

Профіль безпеки німесулід.

Зважена оцінка

Є.Д. Єгудіна

Клініка сучасної ревматології, Київ, Україна

Анотація. У статті розглянуто терапевтичну ефективність, клінічне застосування та ймовірні побічні ефекти німесулід, представника групи селективних нестероїдних протизапальних препаратів. Зроблено огляд літератури щодо профілю безпеки німесулід. Придільено увагу молекулярним механізмам, які підвищують ризик гепатотоксичності препарату. Обговорюються шляхи подолання небажаного впливу німесулід на гепатоцити.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, німесулід, профіль безпеки.

Вступ

Лікування больового синдрому є актуальною клінічною проблемою, а препарати зі знеболювальною дією є найбільш часто застосовуваними як за призначенням лікаря, так і як самолікування. Завдяки фармакологічному механізму дії серед численних знеболювальних засобів найбільш поширені нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), до яких належить німесулід. Механізм дії німесулід полягає в селективному блокуванні циклооксигенази 2-го типу (ЦОГ-2) та редукції синтезу простагландинів — головних медіаторів запалення та болю. Призначення німесулід залишається пріоритетним у лікуванні болю та запалення будь-якого генезу завдяки передбачуваній ефективності, зручності застосування та економічній доступності для пацієнта.

Однак зважаючи на широку ринкову пропозицію НПЗП, на перший план виходить питання їх безпеки для пацієнтів. Небажані ефекти німесулід пов'язані з класоспецифічною небажаною фармакологічною дією НПЗП, яка полягає в блокаді фізіологічної ізоформи ЦОГ-1 та, як наслідок, зниження захисного потенціалу верхньої частини шлунково-кишкового тракту та негативного впливу на функціональну здатність печінки. Оскільки актуальність оцінки ризику розвитку гострого гепатиту на тлі застосування німесулід залишається надважливим питанням клінічної фармакології, чисельність досліджень профілю безпеки препарату часом перевищує таку його терапевтичної ефективності у пацієнтів із різними клінічними характеристиками. Проте даний підхід здається обґрунтованим, адже спрямований на захист пацієнта, зменшення шкоди здоров'ю від потенційних ятрогенних ускладнень та в цілому відповідає клінічному принципу щодо уникнення шкоди від лікування. Ретельне дослідження профілю безпеки німесулід спрямоване на підвищення інформованості фахівців сфери охорони здоров'я.

Завдяки потужному та швидкому знеболювальному ефекту німесулід зарекомендував себе в лікуванні пацієнтів із м'язово-суглобовим болем — неспецифічним болем у спині, остеоартритом, ревматологічною патологією навколосуглобових м'яких тканин та запальними артритидами. Вибір препаратів при лікуванні остеоартриту залишається складним завданням, зважаючи на хронічний перебіг захворювання та прогресування патології суглобів. Остеоартрит певною мірою являє собою умовний термін, який об'єднує патологію суглобово-м'язової системи, прогресування якої призводить до повної дегенерації хряща та втрати функції уражених суглобів. Результати інструментальних методів дослідження підтверджують, що патофізіологічними передумовами виникнення больового синдрому при остеоартриті є запалення в синовіальній оболонці із послідовним ураженням периакулярних м'язів, дегенерацією менісків та зміною нейросенсорного апарату суглоба [6]. Згідно з даними масштабного дослідження, проведеного в США Національною групою з дослідження артрити (National Arthritis Data Workgroup), щонайменше у 1/3 населення США віком >65 років відмічають клінічні прояви остеоартриту колінного, кульшового суглобів та дрібних суглобів кистей [10].

Які пацієнти найчастіше звертаються до сімейного лікаря зі скаргами на хронічний біль у суглобах?

Згідно з даними National Arthritis Data Workgroup серед дорослого населення США майже у 27 млн відмічають клінічний остеоартрит, 711 тис. — ревматичну поліміалгію, 3 млн — напади подагри, 4–10 млн — карпальний тунельний синдром [10].

