

К вопросу о гастроэнтерологической безопасности нимесулида

Г.Ю. Кнорринг

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

Цель обзора: рассмотреть фармакокинетические аспекты, определяющие степень влияния нимесулида на органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также проанализировать результаты исследований, оценивающих гастроэнтерологическую безопасность нестероидных противовоспалительных средств и нимесулида в частности.

Основные положения. К преимуществам нимесулида относятся высокая селективность в отношении циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), благоприятный фармакокинетический профиль, широкий спектр воздействий, не связанных с ингибицией ЦОГ-2, что в совокупности и определяет безопасность применения нимесулида в отношении ЖКТ.

Заключение. Перечисленные свойства позволяют считать нимесулид предпочтительным анальгетическим и противовоспалительным препаратом в широкой медицинской практике.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гастропатия, циклооксигеназа, нимесулид.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кнорринг Г.Ю. К вопросу о гастроэнтерологической безопасности нимесулида. Доктор.Ру. 2019; 8(163): 54–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-54-58

Gastroenterological Safety of Nimesulide

Г.Ю. Knorring

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya Str., Moscow, Russian Federation 127473

Objective: to discuss the pharmacokinetic aspects determining the rate of nimesulide effect on gastrointestinal tract (GIT), and to analyse the results of studies to assess gastroenterological safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and nimesulide in particular.

Key Points. The advantages of nimesulide include high cyclo-oxygenase-2 (COG-2) selectivity, favourable pharmacokinetic profile, wide spectrum of activities not associated with COG-2 inhibiting, these being determining factors for gastroenterological safety of nimesulide.

Conclusion. The above characteristics make nimesulide a preferable pain killer and antiinflammatory drug in general medicine.

Keywords: nonsteroidal antiinflammatory drugs, NAID-induced gastropathy, cyclo-oxygenase, nimesulide.

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

For citation: Knorring G.Yu. Gastroenterological Safety of Nimesulide. Doctor.Ru. 2019; 8(163): 54–58. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-54-58

Медицинская статистика свидетельствует, что более 90% заболеваний человека сопровождается болевым синдромом. Это объясняет, почему НПВП и ненаркотические анальгетики являются самыми востребованными лекарственными средствами. НПВП — универсальные анальгетики, которые с успехом используются во всех областях медицины для борьбы с острой или хронической болью.

НПВП оказывают анальгетическое и противовоспалительное действие, что в сочетании с удобством применения и эффективностью сделало их незаменимым инструментом и для ургентной аналгезии в стоматологии, хирургии, гинекологии и ряде других областей медицины, и для длительного контроля симптомов при хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата [1, 2].

При этом проблемы гастроэнтерологической токсичности являются для НПВП краеугольными в силу наличия класс-специфического воздействия этой группы лекарственных препаратов на различные органы ЖКТ [3, 4].

Поэтому ЖКТ-безопасность относится к ключевым параметрам, определяющим соотношение риска и пользы у нестероидных противовоспалительных средств. Исследования подтверждают существенные различия в рисках развития побочных эффектов и осложнений со стороны ЖКТ для разных НПВП [5, 6].

Яркий представитель селективных ингибиторов ЦОГ-2 и относительно более безопасных для ЖКТ препаратов нимесулид применяется уже более 35 лет и является одним из наиболее широко используемых НПВП в целом более чем в 50 странах мира [7].

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА НИМЕСУЛИДА

Фармакокинетические и фармакодинамические аспекты действия нимесулида имеют большое значение в обеспечении гастроэнтерологической безопасности. Селективное подавление ЦОГ-2 играет в этом, безусловно, главную роль, однако есть данные об уникальных характеристиках

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. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>. E-mail: knorring@mail.ru

нимесулида, отличающихся от подавления ЦОГ [2, 6, 8]. Немаловажными оказываются и технологические особенности приготовления лекарственной формы одного из препаратов нимесулида — Найза, которые вносят вклад в скорость реализации лечебных эффектов [2].

Одна из характеристик, объясняющая степень безопасности нимесулида, — кислотность. Если кислотность (т. е. рКА) препарата низкая (как, например, у НПВП с карбоксильной группой), то происходит его накопление в высокой концентрации внутри клеток слизистой и подслизистой оболочки желудка, где среда экстрацеллюлярного пространства и так отличается низкой рН, что вызывает сильное раздражение слизистой оболочки ЖКТ [6].

