

Механизмы действия нимесулида: фокус на гистамин

Г.Ю. Кнорринг

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ современных данных о механизмах действия нимесулида, в частности новых исследований ЦОГ-независимых эффектов нимесулида, в первую очередь затрагивающих гистамин-опосредованные реакции.

Основные положения. Быстрые и продолжительные противовоспалительный и анальгетический эффекты нимесулида связаны с большим количеством воздействий, не связанных с ингибированием циклооксигеназы-2. Особенный интерес представляют эффекты, связанные с подавлением иммунной и неиммунной секреции гистамина.

Заключение. Одним из интересных эффектов нимесулида следует признать воздействие на секрецию гистамина, что проясняет более выраженное обезболивающее и противовоспалительное влияние нимесулида и невысокий риск побочных явлений со стороны дыхательной и пищеварительной систем.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, циклооксигеназа, гистамин, нимесулид.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кнорринг Г.Ю. Механизмы действия нимесулида: фокус на гистамин. Доктор.Ру. 2021; 20(4): 67–70. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-67-70

Nimesulide Mechanism of Action: Focus on Histamine

G.Yu. Knorring

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse available information on the nimesulide mechanism of action, namely of recent studies of COX-independent effects of nimesulide, affecting primarily histamine-mediated reactions.

Key Points. Fast and lasting anti-inflammatory and analgetic effects of nimesulide are a result of a number of actions not associated with cyclooxygenase 2 inhibition. Of utmost interest are effects associated with suppression of immune and non-immune histamine secretion.

Conclusion. An interesting effect of nimesulide is an impact on histamine secretion; it explains more pronounced analgetic and anti-inflammatory effect of nimesulide and a low risk of respiratory and GIT side effects.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase, histamine, nimesulide.

Conflict of interest: The author declares that he does not have any conflict of interests.

For citation: Knorring G.Yu. Nimesulide Mechanism of Action: Focus on Histamine. Doctor.Ru. 2021; 20(4): 67–70. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-67-70

Благодаря уникальному универсальному сочетанию анальгетического и противовоспалительного эффектов НПВП сохраняют лидирующее место среди современных лекарственных средств. Эти препараты являются ключевым инструментом при неотложной анальгезии в амбулаторной и стационарной практике, а также помогают длительно контролировать симптомы при хронических заболеваниях костно-мышечной системы [1–3]. Нимесулид, присутствующий на рынке уже 35 лет, остается востребованным препаратом, отчасти благодаря открытым в последние годы дополнительным фармакологическим свойствам и быстрому обезболивающему эффекту [4–6].

Запуск процесса воспаления связан с синтезом огромного количества медиаторов, цитокинов, факторов роста, нейротрансмиттеров и пептидов (субстанции P, кининов),

производных полиненасыщенных жирных кислот (в первую очередь простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов), последние как раз и считаются основной мишенью НПВП [7].

Нимесулид как единственный представитель класса сульфонанилидов, умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2, был синтезирован до открытия механизмов ингибирования ЦОГ, при этом он в полной мере обладает основными эффектами, присущими НПВП, однако интересен не только ЦОГ-опосредованными механизмами, но и широким спектром дополнительных свойств [8, 9].

Показано, что нимесулид влияет на гуморальное звено воспалительных реакций: уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, лейкотриена B₄ [10–12]) — и на клеточные реакции: снижение

Кнорринг Герман Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1674-4747. <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>. E-mail: knorring@mail.ru



Обзор



Review

синтеза фосфодиэстеразы IV уменьшает активность макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов — важных участников острого воспаления [12, 13].

Нимесулид также снижает активность оксидативных реакций, ингибирует продукцию кислородных радикалов в очаге воспаления, уменьшает синтез лейкотриена C₄, продуцируемого эозинофилами [13, 14].

Изученный спектр молекулярных механизмов нимесулида включает влияние и на циклический аденозинмонофосфат и экто-5'-нуклеотидаза/аденозиновый рецептор A_{2A}, и на саму продукцию аденозина, что имеет значение в реализации его противовоспалительного действия [8, 15]. Показано, что противовоспалительные эффекты препарата связаны с повышением чувствительности к эндо- и экзогенным кортикостероидам стероидных рецепторов [8, 16, 17].