Крім того, дослідники піддають сумнівам традиційні уявлення щодо вікозалежності остеоартриту з піковою поширеністю серед населення віком >65 років. Відповідно до результатів аналізу статистичних даних з масштабного дослідження NHANES III (1991–1994 рр.) остеоартрит колінного суглоба переважно виявляли у пацієнтів віком ≥60 років [5]. Однак віднести остеоартрит до вікозалежних хвороб можна лише умовно, що доведено результатами, отриманими при проведенні масштабного дослідження The Framingham Osteoarthritis Study. Виявлено, що поширеність остеоартриту колінного суглоба серед дорослого населення віком ≥45 становить 19,2% [7]. Частка остеоартриту дрібних суглобів кистей у пацієнтів усіх вікових груп становила 27,2% серед іншої патології м'язово-суглобового апарату та досягала 80% у пацієнтів віком ≥65 років [7]. Дослідники піддали сумніву і питання щодо переважної частоти виявлення остеоартриту серед жіночої популяції. Попередні дослідження свідчили, що частота виявлення больового синдрому у жінок перевищує таку чоловіків лише на 7,2% [14]. Цікавість викликають додаткові клінічні характеристики пацієнтів зі скаргами на біль у суглобах. І хоча ускладнений перебіг остеоартриту традиційно пов'язують із цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, серцево-судинними захворюваннями, дисфункцією шлунково-кишкового тракту та печінки, депресивними розладами, аналіз результатів популяційного дослідження зв'язку між станом здоров'я та харчуванням свідчить, що на стан здоров'я суглобів впливає переважно маса тіла як механічний подразник [1].

Патогенез остеоартриту

Важливою патогенетичною ланкою остеоартриту є запалення, яке індукується численними медіаторами. Провідну роль відіграє інтерлейкін-1, який експресується на ушкодженій внаслідок запалення хрящовій поверхні та створює умови для пригнічення синтезу інгібіторів металопроїназ, колагену, протеогліканів, одночасно стимулюючи декілька видів ейкозаноїдів, а саме простагландинів та лейкотрієнів. У сучасних уявленнях інтенсивність запального процесу прямо пропорційно пов'язана з рівнем інтерлейкіну-1, який стає маркером швидкості катаболічних змін хряща та стимуляції синтезу протизапальних інтерлейкінів [8]. Подальший патогенез пов'язаний з дією протеолітичних ферментів, під впливом яких змінюється структура матриксу хряща. Вивільнення в синовіальний простір макромолекулярних фрагментів та неоптигенів замикає запальне коло. Таким чином, запалення суглобових тканин та дегенерація хряща є взаємозумовленим процесом.

Терапевтична ефективність німесулід

Проблематика остеоартриту, пов'язана з дегенерацією суглобового хряща та дисфункцією суглоба, зумовлює постійний пошук ефективного та безпечного засобу для пригнічення запального процесу в суглобових тканинах та знеболювання. Незважаючи на широкий фармакологічний ряд препаратів з протизапальними та знеболювальними властивостями, згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства з дослідження остеоартриту (OsteoArthritis Research Society International — OARSI) препаратами 1-ї лінії для лікування запалення суглобів є НПЗП. НПЗП залишаються найдієвішими симптомомодифікуючими препаратами, які зумовлюють швидкий терапевтичний ефект [2]. Особливе місце серед НПЗП займають німесулідвмісні препарати, механізм дії яких полягає в селективному пригніченні ЦОГ-2. З ним пов'язаний знеболювальний та протизапальний терапевтичний ефекти. Завдяки здатності німесулід пригнічувати активність як периферичних, так і центральних больових рецепторів ноцицептивних больових шляхів, застосування німесулід уможливило досягнення вираженого протизапального ефекту. Хорошу протизапальну ефективність німесулід підтверджено аналізом результатів подвійного плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження терапевтичної ефективності різних препаратів з групи НПЗП. Шляхом порівняння терапевтичних ефектів препаратів із вмістом німесулід, диклофенаку та піроксикаму, найбільший больовий ефект отримано у пацієнтів, які застосовували німесулід у терапевтичній дозі 200 мг/добу. Піковий знеболювальний ефект застосування німесулід тривав 2 год, тоді як тривалість знеболювального ефекту після застосування диклофенаку або піроксикаму була вдвічі меншою [15].

