

Nimesulid v léčbě akutních bolestivých stavů v ordinaci praktického lékaře

MUDr. Ingrid Niedermayerová

Neurologická ambulance Quattromedica Brno a Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Nimesulid je nesteroidní antiflogistikum blokující preferenčně cyklooxygenázu 2, a proto má nižší gastropatické projevy. Jeho analgetické a protizánětlivé působení je nejen periferní, ale i centrální. Dle analgetického žebříku se podává v monoterapii či v kombinacích při léčbě akutních vertebrogenních bolestí, poúrazových a pooperačních stavů nebo dysmenorey. U menstruační migrény se užívá 7denní profylaktická kúra. Nimesulid je účinný v léčbě akutního záchvatu migrény i tenzní bolesti hlavy. Je alternativou při nesnášenlivosti či kontraindikacích jiných nesteroidních antirevmatik a triptanů.

Klíčová slova: nimesulid, nesteroidní antirevmatika, akutní bolest, migréna.

Nimesulide in the treatment of acute pain in the general practitioner

Nimesulide is a nonsteroidal anti-inflammatory drug preferentially blocking cyclooxygenase 2, and therefore has a lower gastropatic manifestations. The analgesic and anti-inflammatory activity is not only central but also peripheral. According to the analgesic ladder is administered as monotherapy or in combination for the treatment of acute vertebral pain, post-traumatic and postoperative conditions or dysmenorrhea. For menstrual migraine is used seven day prophylactic cure. Nimesulid is effective in the treatment of acute migraine attack and tension-type headache. It is an alternative medication by intolerance or contraindications to other NSAIDs and triptans.

Key words: nimesulide, nonsteroidal anti-inflammatory drug, acute pain, migraine.

Med. praxi 2015; 12(2): 72–76

Úvod

Bolest je nejčastějším steskem, se kterým přicházejí pacienti do ordinace praktického lékaře, a je také jednou z nejčastějších příčin pracovní neschopnosti i invalidity. Bolest můžeme klasifikovat podle různých kritérií. Podle patogeneze hovoříme o bolesti nociceptivní nebo neuropatické, podle délky trvání pak rozlišujeme bolest akutní a chronickou. Akutní bolest je krátkodobá, maximálně do 3 měsíců trvající, je dobře lokalizovaná a je symptomatickým projevem onemocnění či upozorňuje na poškození organismu. Chronická bolest trvá déle než 3 měsíce nebo se pravidelně opakuje a příčiny, které ji způsobují, nejsou jednoduše identifikovatelné, často je doprovázena depresí či úzkostmi. Léčba bolesti závisí na typu bolesti. V případě akutní bolesti se využívají analgetika a nesteroidní antirevmatika (NSA). U chronické bolesti bývá navíc užitečná i léčba antidepressivní, antikonvulzivní či nemedikamentózní léčba (podpůrná psychoterapie). V případě nociceptivní bolesti využíváme NSA a analgetika, kdežto u neuropatické bolesti bývá vhodné užití i koanalgetika.

NSA jsou široce užívanými preparáty v léčbě akutní bolesti. Základním mechanismem působení NSA je inhibice cyklooxygenázy (COX) a podle toho také dělíme NSA na COX neselektivní, COX-2 preferenční a COX-2 selektivní (1) (tabulka 1).

Užití NSA závisí na charakteru onemocnění i na profilu nežádoucích účinků. Při užívání NSA trpí dyspepsií 10–20 % pacientů a podle některých zdrojů je rozmezí 5–50 % (2). Pro komplikace v důsledku gastropatie je v Evropské unii každodenně hospitalizováno 400 osob, z nichž 10 % umírá (1). Pro nižší nežádoucí účinky na GIT jsou využívány COX-2 preferenční NSA. U pacientů s akutní bolestí je to nimesulid a u chronických bolestí meloxicam.

