартал 2002 – IV квартал 2012.
Количество указано в упаковках.
Источник: ЦМИ «Фармэксперт» – мониторинг
розничных продаж ЛС в России.**

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.».
115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1
Тел.: (495) 795 3939, 783 2901; факс: (495) 795 3908; www.drreddys.ru.

осложнения со стороны печени при использовании нимесулида возникают достоверно чаще в сравнении с другими НПВП. Но при тщательном исследовании представленного материала можно сделать совсем другие выводы.

Так, авторы провели сопоставление частоты осложнений, связанных с приемом разных НПВП. При этом материалом для анализа являлись спонтанные сообщения практикующих врачей, собранные со всего мира американской организацией, занимающейся контролем за оборотом лекарственных средств (FDA), и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Так, на 2003 г. ВОЗ получила 185 253 таких сигнала, большинство из которых, естественно, касалось типичных для НПВП осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. При этом число сообщений об осложнениях со стороны печени составило для всех НПВП лишь 2,7%.

У диклофенака эта пропорция была иной – доля сообщений о гепатотоксических реакциях среди всех осложнений, связанных с этим препаратом, выросла до 4,7%. Наименее удачной эта пропорция оказалась для нимесулида – 14,4%. Основываясь на этих цифрах, казалось бы, можно принять решение, что нимесулид более опасен для печени, чем другие НПВП.

Ситуация представляется совсем иной при анализе абсолютных данных. Так, общее число сообщений о гепатотоксических реакциях при использовании диклофенака составило 990, ибупрофена – 590, а нимесулида – лишь 152. Самое главное, что угрожающая жизни патология – печеночная недостаточность была зафиксирована ВОЗ у 21 больного, получавшего диклофенак, и у 32 больных, получавших ибупрофен. На фоне приема нимесулида это осложнение было отмечено лишь в 4 случаях (!) [37].

Становится понятным, что осложнения со стороны печени при использовании нимесулида возникают крайне редко, а их абсолютное число в сравнении с другими популярными НПВП очень невелико.

Итальянские ученые G. Traversa et al. провели анализ частоты гепатотоксических реакций у 397 537 больных, получавших НПВП за период с 1997 по 2001 г. Суммарная частота осложнений со стороны печени на фоне приема этих препаратов составила 29,8 на 100 тыс. пациентов-лет. Показатель ОР гепатотоксических реакций для всех НПВП оказался равным 1,4. Это означает, что на фоне приема НПВП риск развития гепатотоксических реакций на 40% выше, чем у лиц, не получавших этих

препаратов. Частота серьезных осложнений со стороны печени при использовании нимесулида составила 35,3 случая на 100 тыс. человек в год, что было меньше, чем при приеме диклофенака (39,2) и ибупрофена (44,6), хотя и выше, чем в целом по группе [39].

В 2013 г. отсутствие особой гепатотоксичности нимесулида было подтверждено еще одним популяционным исследованием. Это работа S. Gulmez et al., которые изучали причины развития острой печеночной недостаточности у 9479 человек, вошедших в список нуждавшихся в экстренной трансплантации печени (Евросоюз, 2005–2007 гг.). НПВП стали этиологическим фактором этого потенциально фатального осложнения в 40 случаях, парацетамол – в 192. ОР острой печеночной недостаточности для различных препаратов представлен на рисунке 3. Как видно, нимесулид был менее опасен, чем парацетамол и ибупрофен, и фактически равен таким препаратам, как диклофенак и кетопрофен [40].

Мы можем видеть, что **работы зарубежных и российских ученых подтверждают наличие у нимесулида серьезных клинических достоинств, выделяющих его среди других НПВП.** В России накоплен большой положительный опыт длительного использования этого лекарства в различных отраслях медицины. Результаты серии отечественных клинических исследований подтверждают, что риск осложнений со стороны ЖКТ (эндоскопические язвы) и сердечно-сосудистой системы (дестабилизация артериальной гипертензии) на фоне приема нимесулида значительно ниже, чем при применении других неселективных НПВП, в частности, диклофенака.