Нимесулид же, являясь единственным представителем производных сульфонилидов, обладает относительно высоким уровнем рКА — 6,5 (практически нейтральным) — и при хорошей абсорбции меньше ионизируется, благодаря чему он не удерживается в слизистой оболочке и не захватывается митохондриями, а это означает меньшую частоту развития НПВП-гастропатии при приеме нимесулида [2, 6, 9, 10].

Еще одним важным нюансом фармакинетики нимесулида считается достаточно короткий период полувыведения (T1/2). Он ассоциируется с кратким временем ингибиции ЦОГ-1 и обеспечивает более быстрый ресинтез именно этой формы ЦОГ, что способствует большей безопасности препаратов. Именно благодаря этому при использовании нимесулида, имеющего T1/2 в среднем около 2,5 ч, побочные эффекты выражены слабо [6].

Скорость анальгетического воздействия и, соответственно, эффективность и длительность влияния на ЦОГ связаны и с эффективностью высвобождения действующего вещества из таблетки. Этот параметр, в свою очередь, зависит от скорости дезинтеграции (распада) таблетки, когда происходит высвобождение активного вещества для растворения и/или всасывания. При разработке рецептур таблеток данный показатель оптимизируют, используя различные дезинтегранты и их комбинации [11].

Комбинирование различных дезинтегрантов дает еще более интересные эффекты, например комбинирование крахмала и супердезинтегранта натрия крахмала гликолята, реализованное в препарате Найз. Крахмал обеспечивает хороший капиллярный эффект и быстрое проникновение жидкости внутрь таблетки, а натрия крахмала гликолят усиливает их значительным набуханием и стремительным увеличением объема (при экспериментальных работах их объем увеличивался в 100 раз!) [12]. Быстро сорбируя большой объем жидкости, супердезинтегрант «взрывает» таблетку изнутри, способствуя ее трехмерному расширению во всех направлениях, так называемому 3D-эффекту [12, 13].

Важным преимуществом нимесулида как препарата для купирования острой боли является быстрое достижение пиковой концентрации в крови благодаря хорошему всасыванию из пищеварительного тракта. После приема препарата в первой дозе уже в течение 30 мин достигается 55–80% его максимальной концентрации, через такое же время в среднем наступает аналгезия, однако в ряде работ отмечено и более быстрое действие — уже в течение 15–20 мин после приема [14, 15]. Обезболивающий эффект нимесулида развивается быстро, в том числе благодаря хорошему проникновению в синовиальную жидкость [16].

ЦОГ-НЕЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ НИМЕСУЛИДА

Приведенные факты подчеркивают, что в значительной степени скорость анальгезии связана с дополнительными воздействиями, отличными от ингибиции ЦОГ-2. Все НПВП уменьшают гипералгезию, однако эффект нимесулида превосходит таковой рофекоксиба при сравнительно одинаковой эффективности с диклофенаком и целекоксибом, но только у нимесулида действие развивается в столь короткие сроки [15].

Самые ранние работы, доказывающие и объясняющие уменьшение гипералгезии, выявили, что, помимо быстрого подавления интратекальной выработки ЦОГ-2, ингибиторы NO-синтазы, которая напрямую участвует в механизмах передачи болезненных импульсов. На экспериментальных животных показано, что нимесулид превосходит трамадол, парацетамол, а также их сочетание в подавлении выработки ФНО- α и простагландинов E_2 в спинномозговой жидкости в условиях воспалительной гипералгезии (M. Bianchi и соавт., 2007) [17]. Быстрая аналгезия на фоне приема нимесулида (в течение первых 15 мин) зафиксирована и в эксперименте на здоровых добровольцах с изучением ноцицептивной трансмиссии [18].

Нимесулид снижает уровень алгогенной субстанции Р [19], ослабляет синтез провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6 [17, 19], ФНО- α [20] и лейкотриена B4 [6, 17], а за счет снижения активности фермента фосфодиэстеразы IV он уменьшает таковую макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, играющих важную роль в патогенезе острой воспалительной реакции. Нимесулид ингибитирует и продукцию реактивных кислородных радикалов и лейкотриена C4, производимого эозинофилами [8, 21, 22].

