

Současné postavení nimesulidu v paletě neopioidních analgetik

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Nesteroidní antiflogistika (NSA) jsou základním pilířem léčby celé řady bolestivých stavů. Známa je dobře jejich účinnost i bezpečnost. Nimesulid je již více než tři dekády úspěšně využívaným zástupcem podskupiny preferenčně působících NSA. Tento text shrnuje jeho základní charakteristiky, a sice v kontextu jeho zřejmých benefitů i možných rizik, které definují jeho postavení mezi ostatními NSA.

Klíčová slova: NSA, nesteroidní antiflogistika, bolest, analgetika, nimesulid, cyklooxygenáza, bezpečnost, hepatotoxicita.

Current position of nimesulide in a variety of non-opioid analgesics

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the cornerstone of the treatment of a wide range of painful conditions. Their efficiency and safety are well known. For more than three decades, nimesulide has been a successful representative of a subgroup of preferentially-acting NSAIDs. This text summarizes its basic characteristics, in the context of its obvious benefits and potential risks that define its position among other NSAIDs.

Key words: NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, pain, analgesics, nimesulide, cyclooxygenase, safety, hepatotoxicity.

Úvod

Nimesulid se řadí mezi nesteroidní antiflogistika (NSA) a vykazuje tedy účinky protizánětlivé, analgetické a antipyretické. Stejně tak jako u ostatních zástupců této lékové skupiny, i u nimesulidu je hlavním mechanismem účinku blokáda enzymu cyklooxygenázy (COX, PGH_2 -syntetáza, PGHS).

V současné době jsou rozlišovány dvě základní izoformy cyklooxygenáz, a sice cyklooxygenáza 1 (COX-1), která je produkována konstitutivně ve většině tkání, především trombocytech, buňkách žaludeční sliznice a ledvinách, kde má organoprotektivní účinky. Na straně druhé, cyklooxygenáza 2 (COX-2), je formou indukovatelnou, jejíž produkce se zvyšuje úměrně míře poškození organismu (zánět, bolest). Uvedené teze z konce 20. století však mají své trhliny, neboť byla prokázána i zvýšená exprese genu (i příslušného finálního proteinu) pro COX-1 u bolesti

jiného původu, než je bolest zánětlivá (např. pooperační, artritická aj.) (Prochazkova et al., 2006). Důsledkem je tak zřejmý zanedbatelný rozdíl v analgetické účinnosti jednotlivých zástupců NSA napříč jednotlivými podskupinami co do selektivity svého účinku k té či oné izoformě cyklooxygenázy.

Vedle tohoto hlavního účinku je v literatuře dále zmiňováno i možné ovlivnění tvorby dalších endogenních působků, jakými jsou např. reaktivní formy kyslíku (RAF), některé enzymy, cytokiny, destičky aktivující faktor (PAF) či histamin. Inhibici PDE IV (fosfodiesteráza IV) a protein kinázy C omezuje tvorbu volných kyslíkových radikálů stimulovanými polymorfonukleáry. Ovlivněním inhibitoru plazmatické alfa-1-proteinázy snižuje aktivitu proteolytických enzymů (kolagenáz, elastáz). Zabraňuje tvorbě metalloproteáz, které se podílejí na destrukci chrupavky např. při osteoartróze. Snížením intracelulární

koncentrace cAMP v neutrofilech působí inhibici PAF a leukotrienu B_4 . Inhibuje chemotaxi a tlumí tvorbu leukotrienu C_4 v aktivovaných eosinofilech. V žírných buňkách a bazofilech zabraňuje uvolňování histaminu. Prokázána byla též inhibice apoptózy chondrocytů a možné ovlivnění glukokortikoidních receptorů (Singla, Chawla et al., 2000; Suleyman et al., 2008).

Nimesulid působí na obě tyto izoformy, ovšem oproti klasickým nesteroidním antiflogistikům má výrazně vyšší inhibiční potenciál právě vůči COX-2. Tato afinita jej řadí mezi tzv. preferenční NSA, které poskytují výhodu zejména nižšího výskytu nežádoucích účinků, zejména pak jsou spojeny s lepší gastrointestinální snášenlivostí. Vedle toho méně ovlivňují i hemokoagulaci a jejich kombinace s perorálními antikoagulancii je dle některých autorů i méně riziková (Auteri et al., 1991). Jakkoliv molekula nimesulidu byla syntetizována již v polovině 70.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., jiri.sliva@lf3.cuni.cz

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Ruská 87, 100 00 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(3): 226–229

Článek přijat redakcí: 27. 3. 2020

Článek přijat k publikaci: 21. 4. 2020

INZERCE

let, do klinického užívání vstupuje teprve v roce 1985. Od té doby zažil velkou slávu i příkrý pád, avšak zdá se, že i přes tyto eskapády je i dnes vyhledávaným a účinným léčivem.