Роль гистамина в организме очень велика и связана со множеством физиологических реакций, включая регуляцию продукции соляной кислоты в желудке и функции ряда других органов пищеварительной системы, тонуса дыхательных путей и кровеносных сосудов; гистамин относят к числу медиаторов нервной системы [18, 19]. Значительно лучше изучено значение гистамина при аллергических и иммунных реакциях, к которым относятся и эффекты гистамина в очаге острого и хронического воспаления [8, 18].

Нимесулид ингибирует секрецию гистамина тучными клетками, связанную как с иммунными, так и с неиммунными стимулами, что, очевидно, облегчает болевой синдром [20, 21]. В эксперименте А. de Paulis и соавт. на модели синовиальных тучных клеток человека показано снижение высвобождения гистамина и простагландина D₂ и лейкотриена C₄ при воздействии различных стимулов. При этом ацетилсалициловая кислота, диклофенак и пироксикам подобного эффекта не обнаруживали [21].

Эти данные могут отчасти объяснять различную активность препаратов, используемых для воздействия на разные патофизиологические аспекты воспалительных артритов. Чуть ранее подобное действие было описано и при моделировании аллергического отека путем внутрикожной инъекции гистамина у здоровых добровольцев: нимесулид значи-

мо сильнее плацебо (физраствора) уменьшал выраженность отека и зуда [22].

Подавление секреции гистамина оказывается полезным при патологии дыхательной системы, включая аллергический ринит и другие компоненты т. н. «аспириновой триады», связанной с перекрестной реакцией как на ацетилсалициловую кислоту, так и на другие препараты группы НПВП.

В эксперименте показано, что нимесулид, в отличие от индометацина, способен снижать сокращение изолированной бронхиальной мускулатуры человека в ответ на воздействие гистамина. Кроме того, в опыте на свиньях он уменьшал бронхоконстрикцию, вызванную ацетальдегидом, снижая высвобождение гистамина из тучных клеток и эозинофилов [20, 23].

Влияние нимесулида на выраженность симптомов аллергического ринита сопоставимо с таковым цетиризина. Двойное слепое рандомизированное параллельное контролируемое клиническое исследование с двойным контролем в трех группах продемонстрировало, что нимесулид значительно уменьшал выраженность заложенности и выделений из носа, а также чихания у пациентов с аллергическим ринитом к четвертому дню, уступая цетиризину только во влиянии на слезотечение [24].

В ряде исследований доказана возможность безопасно использования нимесулида и в случае предшествующего развития аллергических реакций при приеме других НПВП. По данным G.E. Senna и соавт., назначавших нимесулид 381 больному с предшествующей аллергической реакцией при применении НПВП, в 98,4% случаев это не сопровождалось какими-либо проявлениями аллергии [25].

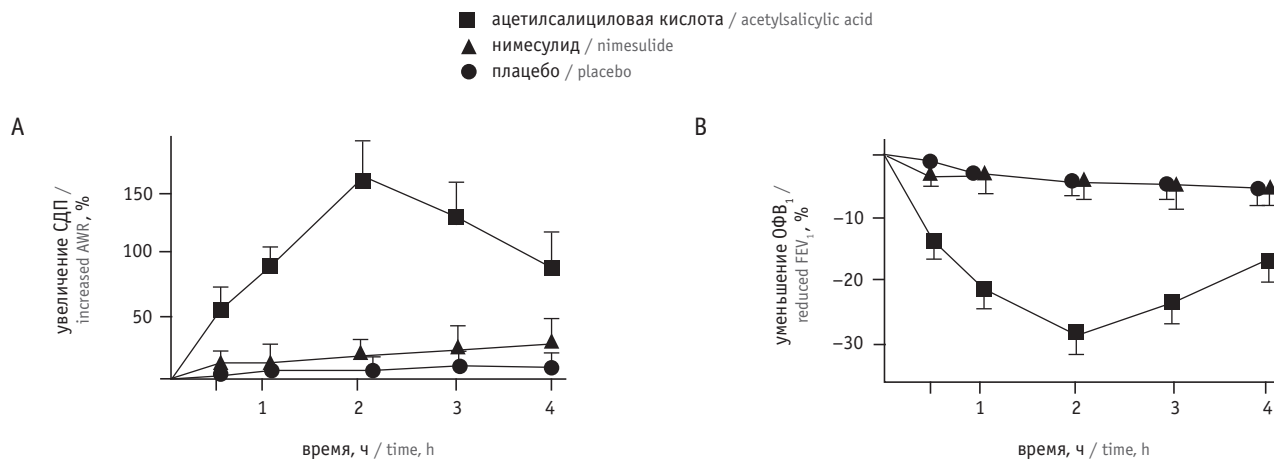
В сходном исследовании у пациентов с доказанной аспириновой астмой или непереносимостью НПВП введение нимесулида оказалось безопасным у 91,7% наблюдаемых [26].

