



¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Анализ спонтанных сообщений российских врачей о неблагоприятных реакциях, возникших на фоне приема нимесулида: гепатотоксические осложнения очень редки

А.Е. Каратеев¹, М.В. Журавлева²

Адрес для переписки: Андрей Евгеньевич Каратеев, aekarateev@rambler.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основным средством для купирования острой боли и контроля хронической. В России среди НПВП большой популярностью пользуется нимесулид. Основным преимуществом этого препарата считается относительно низкий риск развития неблагоприятных реакций (НР). Однако российских исследований, в которых проводилась оценка частоты серьезных осложнений при использовании нимесулида в реальной клинической практике, очень мало.

Цель исследования: оценить частоту и характер осложнений при применении нимесулида по спонтанным сообщениям о НР.

Материал и методы. Проанализированы все спонтанные сообщения о НР, связанные с наиболее популярным дженериком нимесулида (Найзом, компания «Доктор Редди'с»), которые были получены Росздравнадзором с 2009 по 2014 г.

Результаты. За шесть лет Росздравнадзор получил 138 спонтанных сообщений о НР, связанных с приемом Найза. В большей части из них описывались кожно-аллергические реакции (50,7%) и осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (23,9%). НР со стороны печени были отмечены лишь у пяти пациентов. Учитывая, что за период наблюдения в России было реализовано 104,2 млн упаковок Найза, частота НР представляется очень низкой: менее одного случая на 150 тыс. курсов лечения для всех НР и менее одного случая на 1 млн больных.

Заключение. Серьезные НР при использовании Найза, в частности такие, как тяжелые гепатотоксические реакции, возникают крайне редко.

Ключевые слова: нимесулид, неблагоприятные реакции, гепатотоксичность

Нимесулид – один из наиболее популярных в России препаратов из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Это эффективный анальгетик с выраженным противовоспалительным потенциалом, обладающий хорошей переносимостью [1, 2]. Еще одним преимуществом нимесулида является низкая стоимость его дженериков, что делает препарат доступным для большей части населения нашей страны.

Однако на сегодняшний день остается спорным вопрос относительно риска развития неблагоприятных реакций (НР) со стороны печени, возникающих на фоне приема нимесулида. Известно, что в ряде стран использование нимесулида ограничено именно по этой причине. В то же время российские и зарубежные эксперты неоднократно заявляли: частота поражения печени при использовании нимесулида не превышает аналогичного показателя для таких НПВП, как диклофенак и ибупрофен, и не составляет глобальной медицинской проблемы [2–5]. Это, в частности, подтверждает и отсутствие в отечественной медицинской литературе сообщений о гепатотоксических реакциях, связанных с приемом нимесулида,



притом что в России препарат используют почти 20 лет, его применяли миллионы пациентов, зачастую длительно и в высоких дозах. Одним из инструментов оценки безопасности лекарственного препарата является анализ спонтанных сообщений о НР, возникающих при его использовании в реальной клинической практике [6, 7]. Каждый клинический случай, который может быть расценен как осложнение фармакотерапии, должен фиксироваться врачом в документе установленной формы и направляться в контролирующие органы системы здравоохранения для анализа. В нашей стране таким органом является Росздравнадзор. Хотя данный метод получения информации несовершенен (многие врачи игнорируют эту обязанность), он позволяет собрать данные о наиболее опасных или редких осложнениях фармакотерапии, которые могли не фиксироваться в ходе клинических исследований, и оценить масштаб проблемы. Росздравнадзор обладает серьезной базой спонтанных сообщений о разнообразных НР, связанных с приемом нимесулида. Их анализ представляет несомненный интерес для оценки риска развития гепатотоксических реакций в реальной клинической практике в России.

Материал и методы

Проведен анализ спонтанных сообщений о НР, возникших на фоне приема одного из наиболее популярных дженериков нимесулида (препарата Найз®, компания «Доктор Редди'с»), которые были получены Росздравнадзором

с января 2009 г. по октябрь 2014 г. Каждое сообщение содержало указание на пол и возраст пациента, описание НР или случая неэффективности лечения, название препарата (или препаратов, если проводилась комбинированная терапия) и фармакологической формы, которые могли стать причиной НР.

Кроме того, представлен исход НР: «выздоровление без последствий», «улучшение», «без изменений», «выздоровление с последствиями», «смерть», «неизвестно» и «неприменимо», оценена его серьезность: «смерть», «угроза жизни», «госпитализация или ее продление», «врожденные аномалии», «инвалидность/нетрудоспособность» и «неприменимо», причинно-следственная связь между НР и приемом препарата: «определенная», «вероятная», «возможная», «условная» и «сомнительная».

