

# Эффективность и безопасность применения нимесулида для лечения пациентов с дорсопатией

П.Р.Камчатнов<sup>✉</sup>, А.Ю.Казakov, А.В.Чугунов

ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Поясничная боль – распространенный клинический синдром, характеризующийся высоким риском рецидивирования. Купирование интенсивного длительного болевого синдрома, терапия повторных осложнений ассоциированы с увеличением лекарственной нагрузки на организм и повышением риска развития нежелательных побочных эффектов. Правильный выбор лекарственного препарата, обеспечивающего максимальную эффективность при низком риске лекарственных осложнений, – важная составляющая успешной индивидуализированной терапии. Рассматриваются возможности применения нимесулида у пациентов с поясничной болью с учетом особенностей фармакологического профиля препарата.

**Ключевые слова:** поясничная боль, нимесулид, побочные эффекты, лечение.

<sup>✉</sup>pavkam7@gmail.com

**Для цитирования:** Камчатнов П.Р., Казakov А.Ю., Чугунов А.В. Эффективность и безопасность применения нимесулида для лечения пациентов с дорсопатией. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (9): 116–121.

## Efficacy and safety of nimesulide for the treatment of patients with dorsopathy

P.R. Kamchatnov<sup>✉</sup>, A.Yu. Kazakov, A.V. Chugunov

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Lumbar pain is a common clinical syndrome characterized by a high risk of recurrence. Relief of intense prolonged pain, recurrent complications of therapy is often associated with increased drug load on the body and an increased risk of unwanted side effects. The correct choice of drug, that can provide maximum efficiency at low risk of drug complications is an important component of a successful individualized therapy. The possibilities of use of nimesulide in patients with low back pain, taking into account features of the pharmacological profile of the drug, are discussed below.

**Key words:** back pain, nimesulide, side effects of treatment.

<sup>✉</sup>pavkam7@gmail.com

**For citation:** Kamchatnov P.R., Kazakov A.Yu., Chugunov A.V. Efficacy and safety of nimesulide for the treatment of patients with dorsopathy. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (9): 116–121.

На сегодняшний день основу медикаментозной терапии пациентов с поясничной болью (ПБ) составляют ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Последние на протяжении длительного периода времени исключительно широко применяются при патологических состояниях, сопровождающихся локальными и генерализованными воспалительными реакциями. Группу НПВП характеризует ряд основных клинических эффектов (обезболивающий, противовоспалительный, жаропонижающий), однако по выраженности указанных свойств они существенно отличаются друг от друга. Клиническая эффективность НПВП, а также характер сопровождающих их применение побочных эффектов в значительной степени определяются основными точками приложения – способностью угнетать активность циклооксигеназы (ЦОГ) 1 или 2-го типа. Определенное значение имеют также особенности химической структуры препаратов, пути их метаболизма в организме, способность взаимодействовать с другими поступающими в организм химическими соединениями.

Две изоформы ЦОГ отличаются особенностями экспрессии в зависимости от состояния организма человека. В нормальных условиях ЦОГ-1 вырабатывается в большинстве тканей и принимает участие в широком разнообразии адаптационно-приспособительных реакций. Развитие воспалительного процесса приводит к повышенной экспрессии ЦОГ-2. Способностью ингибирования процессов ее синтеза обусловлены противовоспалительные эффекты НПВП. В зависимости от возможности ингибировать обе ЦОГ выделяют неселективные НПВП или селективные, способные угнетать только ЦОГ-2.

### Механизмы действия и фармакологические эффекты нимесулида

Селективным ингибитором ЦОГ-2 является нимесулид (Найз), представляющий собой производное сульфонамидов. Фармакологические эффекты препарата подробно из-