Оценка показателей бронхиальной проводимости в двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании с участием 20 пациентов с аспириновой астмой выявила, что нимесулид сравним с плацебо по влиянию на показатели сопротивления дыхательных путей и ОФВ₁ (рис.) [27].

Пероральный нимесулид в дозе 100 мг хорошо переносился как клинически, так и функционально (без значительных

Рис. Средние (\pm стандартная ошибка среднего) изменения сопротивления дыхательных путей (САП) (А) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) (В) после провокационной пробы с плацебо (физраствором), ингаляции раствора лизин-аспирина или приема 100 мг нимесулида [28]

Fig. Mean (\pm standard error of the mean) changes in airways resistance (AWR) (A) and forced expiratory volume during first second (FEV₁) (B) following a provocative test with placebo (normal saline), inhalation of lysin/aspirin solution, or administration of 100mg of nimesulide [28]



изменений ОФВ₁ и удельного сопротивления дыхательных путей после приема лекарства), в отличие от ацетилсалициловой кислоты, вызывавшей значительное увеличение сопротивления дыхательных путей (до 150%) и снижение ОФВ₁ (до –30% через 2 часа после введения) [27, 28].

Безусловно, уникальный эффект нимесулида в ингибировании выработки гистамина очень важен при оценке рисков поражения ЖКТ, ведь спектр действия гистамина чрезвычайно широк именно в верхних отделах ЖКТ и влияние на его продукцию может иметь дополнительное значение для минимизации этих рисков [29]. В эксперименте показано, что нимесулид уменьшает стимулированную гистамином секрецию соляной кислоты в желудке опытных животных [30]. Исследование, посвященное поиску и оценке средств с гастропротективными свойствами (*extract Rumex patientia L.*), продемонстрировало, что введение нимесулида даже в очень больших дозах (300 мг/кг) не приводило к развитию НПВП-индуцированных эрозий и язв у экспериментальных животных, в отличие от других НПВП, применявшихся в этой работе (диклофенака, ибупрофена и мелоксикама) [31].

Более поздние исследования (Süleyman H. и соавт.) выявили, что на экспериментальных моделях нимесулид статисти-

чески значимо увеличивает противовоспалительный эффект мелоксикама, диклофенака, ибупрофена, при этом уменьшая ulcerогенное действие диклофенака и мелоксикама и предотвращая возникновение язвенных дефектов [32]. В клинической практике одномоментное назначение двух и более НПВП (за исключением топических форм) приводит к повышению риска повреждения ЖКТ и не рекомендовано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значимую роль в реализации противовоспалительного и анальгетического действий нимесулида (Найз®) играет широкий спектр свойств, не связанных с ингибированием ЦОГ-2. Исследования этих уникальных свойств продолжаются, что открывает все более широкие перспективы применения нимесулида (Найз®) в неврологической и широкой терапевтической практике [33–35]. Одним из интересных эффектов следует признать воздействие на секрецию гистамина, связанную как с иммунными, так и с неиммунными механизмами. Это проясняет более выраженное обезболивающее и противовоспалительное влияние нимесулида (Найз®) и невысокий риск побочных явлений со стороны дыхательной и пищеварительной систем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., ред. Боль. Практическое руководство для врачей. М.: изд-во РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno N.N., Kukushkin M.L. et al. Pain. Practical manual for medical professionals. M: RAMS Publishing House; 2012. 512 p. (in Russian)]
2. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. и др. Краткий курс истории НПВП. Научно-практическая ревматология. 2012; 50(3): 101–16. [Karateev A.E., Uspensky Yu.P., Pakhomova I.G. et al. A concise course of the history of NSAIDs. Rheumatology Science and Practice. 2012; 50(3): 101–16. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-718
3. Вёрткин А.Л., Прохорович Е.А., Горюлева Е.А. и др. Эффективность и безопасность применения Кеторола для купирования болевого синдрома на догоспитальном этапе. Неотложная терапия. 2004; 1–2(16–17): 12–17. [Vertkin A.L., Prokhorovich E.A., Goruleva E.A. et al. The efficacy and safety of Ketorol for pain relief in prehospital settings. Rescue Therapy. 2004; 1–2(16–17): 12–17. (in Russian)]
4. Кнорринг Г.Ю., Пахомова И.Г. Современные представления о механизмах действия нимесулида. Доктор.Ру. 2020; 19(4): 18–22. [Knorring G.Yu., Pakhomova I.G. Mechanisms of action of nimesulide: current understanding. Doctor.Ru. 2020; 19(4): 18–22. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-18-22
5. Хомяк Н., Мамчур В., Хомяк Е. 3D-эффект препарата Найз: как особенности фармакокинетики помогают справиться с болью. Фармацевт практик. 2017; 3: 32–4. [Khomyak N., Mamchur V., Khomyak E. 3D Effect from Nise: Pharmacokinetic features to cope with pain. 2017; 3: 32–4.]
6. Елисеев М.С. Нимесулид в лечении острой боли в ревматологической практике: почему ниша по-прежнему занята. Медицинский совет. 2016; 17: 110–12. [Eliseev M.S. Nimesulide for acute pain treatment in the rheumatological practice: why the niche is still occupied. Medical Council. 2016; 17: 110–12. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-17-110-112
7. Basbaum A.I., Bautista D.M., Scherrer G. et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell. 2009; 139(2): 267–84. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.028
8. Caiazzo E., Talenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: what's going on? Eur. J. Pharmacology. 2019; 848: 105–11. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.01.044
9. Кнорринг Г.Ю., Вёрткин А.Л. «Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 38–42. [Knorring 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
10. Bianchi M., Martucci C., Ferrario P. et al. Increased tumor necrosis factor- α and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: the effects of analgesic drugs. Anesth. Analg. 2007; 104(4): 949–54. DOI: 10.1213/01.ane.0000258060.89380.27
11. Tool A.T., Verhoeven A.J. Inhibition of the production of platelet activating factor and of leukotriene B4 in activated neutrophils by nimesulide due to an elevation of intracellular cyclic adenosine monophosphate. Arzneimittelforschung. 1995; 45(10): 1110–14.
12. Bianchi M., Broggin M., Balzarini P. et al. 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. Int. J. Clin. Pract. 2007; 61(8): 1270–7. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01453.x
13. Ottonello L., Dapino P., Pastorino G. et al. Nimesulide as a downregulator of the activity of the neutrophil myeloperoxidase pathway. Focus on the histoprotective potential of the drug during inflammatory processes. Drugs. Suppl. 1993; 1: 29–33. DOI: 10.2165/00003495-199300461-00007
14. 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
15. Caiazzo E., Maione F., Morello S. et al. Adenosine signaling mediates the anti-inflammatory effects of the COX-2 inhibitor nimesulide. Biochem. Pharmacol. 2016; 112: 72–81. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.05.006
16. Woron J., Wordliczek J., Dobrogowski J. Факты и мифы о нимесулиде: доказательства и мнение экспертов. Здоров'я України. 2016; 17(390): 3–8. [Woron J., Wordliczek J., Dobrogowski J. Facts and myths about nimesulide: evidences and expert opinion. Health in Ukraine. 2016; 17(390): 3–8.]
17. Rainsford K.D.; 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. DOI: 10.1185/030079906X104849
18. Hattori Y., Seifert R., eds. Histamine and histamine receptors in health and disease. Springer; 2017. 363 p.
19. Haas H., Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. Nat. Rev. Neurosci. 2003; 4(2): 121–30. DOI: 10.1038/nrn1034
20. Casolaro V., Meliotta S., Marino O. et al. Nimesulide, a sulfonanilide nonsteroidal anti-inflammatory drug, inhibits mediator release from human basophils and mast cells. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993; 267(3): 1375–85.