Поряд із пригніченням ЦОГ-2 німесулід притаманні ЦОГ-незалежні ефекти, які не пов'язані з пригніченням синтезу простагландинів. Найбільшу клінічну цікавість викликає хондропротекторний ефект. Хондропротекторна дія німесулід вимірюється шляхом визначення концентрації матричних металопротеїназ (ММП-1, -8, -13) у сироватці крові — молекул, які відіграють ключову роль у деградації хряща. Другим діагностичним маркером руйнації хряща внаслідок запалення слугує кореляція олігомерного білка матриксу (cartilage oligomeric matrix protein — COMP) з клініко-інструментальними ознаками синовіту. У пілотному дослідженні у пацієнтів з рентгенологічними та клінічними ознаками остеоартриту колінного та кульшового суглобів оцінювали динаміку больового синдрому за шкалою виявлення інтенсивності болю при остеоартриті (WOMAC). Аналіз результатів, отриманих за допомогою шкали WOMAC, продемонстрував зменшення вираженості болю та покращення функції суглоба за умови застосування 200 мг німесулід на добу. Зниження концентрації ММП-3 та COMP у пацієнтів групи німесулід може свідчити, що, крім знеболювальної та протизапальної дії, німесулід сповільнює катаболізм хрящів завдяки механізму, не пов'язаному з пригніченням простагландинів. Таким чином, німесулід позитивно впливає на метаболізм суглобів [3].

Профіль безпеки

Поширенню застосування німесулід сприяли такі фактори, як вдала комбінація ефективності із задовільною переносимістю. Серед відносно незначної частоти небажаних побічних ефектів клінічно важливими є кровотеча зі шлунково-кишкового тракту та порушення серцево-судинної діяльності. Але найбільш дискусійним питанням залишається гепатотоксичність препарату. Аби дослідити профіль безпеки німесулід та порівняти його з іншими препаратами групи НПЗП, в лікарнях Північної Італії проведено аналіз 10 608 повідомлень про побічні ефекти, які виникли внаслідок застосування НПЗП. З 16 571 випадку 207 відмічені у пацієнтів, які застосовували німесулід, 174 — кетопрофен, 184 — диклофенак і 137 — піроксикам. Встановлено відсутність впливу вікових критеріїв на частоту побічних ефектів. Згідно з фінальним аналізом отриманих результатів застосування німесулід асоційоване з нижчою частотою та ступенем тяжкості шлунково-кишкових побічних ефектів порівняно з іншими НПЗП. Частота виникнення шлун-

ково-кишкових побічних ефектів у групі німесулід становила 10,4%, диклофенаку — 21,2%, кетопрофену — 21,7% та піроксикаму — 18,6% [4]. Однак у цьому дослідженні повідомлялося про поодинокі випадки гострого ураження печінки та/або нирок на тлі застосування німесулід.

Поширеність застосування німесулід та його високий терапевтичний ефект зумовлюють дискусійність питання щодо його гепатотоксичності. Відсутність доведеної беззаперечної гепатотоксичності німесулід та довільна інтерпретація чисельних, часом суперечливих, результатів дослідження профілю безпеки породжує питання та непевність у застосуванні німесулід у практичних спеціалістів охорони здоров'я та вимагає розібратися контрарерсійні результати. Справді, масштабне дослідження епідеміології токсичності НПЗП не підтвердило підвищену гепатотоксичність німесулід порівняно з диклофенаком, ібупрофеном та кеторолаком [16]. Досліджували 400 тис. випадків виникнення побічних ефектів у 2 млн пацієнтів, які застосовували НПЗП за період 1997–2001 рр. Пацієнтів поділено на дві групи: групу застосування німесулід та контрольну, пацієнти якої досягали терапевтичного ефекту за допомогою диклофенаку, ібупрофену та кеторолаку. Головною кінцевою точкою дослідження визначено частоту госпіталізації з приводу гострого гепатиту невірусної етіології та частоту гепатопатії в групі німесулід. Отримані результати порівняли з контрольною групою. Проаналізувавши отримані дані, дослідники дійшли висновку, що застосування німесулід незначно підвищує ризик ураження печінки в 1,4 раза порівняно з контрольною групою (95% довірчий інтервал 1–2,1). Не виявлено значного зростання ризику виникнення гепатопатії та серйозного ураження печінки — відповідно 1,3 та 1,9 раза порівняно з контрольною групою, пацієнти якої не застосовували німесулід впродовж останніх 12 міс (95% довірчий інтервал 0,7–2,3 та 1,1–3,8 відповідно). Таким чином, дослідники дійшли висновку, що німесулід не спричиняє гепатотоксичної дії, а профіль його безпеки є подібним до профілю безпеки інших НПЗП. Додатковий аналіз частоти гепатопатій на тлі застосування інших препаратів з групи НПЗП продемонстрував нижчу частоту ураження печінки у пацієнтів, які лікувалися німесулідом, порівняно з тими, які отримували диклофенак, кеторолак та ібупрофен (відповідно 35,3; 39,2; 66,8 і 44,6/100 тис. людино-років [16].

