

Нимесулид: эффективность и безопасность применения

О.В.Котова[✉], Е.С.Акарачкова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Нимесулид является нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП), эффективным в лечении целого ряда заболеваний, сопровождающихся воспалением и болью, в том числе и острой болью при первичной дисменорее. Нимесулид стал доступен на рынке с 1985 г. По степени селективности в отношении изоформ циклооксигеназы (ЦОГ) нимесулид относится к препаратам, ингибирующим преимущественно ЦОГ-2. В статье приводятся данные по эффективности и безопасности применения нимесулида.

Ключевые слова: нестероидный противовоспалительный препарат, нимесулид, эффективность, безопасность.

[✉]ol_kotova@mail.ru

Для цитирования: Котова О.В., Акарачкова Е.С. Нимесулид: эффективность и безопасность применения. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 100–103.

Nimesulide: efficacy and safety

O.V.Kotova[✉], E.S.Akarachkova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Nimesulide is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) effective in treating a variety of diseases associated with inflammation and pain, including acute pain in primary dysmenorrhea. Nimesulide is now available on the market since 1985. According to the degree of selectivity to the isoforms of cyclooxygenase (COX) nimesulide refers to drugs which inhibit predominantly COX-2. The article presents data on the efficacy and safety of nimesulide.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide, efficiency, safety.

[✉]ol_kotova@mail.ru

For citation: Kotova O.V., Akarachkova E.S. Nimesulide: efficacy and safety. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 100–103.

Нимесулид является нестероидным противовоспалительным средством (НПВС), эффективным в лечении целого ряда заболеваний, сопровождающихся воспалением и болью, в том числе и острой болью, при первичной дисменорее.

Нимесулид стал доступен на рынке с 1985 г. Препараты, содержащие нимесулид, продаются в ряде стран Европейского Союза, включая Болгарию, Кипр, Чехию, Грецию, Венгрию, Италию, Латвию, Литву, Мальту, Польшу, Португалию, Румынию, Словакию и Словению [1, 2].

Нимесулид – единственный представитель класса сульфонанилидов среди НПВС. По степени селективности в отношении изоформ циклооксигеназы (ЦОГ) нимесулид относится к препаратам, ингибирующим преимущественно ЦОГ-2, активность которых в отношении ЦОГ-2 в 5–50 раз превосходит активность в отношении ЦОГ-1 [3]. В исследованиях *in vivo* при применении нимесулида в терапевтической дозе (100 мг 2 раза в сутки) было продемонстрировано значительное снижение концентрации простагландина E₂ (ПГЕ₂) в плазме крови. Оценка индуцированной активности ЦОГ-1 показала, что нимесулид не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов и на образование в желудке ПГЕ₂ и ПП₂, которое также зависит от ЦОГ-1 [4]. НПВП могут обладать противовоспалительными свойствами, не зависящими от ЦОГ [5]. Было показано, что помимо периферического ингибирующего воздействия на ЦОГ, вносящего вклад в противовоспалительные и обезболивающие свойства нимесулида, это вещество может действовать и за счет нескольких других, не зависящих от ЦОГ механизмов: ингибирование высвобождения фактора некроза опухоли, гистамина, образования активных форм кислорода, высвобождения матриксных металлопротеаз, ингибирования апоптоза хондроцитов [6]. Нимесулид индуцирует внутриклеточное фосфорилирование и активацию глюкокортикоидных рецепторов, а также активирует их связывание с генами-мишенями, что повышает чувствительность к эндо- и экзогенным глюкокортикоидам. Среди предполагаемых механизмов действия нимесулида имеет значение влияние на синтез факторов активации тромбоцитов, синтез лейкотриена В₄, активацию интегрина, активность эластазы, коллагеназы и стромелизина, экспрессию интерлейкина-6 и урокиназы, а также синтез ингибитора активатора плаз-

миногена и высвобождение гистамина базофилами и тучными клетками [7].

Эффективность нимесулида

Оценка обезболивающего действия нимесулида была проведена на животных моделях боли для выяснения дополнительной информации о характеристиках обезболивающего действия нимесулида с особым акцентом на возможный центральный компонент.