Mechanismus účinku nimesulidu a farmakokinetika

Nimesulid je NSA s účinkem protizánětlivým, analgetickým a antipyretickým. Analgetické působení je podobné jako u dalších NSA zprostředkováno periferní inhibicí syntézy prostaglandinů blokadou COX a dále pomocí inhibice tumor necrosis faktoru alfa je blokována hyperalgezie zprostředkovaná bradykininem a cytokiny. Mimo periferní působení byl prokázán i centrální analgetický efekt blokadou izoformy COX-2 a oxidu dusného, který navozuje hyperalgetický stav (3). Nově byl zjištěn vliv na neuropeptid substanci P, který se nachází v gangliích zadních míšních kořetů, v trigeminálním gangliu a zadních míšních rozích a účastní se přenosu bolestivých stimulů a zodpovídá za zvyšování intenzity bolesti (4). K dalšímu působení nimesulidu patří i omezení tvorby kyslíkových radikálů stimulovanými polynukleáry. Centrální efekt je umocněn i relativně

vysokou lipofilitou nimesulidu, což umožňuje jeho difuzi do mozku a dobrý prostup hematoencefalickou bariérou.

Z farmakokinetických vlastností nimesulidu je pro zvládnutí akutní bolesti významná rychlost nástupu účinku, který se dostavuje za 15–30 minut po perorálním podání, a délka trvání analgetického účinku 12 hodin.

Nimesulid dobře proniká do synoviální tekutiny, a proto byl v minulosti využíván v léčbě chronické bolesti u osteoartrózy či psoriatické artritidy. Vzhledem k výskytu nežádoucích účinků (zejména hepatopatie) při dlouhodobé aplikaci Komise pro humánní léčivé přípravky při EMEA (European Medicines Agency) opakovaně zhodnotila přínos a rizika nimesulidu a s ohledem na minimalizaci hepatotoxicity rozhodla omezit dobu užívání na 15 dní a upřesnit indikace přípravku. Proto je nimesulid výhradně využíván v léčbě akutní bolesti (5).

Vertebrogenní onemocnění, pooperační bolest a bolesti zubů

V klinické praxi je nimesulid indikován v dávce 100–200 mg denně ke krátkodobé léčbě akutních vertebrogenních onemocnění (lumbago, akutní blok krční páteře), dále u pacientů s traumaty, s pooperační bolestí a ve stomatologii u bolestí zubů po zubních zákrocích. Jeho analgetická účinnost u různých pooperačních stavů je srovnatelná s pa-

Tabulka 1. Přehled nesteroidních antiflogistik

COX-1 selektivní	kyselina acetylsalicylová
COX neselektivní	ibuprofen, diclofenac, naproxen, indometacin, ketoprofen, dexketoprofen, piroxicam, biofenac, lornoxicam
COX-2 preferenční	nimesulid, meloxicam
COX-2 selektivní	celecoxib, etoricoxib

Tabulka 2. Kontraindikace triptanů

neurologická onemocnění	hemiplegická migréna
	migréna s kmenovou aurou (bazilární migréna)
	ischemická mozková příhoda v anamnéze
kardiovaskulární onemocnění	arteriální hypertenze nedostatečně kompenzovaná
	ischemická choroba srdeční
	Raynaudův syndrom
ostatní omezení	těžší onemocnění jater a ledvin
	u osob nad 65 let

racetamolem (tonzilektomie), kyselinou mefetamovou (stomatochirurgie), naproxenem (hemeroidektomie) a ketoprofenem (výkony v ORL oblasti) (3). U mírnějších bolestí užíváme lék v monoterapii, v případě silnější bolesti lze výhodně využít i v kombinaci s dalšími analgetiky dle třístupňového analgetického žebříčku Světové zdravotnické organizace (1).

Příklady kombinací pro jednotlivé stupně

- 1. stupeň: Nimesulid 100 mg 2× denně + paracetamol 1 000 mg 1–3× denně u pacientů s bolestmi zubů, neuralgií, a akutními vertebrogenními onemocněními, u drobných traumat a po malých chirurgických zákrocích.
- 2. stupeň: Nimesulid 100 mg 2× denně + paracetamol 1 000 mg 1–3× denně + tramadol 100–200 mg denně při stupňující se bolesti u akutních vertebrogenních onemocnění, středně závažných pooperačních a potraumatických stavů a neuralgií.
- 3. stupeň: Nimesulid 100 mg 2× denně + morfin 10 mg s.c. podle potřeby u potraumatických a pooperačních stavů se středně silnou až silnou bolestí (6).