Все случаи были отражены в сводной таблице, представленной Росздравнадзором в октябре 2014 г. по запросу фирмы-производителя. На ее основе создана электронная база данных, проведены анализ и статистическая обработка материала.

Результаты

С 2009 по 2014 г. (около шести лет) Росздравнадзор получил 138 спонтанных сообщений о НР, связанных с использованием Найза. Большинство сообщений касалось пациентов 18 лет и старше, однако три сообщения – детей, причем одно из них – семимесячной девочки. Средний возраст пациентов – $50,3 \pm 16,5$ года, из них 69,3% женщины.

В 128 (92,8%) случаях осложнения возникли при пероральном приеме препарата, в 10 – при использовании локальной формы нимесулида (Найз® геля).

С отсутствием эффекта лечения, а не с НР было связано 11 (8,6%) сообщений, причем в четырех указана локальная форма препарата.

Среди НР зафиксированы кожно-аллергические реакции, осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дыхательной, сердечно-сосудистой систем, почек и печени, нервной и кроветворной систем (единичные осложнения).

Так, кожно-аллергические реакции отмечены у 70 (50,7%) пациентов (табл. 1).

Большую часть НР (43 случая) составили кожные реакции, среди которых на первом месте была крапивница. В 22 случаях зафиксированы такие опасные состояния, как ангионевротический отек (отек Квинке), иногда сопровождавшийся нарушением функции внешнего дыхания в результате отека языка и/или гортани, анафилактический шок, острый эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Эти НР возникли при пероральном приеме нимесулида, при использовании локальной формы препарата отмечались только кожные реакции.

Второе место в структуре спонтанных сообщений о НР заняли осложнения со стороны ЖКТ – 42 (30,4%) пациента (табл. 2).

Прежде всего необходимо отметить такое опасное для жизни пациентов осложнение, как кровотечение из органов ЖКТ. В шести из девяти случаев зафиксировано кровотечение из верхних отделов ЖКТ с установленным источни-

Таблица 1. Кожно-аллергические реакции в структуре спонтанных сообщений о НР, наблюдавшихся на фоне приема нимесулида

Осложнение	Количество случаев	
	абсолютное число	% от общего числа осложнений
Кожная реакция (крапивница, высыпания, кожный зуд)	44	31,9
Ангионевротический отек	15	10,9
Анафилактический шок	4	2,9
Эпидермальный некролиз	3	2,2
Ринит	2	1,4
Стоматит	1	0,7
Онемение языка	1	0,7



ком – язва. В двух сообщениях информация об источнике кровотечения отсутствовала. В одном случае зафиксировано ректальное кровотечение, источник которого указан не был. У 13 пациентов наблюдалось развитие язвы или эрозивного гастрита. Вероятно, во всех случаях диагноз был поставлен после проведения эзофагогастродуоденоскопии. При этом неясно, сопровождалась ли эта патология клиническими проявлениями (гастралгии, признаки кровотечения и т.д.), или была выявлена случайно при плановом обследовании.

Кроме того, в числе НР фигурировали неприятные ощущения со стороны ЖКТ, прежде всего гастралгии, тошнота и рвота. В одном сообщении указан гастрит, однако неясно, был ли это клини-

ческий, эндоскопический или морфологический (основанный на данных биопсии слизистой желудка) диагноз.

Осложнения со стороны других органов и систем зафиксированы у 35 пациентов. Как видно из табл. 3, наиболее частое осложнение – бронхоспазм.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы отмечались три раза, патологии мочевого выделительной системы – девять раз: по два случая, расцененные как острая почечная недостаточность и острый интерстициальный нефрит, и пять случаев развития периферических отеков (лишь в одном случае отмечено повышение креатинина сыворотки крови). В пяти случаях сообщалось о патологии печени, в одном из них – об острой печеночной недостаточности,

развившейся у 41-летнего мужчины. Судьба пациента осталась неизвестной: в графе «Лекарственная терапия НР» указано «самолечение». Лекарственный гепатит развивался у двух пациентов (неясно, была ли патология выражена клинически, или только изменились лабораторные показатели функции печени). Еще у двоих больных зафиксировано повышение аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ/АСТ).