учены в ходе многочисленных экспериментальных и клинических исследований. Так, установлено, что под действием нимесулида уменьшается продукция короткоживущего простагландина  $H_2$  и, соответственно, значительно снижается концентрация в крови продукта его метаболизма – простагландина  $E_2$ , который представляет собой один из ключевых медиаторов воспаления. Указанный эффект приводит к снижению активации простагландинных рецепторов EP-типа, следствием чего является наступление обезболивающего и противовоспалительного эффектов. Нимесулид, как и ряд других селективных ингибиторов ЦОГ-2, оказывает воздействие на различные системы организма, участвующие в инициации или поддержании процессов воспаления. Так, в отличие от неселективных НПВП он способен предупреждать активацию фибробластов – феномен, присущий большинству селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Помимо способности уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов нимесулид может угнетать синтез и/или замедлять поступление в ткани ряда других медиаторов воспаления, не связанных по своей химической структуре с арахидоновой кислотой. В частности, показано, что нимесулид эффективно угнетает синтез урокиназы и ряда металлопротеиназ, способен подавлять высвобождение фактора некроза опухоли  $\alpha$ . Вероятно, наличием указанных свойств объясняется отсутствие его повреждающего действия на протеогликаны и коллаген хрящевой ткани даже при длительном применении препарата. Наблюдающаяся при этом сохранность хрящевой ткани выгодно отличает нимесулид от значительного числа НПВП.

Имеются данные о том, что нимесулид обладает способностью не только угнетать выработку медиаторов воспаления непосредственно в очаге поражения, но и обратимо ингибирует образование простагландина  $E_2$  в восходящих путях, проводящих болевые сигналы, в частности в спинном мозге. Благодаря оказываемым фармакологическим эффектам нимесулид угнетает образование и проведение

болевого импульсации на разных уровнях ноцицептивной системы, тем самым не только купируя острую боль, но и предупреждая формирование хронического болевого синдрома.

По выраженности противоболевого (оценивается на основании формализованных клинических опросников) и противовоспалительного (оценивается по степени угнетения продукции провоспалительных медиаторов) действия нимесулид соответствует другим представителям класса НПВП. Достаточная клиническая эффективность и экономическая доступность обеспечили возможность широкого применения препарата у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в частности с ПБ. Кроме того, нимесулид широко назначается в качестве анальгетического средства и при других патологических состояниях, связанных с возникновением болевого синдрома. В частности, продемонстрирована его эффективность у пациентов, перенесших оперативное вмешательство различной локализации [1, 2]. В случае обширного хирургического вмешательства положительный эффект от применения нимесулида заключался не только в уменьшении интенсивности боли до приемлемого уровня, но и в угнетении воспалительной реакции, о чем свидетельствовали ранняя нормализация клеточного состава периферической крови и уменьшение выработки провоспалительных цитокинов. Уменьшение интенсивности боли соответствовало таковому при назначении других НПВП, например напроксена, или превышало его и достоверно увеличивало противоболевой эффект плацебо. При купировании послеоперационной боли лечение проводилось на протяжении ограниченного периода времени, в связи с чем возникновение нежелательных побочных эффектов наблюдалось крайне редко.

#### Данные исследований применения нимесулида

Учитывая необходимость применения НПВП у пациентов с ПБ на протяжении более длительного периода времени, практический интерес представляют результаты исследований, посвященных использованию нимесулида у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Так, в ходе открытого проспективного сравнительного исследования проводилась оценка эффективности нимесулида у пациентов с болевым синдромом, обусловленным остеоартрозом коленного сустава [3]. Больные группы сравнения получали диклофенак, в качестве одного из критериев эффективности использовалась оценка потребности в дополнительном приеме противоболевых препаратов (ацетаминофен). Оказалось, что у больных, получавших нимесулид, имело место достоверно более раннее и более полное устранение болевого синдрома; эти пациенты реже нуждались в дополнительном приеме анальгетика. Результаты исследования имеют значительную ценность для решения вопроса о целесообразности применения нимесулида у больных с ПБ, исходя из сведений о роли остеоартрита в ее патогенезе.

Серия исследований также посвящена изучению эффективности применения нимесулида у пациентов с ПБ. Целью одного из них, носившего дизайн двойного слепого проспективного рандомизированного, явилась оценка эффективности применения препарата у пациентов с острой неспецифической ПБ [4]. Больные основной группы (n=104) получали нимесулид по 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 дней, тогда как участники группы сравнения применяли ибупрофен по 600 мг 3 раза в сутки. В обеих группах к окончанию курса лечения имел место значительный положительный эффект в виде полного устранения или значительного снижения интенсивности болевого синдрома, вместе с тем прием нимесулида сопровождался достоверно более частым его купированием, которое наступало в более короткие сроки. Как и следовало ожидать, уменьшение выраженности болевого синдрома сопровождалось расшире-

нием объема активных движений в позвоночнике и нормализацией осанки. Побочные эффекты (в первую очередь – гастроинтестинальные) чаще наблюдались в группе сравнения (21%), тогда как среди принимавших нимесулид они были выявлены только в 13%.