Bolestivé syndromy vázané na menstruační cyklus

Bolestmi se také projevují některé syndromy vázané na menstruační cyklus. V pozdní luteální fázi dochází k poklesu hladiny estrogenů a progesteronu, což ústí v dysbalanci mezi opioidním a serotoninergním neurotransmiterovým systémem a vede ke vzniku bolesti. Významnou roli hraje až trojnásobné zvýšení prostaglandinů

v endometriu během folikulární a luteální fáze cyklu. Maximum vyplavování prostaglandinů do oběhu nastane během prvních 48 hodin cyklu, obvykle s dysmenoreou a menoragií. Současná změna hladiny řady neuromediátorů (serotonin, GABA,...) má pak za následek rozvoj komplexní symptomatiky tzv. premenstruálního syndromu. Vyskytuje se u 20–40 % žen a projevuje se únavou, otoky končetin, napětím v prsou, bolestivostí v zádech, poruchami spánku, nálady a celkovým dyskomfortem a také bolestmi hlavy charakteru menstruační migrény.

Dysmenoreea

U dysmenorey vede lokální uvolnění prostaglandinů před a v průběhu menstruace k děložním kontrakcím, což se projevuje při menstruační bolesti v podbříšku trvajícími 48–72 hodin. Dysmenoreou trpí až 50 % postpubescentních žen. V léčbě dysmenorey jsou základními léky NSA, která tlumí tvorbu prostaglandinů, dále se podávají též spasmolytika. Nimesulid byl srovnán s diclofenacem a při stejné účinnosti byl prokázán rychlejší nástup analgetického účinku. Doporučuje se podávat 2x100 mg 3 dny před začátkem menstruace s pokračováním do 4., resp. 7. dne cyklu.

Menstruační migréna

Menstruační migréna je specifickým typem záchvatu bolesti hlavy, který je vázán na perimenstruační období. Jedná se výhradně o záchvaty bez aury. Rozlišujeme 2 typy záchvatů. Prvním typem je tzv. pravá menstruační migréna, která vzniká výhradně v období 1. dne menstruace a v rozmezí dvou dnů před a dvou dnů po tomto dni ($D1 \pm 2$ dny, tj. období 5 dní), a trpí jí asi 10 % pacientek s migrénou. Druhým

typem je tzv. nepravá menstruační migréna neboli migréna asociovaná s menstruací, která je charakterizována záchvaty jednak v perimenstruačním období ($D1 \pm 2$ dny), ale i dále v průběhu či po ukončení menzes. Tímto typem trpí více než 50 % žen s migrénou. Migrenózní záchvat může také vzniknout při užívání kombinované orální antikoncepce (COC) po vysazení estrogenů v období menstruační pauzy (menstruační migréna indukovaná COC) (8).

V léčbě menstruační migrény využíváme krátkodobou profylaxi podáním NSA k ovlivnění rozvoje migrenózního záchvatu. Giacomazzo a spol. již v r. 1993 prokázal v kontrolované studii účinnost 10denní profylaxe menstruační migrény nimesulidem (9). Zkušenosti i s použitím jiných NSA (naproxen) (10, 11) však ukazují, že u pravidelného menstruačního cyklu stačí kratší léčebná epizoda, podává se dávka 2x100 mg 1 den před očekávanou menstruací až do 7. dne cyklu. Toto dávkování je ideální u pravé menstruační migrény nebo u záchvatů, které vznikají v období menstruační pauzy.

Migréna bez aury a s aurou

V léčbě záchvatů migrény bez aury i s aurou lehké a střední intenzity jsou indikována NSA. Podáváme je rovněž v případě kontraindikací nebo intolerance triptanů (12) (tabulku 2). Efekt některých NSA (ibuprofen, ASA, naproxen, diclofenac) byl prokázán kontrolovanými studiemi, zatímco u dalších látek z této skupiny (indometacin, ketoprofen) včetně nimesulidu byly dosud provedeny pouze menší studie, ale klinická praxe ukazuje rovněž vysokou efektivnost ve zvládnutí akutního záchvatu (13). V r. 2014 byly prezentovány výsledky retrospektivní italské studie u 741 osob s migrénou. Nejčastěji předepisovaná NSA byly nimesulid, ketoprofen a ibuprofen a byl zjištěn signifikantně vyšší počet pacientů s kompletní úlevou od bolesti (72 %, 67 % a 59 %) ve srovnání s těmi, kteří měli úlevu jen částečnou nebo žádnou (14). Efekt nimesulidu na migrénu je podpořen i novými poznatky týkajícími se mechanismu účinku. Ve fázi neurogenního zánětu u migrény vzrůstá hladina řady zánětlivých neuropeptidů včetně substance P a vlivem nimesulidu dochází ke tlumení její tvorby, a tím i k blokadě rozvoje bolesti (15). Nimesulid působí tedy nejen na periferní, ale také na centrální úrovni.

