

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ НИМЕСУЛИДА ПО ДАННЫМ СРАВНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся ко второй линии терапии болевого синдрома, после парацетамола. НПВП, в отличие от парацетамола, наряду с обезболивающим эффектом проявляют противовоспалительные свойства, однако при этом характеризуются более выраженной токсичностью. Нимесулид — НПВП группы метансульфонанилидов, первый из синтезированных селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2, который оказывает противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие. Он присутствует на европейском фармацевтическом рынке с 1985 г. Терапевтический эффект нимесулида обусловлен тем, что он влияет на метаболизм арахидоновой кислоты и снижает биосинтез простагландинов путем ингибирования ЦОГ. За счет избирательного действия на ЦОГ-2 не нарушается синтез простагландинов с цитопротекторным эффектом в слизистой оболочке желудка, снижается риск развития побочных действий. Кроме того, нимесулид уменьшает образование супероксидных анионов нейтрофильными гранулоцитами и угнетает образование свободных радикалов, образующихся при воспалении. Сегодня нимесулид широко применяют в лечении при остром болевом синдроме, симптоматической терапии остеоартроза с болевым синдромом, при первичной дисменорее. Ввиду этого Комитет по лекарственным средствам, применяемым у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP), Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMA) подготовил отчет «Assessment report for Nimesulide containing medicinal products for systemic use» [1], в котором привел результаты проведенного анализа различных клинических исследований в контексте эффективности и безопасности нимесулида, а также соотношения риск/польза при его применении. Ниже приведен обзор результатов клинических исследований применения нимесулида при различных патологиях.

## ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОЙ БОЛИ

Эффективность нимесулида в купировании острой боли при воспалительных заболеваниях продемонстрирована в нескольких краткосрочных (от 1 дня до 14 дней лечения) двойных слепых плацебо-контролируемых или активно контролируемых (другими НПВП) клинических исследованиях [2, 3, 4, 5]. Общую эффективность определяли путем оценки интенсивности болевых ощущений и признаков воспаления.

Эффективность применения нимесулида при боли и воспалительном процессе в стоматологической хирургии и при послеоперационных состояниях в открытых исследованиях, а также по сравнению с другими НПВП, такими как кетопрофен, нифлумовая кислота и напроксен, изучали в целом ряде исследований [2–5].

Так, в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования изучена эффективность нимесулида по сравнению с нифлумовой кислотой при острой боли после челюстно-лицевого оперативного вмешательства [2]. В исследовании приняли участие 134 пациента, которые были рандомизированы на четыре группы: нимесулид 100 мг; нимесулид 200 мг; нифлумовая кислота 250 мг и плацебо. Согласно результатам исследования было показано, что нимесулид 100 мг; нимесулид 200 мг; нифлумовая кислота 250 мг статистически достоверно превосходили плацебо в эффективности купирования болевого синдрома. При этом нимесулид в дозе 100 и 200 мг, а также нифлумовая кислота не отличались по своей эффективности.

Сравнение эффективности нимесулида и напроксена, проведенное в двойном слепом исследовании, в котором приняли участие 660 пациентов с травматическими повреждениями мягких тканей, показало, что оба препарата были эффективны в снижении интенсивности боли, отека и степени выраженности функциональных нарушений через 7 дней [4]. При этом у большинства пациентов отмечено наступление ремиссии, что позволило им вернуться к занятиям спортом. Для обоих препаратов в целом отмечалась хорошая переносимость, при этом побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта чаще отмечались при терапии напроксеном.

Эффективность и переносимость нимесулида 100 мг (прием 2 раза в сутки) по сравнению с диклофенаком 75 мг (прием 2 раза в сутки) оценивали в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, в котором приняли участие 122 пациента с острым бурситом и тендинитом [5]. Нимесулид и диклофенак продемонстрировали одинаковую эффективность по итогам 14 дней терапии с небольшим превосходством нимесулида. Переносимость нимесулида была лучше, чем диклофенака. Таким образом, отношения польза/риск были лучше для нимесулида.

В мультицентровом двойном слепом клиническом исследовании с участием 205 пациентов с острым бурситом и тендинитом проведено сравнение эффективности и профиля безопасности

применения нимесулида 100 мг (2 раза в сутки) и напроксена 550 мг (2 раза в сутки) [6]. Основным критерием эффективности было уменьшение выраженности боли при движении. Так, показана сопоставимая эффективность нимесулида по сравнению с напроксеном. В этих исследованиях продолжительность лечения составила 14 дней. Побочные эффекты наблюдались в основном со стороны желудочно-кишечного тракта. Их частота и выраженность были несколько выше в группе пациентов, получавших напроксен, однако статистически достоверной разницы не отмечено.

В ходе еще одного исследования [7], в котором приняли участие 94 пациента с умеренным послеоперационным болевым синдромом, получавшие нимесулид, напроксен или плацебо в течение максимум 3 дней, показано, что нимесулид был более эффективен по сравнению с напроксеном относительно суммарной разницы интенсивности боли в течение 6 ч и продемонстрировал лучшие результаты с точки зрения скорости начала действия, направленного на облегчение боли. Через 1 ч после приема нимесулида >70% пациентов испытали 50% снижение интенсивности боли, по сравнению с <50% пациентов, получавших напроксен, и 40% пациентов, получавших плацебо.

#### СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА С БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

Эффективность нимесулида при симптоматической терапии остеоартроза исследовали в плацебо-контролируемых, а также в двойных слепых контролируемых клинических исследованиях по сравнению с пироксикамом (20 мг 1 раз в сутки), напроксеном (500 мг 2 раза в сутки), диклофенаком (50 мг 2 раза в сутки), кетопрофеном (100 мг 2 раза в сутки) и этодалаком (300 мг 2 раза в сутки). Длительность лечения в этих исследованиях варьировала от 7 дней до 6 мес. Согласно результатам данных исследований, применение нимесулида привело к уменьшению выраженности симптомов остеоартроза с эффективностью, сопоставимой с данным показателем для препаратов сравнения [8–13].

Так, в ходе трех сравнительных двойных слепых клинических исследований, каждое из которых включало 60 пациентов с остеоартрозом тазобедренного или коленного сустава, были изучены эффективность и профиль безопасности нимесулида [8]. В первом исследовании, длившемся 2 нед, проводилось сравнение с плацебо, во втором — с пироксикамом (3 нед), в третьем — кетопрофеном (2 мес). Нимесулид и кетопрофен назначали по 100 мг 2 раза в сутки, пироксикам — по 20 мг 1 раз в сутки. Во всех трех исследованиях показано, что нимесулид является более эффективным в уменьшении выраженности болевого синдрома и улучшении функционального состояния по сравнению с плацебо и препаратами сравнения.

В другом мультицентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом клиниче-

ском исследовании изучена эффективность нимесулида по сравнению с напроксеном у пациентом с остеоартрозом тазобедренного и/или коленного сустава [9]. Длительность исследования составляла 6 мес (2 нед — терапии препаратами + 5,5 мес препарата прием по требованию). Нимесулид применяли 100 мг (2 раза в сутки), напроксен — 500 мг (2 раза в сутки). Эффективность применения препаратов оценивали исходя из изменения выраженности боли при движении и степени утренней скованности. После 2 нед применения отмечено сопоставимое уменьшение выраженности боли при движении в обеих группах (нимесулид –41,5%, напроксен — –40,5% соответственно). При этом уменьшение выраженности боли было статистически достоверным для обеих групп уже через 1 нед применения препарата. Аналогичные результаты получены и в отношении степени утренней скованности. Сопоставимая эффективность применения препаратов отмечалась и через 5,5 мес. Отличия в переносимости обоих препаратов не были статистически достоверны, в отличие от количества пациентов, у которых были отмечены побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Так, в группе, получавшей напроксен, у 12 пациентов зафиксированы побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, а в группе, получавшей нимесулид — у 3 больных. Таким образом, применение нимесулида позволяет достичь сопоставимого с напроксеном уменьшения выраженности боли при остеоартрозе коленного и/или тазобедренного сустава при меньшей вероятности развития побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

Еще в одном двойном слепом клиническом исследовании изучена эффективность и переносимость терапии нимесулидом по сравнению с напроксеном у пациентов пожилого возраста с остеоартрозом [10]. В исследовании участвовали 40 женщин с остеоартрозом тазобедренного и/или коленного сустава, принимавших нимесулид в дозе 200 мг/сут или напроксен в дозе 500 мг/сут в течение 28 дней. Оба препарата были эффективны в отношении купирования спонтанной боли, боли при движении, уменьшении утренней скованности и улучшении подвижности суставов. При этом нимесулид лучше переносился по сравнению с напроксеном. Так, для нимесулида отмечалось меньшее количество побочных эффектов.

В другом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании сравнивали эффективность и профиль безопасности нимесулида (100 мг 2 раза в сутки) и диклофенака (50 мг 1 раз в сутки) у пациентов с остеоартрозом [11]. Длительность исследования составляла 1 мес. Не отмечено статистически достоверной разницы эффективности нимесулида и диклофенака, при этом применение нимесулида было сопряжено с меньшим количеством побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Также эффективность и профиль безопасности нимесулида (в дозе 200 мг/сут) у пациентов

с остеоартрозом колінного сугава изучали в сравненні с етодалаком (600 мг/сут) [12]. Так, в двойном слепом рандомизированном мультицентровом клінічному дослідженні, в котрому прийняли участь 200 пацієнтів, було показано, що оба препарата продемонстрували сопоставимую ефективність і профіль безпеки в течение 3 мес застосування.

Результати двох других клінічних досліджень викликали оживленні дискусії. В одному из них — проспективному рандомизированном двойном слепом дослідженні з участієм 30 пацієнтів порівнювали ефективність нимесуліда (100 мг), целекоксиба (200 мг) і рофекоксибом (25 мг) при симптоматической терапії при остеоартрозе колінного сугава в течение 7 днів [13]. В другом — проспективному рандомизированном двойном слепом дослідженні изучено обезболивающее действо нимесуліда (100 мг 2 рази в сутки) в сравненні с целекоксибом (200 мг) у 20 пацієнтів с остеоартрозом колінного сугава з супутствующим синовитом сугава в течение 14 днів [14]. Результати данного дослідження показали, що нимесулід обладает более выраженным эффектом с более ранним началом обезболивающего действа по сравнению с целекоксибом. При этом отличия по профилю переносимости препаратов не были статистически достоверными.