Проведенные в последующем исследования эффективности применения нимесулида у пациентов с ПБ однозначно подтвердили его эффективность и хорошую переносимость [5]. Важным результатом оказалось подтверждение выраженности противоболевого эффекта не только у оригинального препарата, но и у его генериков, что обеспечивает возможность выбора оптимального для конкретного пациента препарата на основании не только сведений о его эффективности, но и экономической доступности.

Также оценивалась эффективность препарата у пациентов с сочетанием остеоартроза коленного сустава и болью в нижней части спины [5]. Исследование носило характер двойного слепого проспективного контролируемого, нимесулид назначался по 100 мг 2 раза в сутки. В результате проведенного исследования авторы констатировали достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома, нарастание объема активных движений в пораженных суставах, снижение исходно повышенного мышечного тонуса, а также уменьшение выраженности корешкового синдрома. Назначение нимесулида, как и в приведенных выше данных исследований, отличалось хорошей переносимостью.

Имеется отечественный опыт применения нимесулида у пациентов с дорсопатией с болевым корешковым синдромом [6]. В ходе открытого несравнительного исследования 54 пациента с дорсопатией на протяжении 10 сут принимали препарат 200 мг/сут. Оказалось, что на фоне проводимой терапии имели место достоверное уменьшение болевого синдрома (оценивался по визуальной аналоговой шкале), возникающего как в покое, так и при физических нагрузках, а также регресс болевого корешкового синдрома. Наступление положительного эффекта регистрировалось уже на 5-е сутки терапии. В ходе лечения только у 1 из пациентов возникло повышение в крови активности печеночных трансаминаз, еще у 2 больных отмечались диспептические расстройства. Применение препарата не оказывало влияния на показатели центральной гемодинамики (частота сердечных сокращений, уровень артериального давления).

#### Риски возникновения побочных эффектов и меры их снижения

Несмотря на доказанную эффективность большинства НПВП при применении у пациентов с ПБ, серьезной проблемой остается риск развития нежелательных побочных эффектов. Именно осложнения медикаментозной терапии являются мощным фактором прекращения курса лечения до достижения ожидаемого положительного эффекта. Следствие этого – снижение эффективности лечения в целом, увеличение длительности периода обострения, возникновение условий для формирования хронического болевого синдрома. Важной, но недостаточно изученной проблемой являются связь нежелательных побочных эффектов проводимого лечения (или страх перед их развитием) и отказ от проведения терапии в соответствии с современными представлениями о механизмах развития ПБ, попытки поиска пациентами возможностей облегчения своего состояния при помощи «нетрадиционных» способов исцеления.

Риск развития побочных эффектов, их характер и степень выраженности в значительной степени определяются исходным соматическим состоянием больного, типом лекарственного препарата (или препаратов), индивидуальными особенностями метаболизма. Немаловажное значение имеют психологические особенности пациента

с ПБ, культуральные особенности, в значительной степени определяющие характер взаимодействия с медицинским персоналом, готовность следовать рекомендациям профессиональных медиков, приверженность проводимому лечению в целом.

Проблема неверной терапевтической тактики пациентов с ПБ весьма значима и сложна. Свободный доступ больного к широкому спектру противоболевых препаратов предоставляет ему возможность самостоятельно выбирать лекарственное средство. Отсутствие медицинских знаний не позволяет осуществить аргументированный, основанный на анализе клинической ситуации выбор препарата. Как правило, он бывает обусловлен экономической доступностью, советами близких и знакомых (как правило, как и сам пациент, не обладающих медицинским образованием), сведениями, полученными из рекламных изданий. В этой ситуации высока вероятность применения препарата с превышением разовых и суточных дозировок на протяжении неадекватно длительного срока. Не менее серьезной проблемой является одновременное применение нескольких противоболевых препаратов, обладающих сходным механизмом действия. Нередко пациенты принимают два одинаковых лекарственных препарата, имеющих разные торговые названия или формы введения (например, пероральное и внутримышечное применение). Результатом такого бессистемного приема препаратов является частое развитие нежелательных побочных эффектов, причем отсутствие убедительных сведений о характере и режиме лечения не всегда позволяет вынести суждения о том, какой именно препарат вызвал осложнения.