Препарат сравнивали в группах из 4–10 крыс, которые случайным образом были включены в подгруппы с разными моделями боли. Обезболивающее действие нимесулида оценивали у самцов крыс Sprague–Dawley. В схему эксперимента также были включены исследования его влияния на нитроглицерининдуцированную нейрональную активацию. Нитроглицерин – донор окиси азота, который индуцирует состояние гипералгезии, частично опосредованного через центральные механизмы.

Нимесулид показал выраженный болеутоляющий эффект и был эффективным в борьбе с нитроглицерининдуцированной гипералгезией. В результате исследования авторы пришли к выводу, что нимесулид обладает выраженной обезболивающей и антигипералгезирующей активностью, которая реализуется частично через центральные механизмы [8].

В клинической практике показана эффективность нимесулида на нескольких моделях острой боли, в частности, при острой боли в нижней части спины (БНС). В одном из исследований было подтверждено, что нимесулид является более эффективным и хорошо переносимым препаратом в общеврачебной практике при острой БНС при приеме 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней по сравнению с ибупрофеном, который применяли по 600 мг 3 раза в день в течение 10 дней [9].

В другом клиническом испытании авторы оценивали действие лазеротерапии у больных, которые одновременно использовали нимесулид в дозе 200 мг/сут. В работе изучалась эффективность низкоэнергетической лазерной терапии при острой БНС, сопровождающейся сдавлением седалищного нерва, – люмбоишиалгией. Всего в исследование были включены 546 больных, составивших три группы: в 1-й пациенты получали нимесулид + на-

стоящую лазеротерапию, во 2-й – только нимесулид, а в 3-й – сочетание этого препарата и ложной лазеротерапии (плацебо). Согласно полученным данным, в 1-й группе эффект был максимальным – здесь уровень обезболивания достоверно превосходил результаты, полученные в двух контрольных группах. Тем не менее весьма интересно отметить тот факт, что нимесулид сам по себе (2-я группа) и в комбинации с плацебо лазера давал весьма существенное облегчение не только «механической» боли в спине, но и радикулярной (нейропатической) боли. В среднем болевые ощущения уменьшились в каждой из групп на 44, 18 и 22 мм, а в ноге – на 33, 17 и 20 мм (визуальная аналоговая шкала – ВАШ). Переносимость лечения была очень хорошей: ни лазеротерапия, ни прием нимесулида не привели к развитию каких-либо серьезных осложнений [10].

У пациентов с острым артритом действие нимесулида характеризуется быстрым началом с ранним ингибированием образования ПГЕ₂, выбранного в качестве маркера активности ЦОГ-2 [11]. Клинические доказательства быстрого начала действия нимесулида были получены в исследованиях у пациентов с остеоартритом коленных суставов, у которых нимесулид вызывал значимо более быстрое облегчение болей, связанных с ходьбой, чем целекоксиб и рофекоксиб, с началом обезболивающего действия через 15 мин после приема нимесулида [12]. Кроме того, недавно полученные данные показали, что эффективные концентрации нимесулида в плазме крови и синовиальной жидкости обнаруживаются уже через 30 мин после его приема [13].

В отношении головной боли (ГБ) также подтверждена эффективность нимесулида. Было проведено российское исследование, в котором нимесулид назначали в дозе 200 мг/сут (по 100 мг – 1 таблетка 2 раза в сутки). Курс лечения составлял 15 дней. Для определения эффективности действия нимесулида у больных с цервикогенной ГБ до начала и по окончании терапии проводилась оценка интенсивности боли по ВАШ. В исследование включены 48 пациентов (32–56 лет), страдающих цервикогенной ГБ, без указаний на черепно-мозговую или цервикальную травму в анамнезе. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями Международного общества по головной боли. В ходе исследования эффективности нимесулида получена положительная динамика восприятия ГБ по показателям ВАШ: 1–6 баллов (по окончании лечения), до начала терапии – 7–12 баллов. Побочные эффекты на фоне приема нимесулида не отмечены. Таким образом, подтверждено наличие выраженного анальгезирующего эффекта нимесулида в сочетании с хорошей переносимостью у данной категории больных [14].

Вопросы безопасности

Нимесулид имеет благоприятный профиль безопасности [15, 16].