Tenzní typ bolesti hlavy

Tenzní typ bolesti hlavy (TTH) je nejčastěji se vyskytujícím typem primární bolesti hlavy a vyskytuje se ve všech věkových kategoriích. Základními léky v terapii TTH jsou paraceta-

mol a některá NSA (ibuprofen, ketoprofen, ASA, naproxen, diclofenac) (16). Nimesulid ve srovnávacích studiích s diclofenacem, paracetamolem, ketoprofenem či ibuprofenem vykazoval stejnou účinnost na bolestivé stavy. Uvedené léky byly studovány a jsou doporučovány dle guidelines v léčbě TTH. Z důvodu obdobného mechanismu účinku lze předpokládat efekt nimesulidu v léčbě TTH. Tento efekt podporují kazuistická sdělení a vlastní zkušenost autorky. V roce 2013 došlo ke zpřísnění kontraindikací podávání diclofenacu, zejména u pacientů s hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční (17). Právě u těchto osob může být nimesulid výhodnou alternativou v léčbě TTH, zvláště pokud není dostatečný efekt paracetamolu nebo je riziko gastropatie při podání COX ne-selektivních NSA.

Závěr

Nimesulid je látka, která za 30 let své existence na trhu prokázala významné místo v léčbě akutních bolestivých stavů, které řeší nejen praktici, ale i lékaři ostatních odborností.

Literatura

1. Rokyta R, Kršík M, Kozák J. Bolest. Praha: Tigris 2006, 684 s.
2. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharm Epidemiol* 2012. Dostupný na [www: http://www.wileyonlinelibrary.com](http://www.wileyonlinelibrary.com).
3. Doležal T, Sliva J. Nimesulidum. *Remedia* 2004; 14: 2–10.
4. Vellani V, Prandini M, Moretti S, et al. Nimesulide inhibits protein kinase C epsilon and substance P in sensory neurons – comparison with paracetamol. *Journal of Pain Research* 2011; 4: 177–187.
5. European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines. Dostupný na [www: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/06/news_detail_001285.jsp&menu=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/06/news_detail_001285.jsp&menu=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).
6. Hakl M, Hříb R, Leštianský B. Pozice nimesulidu ve strategii léčby bolesti. Dostupné z [www: http://www.tribune.cz/clanek/13797](http://www.tribune.cz/clanek/13797).
7. Clyton AH. Symptoms related to the menstrual cycle: Diagnosis, prevalence and treatment. *J Psych Pract* 2008; 14: 13–21.
8. The Headache Classification Committee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition (beta version). *Cephalgia* 2013; 33 (9): 629–808.
9. Giacomazzo M, Gallo MF, Guidi V, et al. Nimesulide in the treatment of menstrual migraine. *Drugs* 1993; 46 (Suppl. 1): 140–141.
10. Waberžinek G. Bolesti hlavy. Praha: Triton 2000: 191.
11. Mastik J. Léčba menstruační a perimenstruační migrény. *Neurol. pro praxi* 2008; (9)6: 356–360.
12. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology*. 2009; 16: 968–981.
13. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain* 2012; 13 (Suppl 2): S31–S70.
14. Affaitati G, Fabrizio A, Lopopolo M, et al. Use of NSAIDs for migraine attacks: Results from retrospective analysis in Italian headache center. Presented in 15th World Congress on Pain, Buenos Aires, October 6–11, 2014.
15. Pfaffenrath V, Scherzer S. Analgesics and NSAIDs in the treatment of the acute migraine attack. *Cephalgia*. 1995; 15 (Suppl15): 14–20.
16. Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache. Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1318–1325.
17. Diklofenak – CMDh schválila doporučení Výboru PRAC. Dostupný na [www: http://www.sukl.cz/diklofenak-cmdh-schvalila-doporučení-výboru-prac](http://www.sukl.cz/diklofenak-cmdh-schvalila-doporučení-výboru-prac).

Článek přijat redakcí: 27. 2. 2015
Článek přijat k publikaci: 7. 4. 2015

MUDr. Ingrid Niedermayerová
Neurologická ambulance Quattromedica
Kounicova 26, 624 00 Brno
ingrid.niedermayerova@gmail.com