Важным фактором, способствующим сохранению позиции нимесулида среди наиболее популярных представителей этой лекарственной группы, является низкая стоимость, делающая его доступным для подавляющего большинства жителей нашей страны. Ведь основные потребители НПВП – пациенты, страдающие хроническими заболеваниями суставов и позвоночника, люди пожилого возраста с низким доходом.

Вопрос о гепатотоксичности нимесулида остается открытым. На наш взгляд, клинические и популяционные исследования не подтверждают существенный риск осложнений со стороны печени при использовании этого препарата. Следует отметить важный факт: хотя нимесулидом в России были пролечены миллионы людей, в отечественной медицинской литературе не зафиксировано ни одного случая развития тяжелых гепатотоксических реакций, связанных с этим препаратом. Очевидно, что на сегодняшний день нет существенной необходимости во введении каких-либо ограничений на использование нимесулида, выходящих за пределы существующих нормативов назначения любых других НПВП.

Таким образом, во втором 10-лети XXI в. нимесулид (Найз®) сохраняет свою репутацию эффективного анальгетика с весьма благоприятным профилем переносимости, универсального инструмента, позволяющего успешно лечить острую и контролировать хроническую боль.

Основное:

- Нимесулид был и остается одним из наиболее популярных анальгетиков в России.



• Главными достоинствами нимесулида являются быстрый анальгетический эффект, хорошее противовоспалительное действие, относительная безопасность (по сравнению с «традиционными» НПВП) и невысокая стоимость.

• Риск гепатотоксических реакций при приеме нимесулида не выше, чем при использовании других НПВП (таких как ибупрофен и диклофенак).

• В России была проведена серия клинических исследований, подтвердивших эффективность и относительную безопасность нимесулида.

• За более чем 15-летний период применения нимесулида в России (который получили миллионы пациентов) в отечественной медицинской литературе не было зафиксировано ни одного случая опасных осложнений со стороны печени.