21. de Paulis A., Ciccarelli A., Marinò I. et al. Human synovial mast cells. II. Heterogeneity of the pharmacologic effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(3): 469–78. DOI: 10.1002/art.1780400313
22. Rewari S., Gupta U. Modification of antihistaminic activity of cetirizine by nimesulide. *J. Assoc. Physicians India.* 1999; 47(4): 389–92.
23. Rossoni G., Berti F., Buschi A. et al. New data concerning the antianaphylactic and antihistaminic activity of nimesulide. *Drugs.* 1993; 46(suppl.1): S22–8. DOI: 10.2165/00003495-199300461-00006
24. Kotwani A., Puri R., Gupta U. Efficacy of nimesulide alone and in combination with cetirizine in acute allergic rhinitis. *J. Assoc. Physicians India.* 2001; 49: 518–22.
25. Senna G.E., Passalacqua G., Dama A. et al. Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 35(10): 393–6.
26. Bavbek S., Celik G., Ediger D. et al. The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *J. Asthma.* 1999; 36(8): 657–63. DOI: 10.3109/02770909909055417
27. Bianco S., Robuschi M., Petrigni G. et al. Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Drugs.* 1993; 46(suppl.1): S115–20. DOI: 10.2165/00003495-199300461-00024
28. Бьянко С., Робуши М., Петриньи Дж. и др. Эффективность и переносимость нимесулида у пациентов с аспириновой бронхиальной астмой. *Рус. мед. журн.* 2010; 18(27): 1667–70. [Bianco S., Robuschi M., Petrigni G. et al. Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Rus. Med. J.* 2010; 18(27): 1667–70. (in Russian)]
29. Кнорринг Г.Ю. К вопросу о гастроэнтерологической безопасности нимесулида. *Доктор.Ру.* 2019; 8(163): 54–8. [Knorring G.Yu. Gastroenterological safety of nimesulide. *Doctor.Ru.* 2019; 8(163): 54–8. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-54-58
30. Tavares I.A., Borelli F., Welch N.J. Inhibition of gastric acid secretion by nimesulide: a possible factor in its gastric tolerability. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2001; 19(1 suppl.22): S13–15.
31. Süleyman H., Demirezer L.O., Kuruüzüm-Uz A. et al. Gastroprotective and antiulcerogenic effects of *Rumex patientia* L. extract. *Pharmazie.* 2002; 57(3): 204–5.
32. Süleyman H., Salamci E., Cadirci E. et al. Beneficial interaction of nimesulide with NSAIDs. *Med. Chem. Res.* 2007; 16(2): 78–87. DOI: 10.1007/s00044-007-9009-8
33. Вёрткин А.Л., Каратеев А.Е., Кукушкин М.Л. и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (клинические рекомендации). *Терапия.* 2018; 2(20): 8–17. [Vyortkin A.L., Karateev A.E., Kukushkin M.L. et al. Curation of patients with back pain for physicians and general practitioners (clinical recommendations). *Therapy.* 2018; 2(20): 8–17. (in Russian)]
34. Чичасова Н.В., Имаметдинова Г.Р., Изолкина Е.В. и др. Набз в лечении хронических заболеваний суставов. *Рус. мед. журн.* 2012; 23: 1177–85. [Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Igolkina E.V. et al. Nise in management of chronic arthropathies. *Rus. med. jourm.* 2012; 23: 1177–85. (in Russian)]
35. Dallegrì F., Ottonello L. Are there any differences among non-steroidal anti-inflammatory drugs? Focus on nimesulide. *Clin. Drug Investig.* 2007; 27(suppl.1): 15–22. DOI: 10.2165/00044011-200727001-00004 ■

Поступила / Received: 06.04.2021

Принята к публикации / Accepted: 26.04.2021

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
АД	— артериальное давление	ОР	— относительный риск
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ОРИТ	— отделение реанимации и интенсивной терапии
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	ОФВ ₁	— объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ВГС	— вирусный гепатит С	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	СД	— сахарный диабет
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ГТПП	— γ-глутамилтранспептидаза	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ДИ	— доверительный интервал	ФВ	— фракция выброса
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИЛ	— интерлейкин	ЦНС	— центральная нервная система
ИМТ	— индекс массы тела	ЦОГ	— циклооксигеназа
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра	НbA1c	— гликированный гемоглобин
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	Ig	— иммуноглобулин