V klinické praxi v rámci České republiky nimesulid nalézá uplatnění jak v systémově užívaných lékových formách (tablety, granule pro perorální suspenzi), tak ve formách topických (gel). Aktuálně je indikován k léčbě akutní bolesti nebo k léčbě primární dysmenorey, a to jako lék druhé volby a s maximální dobou užívání 15 dnů s dávkou pro adultis 2x denně 100 mg. Topicky podávaný gel je určen k symptomatické léčbě bolesti a zánětu, při poranění měkkých tkání (podvrtnutí, vymknutí, naražení apod.) nebo u akutní traumatické tendinitidy, a to 2–3x denně po dobu 7–15 dnů.

Klinické aspekty

Poznámky k účinnosti

Za dobu již téměř čtyř dekad, po které je nimesulid v klinické praxi využíván, byl realizován bezpočet studií sledujících jeho účinnost v nejrůznějších indikacích. Jejich detailní výčet výrazně přesahuje zamýšlený rámec tohoto textu, proto jsou pro ilustraci uvedeny alespoň nejvýznamnější práce vztahující se k jedné ze dvou dnes schválených terapeutických indikací systémově užívaného nimesulidu, a sice primární dysmenorey.

Již v polovině 80. let je poukazováno na fakt, že NSA jsou schopna výrazně snižovat napětí děložní svaloviny, což je doprovázeno ústupem bolestí v podbříšku, a tedy i celkovým zlepšením klinického stavu nemocných (Milsom et Andersch, 1984). V této indikaci byl nimesulid porovnáván v mnohých studiích s celou řadou nesteroidních antiflogistik. V roce 1989 je to studie se 60 pacientkami, v níž se nimesulid 100 mg ukazuje účinnější, než-li fentiazak 100 mg či kyselina mefenamová 500 mg za současného nižšího výskytu nežádoucích účinků (Lopes et al., 1989; Ward et Brogden, 1988). Podobně založená studie, opět s šedesáti pacientkami, porovnávací však tentokrát nimesulid 200 mg/den s metoxybutopatem 1 200 mg/den, vedla k analogickým závěrům, opět ve prospěch nimesulidu (Melis et al., 1997).

O rok později přichází srovnávací studie nimesulidu a flurbiprofenu v čípkové formě u pacientek v reprodukčním věku trpících zánětlivě

bolestivým procesem vnitřních rodidel. Obě látky jsou podávány v dávce dva čípky/den po dobu jednoho týdne. Ačkoliv analgetický a protizánětlivý účinek byl pozorován u obou látek, účinek nimesulidu byl statisticky významně vyšší (Montoneri et al., 1990).

Se zajímavým zjištěním přichází Pulkkinen, který ve své studii uvádí, že nimesulid významně nepůsobí na hodnotu aktivního nitroděložního tlaku, stejně tak jako nepůsobí na rychlost či směr šíření děložní aktivity. Nicméně však po perorálním podání působí během prvních desítek minut významnou úlevu od bolesti. U dysmenoreických pacientek je zvýšený tlak především v oblasti dna děložního. Nimesulid vedoucí k jeho snížení tak mění bolestivé křečovitě stahy ve stahy nebolestivé. Účinná koncentrace nimesulidu v cílových tkáních byla přitom stanovena v rozmezí 0,3–1,8 µg/g tkáně. Taková koncentrace vede k významnému snížení hladiny uvolňovaných tkáňových působků, zejména pak prostaglandinu PGF_{2α} v menstruační krvi (z původních 382 µg/l na 94 µg/l) (Pulkkinen, 1993).

V dosud největší porovnávací, dvojité zaslepené studii byl účinek nimesulidu hodnocen oproti účinku diklofenaku na souboru 304 pacientek trpících primární dysmenoreou. Léčba byla indikována první tři dny menstruačního cyklu. Za dvě hodiny byla úleva od bolesti v obou skupinách srovnatelná (82 % versus 79 %). U nimesulidu byl však zaznamenán rychlejší nástup, a sice již během prvních 30 minut, během kterých popisovalo úlevu 35 % pacientek, oproti 27 % u diklofenaku ($p < 0,01$). V obou léčených skupinách došlo k podobné úpravě bolestí hlavy i zad. Důležité však je zjištění, že užití nimesulidu bylo spojeno s nižším výskytem nežádoucích účinků (7 oproti 16 pacientkám; $p < 0,05$) (Facchinetti et al., 2001).

Metaanalýza šedesáti randomizovaných studií s NSA dokládá, že tyto látky byly v redukci menstruačního krvácení významně účinnější než pouhé placebo, avšak méně účinné než-li např. danazol či kyselina tranexamová. Léčba danazolem sice zkrátila dobu krvácení, avšak byla spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků. Byl však popsán nesignifikantní, avšak určitý trend naznačující, vyšší účinek NSA oproti orálnímu progesteronu a etamsylátu. Mezi jednotlivými antiflogistiky nebyl zaznamenán žádný významnější rozdíl v účinnosti (Lethaby,

Augood et Duckitt, 2002). Terapeutický přínos NSA v léčbě dysmenorey dokumentuje i nejnovější review k danému tématu publikované v rámci Cochrane Library. To vychází z 80 randomizovaných klinických studií ($n = 5\,820$). Jakkoliv autoři poukazují na zřejmý benefit takové léčby, současně uvádějí, že nelze jednoznačně definovat nejvhodnějšího zástupce NSA a současně upozorňují na riziko možných nežádoucích účinků (Marjoribanks et al., 2015).

Poznámky k bezpečnosti

Bezpečnostní profil nesteroidních antiflogistik je předmětem neustálých debat. Mezi jednotlivými zástupci jsou zřejmé rozdíly, přesto však nelze žádnou z látek označit jako zcela bezpečnou. Vždy je třeba zohlednit nemocného s jeho veškerými riziky, komorbiditami a komedikacemi a teprve podle toho volit ten či onen přípravek. Nimesulid je bezpochyby bezpečnější stran gastrointestinálního systému (zejména při krátkodobém užívání), než zástupci neselektivních NSA (např. ibuprofen, diklofenak, naproxen aj.). Jeho stinnou stránkou je ale obava z hepatotoxicity. Toto riziko je však do určité míry společné prakticky všem NSA, a lze tak směle hovořit o skupinovém účinku („class effect“), přičemž dané riziko se pohybuje v různých studiích napříč různými látkami od 0,29 do cca 9 případů/100 000 osob. NSA jsou příčinou přinejmenším 10 % všech případů léky navozené hepatotoxicity (Bessone, 2010).

V případě nejčastěji užívaného zástupce NSA, ibuprofenu, bylo riziko hepatotoxicity zprvu považováno za velmi nízké (Traversa et al., 2003). Bohužel však novější práce poukazují na jeho rovněž středně vysoké riziko hepatotoxicity – Odds Ratio (OR) při užití vyšších dávek až 3,73 (Donati et al., 2016).

Stran nimesulidu není diskuze nad jeho možnou hepatotoxicitou tématem posledních let. První zprávy o takové možné souvislosti pocházejí z Finska a Španělska a datují se do roku 2002. Teprve o více než deset let později Evropská léková agentura (EMA) vydává rozhodnutí (mj. s odkazem na v tu dobu prezentované publikace (Bessone, 2010; Walker et al., 2008) aj.), na základě kterého je všem přípravkům s obsahem nimesulidu plošně odebrána indikace léčby bolestivé osteoartrózy společně s omezením možné doby užívání ve zbylých indikacích (nanejvýš 15 dní), a vždy jako lék 2. linie. Nepříznivý vztah nimesulidu k činnosti jater je dokladován i v rok staré meta-analýze

korejských autorů Kwon et al. (Kwon et al., 2019). Bohužel však ani dnes nevíme přesný podklad tohoto účinku, a lze tak hovořit o nejspíš idiosynkratické reakci, jakkoliv je zřejmé, že riziko bude vyšší u komorbidních osob či u nemocných užívajících potenciálně hepatotoxicky působící léčiva (paracetamol, fenobarbital, isoniazid, amoxicilin + kyselina klavulanová, alkohol; překvapivě jsou zmiňovány také inhibitory protonové pumpy). Na celulární a subcelulární úrovni je přitom poukazováno na jeho negativní ovlivnění buněčného dýchání, be-

ta-oxidace mastných kyselin či facilitace apoptózy (Monteiro et al., 2011; Borges et al., 2015).

Závěr

Nimesulid je již více než tři dekády klinicky bohatě využívanou léčivou látkou. Největší počet s ní realizovaných studií pochází z poslední dekády minulého a první dekády tohoto století. V publikované literatuře tak lze dohledat práce o jeho skutečně pestrém využívání, včetně např. horečky a bolesti u dětí s otitis media, bo-

lestí hlavy, bolestí pohybového aparátu apod. Jakkoliv se zde napříč různými indikacemi ukazoval jako velmi účinný, je třeba pamatovat i na možná rizika, která jsou adekvátně reflektována ve schválených SPC dotčených léčivých přípravků. Systémově jej lze dnes užít pouze u osob starších 12 let k léčbě akutní bolesti (oblíben je např. u vertebrogenních bolestí nebo bolestí artritického původu) nebo k léčbě primární dysmenorey, avšak pouze jako lék druhé volby a nanejvýš po dobu užívání 15 dnů.

LITERATURA

1. Auteri A, Bruni F, Bardi P, Di Renzo M, Pasqui AL, Saletti M, Verzuri MS, Scaricabarozi I, Vargiu G, Di Perri T. Clinical study on pharmacological interaction between nimesulide and warfarin. *Int J Clin Pharmacol Res* 1991; 11: 267–270.
2. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J. Gastroenterol.* 2010; 16: 5651–5661.
3. Borges RS, Oliveira JP, Matos RF, Chaves Neto AM, Carneiro AS, Monteiro MC. Involvement of electron and hydrogen transfers through redox metabolism on activity and toxicity of the nimesulide. *J Mol Model.* 2015; 21: 166.
4. Donati M, Conforti A, Lenti MC, Capuano A, Bortolami O, Motola D, Moretti U, Vannacci A, Rufaniello C, Vaccheri A, Arzenton E, Bonaiuti R, Sportiello L, Leone R, DILI-IT Group. 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: 238–248.
5. Facchinetti F, Piccinini F, Sgarbi L, Renzetti D. Nimesulide in the treatment of primary dysmenorrhea: a double-blind study versus diclofenac. *Drugs of Today* 2001; 37: 39–45.
6. Kwon J, Kim S, Yoo H, Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS. One.* 2019; 14: e0209264.
7. Lethaby A, Augood C, Duckitt K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane. Database. Syst. Rev* 2002; CD000400.
8. Lopez RC, Cisneros Lugo JH, Romo Enciso LJ, Garcia Sandoval MG. Nimesulide in the treatment of primary dysmenorrhea. Comparative clinical evaluation with mefenamic acid and fentiazac. *Ginecol. Obstet. Mex.* 1989; 57: 196–201.
9. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane. Database. Syst. Rev* 2015; CD001751.
10. Melis GB, Paoletti AM, Mais V, Ajossa S, Guerriero S. Controlled clinical study of the efficacy and tolerability of methoxybutropate compared to nimesulide in gynecology. *Minerva Ginecol.* 1997; 49: 409–415.
11. Milsom I, Andersch B. Effect of ibuprofen, naproxen sodium and paracetamol on intrauterine pressure and menstrual pain in dysmenorrhoea. *Br. J Obstet. Gynaecol.* 1984; 91: 1129–1135.
12. Montoneri C, Garofalo A, Iurato S, Scaricabarozi I, Trezzani R. Clinical study of the efficacy and tolerability of nimesulide in suppositories compared to flurbiprofen in gynecology. *Minerva Ginecol.* 1990; 42: 413–419.
13. Monteiro JP, Martins AF, Lucio M, Reis S, Pinheiro TJT, Geraldes CFGC, Oliveira PJ, Jurado AS. Nimesulide interaction with membrane model systems: are membrane physical effects involved in nimesulide mitochondrial toxicity? *Toxicol. In Vitro* 2011; 25: 1215–1223.
14. Prochazkova M, Dolezal T, Sliva J, Krsiak M. Different patterns of spinal cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 mRNA expression in inflammatory and postoperative pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006; 99: 173–177.
15. Pulkkinen M. Nimesulide in dysmenorrhoea. *Drugs* 1993; 46(Suppl 1): 129–133.
16. Singla AK, Chawla M, Singh A. Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects – an update. *J Pharm Pharmacol* 2000; 52: 467–486.
17. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr. Med Chem* 2008; 15: 278–283.
18. Traversa G, Bianchi C, Da CR, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003; 327: 18–22.
19. Walker SL, Kennedy F, Niamh N, McCormick PA. Nimesulide associated fulminant hepatic failure. *Pharmacoevid. Drug Saf* 2008; 17: 1108–1112.
20. Ward A, Brogden RN. Nimesulide. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammation and pain states. *Drugs* 1988; 36: 732–753.