Вследствие исключительно широкой распространенности ПБ в популяции необходимость частого приема противоболевых препаратов, материальные затраты, связанные с устранением последствий побочных эффектов терапии, весьма значительны. Вместе с тем следует признать, что риск побочных эффектов, возникающих при применении НПВП, может поддаваться контролю. Правильный выбор лекарственного средства, сделанный с учетом его эффективности и возможных рисков, комбинированная терапия, позволяющая использовать относительно невысокие суточные дозы препаратов, проведение лечения без превышения сроков, необходимых для достижения клинического эффекта, широкое использование немедикаментозных методов лечения и вовлечение самого пациента в терапевтический процесс способны снизить вероятность осложнений от проводимого лечения.

Применение НПВП может быть ассоциировано с возникновением нежелательных побочных эффектов со стороны различных органов и систем организма – органов пищеварения, сердечно-сосудистой системы, почек, печени и пр.

Вероятно, вследствие того, что неселективные ингибиторы ЦОГ ранее появились в арсенале ревматологов и неврологов, в первую очередь были описаны и подробно изучены оказываемые присущие им побочные эффекты. Наиболее частым осложнением приема неселективных ингибиторов ЦОГ является поражение слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК). Выраженность его может варьировать от развития гастрита, бульбита, эзофагита до возникновения язвы желудка или ДПК с желудочно-кишечным кровотечением. Риск развития гастроинтестинальных осложнений повышен у пациентов пожилого возраста, исходно страдающих поражением слизистой желудка или ДПК, нуждающихся в приеме помимо НПВП препаратов, обладающих ulcerогенным эффектом (ацетилсалициловая кислота, глюкокортикостероиды), курящих, потребляющих избыточное количество алкоголя. Риск желудочно-кишечных кровотечений в значительной степени обусловлен генетической предрасположенностью и повышен у пациентов с мутацией гена *CYP2C9*,

кодирующего цитохромоксидазу [7]. Этот фермент является ключевым для метаболизма большинства НПВП, и изменение его активности ведет к замедлению их трансформации. В свою очередь, это замедляет деградацию лекарственных препаратов, принимаемых даже в терапевтических дозировках, их концентрация в крови остается высокой на протяжении длительного времени, что повышает вероятность развития ulcerогенного, а также других эффектов, как позитивных, так и негативных.

Наиболее часто поражаются желудок и ДПК, однако, как свидетельствуют результаты законченного недавно исследования, нередко страдает и средний отдел тонкого кишечника, причем диагностика данного осложнения затруднена, в связи с чем заболевание зачастую своевременно не распознается [8]. Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приеме НПВП в подавляющем большинстве случаев не носит тяжелого характера и проявляется субъективными расстройствами (тошнотой, изжогой, дискомфортом в эпигастрии и пр.), в особенности при коротких курсах терапии [9]. Вместе с тем у ряда пациентов возможно развитие тяжелых кровотечений, требующих проведения реанимационных мероприятий, переливания крови или ее компонентов, оперативного лечения.

Одновременное с НПВП применение гастропротекторов, в частности ингибиторов протонной помпы, обеспечивает снижение риска повреждения слизистой оболочки желудка и кишечника [10]. С целью повышения безопасности лечения при выборе комбинации препаратов следует предусмотреть возможность лекарственного взаимодействия, в частности ситуацию, при которой и НПВП, и гастропротектор метаболизируются в организме одним и тем же цитохромом. В этом случае желательно рассмотреть возможность применения другой лекарственной комбинации или разнести по времени прием двух препаратов, чтобы снизить риск их взаимодействия.