Известно, что риск развития осложнений в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ВОЖКТ) на фоне приема НПВП увеличивается в среднем в 4 раза, а язв – в 5 раз [17]. В то же время селективные ингибиторы ЦОГ-2 ассоциируются с меньшим количеством эндоскопических язв и осложнений в ЖКТ (на 59–61%) и реже подвергаются отмене в силу серьезных нежелательных явлений по сравнению с традиционными НПВП [18]. Анализ 10 608 случаев нежелательных явлений при применении НПВП по результатам популяционного исследования показал, что неблагоприятные реакции со стороны ЖКТ при приеме нимесулида развивались в 10,4% случаев, а при приеме пироксикама, диклофенака и кетопрофена – почти в 2 раза чаще [19].

В 2013 г. были опубликованы результаты группового исследования и группового исследования типа «случай–конт-

роль», полученные на большой выборке пациентов, принимавших разные НПВП, из региональной базы данных системы здравоохранения в итальянском районе Фриули-Венеция-Джулия за 2001–2008 гг., на предмет развития у этих больных нежелательных явлений со стороны ВОЖКТ. Медицинские случаи идентифицировали путем рассмотрения специфических и неспецифических диагнозов из больничных выписок. Оценку скорректированных значений относительного риска (ОР) проводили с использованием метода условной логистической регрессии и 95% доверительных интервалов (ДИ) [20].

Исследуемая группа включала 588 827 пациентов, которым было сделано 3 623 341 назначение разных НПВП в период между 2001 и 2008 г. Нимесулид был наиболее часто используемым НПВП. В общей сложности для проведения группового анализа был использован 3031 случай развития осложнений со стороны ВОЖКТ, связанных с приемом НПВП. Случаи развития осложнений со стороны ВОЖКТ определяли у пациентов, которым потребовалась госпитализация в связи с кровотечением, прободением и/или обструкцией, локализованными в желудке и/или двенадцатиперстной кишке, или в связи с язвенной болезнью, которая привела к кровотечению, перфорации и/или обструкции, что было подтверждено клиническими данными (кровавая рвота, мелена, данные эндоскопии, рентгенологического исследования, хирургии или аутопсии). Наиболее часто встречающимся типом осложнений было кровотечение (86,9%), и данное осложнение в 83,5% случаев развивалось в желудке или двенадцатиперстной кишке. В 79,0% случаев поражение представляло собой язвенную болезнь; в 7,6% случаев – эрозии и воспалительные процессы; прочие поражения составили 2,8% случаев и неизвестные поражения – 10,7%. Среди валидизированных случаев (n=840) 81,8% были подтверждены данными эндоскопии, хирургии, рентгенологического исследования и/или аутопсии. Из случаев, подтвержденных данными эндоскопии (n=663), в 37,5% присутствовали клинические признаки кровотечения. В общей сложности 153 (18,2%) случая были подтверждены только клиническими данными (мелена и/или кровавая рвота). Общий показатель 30-дневной смертности составил 9,1%.

Частота развития осложнений с возрастом повышалась как у пациентов, принимавших НПВП, так и не получавших данные препараты, как у мужчин, так и женщин. Среди пациентов, не принимавших НПВП, значение коэффициента частоты развития осложнений на 1 тыс. пациенто-лет составило 0,60 (95% ДИ 0,55; 0,64) у женщин и 0,97 (95% ДИ 0,90; 1,03) – у мужчин; среди больных, в настоящее время принимающих НПВП, значение коэффициента частоты развития осложнений составило 2,71 (95% ДИ 2,41; 3,01) у женщин и 4,47 (95% ДИ 3,92; 5,02) – у мужчин. Среди пациентов, принимающих данные лекарственные препараты в настоящее время, коэффициент частоты развития осложнений на 1 тыс. пациенто-лет снизился с 4,45 случая в 2001 г. до 2,21 случая в 2008 г. ОР (95% ДИ) для больных, принимающих в настоящее время разные НПВП, составил 3,28 (2,86; 3,76): для препаратов рофекоксиб, целекоксиб и нимесулид – менее 2; для напроксена, ибупрофена, диклофенака, эторикоксиба и мелоксикама – 5>ОР>2; для кетопрофена, пироксикама и кеторолака – ОР>5.

Исследователи не наблюдали устойчивого дозозависимого эффекта среди всех пациентов, в настоящее время принимающих один из НПВП. Среди отдельных НПВП устойчивый дозозависимый эффект суточной дозы наблюдали для препаратов рофекоксиб, диклофенак, эторикоксиб и кетопрофен. Дозозависимый эффект кумулятивной дозы наблюдали для препаратов рофекоксиб, нимесулид, диклофенак, эторикоксиб, кетопрофен, пироксикама и кеторолак.

В результате этого большого исследования авторы делают два очень важных вывода:

- Значения коэффициента частоты развития осложнений со стороны ВОЖКТ в районе Фриули-Венеция-Джулия между 2001 и 2008 г. снизились приблизительно на 50% в данный период, что авторы объясняют повышением частоты использования ингибиторов протонной помпы в исследуемой группе в течение периода проведения исследования. Так, доля пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы, в исследуемой группе увеличилась с 22,8% в течение периода времени с 2001 по 2002 г. до 50,7% – в 2007–2008 гг.
- Нимесулид как наиболее часто используемый НПВП в Италии относится к препаратам, которые характеризуются низким/средним повышением риска развития осложнений со стороны ВОЖКТ.

Гепатотоксичность присуща всем НПВП, но в большей степени – сулиндаку, диклофенаку и рофекоксибу, а также нимесулиду, хотя в отношении последнего это мнение представляется спорным. По данным солидного исследования, в котором проведен анализ 397 537 больных, принимавших НПВП, оказалось, что чаще всего гепатоцеллюлярная недостаточность наблюдалась при приеме флурбипрофена, ибупрофена и кеторолака (97,8; 44,6 и 33,4 случая на 100 тыс. пациенто-лет соответственно), для нимесулида этот показатель составил 33,1. Серьезные реакции возникают у 1 из 10 тыс. пациентов, при этом суммарная частота подобных осложнений составляет всего 0,0001%. Проведенный под эгидой Европейского органа по надзору за лекарственными средствами анализ безопасности нимесулида позволил сделать вывод, что гепатотоксичность данного препарата не выше, чем у других НПВП [21]. При сравнительном анализе побочных реакций со стороны печени, индуцированных нимесулидом и неселективными НПВП, включающем рандомизированные и постмаркетинговые клинические исследования, было показано, что нимесулид вызывает повышение печеночных ферментов не чаще, чем традиционные НПВП [22]. С 1985 по 2000 г. зарегистрировано 192 значимых осложнения со стороны печени, ассоциированных с приемом этого препарата, причем серьезным был признан только 81 эпизод. С учетом того, что к 2000 г. нимесулидом были пролечены 280 млн больных, суммарная частота опасных гепатотоксических реакций при его назначении составляла 0,1 на 100 тыс. курсов терапии [23].

Результаты проспективных исследований эффективности и переносимости нимесулида демонстрируют, что отрицательная динамика изменений лабораторных биохимических показателей, свидетельствующая о повреждении печени, отмечается с такой же частотой, как и при использовании других НПВП. В частности, при назначении нимесулида коротким курсом (не более 30 дней) повышение аланин- и аспартатаминотрансфераз в 2 раза и более отмечается лишь у 0,4% больных, а при длительном (до года) приеме препарата частота подобных изменений не превышает 1,5% [24].

Если говорить о безопасности длительного лечения нимесулидом, то можно привести данные работы W.Kriegel и соавт., которые оценивали эффективность и безопасность нимесулида 200 мг и напроксена 750 мг у 370 пациентов с остеоартрозом в течение 12 мес. Эффективность обоих НПВП оказалась сопоставимой с некоторым преимуществом нимесулида: снижение индекса WOMAC в конце периода наблюдения составило 22,5 и 19,9% соответственно. Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ при использовании нимесулида также оказалась ниже – суммарно 47,5% против 54,5% у получавших напроксен [25].

В последнем обзоре по оценке безопасности и эффективности лекарств, содержащих нимесулид, Комитет по лекарственным средствам, предназначенным для человека (Committee of Human Medicinal Products), пришел к выводу, что польза от нимесулида превышает риски от его исполь-

зования при условии, что этот НПВП применяется надлежащим образом [1]. Данная организация рекомендует применять нимесулид для лечения острой боли и первичной дисменореи в максимальной суточной дозе 100 мг 2 раза в день и не более 15 дней подряд. Европейская комиссия также подтвердила положительный профиль польза/риск нимесулида при упомянутом нами режиме приема [1].

Ниже представлены результаты исследования, проведенного в 9 европейских странах, по оценке целесообразности использования нимесулида у пациентов с болью [26].