Литература

- Насонов Е.Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога // *Consilium medicum*. 2000. № 2 (12). С. 7–14.
- Боль. Практическое руководство для врачей / под ред. Н.Н. Ясно, М.Л. Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2012. 512 с.
- Барскова В.Г. Письмо редактора // *Современная ревматология*. 2011. № 2. С. 82–83.
- Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В. и др. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка) // *Научно-практическая ревматология*. 2009. № 4. С. 64–72.
- Электронный ресурс <http://www.drugs.com/stats/top100/2012/units>. [доступ 02.10.2013].
- Mattia C., Garcia S., Muhindo A., Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later // *Minerva Med.* 2010. Vol. 101 (4). P. 285–293.
- Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные // *PMJ*. 2001. № 15. С. 6–8.
- Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide // *Inflammopharmacology*. 2006. Vol. 14 (3–4). P. 120–137.
- Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors*. Editors Vein J.R., Botting R.M., William Harvey Press. P. 524–540.
- Camu F. The role of COX-2 inhibitors in pain modulation // *Drug*. 2003. Vol. 63 (suppl.). P. 1–7.
- Mehta V., Johnston A., Cheung R. et al. Intravenous parecoxib rapidly leads to COX-2 inhibitory concentration of valdecoxib in the central nervous system // *Clin Pharmacol Ther.* 2008. Vol. 83 (3). P. 430–435.
- Dembo G., Park S., Kharasch E. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans // *Anesthesiology*. 2005. Vol. 102 (2). P. 409–415.
- McCorry C., Fitzgerald D. Spinal prostaglandin formation and pain perception following thoracotomy: a role for cyclooxygenase-2 // *Chest*. 2004. Vol. 125 (4). P. 1321–1327.
- Tassorelli C., Greco R., Sandrini G., Nappi G. Central components of the analgesic/antihyperalgesic effect of nimesulide: studies in animal models of pain and hyperalgesia // *Drugs*. 2003. Vol. 63 (Suppl 1). P. 9–22.
- Bianchi M., Martucci C., Ferrario P. et al. Increased Tumor Necrosis Factor- and Prostaglandin E2 Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Rats with Inflammatory Hyperalgesia: The Effects of Analgesic Drugs // *Anest Analg.* 2007. Vol. 104. P. 949–954.
- Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery // *Clin J Pain*. 2007. Vol. 23 (7). P. 565–570.
- Wober W., Rahlfs V., Buchl 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. Vol. 52 (3). P. 169–175.
- Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen // *Spine*. 2000. Vol. 25 (12). P. 1579–1585.
- Konstantinovic L., Kahjun Z., Milovanovic A. et al. Acute low back pain with radiculopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Photomed laser surg.* 2010. Vol. 28 (4). P. 555–560.
- Licker P., Pawlowski C., Friedrich I. et al. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodolac in patients suffering from osteoarthritis of the knee // *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1994. Vol. 14 (2). P. 29–38.
- Huskišson E., Macciocchi A., Rahlfs V. et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study // *Curr Ther Res.* 1999. Vol. 60. P. 253–265.
- Kriegel W., Korff K., Ehrlich J. et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis // *Int J Clin Pract.* 2001. Vol. 55 (8). P. 510–514.
- Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice // *Int. J. Clin. Pract. (Suppl)*. 2004. Vol. 144. P. 27–32.
- Conforti A., Leone R., Moretti U., Mozzo F., Velo G. 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.* 2001. Vol. 24. P. 1081–1090.
- Laporte J., Ibanez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents // *Drug Safety*. 2004. Vol. 27. P. 411–420.
- Castellsague J., Pisa F., Rosolen V., Drigo D., Riera-Guardia N., Giangreco M., Clagnan E., Tosolini F., Zanier L., Barbone F., Perez-Gutthann S. 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 Apr. Vol. 22 (4). P. 365–375. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.
- Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesilainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland // *Eur. Heart.* 2006. Vol. 27. P. 1657–1663.
- Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний // *Consilium medicum*. 2011. № 13 (9). С. 89–95.
- Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике // *PMJ*. 2009. № 17 (21). С. 1466–1472.
- Каратеев А.Е., Насонова В.А. НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида // *Научн.-практ. ревматол.* 2004. № 1. С. 34–37.
- Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? // *Consilium medicum*. 2007. № 9. С. 60–64.
- Rainsford K. Nimesulide - a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // *Curr Med Res Opin.* 2006. Vol. 22(6). P. 1161–1170.
- Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors*. Editors Vein J.R., Botting R.M., William Harvey Press. P. 524–540.
- HELSINN's response. Электронный ресурс <http://www.pharmabiz.com>. HELSINN, 2002, 12.
- Irish Board Suspends Marketing of Drugs Containing Nimesulide. Электронный ресурс <http://www.imb.ie>.
- Press release. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulide-containing medicinal products. Doc. Ref. EMEA/432604/2007. Электронный ресурс <http://www.emea.europa.eu>.
- Press release. 23/06/2011 European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines. Электронный ресурс <http://www.ema.europa.eu/ema>.
- Sanchez-Matienzo D., Arana A., Castellsague J., Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patient treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: A case/noncase analysis of spontaneous reports // *Clinical Therapeutics*. 2006. Vol. 28 (8). P. 1123–1132.
- 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. Vol. 327. P. 18–22.
- Gulmez S.E., Larrey D., Pageaux G.P., Lignot S., Lassalle R., Jov J., Gatta A., McCormick P.A., Metselaar H.J., Monteiro E., Thorburn D., Bernal W., Zouboulis-Vafiadis I., de Vries C., Perez-Gutthann S., Sturkenboom M., Bnichou J., Montastruc J.L., Horsmans Y., Salvo F., Hamoud F., Micon S., Droz-Perroteau C., Blin P., Moore N. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study // *Drug Saf.* 2013 Feb. Vol. 36 (2). P. 135–144. doi: 10.1007/s40264-012-0013-7.