Назначение нимесулида характеризуется низким риском поражения ЖКТ. Для оценки профиля безопасности препарата был проведен ретроспективный анализ частоты осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и печени у 322 больных с ревматическими заболеваниями, находившихся на стационарном лечении в клинике НИИ ревматологии РАМН в 2007–2008 гг., принимавших нимесулид в дозе 200 мг/сут не менее 12 мес до поступления [11]. Всем пациентам была проведена гастроскопия, определялась динамика артериального давления и биохимических показателей крови. Ни у кого из пациентов применение нимесулида не осложнилось развитием серьезной патологии ЖКТ (кровотечение, перфорация язвы). Язвы желудка и ДПК были обнаружены у 13,3% обследованных, что оказалось примерно на 1/3 меньше, чем у больных, получавших неселективные НПВП.

Результаты анализа 588,827 случая применения НПВП по разным показаниям свидетельствуют о том, что риск гастроинтестинальных осложнений при применении нимесулида оказался низким, сопоставимым с таковым при назначении селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба [12]. Кроме того, его применение значительно более безопасно по сравнению с большинством других НПВП. Следует иметь в виду, что определенный риск поражения ЖКТ при назначении нимесулида существует [13], что необходимо принимать во внимание с учетом имеющихся коморбидных состояний и сопутствующей медикаментозной терапии.

Применение высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 связано с повышением риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Этот эффект обусловлен угнетением продукции простагландина I<sub>2</sub> и связанным с ним повышением риска развития атеротромбоза. Кроме того, существуют и другие механизмы повышения кардиоваскулярного риска, обусловленные применением НПВП, при-

водящих к прогрессированию стенозирующего атеросклероза, тромбообразованию и артериальной гипертензии [14]. С подобным риском ассоциировано и применение некоторых неселективных ингибиторов ЦОГ, причем эффект носит дозозависимый характер – хорошая переносимость и отсутствие кардиоваскулярных осложнений при использовании препарата в малых дозах могут сменяться повышением риска при назначении более высоких доз лекарственного препарата [15]. Максимальным риском развития кардиоваскулярных осложнений обладают коксибы (рофекоксиб, эторикоксиб).

Риск атеротромботических осложнений при применении большинства НПВП связан с длительностью курса терапии и возрастает уже к концу 1-й недели (даже в случае применения препаратов в терапевтических дозировках). Соответственно, нежелательно их использование у пациентов с высоким риском атеротромботических осложнений. У больных, перенесших острый инфаркт миокарда, применение НПВП достоверно повышает риск развития повторного инфаркта [16]. Использование НПВП показано пациентам, на протяжении последних 6 мес перенесшим острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, реваскуляризацию коронарных артерий. Результаты масштабного исследования (n=29 722) показали, что применение нимесулида, вне зависимости от длительности приема, не связано с повышением риска развития ишемического или геморрагического инсульта [17]. Вероятность кардиоваскулярных осложнений при применении НПВП у пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями может различаться в зависимости от характера и выраженности поражения, наличия сопутствующих заболеваний, приема лекарственных препаратов и других факторов, однако риск должен учитываться при планировании терапии.

У части пациентов, принимающих НПВП, наблюдается гепатотоксический эффект, который заключается в развитии острой печеночной недостаточности и внутрипеченочной холестаза. Такие тяжелые осложнения являются относительно редкими и встречаются у 1 больного из 10 тыс., систематически принимающих НПВП [18, 19]. Вместе с тем вследствие того, что их потребление в популяции исключительно распространено, считается, что до 10% медикаментозно обусловленных случаев гепатотоксичности связано именно с применением НПВП [20]. Наиболее частым проявлением гепатотоксического эффекта при применении НПВП остается повышение в периферической крови концентрации печеночных трансаминаз [21]. Прогностическая значимость гиперферментемии не всегда высока, нередко она носит преходящий характер, представляя собой доброкачественное состояние.