Спонсором данного исследования стала фармацевтическая компания, производящая оригинальный препарат нимесулида (Helsinn Healthcare, Лугано, Швейцария).

Телефонное интервью проводили среди 1277 врачей общей практики, выписывающих нимесулид своим пациентам (примерно 31 719 человек), из Болгарии, Чехии, Греции, Венгрии, Италии, Польши, Португалии, Румынии.

Результаты этого исследования показывают, что нимесулид, как правило, назначается в соответствии с рекомендованными показаниями: для лечения острой боли и краткосрочных эпизодов боли при хронических заболеваниях. В большинстве случаев предписания по приему нимесулида не превышали рекомендуемую суточную дозу 200 мг (по 100 мг 2 раза в день) с диапазоном доз от 161 (Греция) до 190 мг (Словакия); 15-дневный период лечения был отмечен в более чем 90% случаев. Среднее количество дней лечения всегда было менее чем 15, с диапазоном от 5,4 (Италия) до 13,6 дня (Чехия). Средняя продолжительность терапии составляет менее 15 дней в 98–100% случаев в Италии, Португалии, Болгарии, Румынии и Греции, в 91–92% случаев – в Словакии и Польше. Наличие желудочно-кишечных заболеваний, в том числе язвы, было наиболее частой причиной неназначения нимесулида в 6 из 9 стран. Общие результаты этого опроса показывают, что нимесулид используется у пациентов с острой болью, связанной с хроническим заболеванием; лечение, как правило, в пределах рекомендуемого предела 15 дней и в рекомендуемой дозе, что поддерживает идею его симптоматического использования. В заключение авторы делают вывод о том, что нимесулид целесообразно использовать и его применение безопасно.

В статье H.Kress и соавт. суммируются результаты международной консенсусной встречи, которая проходила в Вене 4 ноября 2014 г. Целью встречи было обсуждение вопросов патофизиологии и лечения острой боли с особым акцентом на применение нимесулида. В частности, обсуждались механизмы возникновения острой боли, эффективность и безопасность нимесулида у пациентов, страдающих разными формами такой боли. Обсуждались результаты новых эпидемиологических данных и обширного клинического опыта, подтверждающие положительный профиль польза/риск нимесулида в лечении некоторых форм острой боли. Члены этой встречи признали, что нимесулид является высокоэффективным НПВП (вследствие быстрого наступления обезболивающего эффекта) при лечении многих заболеваний, сопровождающихся острым воспалением, включая первичную дисменорею [2].

Сегодня на российском рынке представлено несколько генериков нимесулида от разных производителей. Основными критериями выбора конкретного препарата становятся доверие к производителю, более удачная лекарственная форма и длительный позитивный опыт применения в российской клинической практике. Этим критериям соответствует препарат Нимесил®, выпускаемый в гранулах для приготовления суспензии для приема внутрь. Нимесил® характеризуется быстрым началом анальгетической активности, особенно подходящим для лечения острой боли, связанной с воспалением [6]. Нимесил® хорошо известен российским врачам как весьма эффективный и обладающий хорошей переносимостью анальгетик.

Следует отметить, что существенная часть наиболее важных и интересных исследований нимесулида в России была проведена именно с применением препарата Нимесил®.

Как и все НПВС, нимесулид должен назначаться после тщательной оценки состояния пациента и его анамнеза. Нимесулид в настоящее время рекомендуется при патологии, связанной с острым воспалением и болью в дозе 100 мг 2 раза в день в течение максимум 15 дней, и не должен использоваться у пациентов с риском гепатотоксических реакций или желудочно-кишечного кровотечения. Как и все НПВС, нимесулид не должен назначаться при тяжелой сердечной и почечной недостаточности [27, 28].