Низьку частоту виникнення серйозних побічних ефектів, насамперед гострої печінкової недостатності, незалежно виявили французькі дослідники, які провели популяційний аналіз статистичних даних фармаконагляду за період 2002–2006 рр. (випадок-контроль). Усього в аналіз включено 38 506 випадків небажаних ефектів. Встановлено, що найчастіше застосування НПЗП пов'язано з підвищеним ризиком шкірних алергічних реакцій. При ранжуванні побічних ефектів гепатопатія посіла 3-тє місце, поступившись алергічним ураженням шкіри та шлунково-кишковим кровотечам [13]. Частота ускладненого перебігу гепатопатій у групі німесулід виявилася нижчою порівняно з групами кетопрофену та диклофенаку та становила відповідно 0,52 проти 0,78 та 0,58/1 млн днів відповідно [9].

Ретроспективний аналіз лабораторних показників печінкових трансаміназ проведено у дітей віком від 28 днів до 8 років і масою тіла 3–24 кг. Усі діти отримували симптоматичне лікування терапевтичними дозами ібупрофену, парацетамолу або німесулід. Виявлено, що рівень трансаміназ достовірно підвищувався після лікування НПЗП порівняно з попередніми показниками ($p < 0,001$), але результати вторинного аналізу статистичних даних свідчать про вищі рівні печінкових ферментів у дітей, які лікувалися німесулідом [11]. Це мало не підштовхнуло дослідників до контрарерсійного висновку щодо зростання ризиків небажаного впливу німесулід на гепатоцити. Однак під час обговорення результатів аналізу було згадано ще одне дослідження, проведене на тваринах, яке виявило цікавий факт. З'ясувалося, що гепатоцити пацюків виявилися здатними накопичувати німесулід, який при досягненні концентрації в 0,1–1 ммоль/л пригнічував функціональну здатність клітин печінки внаслідок виникнення ймовірної мітохондріальної недостатності [12]. Однак незважаючи на подібність ситуації у людей та тварин, дослідження дії німесулід на тваринах проводилося шляхом застосування супертерапевтичних доз.

Висновок

Гепатотоксичність німесуліді гіпотетично може бути пов'язана з підвищеною чутливістю окремого пацієнта. Патологіологічні механізми такої чутливості залишаються нез'ясованими. Однак емпіричним шляхом продемонстровано, що підвищення концентрації препарату з протизапальною дією в гепатобілярній системі призводить до ймовірного пошкодження мітохондрій. Тригером патологіологічних змін на клітинному рівні можуть слугувати генні мутації та/або вплив несприятливих факторів навколишнього середовища. Це створює несприятливий фон, на якому застосування німесуліді може спричинити зростання ризику серйозних наслідків, аж до непередбачуваних — ушкодження з подальшим апоптозом та/або некрозом гепатоцитів та/або зниження функціональної здатності печінки. І все ж частота виявлення ураження печінки на тлі застосування німесуліді залишається надзвичайно низькою та такою, яка не перевищує гепатотоксичність інших препаратів з групи НПЗП. При цьому перевагами застосування німесуліді залишаються здатність позитивно запобігати деградації суглобового хряща та хороша переносимість. Знизити ризик розвитку ураження печінки можливо шляхом оцінки коморбідності, динаміки спостереження стану пацієнта, зниження дози та зменшення тривалості застосування препарату, якщо це необхідно.