Представленні данні показали ефективність нимесуліда для симптоматического лечения при остеоартрозе. Относительно продолжительности лечения следует отметить, что из 7 исследований, представленных выше, только в 2 продолжительность применения нимесуліда не превышала 30 днів.

### ПЕРВИЧНАЯ ДИСМНОРЕЯ

Среди женщин с первичной дисменореей применение НПВП является более эффективным по сравнению с плацебо. При этом, согласно данным J. Marjoribanks и соавторов (2003), приведенным в Кокрановском обзоре, недостаточно доказательств для определения, какие НПВП являются наиболее эффективными [15]. Однако в другом обзоре многочисленных клинических исследований М. Pulkkinen (1993) дано обоснование применения нимесуліда в лечении при дисменорее [16].

В двойном слепом клиническом исследовании при участии 60 женщин с первичной дисменореей изучена эффективность применения нимесуліда (100 мг каждые 12 ч) с фентиазаком (100 мг каждые 12 ч) и мефенамовой кислотой (500 мг каждые 8 ч) в течение трех менструальных циклов [17]. Препараты применяли в течение 5 днів, начиная со дня, предшествующего началу менструации. Результаты исследования продемонстрировали, что применение нимесуліда является статистически достоверно более эффективным по сравнению с фентиазаком и мефенамовой кислотой. При этом все три препарата хорошо переносились.

Таким образом, эффективность применения нимесуліда при купировании боли показана в основном в краткосрочных исследованиях (до 4 нед) при участии ограниченного количества пациентов [2–8, 10, 11, 13, 14, 17], что согласуется с показанием для краткосрочного применения препарата (до 15 днів). Можно сделать вывод, что нимесулід обладает такой же эффективностью, как и другие НПВП, данные клинических исследований которых приведены выше.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Assessment report for Nimesulide containing medicinal products for systemic use** (2012) 20 January 2012, EMA/73856/2012, Procedure number: EMEA/H/A-31/1261 (<http://www.ema.europa.eu/>).
2. **Ragot J.P., Monti T., Macciocchi A.** (1993) Controlled clinical investigation of acute analgesic activity of nimesulide in pain after oral surgery. *Drugs*, 46(1): 162–167.
3. **Levrini L. et al.** (2008) Prescriptions of NSAIDs to Patients Undergoing Third Molar Surgery. *Clin. Drug Invest.*, 28(10): 657–668.
4. **Calligaris A., Scaricabarozzi I., Vecchiet L.** (1993) A multicentre double-blind investigation comparing nimesulide and naproxen in the treatment of minor sport injuries. *Drugs.*, 46(1): 187–190.
5. **Wober W. et al.** (1998) Comparative efficacy and safety of the non-steroidal anti-inflammatory drugs nimesulide and diclofenac in patients with acute subdeltoid bursitis and bicipital tendinitis. *Intern. J. Clin. Practice*, 52(3): 169.
6. **Lecomte J. et al.** (1994) Treatment of tendinitis and bursitis: a comparison of nimesulide and naproxen sodium in a double-blind parallel trial. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.*, 14(4): 29.
7. **Binning A.** (2007) Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin. J. Pain*, 23(7): 565–570.
8. **Dreiser R. L., Riebenfeld D.** (1993) Nimesulide in the treatment of osteoarthritis. *Drugs*, 46(1): 191–195.
9. **Fioravanti A. et al.** (2002) A randomized, double-blind, multicenter trial of nimesulide-beta-cyclodextrin versus naproxen in patients with osteoarthritis. *Clin. Therapeutics*, 24(4): 504–519.
10. **Fossaluzza V. et al.** (1989) Efficacy and tolerability of nimesulide in elderly patients with osteoarthritis: double-blind trial versus naproxen. *J. Intern. Med. Research*, 17(3): 295.
11. **Porto A. et al.** (1993) Double-blind study evaluating by endoscopy the tolerability of nimesulide and diclofenac on the gastric mucosa in osteoarthritic patients. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.*, 14(4): 33–38.
12. **Lücker P.W. et al.** (1993) Double-blind, randomised, multicentre 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.*, 14(2): 29–38.
13. **Bianchi M., Broggin M.** (2003) A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs*, 63(1): 37–46.
14. **Bianchi M. et al.** (2007) Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Intern. J. Clin. Practice*, 6(8): 1270–1277.
15. **Marjoribanks J., Proctor M.L., Farquhar C.** (2003) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea (Cochrane Review). *Cochrane Library*, T. 4.
16. **Pulkkinen M.** (1993) Nimesulide in dysmenorrhoea. *Drugs*, 46(Suppl. 1): 129–133.
17. **López R. C. et al.** (1989) Nimesulide in the treatment of primary dysmenorrhoea. Comparative clinical evaluation with mefenamic acid and fentiazac. *Ginecología y obstetricia de México*, 57: 196.