Нимесулид ингибитирует иммунную и неиммунную секрецию гистамина тучными клетками (V. Casolari и соавт., 1993; A. de Paulis, 1997), что также снижает выраженность болевого синдрома [22–24]. Этот уникальный эффект нимесулида имеет значение при оценке потенциальной гастротоксичности, так как спектр действия гистамина чрезвычайно широк и воздействие на него выработку в ряде ситуаций может давать дополнительный эффект.

В экспериментальных работах показано, что нимесулид ингибитирует стимулированную гистамином секрецию соляной кислоты в желудке опытных животных [25], и, хотя эти данные не проясняют до конца, каким образом ингибитируется секреция кислоты в желудке человека, тем не менее возможность реализации подобных воздействий у людей может объяснить хорошую переносимость нимесулида. Блокада выработки гистамина подтверждена еще в одном эксперименте, когда назначение нимесулида добровольцам, которым внутривенно вводился гистамин, уменьшало реактивную зону на 40% (G. Senna, 1993).

При поиске и оценке эффективности средств с гастропротективными свойствами (extract *Rumex patientia L.*) использование нимесулида даже в огромных дозах (300 мг/кг) не приводило к формированию НПВП-индуцированных язв в отличие от применения других НПВП [26].

Дальнейшие исследования (H. Suleyman и соавт., 2007) показали, что в эксперименте нимесулид усиливает противовоспалительное действие диклофенака, ибупрофена и мелоксикама, но при этом уменьшает ульцерогенное действие диклофенака и мелоксикама, предотвращая возникновение язвенных дефектов [27].

Широкий спектр молекулярных механизмов действия нимесулида включает влияние и на цАМФ и эндо-5'-нуклео-

тидаза/аденозиновый рецептор A2A, и на продукцию аденозина, что имеет значение в реализации его противовоспалительного действия [28, 29].

ИССЛЕДОВАНИЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Обоснованием широкого применения нимесулида в реальной клинической практике, помимо высокой эффективности обезболивания, является хорошая переносимость со стороны ЖКТ [30]. Невысокий риск осложнений со стороны органов ЖКТ на фоне приема нимесулида продемонстрирован в работе A. Conforti и соавт., проанализировавших сообщения о 10 608 случаях значимых побочных эффектов, так или иначе ассоциированных с использованием различных НПВП (1988–2000). Согласно этому анализу, нимесулид был причиной возникновения осложнений со стороны ЖКТ в среднем более чем в 2 раза реже других НПВП. Количество сообщений, связанных с нимесулидом, составило 10,4%. Доля же сообщений об осложнениях при применении кетопрофена — 21,7%, диклофенака — 21,2%, пиroxикама — 18,6% [31].

Одной из значимых работ, определивших степень влияния нимесулида на ЖКТ, следует признать исследование F. Bradbury (2004). Он оценил частоту осложнений со стороны ЖКТ при использовании ибuproфена ($n = 1470$), диклофенака ($n = 3553$) и нимесулида ($n = 3807$) в условиях реальной клинической практики. Частота выявления патологии ЖКТ при приеме нимесулида была значимо ниже, чем на фоне приема диклофенака (12,1%), и была сравнима с таковой у пациентов, использовавших ибuproфен, — 8,1 и 8,6% соответственно [32].

В еще одном крупном эпидемиологическом исследовании, проведенном J. Laporte и соавт. (2004), оценен риск развития ЖКТ-кровотечения при применении различных НПВП. Были проанализированы причины 2813 эпизодов кровотечений, в качестве контроля оценено состояние еще 7193 пациентов, принимавших НПВП. Согласно результатам этого исследования, нимесулид более безопасен, чем другие НПВП, вошедшие в анализ. Относительный риск (OR) кровотечения для рофекоксиба составил 7,2, для мелоксикама — 5,7, для диклофенака — 3,7, а для нимесулида — 3,2 [33].

Наконец, в 2013 году были опубликованы результаты европейского популяционного исследования, доказавшего относительно высокую безопасность нимесулида в отношении возникновения язв и/или кровотечений из верхних отделов ЖКТ (J. Castellsague и соавт.). Исследователи оценивали риск развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ в Итальянской Республике с 2001 по 2008 г. Суммарно зарегистрированы 588 827 человек, принимавших НПВП, при этом выявлен 3031 эпизод значимых ЖКТ-осложнений (язвы и/или кровотечения).

Все НПВП статистически значимо увеличивали риск возникновения патологии ЖКТ: OR составил 3,28 (95%-ный ДИ: 2,86–3,71). Однако индивидуальные значения этого риска существенно различались. Нимесулид демонстрировал наиболее низкий риск, вместе с селективными ингибиторами ЦОГ-2 целекоксибом и рофекоксибом он вошел в группу препаратов с риском менее 2; в группу среднего риска (OR от 2 до 5) вошли напроксен, ибuproфен, диклофенак, мелоксикам, эторикоксиб; группу высокого риска (OR > 5) составили кетопрофен, кеторолак, пиroxикам [34].

Подобные наблюдения есть и в нашей стране, например ретроспективный анализ частоты осложнений со стороны ЖКТ, печени и сердечно-сосудистой системы по 322 историям болезни пациентов с ревматическими заболеваниями (клиника НИИР РАМН, 2007–2008 гг.), принимавших нимесулид в дозе 200 мг/сут [32]. Ни у одного больного прием нимесулида не осложнился развитием кровотечения ЖКТ или перфорации язвы. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки обнаружены у 13,3% пациентов, принимавших нимесулид, что приблизительно на 35% меньше, чем число язв на фоне использования неселективных НПВП (преимущественно диклофенака), — у 18,1% таких пациентов были выявлены язвы верхних отделов ЖКТ [35].

В настоящее время имеется большое количество исследований, посвященных изучению безопасности нимесулида. В них отмечается низкий риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ [35–40].

РИСК ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НИМЕСУЛИДА

Одним из наиболее обсуждаемых является вопрос о гепатотоксичности нимесулида, однако серьезные исследования и заключения экспертов сообществ и ряда регуляторных органов практически прекратили споры по этому поводу. Еще в 2007 году Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, EMEA), ключевой орган Евросоюза, контролирующий оборот лекарственных средств в Европе, по итогам рассмотрения данного вопроса не нашел аргументов для приостановки использования нимесулида (пресс-релиз от 21.09.2007 г.) [41]. EMEA компромиссно рекомендовало ограничить длительность приема нимесулида 15 днями в дозе до 200 мг/сут. Позднее медицинское руководство Евросоюза подтвердило (пресс-релиз от 23 июня 2011 г.): «Достоинства нимесулида при кратковременном купировании острой боли явно превышают его недостатки, что делает оправданным его дальнейшее использование» [42].

Очень интересное исследование проведено M. Venegoni и соавт. (2010), оно направлено на изучение результатов введения ограничительных мер по потреблению нимесулида в Италии (2006 г. по сравнению с 2009 г.) [43]. Выяснилось, что число зарегистрированных эпизодов гепатотоксичности при более чем двукратном снижении потребления нимесулида статистически значимо не изменилось, тогда как в 2 раза увеличилось число госпитализаций, связанных с поражением верхних отделов ЖКТ. Риски подобных осложнений были сопоставимы для всех включенных в анализ НПВП [43].

В 2014 году в Вене в Международном консенсусе эксперты также подтвердили положения о том, что риск связанных с использованием нимесулида тяжелых печеночных реакций является низким и находится в тех же пределах, что и токсичность других НПВП, а польза его применения превышает риски (при использовании в дозе не выше 200 мг/день на протяжении не более 15 дней подряд) [44]. Детальный анализ случаев развития гепатотоксичности показал, что поражения печени развиваются в основном у пациентов, у которых факторы риска повреждения гепатоцитов отмечались и до начала терапии.

Наконец, в 2015 году положительное соотношение пользы и риска при использовании нимесулида было вновь подтверждено Европейским агентством по лекарственным средствам, частота предоставления отчетов о его безопасности была увеличена с 3 месяцев до 6 лет, как для большинства препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К преимуществам анальгетика нимесулида относятся сильное и быстрое обезболивание, высокая биодоступность, мощное противовоспалительное действие, низкая частота побочных эффектов.

Высокая эффективность и невысокая токсичность при использовании нимесулида обусловлены уникальными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками, усиленными технологическими особенностями приготовления лекарственной формы — 3D-эффектом, который заключается в быстрой дезинтеграции таблетки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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., red. Bol'. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei. M.: izd-vo RAMN; 2012. 512 c. (in Russian)]
- Каратеев А.Е. Почему российские врачи используют нимесулид? Рус. мед. журн. Ревматология. 2013; 22: 1260–8. [Karateev A.E. Pochemu rossijskie vrachi ispol'zuyut nimesulid? Rus. med. zhurn. Revmatologiya. 2013; 22: 1260–8. (in Russian)]
- Ивашик В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. М.; 2014. 17 с. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Baranskaya E.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L. Klinicheskie rekomenedatsii po diagnostike i lecheniyu erozivno-yazvennykh porazhenii zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki, vyzvannyykh nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami. M.; 2014. 17 s. (in Russian)]
- Кляритская И.Л., Мошко Ю.А., Балабанцева А.П., Максимова Е.В., Вильцанюк И.А. Патология гастроудоденальной зоны, индуцированная НПВП и терапевтическая тактика. Крымский терапевт. журн. 2017; 1: 5–14. [Klyaritskaya I.L., Moshko Yu.A., Balabantseva A.P., Maksimova E.V., Vil'tsanyuk I.A. Patologiya gastroduodenal'noi zony, indutsirovannaya NPVP i terapevticheskaya takтика. Krymskii terapevt. zhurn. 2017; 1: 5–14. (in Russian)]
- Moore R.A., Derry S., Makinson G.T., McQuay H.J. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7(3): R644–65. DOI: 10.1186/ar1704
- Барскова В.Г. Значение для клинической практики свойств нимесулида, не связанных с подавлением циклооксигеназы-2. *Consilium medicum Ukraina*. 2010; 8: 40–4. [Barskova V.G. Znachenie dlya klinicheskoi praktiki svoistv nimesulida, ne svyazannykh s podavleniem tsiklookksigenazy-2. Consilium medicum Ukraina. 2010; 8: 40–4. (in Russian)]
- Franchi S., Heiman F., Visentin E., Sacerdote P. Survey on appropriateness of use of nimesulide in nine European countries. *Drug Healthc. Patient Saf.* 2015; 7: 51–5. DOI: 10.2147/DHPS.S76320
- Rainsford K. 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
- Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Нимесулид в России: казнить нельзя помиловать (поставим запятую правильно). Справочник поликлинического врача. 2007; 12: 39–42. [Nasonov E.L., Karateev A.E. Nimesulid v Rossii: kaznit' nel'zya pomilovat' (postavim zapyatuyu pravil'no). Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2007; 12: 39–42. (in Russian)]
- Котова О.В., Акарачкова Е.С. Нимесулид: эффективность и безопасность применения. *Consilium Medicum*. 2016; 18(2): 100–103. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. Nimesulid: effektivnost' i bezopasnost' primeneniya. Consilium Medicum. 2016; 18(2): 100–103. (in Russian)]
- Хесс Т., Морозов А. Быстрая дезинтеграция — задача при разработке рецептур. Фармацевтическая отрасль. 2014; 1: 92–9. [Khess T., Morozov A. Bystraya dezintegratsiya — zadacha pri razrabotke retseptur. Farmatsevticheskaya otrasl'. 2014; 1: 92–9. (in Russian)]
- Rojas J., Guisao S., Ruge V. Functional assessment of four types of disintegrants and their effect on the spironolactone release properties. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2012; 13(4): 1054–62. DOI: 10.1208/s12249-012-9835-y
- Хомяк Н., Мамчур В., Хомяк Е. 3D-эффект препарата Найдз: как особенности фармакокинетики помогают справляться с болью. Фармацевт практик. 2017; 3: 32–4. [Khomyak N., Mamchur V., Khomyak E. 3-D-effekt preparata Naiz: kak osobennosti farmakokinetiki pomogayut spravlyat'sya s bol'yu. Farmatsevt praktik. 2017; 3: 32–4. (in Russian)]
- Каратеев А.Е. Нимесулид: мифы и реальность. Справочник поликлинического врача. 2013; 7: 40–5. [Karateev A.E. Nimesulid: mify i real'nost'. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2013; 7: 40–5. (in Russian)]
- Bianchi M., Broggini M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. *Intern. J. Clin. Pract. Suppl.* 2002; 128: 11–19.
- 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): S37–46. DOI: 10.2165/00003495-200363001-00006
- Bianchi M., Martucci C., Ferrario P., Franchi S., Sacerdote P. 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
- Sandrini G., Proietti Cecchini A., Alfonsi E., Nappi G. Effectiveness of nimesulide in pain. A neurophysiological study in humans. *Drugs Today*. 2001; 37: 21–9.
- Bianchi M., Broggini M., Balzarini P., Franchi S., Sacerdote P. 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
- Ferreira S.H. The role of interleukins and nitric oxid in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. *Drugs*. 1993; 46(suppl.1): S1–9. DOI: 10.2165/00003495-199300461-00003
- 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.
- de Paulis A., Ciccarelli A., Marinò I., de Crescenzo G., Marinò D., Marone G. 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
- 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*. London: William Harvey Press; 2011: 524–40.
- Casolari V., Meliota S., Marino O., Patella V., de Paulis A., Guidi G. 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.

25. 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.
26. Süleyman H., Demirezer L.O., Kuruüzüm-Uz. A., Akçay F. Gastroprotective and antiulcerogenic effects of *Rumex patientia* L. extract. *Pharmazie.* 2002; 57(3): 204–5.
27. Süleyman H., Salamci E., Cadirci E., Halıcı Z. Beneficial interaction of nimesulide with NSAIDs. *Med. Chem. Res.* 2007; 16(2): 78–87. DOI: 10.1007/s00044-007-9009-8
28. Caiazzo E., Maione F., Morello S., Lapucci A., Paccosi S., Steckel B. 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
29. Caiazzo E., Ialenti A., Ciccalo 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
30. Чичасова Н.В. Проблема оценки эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов. *Соврем. ревматология.* 2016; 10(2): 83–8. [Chichasova N.V. Problema otsenki effektivnosti i bezopasnosti nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Sovrem. revmatologiya. 2016; 10(2): 83–8. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-2-83-88
31. Conforti A., Leone R., Moretti U., Mozzo F., Velo G. 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(14): 1081–90. DOI: 10.2165/00002018-200124140-00006
32. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2004; 58(144): 27–32. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2004.027_e.x
33. Laporte J., Ibáñez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004; 27(6): 411–20. DOI: 10.2165/00002018-200427060-00005
34. Castellsague J., Pisa F., Rosolen V., Drigo D., Riera-Guardia N., Giangreco M. 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. DOI: 10.1002/pds.3385
35. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. *Рус. мед. журн.* 2009; 17(21): 1466–72. [Karateev A.E., Alekseeva L.I., Bratygina E.A., Ashirova T.B. Otsenka chastyoty razvitiya pobochnykh effektov pri dlitel'nom primenenii nimesulida v real'noi klinicheskoi praktike. Rus. med. zhurn. 2009; 17(21): 1466–72. (in Russian)]
36. 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 (Phila Pa 1976).* 2000; 25(12): 1579–85. DOI: 10.1097/00007632-200006150-00019
37. Елисеев М.С. Нимесулид в лечении острой боли в ревматологической практике. *Мед. совет.* 2016; 17: 110–12. [Eliseev M.S. Nimesulid v lechenii ostroj boli v revmatologicheskoi praktike. Med. sovet. 2016; 17: 110–12. (in Russian)]
38. Alotti N., Bodó E., Gombocz K., Gábor V., Rashed A. Management of postoperative inflammatory response and pain with nimesulide after cardiac surgery. *Orv. Hetil.* 2003; 144(48): 2353–7.
39. Marini U., Spotti D., Magni E. et al. Double-blind endoscopic study comparing the effect of nimesulide and placebo on gastric mucosa, of dyspeptic subjects. *Drug Invest.* 1990; 2(3): 162–66.
40. Kress H.G., Baltov A., Basiński A., Berghea F., Castellsague J., Codreanu C. 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
41. Press release. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulid-containing medicinal products. *Doc. Ref. EMEA/432604/2007.* URL: <http://www.emea.europa.eu> (дата обращения — 30.10.2019).
42. Press release. 23/06/2011 European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines. URL: <http://www.ema.europa.eu/ema> (дата обращения — 30.10.2019).
43. Venegoni M., Da Cas R., Menniti-Ippolito F., Traversa G. Effects of the European restrictive actions concerning nimesulide prescription: a simulation study on hepatopathies and gastrointestinal bleedings in Italy. *Ann. Ist. Super. Sanita.* 2010; 46(2): 153–7. DOI: 10.4415/ANN_10_02_08
44. European Medicines Agency Summary of Product Characteristics. Annex III to the Commission Decision on Article 31 referral for nimesulide-containing medicinal products. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nimesulide/human_referral_000275.jsp (дата обращения — 30.10.2019). ■