Список використаної літератури

1. Anderson J.J., Felson D.T. (1988) Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am. J. Epidemiol.*, 128(1): 179–189. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114939.
2. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. (2019) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 27(11): 1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
3. Bevilacqua M., Devogelaer J.P., Righini V. et al. (2004) Effect of nimesulide on the serum levels of hyaluronan and stromelysin-1 in patients with osteoarthritis: a pilot study. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.*, 200(144): 13–19.
4. Conforti A., Leone R., Mouretti U. et al. (2001) 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.*, 24(14): 1081–1090. http://doi: 10.2165/00002018-200124140-00006.
5. Dillon C.F., Rasch E.K., Gu Q. et al. (2006) Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the third National Health and Nutrition Examination Survey 1991–1994. *J. Rheumatol.*, 33: 2271–2279.
6. Dukuenne L., Chowdhuri R., Mankia K. et al. (2020) The Role of Ultrasound Across the Inflammatory Arthritis Continuum: Focus on «At-Risk» Individuals. doi.org/10.3389/fmed.2020.587827.

7. Felson D.T. (1990) The epidemiology of knee osteoarthritis: results from the Framingham Osteoarthritis Study. *Semin. Arthritis Rheum.*, 20(3 Suppl. 1): 42–50. doi: 10.1016/0049-0172(90)90046-i.
8. Kaneko N., Kurata M., Yamamoto T. et al. (2019) The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflammation and Regeneration*, 39: 12. doi.org/10.1186/s41232-019-0101-5.
9. Lapeyre-Mestre M., Grolleau S., Montastruc J.L. et al. (2013) 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.*, 27(2): 223–230. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x.
10. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G. et al. (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.*, 58(1): 26–35. doi: 10.1002/art.23176.
11. Marwa K.A., Mohamed E.A., Sameh S.F. et al. (2012) The Effect of Nimesulide Compared to Other NSAIDs on Liver Functions in Children. *Beni-Suef University Journal of Applied Sciences*, 1(2): 26–31 (www.scopemed.org).
12. Mingato F.E., Dos Santos A.C., Rodrigues T. et al. (2002) Effects of nimesulide and its reduced metabolite on mitochondria. doi.org/10.1038/sj.bjp.0703667.
13. Moore N., Gilmez S.E., Larrey D. et al. (2013) Choice of the denominator in case population studies: event rates for registration for liver transplantation after exposure to NSAIDs in the SALT study in France. *Pharmacoepidemiol. Drug Safety*, 22(2): 160–167. doi: 10.1002/pds.3371.
14. Nevitt M.C., Lane N.E., Scott J.C. et al. (2005) Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. *Arthritis Rheum.*, 38: 907–916. doi: 10.1002/art.1780380706.
15. Sengupta S., Velpandian T., Kabir S.R. et al. (1998) Analgesic efficacy and pharmacokinetics of topical nimesulide gel in healthy human volunteers: double-blind comparison with piroxicam, diclofenac and placebo. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 54(7): 541–547. doi: 10.1007/s002280050510.
16. Traversa G., Bianchi C., Da Gas R. et al. (2003) Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*, 327(7405): 18–22. doi: 10.1136/bmj.327.7405.18.

Safety profile of nimesulide. Reasonable assessment

E.D. Yehudina

Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine

Abstract. The article discusses the therapeutic efficacy, clinical use and possible side effects of nimesulide, a member of the group of selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A review of the literature on the safety profile of nimesulide has been made. Attention is paid to molecular mechanisms that increase the risk of hepatotoxicity of the drug. Ways to overcome the undesirable effects of nimesulide on hepatocytes are discussed.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide, safety profile.

Відомості про автора:

Єгудіна Єлизавета Давидівна — доктор медичних наук, професор, Клініка сучасної ревматології, Київ, Україна.

Information about the author:

Yehudina Yelyzaveta D. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine.

Надійшла до редакції/Received: 28.06.2022

Прийнято до друку/Accepted: 04.07.2022