Литература/References

- European Medicines Agency Summary of Product Characteristics. Annex III to the Commission Decision on Article 31 referral for nimesulide-containing medicinal products. [Accessed July 28, 2014]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nimesulide/human_referral_000275.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a. Updated January 20, 2012.
- Kress HG, Baltov A, Basi ski A et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin* 2016; 32 (1): 23–36.
- Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7563–8.
- Shah AA, Thjodleifsson B, Murray FE et al. Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. *Gut* 2001; 48: 339–46.
- Bennett A, Tavares IA. COX-2 inhibitors compared and contrasted. *Exp Opin Pharmacother* 2001; 2: 1859–76.
- Rainsford KD and 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: 1161–70.
- Bennet A, Villa G. Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Exp Opin Pharmacother* 2000; 1: 277–6.
- Tassorelli C, Greco R, Sandrin IG, Nappi G. Central components of the analgesic/anti-hyperalgesic effect of nimesulide: studies in animal models of pain and hyperalgesia. *Drugs* 2003; 63 (Suppl. 1): 9–22.
- Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine (PhilaPa 1976)* 2000; 25 (12): 1579–85.
- Konstantinovic L, Kahjun Z, Milovanovic A et al. Acute low back pain with radiculopathy: a double – blind, randomized, placebo-controlled study. *Photomed Laser Surg* 2010; 28 (4): 555–60.
- Duffy T, Belton O, Bresnihan B et al. Inhibition of PGE2 production by nimesulide compared with diclofenac in the acutely inflamed joint of patients with arthritis. *Drugs* 2003; 63 (Suppl. 1): 31–6.
- Bianchi M, Broggini M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs* 2003; 63 (Suppl. 1): 37–46.
- Bianchi M, Ferrario P, Balzarini P et al. Plasma and synovial fluid concentrations of nimesulide and its main metabolite after a single or repeated oral administration in patients with knee osteoarthritis. *J Int Med Res* 2006; 34: 348–54.
- Чухловина М.Л. Использование препарата Найз (нимесулид) при лечении cervикогенной головной боли. *Препараты та технологии. 2009; 1 (57): 53–5.* / Chukhlovina M.L. Ispol'zovanie preparata Naiz (nimesulid) pri lechenii tservikogennoi golovnoi boli. *Preparati ta tekhnologii. 2009; 1 (57): 53–5.* [in Russian]
- Котова О.В. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов: соотношение эффективность/безопасность. *Consilium Medicum. 2012; 14 (1): 79–82.* / Kotova O.V. Naznachenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov: sootnoshenie effektivnost'/bezopasnost'. *Consilium Medicum. 2012; 14 (1): 79–82.* [in Russian]
- Котова О.В., Акарачкова Е.С. Острые болевые синдромы в неврологической практике. Эффективная фармакотерапия. 2014; 31: 40–5. / Kotova O.V., Akarachkova E.S. Ostrye boleвыe sindromy v neurologicheskoi praktike. *Effektivnaia farmakoterapiia. 2014; 31: 40–5.* [in Russian]
- Lanas A. A review of the gastrointestinal safety data gastroenterologist's perspective. *Rheumatology* 2010; 49 (Suppl. 2): 3–10.
- Rostom A, Muir R, Dube C et al. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Health Patient Saf* 2009; 1: 47–71.
- Conforti A, Leone R, Moretti U et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf* 2001; 24: 16.
- 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. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22 (4): 365–75.
- Traversa G, Bianchi C, DaCas R et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *DMJ* 2003; 327: 18–22.
- European Medicines Evaluationagency. Committee for Proprietary Medical Products. CPMP/1724/04. <http://www.emea.eu.int>.
- Davis R, Brogden RN. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 48: 431–54.
- Boelsterli U. Nimesulide and hepatic adverse effects: roles of reactive metabolites and hostfactors. *Int J Clin Pract* 2002; 128: 30–6.
- Kriegel W, Korff K, Ehrlich J et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract* 2001; 55 (8): 510–14.
- Franchi S, Heiman F, Visentin E, Sacerdote P. Survey on appropriateness of use of nimesulide in nine European countries. *Drug Health Patient Saf* 2015; 7: 51–5.
- Котова О.В. Вопросы безопасности длительной терапии нимесулидом. *Фарма-тека. 2013; 9 (262): 54–8.* / Kotova O.V. Voprosy bezopasnosti dlitel'noi terapii nimesulidom. *Farmateka. 2013; 9 (262): 54–8.* [in Russian]
- Котова О.В. Остеоартроз: вопросы диагностики и лечения. *Consilium Medicum. 2013; 15 (9): 45–9.* / Kotova O.V. Osteoartroz: voprosy diagnostiki i lecheniia. *Consilium Medicum. 2013; 15 (9): 45–9.* [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Котова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИО неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ol_kotova@mail.ru

Акарачкова Елена Сергеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. НИО неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова