



Нимесулид: преимущества, перспективы применения во время эпидемии коронавирусной инфекции

М.С. Елисеев

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть особенности действия нимесулида и возможность его применения при COVID-19.

Основные положения. Важным преимуществом нимесулида является максимально быстрое наступление анальгетического эффекта, обусловленное быстрым и не зависящим от приема пищи всасыванием препарата в желудочно-кишечном тракте, почти полным связыванием с альбумином крови, одинаково быстрым достижением максимальной концентрации в синовиальной жидкости и в крови. Получены данные, открывающие перспективы применения нимесулида при терапии COVID-19.

Заключение. Мнение, что нимесулид должен быть включен в пул лекарственных препаратов, изучаемых при лечении COVID-19, представляется разумным. Хотя не ясно, состоятся ли такие исследования и каков будет их конечный результат, выбор нимесулида в качестве одного из основных средств для лечения боли и воспаления как врачами, так и пациентами не случаен, полностью осознан и обоснован.

Ключевые слова: нимесулид, нестероидные противовоспалительные препараты, COVID-19.

Конфликт интересов: Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Др. Редди'с Лабораторис», что не повлияло на собственное мнение автора.

Для цитирования: Елисеев М.С. Нимесулид: преимущества, перспективы применения во время эпидемии коронавирусной инфекции. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 80–83. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-80-83



Nimesulide: Advantages, Perspective Use During the Coronavirus Pandemic

M.S. Eliseev

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a Kashirskoye Shosse, Moscow, Russian Federation 350086

ABSTRACT

Objective of the Review: To discuss the specific properties of Nimesulide and its use in COVID-19.

Key Points. A significant advantage of Nimesulide is a very rapid analgesic effect, due to rapid and meal-independent absorption in the gastrointestinal tract, almost complete binding to blood albumin, equally rapid achievement of the maximum concentration both in synovial fluid and blood. Now we have some data on the promising use of Nimesulide for COVID-19 management.

Conclusion. An idea that Nimesulide should be among the medicinal products undergoing assessment for the use for COVID-19 management, seems rather rational. Although it is not clear whether such studies will be conducted and what their outcome will be, selection of Nimesulide as one of the primary drugs for pain management and inflammation therapy both by medical professionals and patients is not by chance; it is completely informed and justified.

Keywords: Nimesulide, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COVID-19.

Conflict of interest: The article was published with the financial support of Dr. Reddy's Laboratories, which did not affect the author's own opinion.

For citation: Eliseev M.S. Nimesulide: Advantages, Perspective Use During the Coronavirus Pandemic. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 80–83. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-80-83

Появление, регистрация, внедрение в клиническую практику и, в итоге, реальная востребованность на рынке любого лекарственного средства — до сих пор большое событие, несмотря на то что выбор исходно нередко весьма велик. Однако, казалось бы, незыблемое место одного препарата рано или поздно занимает другой, более эффективный, с лучшим профилем безопасности, более выгодный по результатам медико-экономического анализа.

Это относится и к наиболее часто применяемому классу лекарственных препаратов для лечения боли и воспаления, — НПВП. И в мире в целом, и в нашей стране их количество давно исчисляется десятками, а торговых наименова-

ний — сотнями и тысячами. Тем не менее некоторые из них применяются все реже и реже и исчезают из пула наиболее широко используемых препаратов (например, пироксикам, индометацин, реопирин, метамизол натрия и др.), другие, напротив, стойко удерживают лидирующие позиции и в некоторых случаях являются незаменимыми.

Так, если анализировать фармацевтический рынок России, рассматривая ТОП-20 брендов лекарственных препаратов по стоимостному объему продаж, то в их числе будет всего несколько НПВП, занимающих ведущие места, и среди них непременно присутствует нимесулид, сосуществующий с другими НПВП на протяжении уже почти 40 лет, в частности

Елисеев Максим Сергеевич — к. м. н., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а. eLIBRARY.RU SPIN: 2524-7320. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>. E-mail: elicmax@yandex.ru

препарат Найз (Dr. Reddy's Laboratories)¹. На его успехе не отражается и конкуренция с более чем двумя десятками НПВП. Нимесулид применяется для лечения острой боли, то есть коротким курсом, и имеет низкую стоимость. Количество брендовых наименований нимесулида, зарегистрированных в Российской Федерации, исчисляется десятками.

Среди преимуществ препарата, выделяющих его в ряду других НПВП, — максимально быстрое наступление анальгетического эффекта, обусловленное возможностью достижения значимой для купирования боли концентрации препарата в крови уже через 30 мин, при этом он начинает действовать еще раньше — всего через 15 мин после приема [1, 2].

Наиболее актуальна проблема острой боли в ревматологии, например при купировании приступа артрита при подагре, когда боль в пораженных суставах возникает внезапно, как правило, нестерпимо сильная, она достигает максимальной интенсивности в течение очень короткого времени, и результат во многом зависит от того, насколько скоро удастся назначить адекватную терапию [3]. В исследовании Ф.М. Кудяева и соавт. сравнивали скорость наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при остром подагрическом артрите [4]. Пациенты по результатам рандомизации получали либо Найз по 100 мг 2 р/сут, либо другой таблетированный нимесулид по той же схеме, либо диклофенак натрия по 75 мг 2 р/сут на протяжении 7 дней. К концу курса терапии приступ артрита был полностью купирован у 75% принимавших Найз, у 43% — другой нимесулид и лишь у 13% — диклофенак.

Но не менее важно, что интенсивность боли, оцененная по ВАШ, была минимальной при приеме именно Найза, причем лучший, чем у других средств, анальгетический эффект препарата сохранялся на протяжении всего периода исследования.

Столь явные различия имеют несколько причин, среди которых — быстрое и не зависящее от приема пищи всасывание препарата в ЖКТ, почти полное связывание с альбумином крови, достижение максимальной концентрации в синовиальной жидкости столь же быстрое, как в крови, более того, большая концентрация достигается при низком рН среды, что характерно для очага воспаления [5, 6].

У препарата есть практически «эксклюзивные» механизмы действия, не связанные с ингибированием циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2): снижение образования и активности ЦОГ-2, а также продукции провоспалительных белков, медиаторов воспаления и ферментов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , урокиназы, субстанции P, лизозимов, β -глокуронидазы), супероксидных анионов при фагоцитозе нейтрофилов и моноцитов за счет ингибирования транслокации протеинкиназы C и фосфодиэстеразы IV типа; ингибирование агрегации и миграции нейтрофилов; уменьшение высвобождения тучными клетками и базофилами гистамина, активация глюкокортикоидных рецепторов. Все это объясняет лучшие эффекты препарата, чем у других НПВП, по данным ряда исследований [7–9].

Наконец, если говорить непосредственно о препарате Найз, то быстрота развития анальгетического эффекта связана также с ускоренным распадом таблетки (дезинтеграцией), обусловленным присутствием в составе оптимальной комбинации дезинтегрантов [10].

Интересны данные двух небольших исследований, основанных на анализе самостоятельного выбора пациентами

лекарственного препарата (самолечения). В первом случае анкетирован 201 взрослый житель Непала, из них 38,2% за последние полгода самостоятельно принимали лекарственные средства. Из 11 препаратов или их комбинаций нимесулид уступал только парацетамолу [11]. Сложно предположить, что выбор был интуитивным, скорее он основан на личном опыте, что подтверждают данные другой работы, в рамках которой было проведено анкетирование более 400 больных подагрой с целью определения частоты использования ими отдельных препаратов для купирования приступа артрита [12]. В качестве альтернативы ранее принимаемым средствам, среди которых первую позицию занимал диклофенак (59%), им предложили использовать нимесулид (исходно его применяли при лечении артрита лишь 17% пациентов). Через какое-то время был проведен повторный опрос, по результатам которого оказалось, что выбор в пользу нимесулида сделали 73% больных, тогда как доля принимавших диклофенак сократилась до 9%.

Если говорить о назначении НПВП в целом, независимо от выбора конкретного препарата в конкретной клинической ситуации, то использование их при различных заболеваниях и состояниях основано на комплексном эффекте (анальгетическом, противовоспалительном и жаропонижающем). Механизмы реализации указанных эффектов, а также нежелательных явлений, свойственных НПВП, довольно хорошо изучены, поэтому показания и противопоказания к их применению не претерпевают сколь либо значимых изменений и оговорены в национальных рекомендациях, объединяющих врачей разных специальностей [13].

В связи с этим любые данные о новых перспективах использования НПВП вне означенных рамок представляются крайне интересными и важными, особенно об их назначении при COVID-19, проявления которого включают гипертермию, боль различной локализации (миалгии, артралгии, краниалгии), системное воспаление; и симптоматическое лечение, особенно при легком течении инфекции, может быть основным. Подход к использованию НПВП при лечении COVID-19 основан сейчас на анализе рутинного их назначения. На показатели смертности прием НПВП влияния не оказывает [14, 15]. Согласно сообщению ВОЗ, прием НПВП не влияет негативно на выживаемость, качество жизни и вероятность развития тяжелых нежелательных явлений у больных COVID-19².

Иными словами, назначение НПВП у таких больных особо не регламентируется. С другой стороны, проводится огромное количество исследований, направленных на поиск простых, эффективных и безопасных средств терапии данной инфекции, способных снизить не только выраженность симптомов, но и риск развития осложнений и улучшить прогноз заболевания.

Известно, что ключевую роль в доступе вируса SARS-CoV-2 в клетку, дабы окончательно реализовать повреждающее его действие, играет клеточный рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), относящийся к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе [16]. ACE2 экспрессируется на мембранах пневмоцитов II типа, энтероцитов тонкого кишечника, эндотелиальных клетках сосудов, гладкомышечных органных клетках, а взаимодействие SARS-CoV-2 с ACE2 приводит к накоплению ангиотензина II, брадикинина, способствуя развитию острого респираторного дистресс-синдрома, отека легких и миокардита.

¹ Фармацевтический рынок России. URL: <https://dsm.ru/upload/iblock/230/2308aa3aa7c8cea7d7756149eb74c87d.pdf> (дата обращения — 15.02.2022).

² WHO. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. URL: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19) (дата обращения — 15.02.2022).

Связывание S-белка (обычно S-гликопротеина) с рецептором ACE2 происходит на участке, который называется «мотив связывания с рецептором» (receptor binding motif). Связывание области S1 с рецептором вызывает конформационные изменения в S-белке, активизируя область S2, непосредственно отвечающую за проникновение вируса в клетку. Особенности SARS-CoV-2 сопряжены со значительными изменениями в структуре S1-субъединицы его S-белка, а консервативные остатки S2, управляющие процессом слияния вирусного капсида с клеточной мембраной, схожи у SARS-CoV и SARS-CoV-2 [17–19], но отсутствуют у других коронавирусов [20, 21].

Указанные особенности, возможно, являются одной из причин высокой трансмиссивности SARS-CoV-2 и сложных иммунных процессов, отягощающих течение инфекции. Эти сведения могут быть полезны при поиске перспективных методов терапии COVID-19.

C. Sava и соавт. проанализировали данные РНК-секвенирования нормальных тканей легких человека из Атласа генома рака аденокарциномы легких (проект TCGA-LUAD) и провели корреляционный анализ между ACE2 и другими генами из TCGA-LUAD, чтобы сформировать сеть всех возможных ACE2-интеракторов [22]. После того как была создана сеть белок-белкового взаимодействия, содержащая гены, коэкспрессируемые с ACE2, в нее интегрировали данные о взаимодействии с белками лекарственных препаратов, чтобы проверить, есть ли достаточное представительство генов-мишеней для отдельных лекарственных средств. Из 7338 лекарственных средств авторы определили 36 потенциальных препаратов для будущих стратегий лечения, из них выделив 5: нимесулид, флутиказона пропионат, тиабендазол, фотифрин и диданозин. Удивительно, но среди потенциально активных в отношении SARS-CoV-2 лишь последний являлся противовирусным препаратом, применяющимся для лечения ВИЧ, а остальные, за исключением нимесулида и флутиказона, широко не используются и весьма токсичны.

Помимо представленных данных *in silico* [22], возможный механизм реализации противовирусного действия нимесулида рассмотрен в работе M. Scalise и C. Indiveri [23]. Недавно полученная трехмерная структура ACE2 демонстрирует его физическое взаимодействие с переносчиком плазматической мембраны, участвующим в доставке аминокислот в клетки, BOAT1 (SLC6A19). Рецептор, на который нацелен SARS-CoV-2, представляет собой суперкомплекс, образованный димером ACE2-BOAT1, в котором ACE2 связывает вирусный белок, а BOAT1 стабилизирует гетеродимер.

В целом полученные данные предполагают, что, даже если BOAT1 не взаимодействует напрямую с вирусом, он может играть роль в его интернализации, стабилизируя и/или участвуя в конформационных изменениях рецептора [24]. Следовательно, можно полагать, что рецепторный комплекс ACE2-BOAT1 является многообещающей мишенью для лечения COVID-19.

Ранее обнаружено высокоаффинное взаимодействие нимесулида с крысиной изоформой транспортера BOAT1, которая практически идентична человеческой, при этом нимесулид связывался с BOAT1 и полностью блокировал его транспортную функцию [25].

В опыте на животных показано, что нимесулид уменьшал выраженность гистологического повреждения поджелудочной железы при тяжелом остром панкреатите и опосредованном им отеке легких [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мнение, что нимесулид должен быть включен в пул лекарственных препаратов, изучаемых при лечении COVID-19, представляется разумным. Хотя не ясно, состоятся ли такие исследования и каков будет их конечный результат, выбор нимесулида в качестве одного из основных средств для лечения боли и воспаления как врачами, так и пациентами не случаен, полностью осознан и обоснован.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006; 14(3–4): 120–37. DOI: 10.1007/s10787-006-1505-9
- Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: Vein J.R., Botting R.M., eds. *Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors*. William Harvey Press; 2001: 524–40.
- Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры. *Русский медицинский журнал*. 2015; 23(7): 410–14. [Eliseev M.S. Algorithm for gout diagnostics and management. *RMJ*. 2015; 23(7): 410–14. (in Russian)]
- Кудаева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите: рандомизированное исследование. *Научно-практическая ревматология*. 2008; 46(1): 55–9. [Kudaeva F.M., Barskova V.G., Nasonova V.A. Comparison of speed of anti-inflammatory and analgesic effect appearance of nimesulid and diclofenac sodium tablets in gout arthritis: a randomized study. *Rheumatology Science and Practice*. 2008; 46(1): 55–9. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2008-854
- Davis R., Brodgen R.N. Nimesulide: an update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1994; 48(3): 431–54. DOI: 10.2165/00003495-199448030-00009
- Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. *Clin. Pharmacokinet*. 1998; 35(4): 247–74. DOI: 10.2165/00003088-199835040-00001

- Rainsford K.D., ed. *Nimesulide — actions and uses*. Basel: Birkhäuser; 2005. 433 p. DOI: 10.1007/3-7643-7410-1
- Барскова В.Г., Елисеев М.С., Кудаева Ф.М. Нимесулид. *Терапевтический архив*. 2007; 79(8): 92–7. [Barskova V.G., Eliseev M.S., Kudaeva F.M. Nimesulide. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2007; 79(8): 92–7. (in Russian)]
- Kress H.G., Baltov A., Basiński A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge — the role of nimesulide. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016; 32(1): 23–36. DOI: 10.1185/03007995.2015.1100986
- Кнорринг Г.Ю., Верткин А.Л. «Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога. *Доктор.Ру*. 2019; 10(165): 38–42. [Knorrin G.Yu., Vyortkin A.L. 'Correct' nimesulide: a pharmacologist's opinion. *Doctor.Ru*. 2019; 10(165): 38–42. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-38-42
- Paudel S., Aryal B. Exploration of self-medication practice in Pokhara valley of Nepal. *BMC Public Health*. 2020; 20(1): 714. DOI: 10.1186/s12889-020-08860-w
- Барскова В.Г., Гильмутдинова Е.В. Применение нимесулида при подагрическом артрите: эффективность, безопасность и приверженность больных к лечению. *Справочник поликлинического врача*. 2007; 7: 40–5. [Barskova V.G., Gilmudinova E.V. Use of Nimesulide in gouty arthritis: efficiency, safety and compliance. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2007; 7: 40–5. (in Russian)]
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015; 9(1): 4–23. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. *Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice"*. *Modern Rheumatology*

- Journal*. 2015; 9(1): 4–23. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
14. Wong A.Y., MacKenna B., Morton C.E. et al. Use of non-steroidal antiinflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80(7): 943–51. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219517
 15. Bruce E., Barlow-Pay F., Short R. et al. Prior routine use of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and important outcomes in hospitalised patients with COVID-19. *J. Clin. Med.* 2020; 9(8): 2586. DOI: 10.3390/jcm9082586
 16. Li W., Moore M.J., Vasilieva N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426(6965): 450–4. DOI: 10.1038/nature02145
 17. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2): 271–80.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
 18. Мухачёв Е.В., Сирецкая Т.В., Цветков А.О. Анализ специфических спектральных характеристик s-белков коронавирусов, рассчитанных по модели резонансного распознавания. Прикладные проблемы безопасности технических и биотехнических систем. 2020; 2: 24–32. [Mukhachev E.V., Siretskaia T.V., Tsvetkov A.O. The analysis of specific spectral characteristics s-proteins coronaviruses calculated on the resonant recognition model. *Prikladnye problemy bezopasnosti tekhnicheskikh i biotekhnicheskikh sistem*. 2020; 2: 24–32. (in Russian)]. DOI 10.25960/2500-2538.2020.2.24.
 19. Харченко Е.П. Коронавирус SARS-Cov-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020; 19(2): 13–30. [Kharchenko E.P. The coronavirus SARS-Cov-2: the characteristics of structural proteins, contagiousness, and possible immune collisions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19(2): 13–30. (in Russian)]. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30
 20. Ge X.Y., Li J.L., Yang X.L. et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013; 503(7477): 535–8. DOI: 10.1038/nature12711
 21. Menachery V.D., Dinnon K.H. 3rd, Yount B.L. Jr et al. Trypsin treatment unlocks barrier for zoonotic bat coronavirus infection. *J. Virol.* 2020; 94(5): e01774–19. DOI: 10.1128/JVI.01774-19
 22. Cava C., Bertoli G., Castiglioni I. In silico discovery of candidate drugs against COVID-19. *Viruses*. 2020; 12(4): 404. DOI: 10.3390/v12040404
 23. Scalise M., Indiveri C. Repurposing nimesulide, a potent inhibitor of the BOAT1 subunit of the SARS-CoV-2 receptor, as a therapeutic adjuvant of COVID-19. *SLAS Discov.* 2020; 25(10): 1171–3. DOI: 10.1177/2472555220934421
 24. Yan R., Zhang Y., Li Y. et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020; 367(6485): 1444–8. DOI: 10.1126/science.abb2762
 25. Pochini L., Seidita A., Sensi C. et al. Nimesulide binding site in the BOAT1 (SLC6A19) amino acid transporter. Mechanism of inhibition revealed by proteoliposome transport assay and molecular modelling. *Biochem. Pharmacol.* 2014; 89(3): 422–30. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.03.014
 26. Yang Z., Ji W., Li M. et al. Protective effect of nimesulide on acute lung injury in mice with severe acute pancreatitis. *Am. J. Transl. Res.* 2019; 11(9): 6024–31. ■

Поступила / Received: 13.04.2022

Принята к публикации / Accepted: 26.04.2022