Длительное время нимесулид рассматривался в качестве НПВП, обладающего относительно низким риском развития гепатотоксического эффекта. Так, считается, что развитие фатальной острой печеночной недостаточности наблюдается у одного больного из миллиона принимавших нимесулид [22]. Вместе с тем, после того как появилась серия сообщений о развитии таких осложнений приема нимесулида, стала широко обсуждаться проблема безопасности его применения, и в государствах Евросоюза были приняты ограничения к его применению (не более 200 мг/сут на протяжении максимум 15 дней). Длительный опыт применения препарата, накопленные сведения о его высокой эффективности и приемлемой безопасности вновь привлекли внимание к проблеме безопасности применения нимесулида.

Проведенные исследования подтвердили не только эффективность препарата, но и его безопасность. Так, при анализе 9479 случаев острой печеночной недостаточности

было установлено, что в качестве причины ее возникновения применение нимесулида наблюдалось значительно реже, чем других НПВП [23]. В целом опасность его использования оказалась не выше, чем при назначении диклофенака или кетопрофена, и была значительно ниже, чем при применении парацетамола. Кроме того, существенное повышение риска поражения печени вследствие приема нимесулида наблюдается при приеме препарата в суточных дозах, превышающих рекомендованные, и на протяжении чрезмерно длительного периода времени (более 30 сут) [24]. Следует также принимать во внимание, что поражение печени на фоне приема нимесулида не всегда носит характер токсического, но может быть следствием не диагностированных ранее аутоиммунного гепатита [25], метастатического поражения печени [26], некоторых других заболеваний. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что риск гепатотоксического эффекта вследствие приема лекарственных препаратов возрастает в условиях воспалительного процесса, что может быть обусловлено образованием избыточного количества свободных радикалов [27]. Несмотря на то что данные были получены в условиях эксперимента, они могут приниматься во внимание при решении вопроса о назначении препарата. Поражение печени при приеме нимесулида может быть также обусловлено индивидуальными особенностями обмена веществ у конкретного пациента, возможными лекарственными взаимодействиями, в том числе применением других противоболевых препаратов, которые он может принимать без согласования с лечащим врачом [28].

Несомненный интерес представляют сведения о том, что использование нимесулида может не только вызывать (провоцировать) поражение печени, но и предупреждать некоторые его формы. Так, в экспериментальных условиях продемонстрирована способность препарата предупреждать развитие неалкогольной гепатопатии, связанной с ожирением [29]. Показано гепатопротективное действие препарата при экспериментальном ишемически-реперфузионном поражении печени, причем защитный эффект нимесулида носил дозозависимый характер [30].

Материалы публикаций, посвященных экспериментальному изучению механизмов действия нимесулида и результатам его клинического применения, были проанализированы в отчете рабочей группы по нимесулиду (Consensus Report on Nimesulide) [19]. Авторы отметили высокую эффективность, сопоставимую с таковой у плацебо или большинства других НПВП, или превышающую ее, при этом скорость наступления противоболевого эффекта при использовании нимесулида значительно выше, чем у большинства других представителей НПВП. Анализ опубликованных на тот момент данных позволил рассматривать безопасность его применения в целом как приемлемую, сопоставимую с таковой у большинства других НПВП, притом что риск наступления ulcerогенного эффекта у нимесулида оказался незначительным. Полученные результаты позволили констатировать целесообразность и безопасность его применения при широком спектре воспалительных заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом.

Опубликованные в том же 2006 г. данные анализа литературы, содержащей информацию о побочных эффектах нимесулида, показали, что его применение характеризуется высокой степенью безопасности [19]. Авторы отметили низкую частоту гастроинтестинальных осложнений при его применении, что, вероятно, связано не только с отсутствием ингибирующего эффекта в отношении ЦОГ-1, но и с подавлением секреции тучными клетками гистамина, снижением выработки соляной кислоты в желудке. Наряду с этим использование нимесулида не сопровождается возникновением осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, присущих другим селективным ингибиторам ЦОГ-2.

Наконец, в 2016 г. были опубликованы результаты встречи экспертов, которая состоялась в Вене в октябре 2014 г. и была посвящена обсуждению целесообразности применения нимесулида в клинической практике [31]. Специалисты отметили высокую эффективность препарата при купировании разных болевых синдромов (в том числе обусловленного первичной дисменореей), а также несомненно положительное соотношение положительного эффекта и возможных рисков при лечении пациентов с острым болевым синдромом. Заключение было вынесено на основании полученных за последние годы результатов эпидемиологических исследований, а также накопленного опыта клинического применения препарата.