Следует отметить, что у части больных сочетались разные НР. Так, на фоне кожно-аллергических реакций в пяти случаях развивался бронхоспазм, в двух – повысились значения трансаминаз. Один случай развития лекарственного гепатита отмечен у пациента с острой печеночной недостаточностью, девять случаев гастралгии или

Таблица 2. Осложнения со стороны ЖКТ в структуре спонтанных сообщений о НР, наблюдавшихся на фоне приема нимесулида

Осложнения	Количество случаев	
	абсолютное число	% от общего числа осложнений
Кровотечение из язвы верхних отделов ЖКТ	6	4,3
Мелена, ЖКТ-кровотечение из невыясненного источника	2	1,4
Ректальное кровотечение	1	0,7
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки	8	5,8
Эрозивный гастрит	5	3,6
Гастралгии	10	7,2
Тошнота, рвота	5	3,6
Диарея	4	2,8
Гастрит	1	0,7

Таблица 3. Другие осложнения в структуре спонтанных сообщений о НР, наблюдавшихся на фоне приема нимесулида

Осложнения		Количество случаев	
		абсолютное число	% от общего числа осложнений
Бронхолегочные	Бронхоспазм	8	5,8
	Кашель	1	0,7
Сердечно-сосудистые	Стенокардия	1	0,7
	Развитие сердечной недостаточности	1	0,7
	Артериальная гипертензия	1	0,7
Нефротические	Острая почечная недостаточность	2	1,4
	Интерстициальный нефрит	2	1,4
	Отеки	5	3,6
Печеночные	Острая печеночная недостаточность	1	0,7
	Лекарственный гепатит	2	1,4
	Повышение АЛТ/АСТ	4	2,8
Неврологические	Головная боль	2	1,4
	Головокружение, тремор, шум в ушах	1	0,7
Носовое кровотечение		2	1,4
Лейкопения		1	0,7
Подкожная гематома		1	0,7



тошноты – у пациентов с кожными и аллергическими реакциями, на фоне интерстициального нефрита и лекарственного гепатита.

Чаще всего осложнения врачи расценивали как серьезные. Так, в 28 (20,3%) сообщениях отмечена угроза жизни, а в 57 (41,3%) – необходимость госпитализации или продления ее срока.

Результат оценки причинно-следственной связи между развитием НР и приемом нимесулида приведен на рис. 1.

В большинстве случаев связь между развитием НР и приемом нимесулида характеризовалась как определенная или вероятная. При этом в 30 (21,7%) сообщениях указывались и другие препараты, которые могли вызвать НР. В четырех из пяти сообщений о гепатотоксических реакциях сообщалось об одновременном или хронологически близком использовании препаратов. Во всех случаях указаны потенциально гепатотоксические препараты: аторвастатин, парацетамол, диклофенак, азитромицин и цефтриаксон. Лишь одна гепатотоксическая реакция – острая печеночная недостаточность развилась на фоне монотерапии нимесулидом.

Несмотря на серьезность НР, большинство из них разрешились благополучно (рис. 2). Исключение – ЖКТ-кровотечение из язвы желудка, возникшее у 60-летней пациентки и приведшее к смерти. Необходимо отметить, что помимо нимесулида она принимала ибупрофен и метилпреднизолон.

В 9 (6,5%) случаях исходы НР охарактеризованы как «без изменений». Возможно, это связано с временными рамками наблюдения, поскольку все НР являются потенциально обратимыми. Два случая были отнесены к данной категории по ошибке: неэффективность нимесулида и анафилактический шок. Очевидно, что исходом последнего может стать или улучшение, или смертельный исход, но никак не сохранение состояния. Остальные семь случаев – ЖКТ-кровотечение с развитием анемии, развитие язвы двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит, два интерсти-

циальных нефрита, лейкопения и кожная сыпь в сочетании со стоматитом.

Обсуждение результатов

Безопасных лекарств не существует. Применение нимесулида, как и других фармакологических средств, может сопровождаться развитием НР. Однако для практикующих врачей важен не сам факт возможности появления НР, а их частота, особенности и возможности профилактики. Именно поэтому было интересно сопоставить число спонтанных сообщений о НР с числом пациентов, принимавших нимесулид с 2009 по 2014 г. К сожалению, такими данными мы не располагаем. Однако косвенно оценить частоту использования нимесулида можно по объему продаж (рис. 3).

За последние годы отмечался рост продаж Найза в России. При этом с 2011 г. ежегодно реализуется около 20 млн упаковок препарата, что составляет 25% от объема продаж всех рецептурных пероральных НПВП [8].

Если это количество упаковок приходится на пациентов, которые принимают нимесулид ежедневно по 100 мг два раза в сутки на протяжении года, их число в 2013 г. составило бы 531 506 человек. Поскольку чаще всего препарат применяют страдающие остеоартрозом и болью в спине, а при данных заболеваниях рекомендуемый режим приема – относительно короткими курсами или по требованию, можно предположить, что число использующих Найз® в России составляет не менее 3–4 млн. Следовательно, примерно на 150 тыс. получавших нимесулид приходится одно спонтанное сообщение о НР и на несколько миллионов больных в год – одно спонтанное сообщение в отношении развития НР со стороны печени. В тех странах, где активность врачей в плане сбора информации о НР высокая, число спонтанных сообщений об осложнениях фармакотерапии, связанных с НПВП, достигает нескольких тысяч в год. Так, система фармаконад-

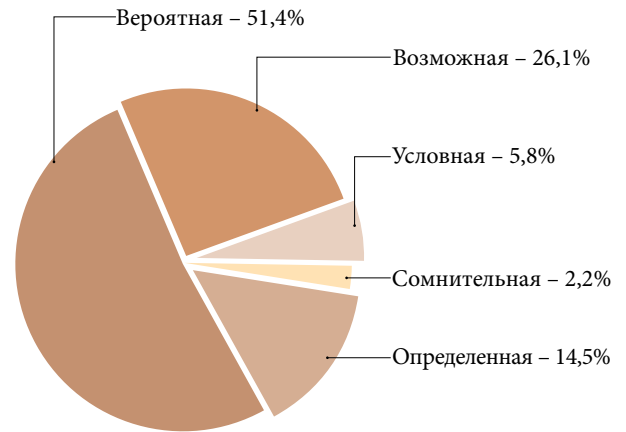


Рис. 1. Причинно-следственная связь между развитием НР и приемом нимесулида

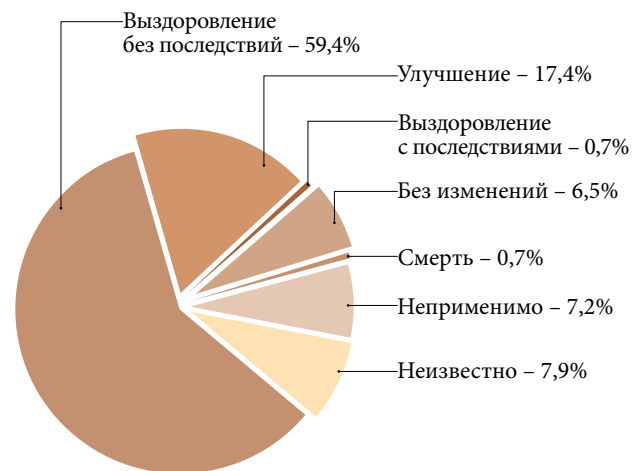


Рис. 2. Исход НР, возникших на фоне приема нимесулида

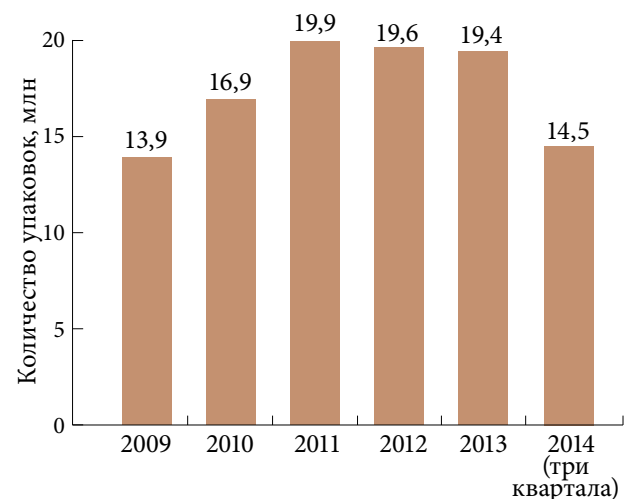


Рис. 3. Объем продаж Найза в России с 2009 по 2014 г.



зора Франции с 2002 по 2006 г. получила 42 389 подобных сообщений. Частота НР существенно колебалась для разных препаратов из группы НПВП и оказалась максимальной для кетопрофена (0,78 случая на 1 млн суточных доз). На первом месте среди осложнений – кожные реакции [9]. В Италии только в одном регионе страны (о. Сицилия) с населением 5 млн человек за шесть лет (с 1998 по 2004 г.) зафиксировано 179 спонтанных сообщений о НР, связанных с НПВП, причем 108 НР серьезные [10].

Большая часть НР, отмеченных в нашем исследовании, была представлена кожно-аллергическими реакциями. Существенная их часть приходилась на бронхоспазм.

Следует отметить, что кожные и респираторные осложнения характерны для всех НПВП и обусловлены двумя механизмами. Первый – идиосинкразия, аллергические реакции, которые связаны с такими иммунологическими механизмами, как IgE-опосредованная дегрануляция тучных клеток или формирование иммунных комплексов, когда НПВП выступают как составная часть антигена. Второй – псевдоаллергические реакции. Этот механизм весьма специфичен для данной группы лекарств и обусловлен их основным фармакологическим эффектом. Блокируя циклооксигеназу (ЦОГ) 1 и подавляя синтез простагландинов, НПВП повышают концентрации их предшественников, метаболитов полиненасыщенных жирных кислот (эйкозаноидов). В результате увеличивается количество субстрата для другого фермента – липоксигеназы. Это приводит к повышению синтеза лейкотриенов, которые являются важнейшими медиаторами аллергических реакций. Лейкотриены ответственны за развитие бронхоспазма и участвуют в развитии кожных реакций, повышая проницаемость сосудов и вызывая хемотаксис лейкоцитов. Поскольку данный механизм преимущественно связан с блока-

дой ЦОГ-1, развитие подобных НР чаще характерно для неселективных ингибиторов ЦОГ-2 (н-НПВП) [11–13].

Согласно данным масштабных популяционных исследований, НПВП очень часто становятся причиной развития тяжелых аллергических (или псевдоаллергических) реакций. Так, в Португалии Е. Faria и соавт. проанализировали характер и причины 313 случаев анафилаксии, отмеченных за четырехлетний период. В 92,2% случаев прием препарата сопровождался поражением кожи и слизистых оболочек, в 80,4% – симптомами респираторных заболеваний. В 47,9% случаев причиной анафилаксии стал прием НПВП, в 35,5% – антибиотиков, 6,1% – анестетиков [14].

Аналогичное по масштабу исследование провели во Франции. J.M. Renaudin и соавт. изучили 333 случая тяжелых аллергических реакций, наблюдавшихся с 2002 по 2010 г., из них 76,6% – анафилактический шок, 10,5% – тяжелые системные реакции, 9% – отек гортани, 2,1% – серьезный бронхоспазм и 1,8% – смертельные случаи, связанные с анафилаксией. НПВП заняли третье место среди причин этих осложнений (10,2%), средства, используемые в анестезиологии, – мышечные релаксанты, анестетики и латекс – второе (15%), а антибиотики, наиболее часто амоксициллин, – первое (49,6%) [15].

Анализ литературы показывает, что нимесулид вызывает кожные и бронхоспастические осложнения не чаще других НПВП. Кроме того, он может стать более безопасной альтернативой традиционным НПВП у пациентов, имевших в анамнезе псевдоаллергические реакции, возникшие на фоне приема этих препаратов.

Так, G. Senna и соавт. оценили переносимость нимесулида и мелоксикама у 381 пациента, у которого ранее было зафиксировано развитие кожно-аллергических и/или бронхоспастических осложнений при использовании н-НПВП. У 98,4% больных, получавших

нимесулид, и 95,4% больных, получавших мелоксикам, рецидива псевдоаллергических реакций отмечено не было [16].

Согласно результатам нашего исследования, второе место среди сообщений российских врачей занимали осложнения со стороны ЖКТ – кровотечения, язвы и диспепсия. Эта патология считается наиболее частым и специфичным побочным эффектом НПВП [17]. Ее развитие связано с блокадой ЦОГ-1 и уменьшением синтеза простагландинов, обладающих цитопротективным действием, что приводит к снижению защитной функции слизистой под воздействием внешних негативных факторов: в верхних отделах ЖКТ – соляной кислоты желудочного сока, в кишечнике – бактерий. При использовании н-НПВП риск развития указанной патологии существенно повышается.

Результаты многочисленных клинических и популяционных исследований показывают, что в течение года серьезные ЖКТ-осложнения возникают примерно у одного из 100 больных, регулярно принимающих НПВП. На уровне популяции это десятки тысяч эпизодов кровотечений, вызванных приемом НПВП, и тысячи смертельных исходов [18, 19]. Именно поэтому несколько спонтанных сообщений о подобных НР, возникших на фоне приема нимесулида, – незначительная цифра.

Более высокую степень безопасности нимесулида по сравнению с другими НПВП продемонстрировали результаты европейского популяционного исследования. В ходе работы изучалась частота развития серьезных ЖКТ-осложнений в одной из областей Италии с 2001 по 2008 г. Из 588 827 пациентов, получавших различные НПВП, у 3031 зафиксированы серьезные осложнения со стороны ЖКТ. Использование НПВП значительно повышало риск развития этой патологии – относительный риск (ОР) составил 3,28 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,86–3,71). Однако значения ОР для различных препаратов из группы



НПВП различались существенно. Для нимесулида и селективных ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиба и рофекоксиба) он оказался наименьшим [20].

Другие осложнения – в частности, со стороны сердечно-сосудистой системы и почек – были отмечены в единичных сообщениях российских врачей. Это отражает относительно низкий риск развития таких НР при использовании нимесулида.

В приведенном выше исследовании французских фармакологов число спонтанных сообщений о сердечно-сосудистых и ренальных НР при использовании нимесулида было существенно меньше, чем при использовании других НПВП [9].

Показательны также данные итальянских эпидемиологов. А. Conforti и соавт. проанализировали 10 608 спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах на фоне приема НПВП, зафиксированных с 1988 по 2000 г. Нимесулид был причиной жалоб примерно в два раза реже, чем другие НПВП. Доля спонтанных сообщений о НР, связанных с этим препаратом, составила лишь 10,4%. При этом доля сообщений об осложнениях при использовании диклофенака составила 21,2%, кетопрофена – 21,7%, пироксикама – 18,6% [21].

В России, к сожалению, не проводились крупные популяционные сравнительные исследования оценки частоты осложнений, возникающих на фоне приема НПВП в реальной клинической практике. Поэтому мы можем ориентироваться лишь на данные клинических исследований.

Обзор отечественных работ, в которых сравнивалась эффективность и безопасность нимесулида с 1995 по 2009 г., включал 21 исследование. 1590 больных принимали препарат в дозе от 200 до 400 мг/сут от 7 дней до 12 месяцев. Помимо пациентов с редкими заболеваниями в этой группе были пациенты с острыми травмами, после стоматологических операций и с урологической патологией. Группу контроля составили больные, которые

получали иные НПВП: в основном диклофенак, парацетамол, трамадол и гомеопатический препарат Артрофен (n=526). Было показано, что по эффективности нимесулид не уступает, а иногда и превосходит препараты сравнения. Число больных, у которых отмечалось значимое улучшение, составляло от 40 до 90%.

Аналогичные результаты получены и в отношении безопасности. Так, число больных с диспепсией на фоне терапии нимесулидом составило 9,1%, препаратов сравнения – 10,8%. Язвы ЖКТ развились у 1,6 и 10,6% соответственно ($p < 0,001$), артериальная гипертензия – у 1,6 и 5,5% ($p < 0,001$). Значения АЛТ повысились у 0,9 и 2,5% ($p < 0,05$). Отмена препарата потребовалась 1,4 и 2,5% пациентов соответственно ($p < 0,05$). Кожно-аллергические реакции и отеки отмечались лишь в единичных случаях [22].

Наиболее интересный факт, который отмечен при анализе полученных нами данных, – минимальное число спонтанных сообщений о гепатотоксических реакциях – пять сообщений. И только в одном зафиксировано развитие острой печеночной недостаточности. Важно отметить, что данные НР наблюдались на фоне комплексной терапии: нимесулид принимался с потенциально гепатотоксичными препаратами. Это важный результат, если учитывать повышенное внимание мировой медицинской общественности к проблеме потенциальной гепатотоксичности нимесулида. Так, фармаконадзор Ирландии обосновал решение о прекращении использования нимесулида данными о 53 эпизодах серьезных осложнений со стороны печени, отмеченных за 12 лет. Девять НР привели к развитию острой печеночной недостаточности, которая в четырех случаях закончилась смертельным исходом [23].

Следует напомнить, что Европейское агентство по лекарственным препаратам (European Medicines Agency – ЕМА) – основной орган Европейского союза, обеспечивающий контроль за

оборотом лекарственных препаратов в Европе, – после рассмотрения этой проблемы не нашло оснований для запрещения нимесулида (пресс-релиз от 21.09.2007). Было принято компромиссное решение – ограничить длительность приема нимесулида (не более 15 дней) и дозы (не более 200 мг/сут). С этой целью странам – членам Евросоюза было рекомендовано изъять из аптечной сети упаковки, которые содержали более 30 стандартных доз препарата в виде таблеток или саше [24]. В России все зарегистрированные препараты нимесулида содержат в упаковке не более 20 таблеток или саше, а максимальная суточная доза составляет не более 200 мг. Очередное обсуждение гепатотоксичности нимесулида проведено ЕМА 23 июня 2011 г. Решение ЕМА подтвердило основные положения, обозначенные в пресс-релизе от 21.09.2007: достоинства нимесулида при кратковременном купировании острой боли явно превышают его недостатки, что делает оправданным дальнейшее применение препарата [25]. Тем не менее обсуждение данного вопроса продолжилось, в том числе в нашей стране.

Минимальное число спонтанных сообщений о гепатотоксических реакциях, связанных с приемом нимесулида, на наш взгляд, подтверждает, что в российской популяции такие осложнения отмечаются крайне редко.

Анализ литературы также показывает, что гепатотоксичность нимесулида не выше, чем у других препаратов из группы НПВП. Например, отрицательная динамика лабораторных биохимических показателей крови, свидетельствующая о развитии патологии печени, отмечается при использовании нимесулида с той же частотой, что и при использовании других НПВП. При применении нимесулида коротким курсом (не более 30 дней) повышение уровня АЛТ и АСТ в два раза и более отмечалось лишь у 0,4% больных и не превышало 1,5% при длительном приеме [4, 5].



Гепатотоксичность нимесулида изучали D. Sanchez-Matienzo и соавт. Материалом для анализа стали спонтанные сообщения практикующих врачей, собранные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Так, на 2003 г. ВОЗ получила 185 253 сообщения, большинство из которых касалось типичных для НПВП осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Число сообщений о развитии осложнений со стороны печени для всех НПВП составило 2,7%. У диклофенака эта пропорция была иной – доля сообщений о гепатотоксических реакциях среди всех осложнений, связанных с приемом препарата, увеличилась до 4,7%. Худшие результаты получены в отношении нимесулида – 14,4% сообщений. Однако при анализе абсолютных данных картина оказалась иной. Так, общее число сообщений о гепатотоксических реакциях при использовании диклофенака составило 990, ибупрофена – 590, нимесулида – 152. При этом такая угрожающая жизни патология, как печеночная недостаточность, была зафиксирована у 21 больного, получавшего диклофенак, у 32 больных,

получавших ибупрофен. На фоне приема нимесулида это осложнение было отмечено лишь в четырех случаях [26].

Следовательно, осложнения со стороны печени при использовании нимесулида возникают очень редко, а их абсолютное число невелико по сравнению с таковым для других НПВП.

Одним из немногих популяционных исследований гепатотоксичности НПВП стала работа G. Traversa и соавт. Итальянские ученые проанализировали частоту гепатотоксических реакций у 397 537 больных, получавших НПВП с 1997 по 2001 г. Суммарная частота осложнений со стороны печени на фоне их приема составила 29,8 случая на 100 тыс. пациенто-лет. Частота серьезных осложнений со стороны печени при использовании нимесулида – 35,3 случая на 100 тыс. человек в год против 39,2 случая при использовании диклофенака, 66,8 – кеторолака, 44,6 случая – ибупрофена, хотя и выше, чем в целом по группе [27]. Еще одно преимущество нимесулида было продемонстрировано в работе S. Gulmez и соавт., которые изучали причины развития острой печеночной недостаточности у 9479 пациентов, вошедших в список нуждающихся в экстренной трансплантации печени

медицинской системы Евросоюза в 2005–2007 гг. НПВП стали этиологическим фактором данного потенциально смертельного осложнения в 40 случаях, парацетамол – в 192 (81 из которых не был связан с передозировкой препарата). Частота острой печеночной недостаточности (на миллион курсов в год) при использовании нимесулида составила 1,9 (95% ДИ 0,8–3,7), что было меньше по сравнению с использованием ибупрофена – 2,3 (95% ДИ 1,2–3,9) и чуть больше по сравнению с использованием диклофенака – 1,6 (95% ДИ 0,6–3,4) и кетопрофена – 1,6 (95% ДИ 0,3–4,5) и намного меньше по сравнению с приемом парацетамола в терапевтических дозах – 3,3 (95% ДИ 2,6–4,1) [28].

Заключение

Анализ спонтанных сообщений российских врачей о НР, связанных с использованием нимесулида (препарата Найза), не подтверждает существенной гепатотоксичности препарата. Для российской клинической практики эта проблема не является актуальной. Спектр осложнений, возникших на фоне приема этого препарата, соответствует спектру НР, свойственных другим НПВП, а их общая частота (учитывая широкое использование нимесулида) относительно мала. ☺

Литература

1. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные // Русский медицинский журнал. 2001. № 15. С. 636–640.
2. Mattia C., Ciarcia S., Muhindo A., Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later // Minerva Med. 2010. Vol. 101. № 4. P. 285–293.
3. Карамеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? // Consilium Medicum. 2007. Т. 9. № 2. С. 60–64.
4. Rainsford K.D., Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 6. P. 1161–1170.
5. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases // Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors / eds. J.R. Vein, R.M. Botting. William Harvey Press. P. 524–540.
6. Sharrar R.G., Dieck G.S. Monitoring product safety in the postmarketing environment // Ther. Adv. Drug. Saf. 2013. Vol. 4. № 5. P. 211–229.
7. Avery A.J., Anderson C., Bond C.M. et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys // Health Technol. Assess. 2011. Vol. 15. № 20. P. 1–234.
8. dsm.ru/docs/analytics/spravka_10_2014.pdf
9. Lapeyre-Mestre M., Grolleau S., Montastruc J.L. et al. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006 // Fundam. Clin. Pharmacol. 2013. Vol. 27. № 2. P. 223–230.
10. Polimeni G., Salvo F., Cutroneo P. et al. Adverse reactions induced by NSAIDs and antibacterials: analysis of spontaneous reports from the Sicilian regional database // Drug Saf. 2006. Vol. 29. № 5. P. 449–459.
11. Lerch M. Drug-induced angioedema // Chem. Immunol. Allergy. 2012. Vol. 97. P. 98–105.

