

# Nimesulid – znana molekula, nieznane fakty

## Nimesulide – known molecule, unknown facts

prof. dr hab. n. med. Witold Lukas

Katedra Zdrowia Publicznego

Wydział Zarządzania Politechniki Częstochowskiej

PDF TEXT [www.lekwpolsce.pl](http://www.lekwpolsce.pl)

Oddano do publikacji: 12.10.2014

**Słowa kluczowe:** NLPZ, nadwrażliwość, nimesulid, hepatotoksyczność, gastrotoksyczność, neurotoksyczność.

**Streszczenie:** W leczeniu bólu ostrego i przewlekłego najczęściej stosowanymi lekami są NLPZ. Do najczęstszych przyczyn występowania bólu możemy zaliczyć: stany zapalne, urazy i ból pooperacyjny. Na rynku farmaceutycznym dostępne są różne formy NLPZ, m.in. tabletki, saszetki, ODT, czy iniekcje. Dożylnie preparaty zapewniają szybkie ustąpienie bólu lub znaczne zmniejszenie jego odczuwania, ale przydatne są głównie w warunkach klinicznych. Wybór właściwego NLPZ dla pacjenta ambulatoryjnego determinowany jest przez szereg czynników. Najważniejszymi są: wiek pacjenta, choroby towarzyszące, stwierdzona wcześniej nadwrażliwość na te leki, oczekiwania pacjenta, aktualnie stosowane inne leki. Istotne znaczenie ma uwzględnienie możliwości wystąpienia objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego, serca, nerek, wątroby. Konieczne jest również uwzględnienie ewentualnych interakcji z innymi stosowanymi przez pacjenta lekami. Spośród NLPZ nimesulid, jako preferencyjny inhibitor COX-2, zajmuje szczególne miejsce z uwagi na jego szeroki zakres działań i możliwość uwzględnienia tego leku w niedalekiej przyszłości w strategii wspomagającej leczenie udarów mózgu oraz nowotworów. Nimesulid jest skutecznym lekiem przeciwbólowym i przeciwzapalnym, który po uwzględnieniu czynników zapewniających jego bezpieczne stosowanie przyczynia się do poprawy jakości życia pacjentów.

**Key words:** NSAIDs, hypersensitivity, nimesulide, hepatotoxicity, gastrointestinal disorders, nephrotoxicity.

**Abstract:** In the treatment of acute and chronic pain are the most commonly used drugs NSAIDs. The most common causes of pain can include: inflammation, trauma and postoperative pain. There are various forms of NSAIDs, such tablets, sachets, ODT or injections available on the pharmaceutical market. Intravenous provide fast relief of pain or significant reduction in the feeling, but are mainly useful in clinical settings. Choosing the right NSAID for ambulatory patient is determined by a number of factors. The most important are: patient age, comorbidities, found earlier hypersensitivity to these drugs, the patient's expectations, currently used other drugs. It is important to consider the possibility of adverse effects from the gastrointestinal tract, heart, It is also necessary to take into account the possible interactions with other medications taken by the patient. Among NSAIDs nimesulide as a preferential COX-2 inhibitor has a special place because of its wide range of activities and the opportunity to take this medicine in the near future in supporting treatment strategies of strokes, cancers. Nimesulide is an effective analgesic and anti-inflammatory drug, which after taking into account factors to ensure its safe use contributes to improving the quality of life of patients.

### Wprowadzenie

NLPZ to liczna grupa związków chemicznych charakteryzujących się specyficznym

mechanizmem działania, które głównie polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn przez ich wpływ na aktywność cyklooksygenazy (COX-1 i COX-2). Leki te wykazują

odmienną skuteczność działania przeciwbólowego. Najbardziej popularne i stosowane przez pacjentów w ramach tzw. samoleczenia są pochodne kwasu salicylowego, pochodne pirazonu, metamizol, pochodne kwasu fenylopropionowego, naproksen, ibuprofen, ketoprofen. Mniej dostępne to pochodne kwasu octowego, diklofenak, lornarolak, indole – indometacyna, oksykamy – piroksydam, meloksydam, koksyby I i II generacji – celekoksyb, etorykoksyb, pochodne kwasu fenanenu – kwas mefenanowy, pochodne naftylbutanonu – nabumeton i inne – fenoksymetanosulfonamid, czyli nimesulid.