Итоги положительных результатов проведенных клинических исследований нимесулида, большой практический опыт применения явились основанием для его широкого использования во врачебной практике, вследствие чего препарат рекомендуется в странах Евросоюза, многих государствах Центральной и Южной Америки, Азии. Результаты телефонного анкетирования, проведенного в девяти странах Евросоюза (опрошены 1277 врачей общей практики, назначающих нимесулид, проанализированы результаты его назначения 31 719 пациентам), показали, что подавляющее большинство специалистов (90%) назначают препарат строго с учетом имеющихся рисков развития побочных эффектов, на протяжении предусмотренного инструкцией срока и суточной дозы 200 мг [32]. Длительность применения варьировала от 4,5 сут в Италии до 13,6 сут в Чехии, что не превышало предусмотренных 15 сут. Выполнение рекомендаций по применению нимесулида обеспечило его широкое и безопасное использование в первую очередь у пациентов, которые страдают хроническими заболеваниями, сопровождающимися обострениями болевого синдрома. В целом, несмотря на некоторые различия в частоте применения нимесулида в разных странах, присутствия его в региональных рекомендациях, особенностях сбора и анализа информации о нежелательных побочных эффектах, препарат широко применяется для купирования болевых синдромов различной этиологии [33].

Таким образом, приведенные данные позволяют рассматривать нимесулид (Найз) в качестве эффективного и безопасного противоболевого препарата у пациентов с болевыми синдромами, в частности ПБ, возникающими вследствие дегенеративных поражений позвоночника и периферических мягких тканей. Своевременное и правильное установление диагноза, проведение курса терапии в адекватные сроки и при помощи соответствующих доз препарата способны обеспечить максимальную эффективность и безопасность лечения.

#### Литература/References

1. Alotti N, Bodó E, Gombocz K et al. Management of postoperative inflammatory response and pain with nimesulide after cardiac surgery. *Orv Hetil* 2003; 144 (48): 2353–7.
2. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin J Pain* 2007; 23 (7): 565–70.
3. Omololu B, Alonge T, Ogunlade S, Aduroja O. Double blind clinical trial comparing the safety and efficacy of nimesulide (100 mg) and diclofenac in osteoarthritis of the hip and knee joints. *West Afr J Med* 2005; 24 (2): 128–33.
4. 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; 25 (12): 1579–85.
5. Ilic K, Sefik-Bukilica M, Jankovic S, Vujasinovic-Stupar N. Efficacy and safety of two generic copies of nimesulide in patients with low back pain or knee osteoarthritis. *Reumatismo* 2009; 61 (1): 27–33.
6. Шихккеримов Р.К. Применение нимесулида у пациентов с поясничной болью. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016; 116 (5): 28–32. / Shikhkerimov R.K. Primenenie nimesulida u patsientov s poiasnichnoi bol'iu. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016; 116 (5): 28–32. [in Russian]