Найз®



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

100 000 000

упаковок препарата



Доверие, основанное на опыте

* Продажи бренда Найз® таб. 100 мг. №20 за период I квартал 2002 – IV квартал 2012.
Количество указано в упаковках. Источник: ЦМИ «Фармэксперт» – мониторинг розничных продаж ЛС в России.



12. Warrington R., Silviu-Dan F. Drug allergy // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2011. Vol. 7. Suppl. 1. P. S10.
13. Obase Y., Matsuse H., Shimoda T. et al. Pathogenesis and management of aspirin-intolerant asthma // *Treat. Respir. Med.* 2005. Vol. 4. № 5. P. 325–336.
14. Faria E., Rodrigues-Cernadas J., Gaspar A. et al. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese Allergy Departments // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2014. Vol. 24. № 1. P. 40–48.
15. Renaudin J.M., Beaudouin E., Ponvert C. et al. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010 // *Allergy.* 2013. Vol. 68. № 7. P. 929–937.
16. Senna G.E., Passalacqua G., Dama A. et al. Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Eur. Ann. Allergy. Clin. Immunol.* 2003. Vol. 35. № 10. P. 393–396.
17. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications // *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013. Vol. 16. № 5. P. 821–847.
18. Brooks J., Warburton R., Beales I.L. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance // *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2013. Vol. 4. № 5. P. 206–222.
19. Scheiman J. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage // *Arthritis. Res. Ther.* 2013. Vol. 15. Suppl. 3. P. S5.
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. Vol. 22. № 4. P. 365–375.
21. Conforti A., Leone R., Moretti U. et al. 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. № 14. P. 1081–1090.
22. Каратеев А.Е. Российский опыт применения нimesулида: обзор клинических испытаний // *Consilium Medicum.* 2011. Т. 13. № 9. С. 89–95.
23. Irish Board Suspends Marketing of Drugs Containing Nimesulide // www.imb.ie.
24. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulide-containing medicinal products // www.emea.europa.eu.
25. European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines // www.ema.europa.eu/ema/.
26. Sanchez-Matienzo D., Arana A., Castellsague J., Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports // *Clin. Ther.* 2006. Vol. 28. № 8. P. 1123–1132.
27. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ.* 2003. Vol. 327. № 7405. P. 18–22.
28. Gulmez S.E., Larrey D., Pageaux G.P. et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study // *Drug Saf.* 2013. Vol. 36. № 2. P. 135–144.

Analysis of Spontaneous Reports Provided by Russian Physicians Regarding Adverse Reactions Occurring after Administration of Nimesulide: Hepatotoxic Complications Occur Very Rarely

A.Ye. Karateyev¹, M.V. Zhuravleva²

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology

² Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Andrey Yevgenyevich Karateyev, aekarateev@rambler.ru

Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) are the main drugs for relieving acute pain and management of chronic pain. Among them, nimesulide is highly popular in Russia. The main advantage of the drug is considered to be a relatively low risk of adverse reactions (AR). However, rate of serious complications occurring after administration of nimesulide in a real-life clinical practice was examined in very few domestic studies.

Study objective. To assess rate and character of complications upon administration of nimesulide based on spontaneous reports about ARs.

Materials and methods. To analyze all spontaneous reports regarding ARs related to administration of the most popular generic of nimesulide (Nise®, Dr. Reddy's) received by the Federal Service on Surveillance in Healthcare and Social Development of Russian Federation (Roszdravnadzor) during 2009–2014 period of time.

Results. Within a six-year period of time, Roszdravnadzor received 138 spontaneous reports regarding ARs related to administration of Nise. Mainly, they described cutaneous allergic reactions (50.7%) and GI-tract complications (23.9%). Hepatic ARs were noted only in five patients. By taking into consideration that during this observation period 104,200,000 packages of Nise were sold in Russia, rate of ARs is considered to be very low: less than one case per 150,000 therapeutic courses for total ARs and less than one case per 1,000,000 patients.

Conclusion. Serious ARs such as severe hepatotoxic reactions occur very rarely after administration of Nise.

Key words: nimesulide, adverse reactions, hepatotoxicity