Według szacunkowych danych ok. 300 mln ludzi na świecie stosuje te leki w leczeniu bólu oraz zażywa je w ramach tzw. samoleczenia w przypadku wystąpienia stanów gorączkowych. Duża dostępność tych leków (również bez ordynacji lekarskiej), brak wystarczającej wiedzy dotyczącej ich ograniczeń, wielkości dawek i czasu stosowania stanowi poważne zagrożenie dla pacjentów i skłania lekarzy różnych specjalności do podejmowania bardzo rozważnych decyzji terapeutycznych w zakresie leczenia bólu.

### **NLPZ – zastosowanie w leczeniu**

NLPZ są skuteczne w leczeniu zarówno bólów ostrych, jak i powstających przewlekłych o etiologii zapalnej, urazowej i w wyniku zabiegu operacyjnego. Jest rzeczą oczywistą, że pacjenci oczekują od lekarza natychmiastowej ulgi i całkowitego ustąpienia bólu, co w wielu sytuacjach klinicznych nie zawsze jest możliwe. Duże znaczenie w zakresie skutecznego zwalczania bólu ma droga podania leku, dawka i czas stosowania oraz uwzględnienie wieku pacjenta, chorób to-

warzyszących i chorób przebytych. Dożylna droga podania leków przeciwbólowych jest szczególnie skuteczna.

Dożylnie podanie ketoprofenu, deksketoprofenu czy kombinacji ketoprofenu i metamizolu lub ketoprofenu, metamizolu i paracetamolu lub ketoprofenu i paracetamolu lub metamizolu i opioidów daje szansę szybkiego ustąpienia czy znacznego zmniejszenia odczuwania bólu.

U pacjentów po zabiegach chirurgicznych jednego dnia skuteczne jest podawanie drogą doustną leków przeciwbólowych, np. nimesulidu od 100-200 mg. Lek ten działa już 10-15 min od momentu podania. Dla porównania: działanie morfiny występuje po 30 min, metadonu po 10-15 min, metamizolu po 12,5 min, podobnie paracetamolu, a fentanylu po 5-10 min. Nimesulid znalazł się w najnowszych, polskich zaleceniach postępowania w bólu pooperacyjnym – 2014 r.

Wybór NLPZ musi być przemyślany i ukierunkowany na indywidualnego pacjenta, powinien też uwzględniać szereg wcześniej wymienionych czynników. Biorąc pod uwagę kryterium wieku, to u dzieci lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym z wyboru jest ibuprofen, ponieważ działania niepożądane występują w mniejszym stopniu niż po zastosowaniu NLPZ z innych grup. U osób w wieku powyżej 65. r.ż. zalecane jest stosowanie paracetamolu w małych dawkach, ewentualnie naproksenu, ibuprofenu, nimesulidu, meloksydamu. Jeżeli u osób w wieku podeszłym występuje nadciśnienie tętnicze, szczególnie ostrożnie trzeba rozważyć stosowanie NLPZ z uwagi na możliwość wystąpienia niewydolności krążenia. U kobiet w ciąży nie należy stosować tych leków w I i III trymestrze, jedynie w II można ewentualnie podać ibuprofen.

Do najpoważniejszych działań niepożądanych NLPZ należą objawy ze strony układu pokarmowego: nudności, bóle żołądka, owrzodzenia, krwawienia, perforacje. Takie działania dotyczą kwasu acetylosalicylowego, diklofenaku, ketoprofenu, indometacyny, pochodnych pirazolonu, piroksyjamu i koksycybów. Hepatotoksyczność NLPZ to szeroko dyskutowany w piśmiennictwie ostatnich lat problem. Uważa się, że diklofenak najsilniej podwyższa aktywność enzymów wątrobowych, powodując zaburzenia metabolizmu hepatocytów i nasilenie apoptozy. Kwas acetylosalicylowy podany zwłaszcza dzieciom w przebiegu rozwijającej się infekcji wirusowej może wywoływać objawy zespołu Reya, tzn. powodować encefalopatię i toksyczne uszkodzenie wątroby. Wątrobę uszkadzać mogą również: paracetamol, meloksikam, nimesulid. Należy podkreślić, że kojarzenie tych leków z lekami innych grup, jak kotrimoksazolem, nitrofurantoiną, kwasem klawulanowym, karbamazepiną, allopurinolem, metotreksatem, sulfalazyną, nasila ryzyko uszkodzenia wątroby.

Nefrotoksyczność wykazuje przede wszystkim paracetamol, zwłaszcza w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym, a także kwas mefenamowy. Nefrotoksyczne działanie może też wykazywać diklofenak. Ponadto stosowanie NLPZ może zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych – zawału mięśnia sercowego, choroby niedokrwiennej serca, zatrzymanie krążenia. Obserwuje się po stosowaniu NLPZ wzrost ciśnienia tętniczego krwi w wyniku retencji sodu i wody. Szczególnie istotne jest ostrożne stosowanie wybiórczych inhibitorów COX-2, z których jeden z tego powodu został wycofany z lecznictwa. Równoczesne stosowanie NLPZ u chorych z nadciśnieniem może osłabiać działanie leków przeciwnadciśnieniowych.

Ważna jest również obserwacja kliniczna, która pokazuje, że protekcyjne stosowanie inhibitorów pompy protonowej u pacjentów otrzymujących aspirynę po przebytych zawałach mięśnia sercowego zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowych. Świadomość wymienionych zagrożeń obliguje lekarzy do przeprowadzenia szczegółowego badania podmiotowego i przedmiotowego pacjenta. W wywiadzie należy uwzględnić dotychczasowe doświadczenia pacjenta w zakresie stosowania NLPZ.

Należy również zwrócić uwagę na zjawisko nadwrażliwości po stosowaniu tych leków. Objawy kliniczne nadwrażliwości mogą wystąpić w formie ostrej, kiedy reakcja następuje natychmiast lub w ciągu kilku godzin od spożycia leku oraz mieć charakter reakcji opóźnionej, która występuje po 24 godz. Należy podkreślić, że po antybiotykach beta-laktamowych NLPZ stanowią drugą grupę leków powodujących reakcję nadwrażliwości. Częstość występowania reakcji nadwrażliwości na NLPZ określa się na 0,5-1,0% populacji ogólnej.

Spośród wszystkich leków stosowanych w lecznictwie NLPZ są odpowiedzialne w 21-25% za reakcje nadwrażliwości. Nietolerancja na aspirynę (astma aspirynowa) u dorosłych astmatyków wynosi 4,3-11%, a u pacjentów z astmą i polipami nosa 25,6%. Ostra reakcja na NLPZ manifestuje się zaburzeniami ze strony układu oddechowego, dusznością, pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym, uogólnionym świądem. Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny mogą wystąpić po różnych lekach z grupy NLPZ, zwłaszcza u pacjentów z atopią. Ostre objawy kliniczne mogą pojawić się po zastosowaniu aspiryny, paracetamolu, ibuproenu, diklofenaku, naproksenu. Opóźniona reakcja występująca

po 24 godz. od podania NLPZ dotyczy skóry, co manifestuje się wysypką grudkowo-pęcherzykową oraz tzw. kontaktowym zapaleniem skóry po nasłonecznieniu. Ponadto w ramach opóźnionej reakcji może wystąpić zapalenie płuc, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie nerek, skurcz oskrzeli i obrzęk krtani.

### Miejsce nimesulidu w grupie NLPZ

Szczególne miejsce w grupie NLPZ zajmuje nimesulid, preferencyjny inhibitor COX-2. Stosowany jest w leczeniu bólu ostrego i przewlekłego, bólu pourazowego i pooperacyjnego. Szczególnym wskazaniem do stosowania nimesulidu są: bóle kręgosłupa, zwłaszcza w odcinku krzyżowym, bóle mięśniowe, bóle po zabiegach stomatologicznych, choroby zwyrodnieniowe narządów ruchu i towarzyszące im bóle stawu kolanowego, biodrowego, bolesne miesiączkowanie, endometrioza, migrena związana z bolesnym miesiączkowaniem, napięciowe bóle głowy.

Stwierdzono, że nimesulid hamuje powstawanie i uwalnianie wolnych rodników w przebiegu stresu oksydacyjnego towarzyszącego udarom mózgu. Stosowanie nimesulidu może skutecznie zmniejszać strefę uszkodzenia mózgu i szybsze ustępowanie deficytów neurologicznych u pacjentów z udarami niedokrwiennymi.

Nimesulid zatem rozważany jest jako lek neuroprotektoryjny. Problem ten wymaga jednak dalszych badań. Nimesulid zmniejsza uwalnianie TNF-alfa, nie aktywuje neutrofilów, hamuje uwalnianie histaminy i leukotrienów, dlatego lek ten można zastosować do zwalczania bólu i gorączki u pacjentów z astmą. Nimesulid hamuje również syntezę metaloproteinaz uszkadzających kolagen. Wykazuje więc działanie chondroprotektoryj-

ne i jest stosowany u pacjentów z chorobami zwyrodnieniowymi stawów.

Nimesulid jako preferencyjny inhibitor COX-2 może być podawany pacjentom z ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego, ponieważ w małym stopniu powoduje zmiany w tym układzie. Może być stosowany u pacjentów otrzymujących leki przeciwplatekcyjne, ponieważ nie jest obciążony wpływem odwracającym efekt antykoagulacyjny kwasu salicylowego.

Liczne doniesienia ostatnich lat wskazują na hamujący wpływ nimesulidu na rozwój nowotworów – żołądka, jelita grubego, piersi, jajników, płuc. Duże nadzieje można wiązać z właściwościami nimesulidu i niektórych NLPZ dotyczącymi hamowania proliferacji komórek nowotworowych czerniaka. Hepatotoksyczność nimesulidu stanowi przedmiot międzynarodowych badań wieloośrodkowych. W badaniach zrealizowanych w 7 krajach w 52 ośrodkach transplantologii stwierdzono, że spośród 9479 osób, u których wykonano transplantację wątroby, u 600 pacjentów była ona konieczna z powodu ostrej niewydolności wątroby, w tym u 301 po ekspozycji w ostatnich 30 dniach na leki. Spośród grupy 301 pacjentów transplantacji wymagały 192 osoby po ekspozycji na paracetamol i 81 po przedawkowaniu paracetamolu, a 40 osób po ekspozycji na NLPZ. Ryzyko transplantacji przeliczone na milion osobolat dla wszystkich NLPZ wynosi 1,59 przy 95% CL (1,1-2,2): dla paracetamolu 3,3 (2,6-4,1), dla paracetamolu po przedawkowaniu 7,8 (6,8-9,0), ibuprofenu 2,3 (1,2-3,9), nimesulidu 1,9 (0,8-3,7). Ryzyko względne uszkodzenia wątroby podczas leczenia nimesulidem wynosi 1,4 (95% CL; 0,7-2,3). Wyniki te pokazują, że stosowanie nimesulidu wiąże się z kilkakrotnie mniejszym ryzykiem transplantacji wątroby niż stosowanie leków dostępnych

bez recepty, takich jak paracetamol czy ibuprofen.

EMA opiniuje, że korzyści wynikające z podawania nimesulidu wielokrotnie przewyższają ryzyko możliwych objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego. Ryzyko uszkodzenia wątroby podczas leczenia nimesulidem jest niewielkie w stosunku do ryzyka, jakim jest uszkodzenie przewodu pokarmowego.

---

### Podsumowanie

---

Nimesulid jest skutecznym lekiem przeciwbólowym i przeciwzapalnym. Bezpieczeństwo jego stosowania zależy od czasu i wielkości dawki. Stosowana dawka to 100 mg 2 razy na dobę, nie dłużej niż przez 15 dni (ChPL). Podczas leczenia pacjenci muszą unikać stosowania leków hepatotoksycznych i spożywania alkoholu. Przeciwwskazaniem do podawania leku jest niewydolność nerek, wątroby, serca i skaza krwotoczna. Ważnym czynnikiem nakazującym ostrożne stosowanie stanowi stwierdzona w wywiadzie alergia na NLPZ i atopia w rodzinie.

Nowe doniesienia na temat nimesulidu jako leku neuroprotekcyjnego, leku hamującego rozwój nowotworów, leku stosowanego w leczeniu napięciowych bólów głowy oraz w migrenie związanej z bolesnym miesiączkowaniem, a także umieszczenie go w polskich zaleceniach w bólu pooperacyjnym (2014 r.), przemawiają za stosowaniem tego leku w określonych sytuacjach klinicznych w szerszym zakresie niż do tej pory było to praktykowane.

Piśmiennictwo u Autora