7. Figueiras A, Estany-Gestal A, Aguirre C et al. EMPHOGEN group. *CYP2C9* variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. *Pharmacogenet Genomics* 2016; 26 (2): 66–73.
8. Nagata N, Niikura R, Yamada A et al. Acute Middle Gastrointestinal Bleeding Risk Associated with NSAIDs, Antithrombotic Drugs, and PPIs: A Multicenter Case-Control Study. *PLoS One* 2016; 11 (3): e0151332; doi: 10.1371/journal.pone.0151332
9. Aminoshariae A, Kulild JC, Donaldson M. Short-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and adverse effects: An updated systematic review. *J Am Dent Assoc* 2016; 147 (2): 98–110; doi: 10.1016/j.adaj.2015.07.020
10. Vanderstraeten G, Lejeune TM, Piessevaux H et al. Gastrointestinal risk assessment in patients requiring non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: The GI-RANO study. *J Rehabil Med* 2016. Epub ahead of print; doi: 10.2340/16501977-2119
11. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нimesулида в реальной клинической практике. *PMЖ*. 2009; 17 (21): 1466–72. / Karateev A.E., Alekseeva L.I., Bratygina E.A., Ashirova T.B. Otsenka chastoty razvitiia pobochnykh effektivov pri dlitel'nom primenenii nimesulida v real'noi klinicheskoi praktike. *RMZh*. 2009; 17 (21): 1466–72. [in Russian]
12. 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 (4): 365–75.
13. Rafaniello C, Ferrajolo C, Sullo M et al. Risk of gastrointestinal complications associated to NSAIDs, low-dose aspirin and their combinations: Results of a pharmacovigilance reporting system. *Pharmacol Res* 2016; 104: 108–14.
14. Grosser T, Fries S, Fitzgerald G. Biological basis for the cardiovascular consequences of Cox 2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006; 116: 4–15.
15. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011; 8 (9): e1001098; doi: 10.1371/journal.pmed.1001098
16. Olsen A, Fosbøl E, Lindhardtsen J et al. Long-Term Cardiovascular Risk of NSAID Use According to Time Passed After First-Time Myocardial Infarction: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2012; 126 (16): 1955–63.
17. Lapi F, Piccinni C, Simonetti M et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cerebrovascular events in patients with osteoarthritis: a nested case-control study. *Intern Emerg Med* 2016; 11 (1): 49–59.
18. Rainsford K. 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; 22 (6): 1161–70.
19. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology* 2006; 14 (3–4): 120–37.
20. Agúndez J, Lucena M, Martínez C et al. Assessment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7 (7): 817–28.
21. Anelli M, Scioscia C, Grattagliano I, Lapadula G. Old and new antirheumatic drugs and the risk of hepatotoxicity. *Ther Drug Monit* 2012; 34 (6): 622–8.
22. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol* 2010; 16 (45): 5651–61.
23. Gulmez S, Larrey D, Pageaux G 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 (2): 135–44.
24. Donati M, Conforti A, Lenti M et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82 (1): 238–48.
25. Magalhães R, Fonseca M, Brandão I, Caridade S. Autoimmune hepatitis unmasked by nimesulide. *BMJ Case Rep* 2016; 2016. pii: bcr2015212884.
26. Bernardes S, Nogueira A, Moreira E et al. Nimesulide-induced fatal acute liver failure in an elderly woman with metastatic biliary adenocarcinoma. A case report. *Sao Paulo Med J* 2015; 133 (4). <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2013.7550003>
27. Maruf A, O'Brien P. Inflammation-Enhanced Drug-Induced Liver Injury. *Free Radic Biol Med* 2014; 75 (Suppl. 1): S40.
28. Schmeltzer P, Kosinski A, Kleiner DE et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Liver Int* 2016; 36 (4): 603–9.
29. Tsujimoto S, Kishina M, Koda M, Yamamoto Y. Nimesulide, a cyclooxygenase-2 selective inhibitor, suppresses obesity-related non-alcoholic fatty liver disease and hepatic insulin resistance through the regulation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ . *Int J Mol Med* 2016; doi: 10.3892/ijmm.2016.2674. [Epub ahead of print]
30. Demiryilmaz I, Turan M, Kisaoglu A et al. Protective effect of nimesulide against hepatic ischemia/reperfusion injury in rats: effects on oxidant/antioxidants, DNA mutation and COX-1/COX-2 levels. *Pharmacol Rep* 2014; 66 (4): 647–52.
31. Kress HG, Baltov A, Basi ski A et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin* 2016; 32 (1): 23–36.
32. Franchi S, Heiman F, Visentin E, Sacerdote P. Survey on appropriateness of use of nimesulide in nine European countries. *Drug Healthc Patient Saf* 2015; 7: 51–5.
33. Kshirsagar NA, Bachhav SS. Nimesulide controversy: a comparison of EU and Indian scenario. *Int J Risk Saf Med* 2013; 25 (4): 239–46.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Камчатнов Павел Рудольфович** – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом фак-та усовершенствования врачей лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

E-mail: pavkam7@gmail.com

**Казаков Алексей Юрьевич** – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом фак-та усовершенствования врачей лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

**Чугунов Александр Вильмирович** – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом фак-та усовершенствования врачей лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова