

Современные представления о механизмах действия нимесулида

Г.Ю. Кнорринг¹, И.Г. Пахомова²

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотрение современных представлений о механизмах действия и результатов исследований нимесулида, в частности фармакокинетики лекарственной формы нимесулида с улучшенными характеристиками дезинтеграции, вносящими существенный вклад в реализацию лечебного эффекта, а также новых исследований ЦОГ-независимых эффектов нимесулида.

Основные положения. К достоинствам нимесулида следует отнести высокую биодоступность, эффективность обезболивания, выраженный противовоспалительный эффект. Высокая скорость анальгезии препарата Найз обусловлена 3D-эффектом, связанным с быстрой дезинтеграцией таблетки. Быстрый и продолжительный анальгетический и противовоспалительный эффекты нимесулида обеспечены широким спектром воздействий, не связанных с ингибиением циклооксигеназы 2.

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

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, циклооксигеназа, дезинтегрант, нимесулид, Найз.

Вклад авторов: Кнорринг Г.Ю. — разработка концепции статьи, обработка источников литературы, подготовка рукописи; Пахомова И.Г. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кнорринг Г.Ю., Пахомова И.Г. Современные представления о механизмах действия нимесулида. Доктор.Ру. 2020; 19(4): 18–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-18-22



Mechanisms of Action of Nimesulide: Current Understanding

Г.Ю. Кнорринг¹, И.Г. Пахомова²

¹ 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

² V.A. Almazov National Medical Research Center (a Federal Government-funded Institution), Russian Federation Ministry of Health; 2 Akkuratev St., St. Petersburg, Russian Federation 197341

ABSTRACT

Objective of the Review: To discuss the current understanding of the mechanisms of action of nimesulide and describe the results of studies of this drug, particularly the pharmacokinetics of nimesulide with improved disintegration parameters, which significantly contribute to its therapeutic effect, and new studies of COX-independent effects of this medication.

Key Points: The high bioavailability of nimesulide, effective pain relief, and a marked anti-inflammatory effect should be viewed as its advantages. The rapid onset of Nise's analgesic action is explained by its 3D-effect, which is related to a high rate of tablet disintegration. The rapid and prolonged pain relief and anti-inflammatory effect provided by nimesulide are due to a wide range of effects not related to cyclooxygenase-2 inhibition.

Conclusion: These properties of nimesulide make it the analgesic and anti-inflammatory medication of choice in clinical practice.
Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase, disintegrant, nimesulide, Nise.

Contributions: Knorring, G.Yu. — developed the concept of the article, studied sources in the literature, and prepared the manuscript; Пахомова, И.Г. — checked critically important content and approved the final version of the manuscript submitted for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Knorring G.Yu., Пахомова И.Г. 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

Кнорринг Герман Юрьевич (автор для переписки) — 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

Пахомова Инна Григорьевна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7798-9476. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>. E-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Одной из наиболее востребованных групп лекарственных препаратов (ЛП) остаются НПВП. Универсальное сочетание анальгетического и противовоспалительного эффектов (уникальное для этого класса) вкупе с удобством применения сделали НПВП незаменимым инструментом как для неотложной анальгезии в амбулаторной и стационарной практике, так и для длительного контроля симптомов при хронических заболеваниях костно-мышечной системы [1–3]. Вновь выявленные в последние годы особенности механизма фармакологического действия НПВП, в частности нимесулида, весьма актуальны для практикующих врачей.

Современное понимание феномена боли основано на достижениях последних десятилетий, обосновавших сложный механизм ее формирования и хронизации [4]. Окончательное восприятие боли зависит не только от интенсивности болевого стимула в очаге, но и от баланса ноцицептивной и антиноцицептивной систем. Альтерация тканей независимо от причины запускает в месте повреждения каскадные реакции синтеза медиаторов, цитокинов (ИЛ), факторов роста, нейротрансмиттеров и пептидов (субстанции Р, кининов), производных полиненасыщенных жирных кислот (в первую очередь, простагландинов (ПГ), лейкотриенов, тромбоксанов), вызывающих сенситизацию периферических ноцицепторов [4, 5]. Многие из этих участников воспалительного ответа еще более усиливают повреждение и раздражение рецепторов.

При длительном сохранении повреждающего фактора отмечается феномен центральной сенситизации, предопределяющий формирование хронической боли. При ней передача болевого сигнала возможна при незначительном количестве нейротрансмиттеров, поскольку даже при минимальной стимуляции отмечается высокий уровень возбуждения в центральных сенсорных областях мозга, определяющих наличие боли [1, 6].

Современные представления о терапии боли предполагают воздействие как на воспаление в очаге и сопутствующую медиаторную атаку, так и на периферическую (на уровне ноцицепторов) и центральную сенситизацию (на уровне спинного мозга). Именно свойства НПВП ингибировать процессы образования и накопления в очаге воспаления ПГ — активных участников нейрональной сенситизации — позволяют столь широко использовать их в клинической практике [6].

Синтезированный еще до открытия механизмов ингибирования ЦОГ селективный ингибитор ЦОГ-2, единственный представитель сульфонанилидов нимесулид в полной мере реализует все эффекты НПВП. Однако он интересен не только ЦОГ-опосредованными механизмами, но и многими дополнительными свойствами [2, 6–8].

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА НИМЕСУЛИДА

ЦОГ-связанные механизмы действия нимесулида с преимущественным подавлением ЦОГ-2 играют главную роль в реализации лечебного эффекта. Цель данной статьи — акцентировать внимание на иных, не менее важных характеристиках нимесулида, на особенностях фармакокинетики и технологическом усовершенствовании препарата Найз (Dr. Reddy's Laboratories).

Ключевым преимуществом нимесулида при купировании острой боли считается быстрое достижение пика концентрации в крови благодаря хорошему всасыванию [7]. После приема ЛП уже через 30 мин достигается 55–80% его

максимальной концентрации, анальгезия наступает в среднем через 15–20 мин после приема ЛП [7, 8]. Быстрое наступление локального анальгетического эффекта нимесулида развивается благодаря хорошему проникновению в ткани и в синовиальную жидкость [9, 10].

Еще одним важным фактором развития анальгетического эффекта является скорость высвобождения лекарственного вещества из таблетки, которая зависит от активности ее распада (дезинтеграции) и последующего всасывания. При разработке рецептур таблетированной формы данного ЛП ставятся цели оптимизировать дезинтеграцию, улучшить характеристики дезинтегрантов. Основная задача при повышении скорости действия препаратов — ускорение дезинтеграции.

Дезинтегрант — вспомогательное вещество, реализующее быстрый распад таблетки и высвобождение действующего вещества. Дезинтеграция таблеток обеспечивается за счет капиллярного эффекта и набухания [11]. Один из самых активно используемых дезинтегрантов с капиллярным эффектом — это крахмал. Лидером по способности набухания — супердезинтегрантом — считается натрия крахмал гликолят (НКГ), имеющий выраженное свойство набухания [12, 13]. Механизм дезинтеграции, скорость и степень набухания существенно отличают его от других дезинтегрантов, например кроскармеллозы, имеющей преимущественно капиллярный эффект (рис. 1).

Важно и то, что эффекты НКГ по скорости поглощения и объему связываемой жидкости, в отличие от таких у других супердезинтегрантов, не зависят от pH среды (рис. 2). В среде, аналогичной кислотности содеримого кишечника (pH = 6,8), НКГ за 3–5 мин набухает приблизительно в 3 раза быстрее, чем кроскармеллоза, скорее достигая максимального объема, в 3–4 раза большего (до 15 мл/г), чем у кроскармеллозы (до 3,5 мл/г) и других супердезинтегрантов [12, 13] (см. рис. 2).

Сочетание разных дезинтегрантов, например крахмала и НКГ, реализованное в ЛП Найз, позволяет получать важные результаты: хороший капиллярный эффект и быстрое

Рис. 1. Различия механизмов действия супердезинтегрантов — натрия крахмала гликолята и кроскармеллозы [12]
Fig. 1. Differences in the mechanisms of action of superdisintegrants: sodium starch glycolate and croscarmellose [12]

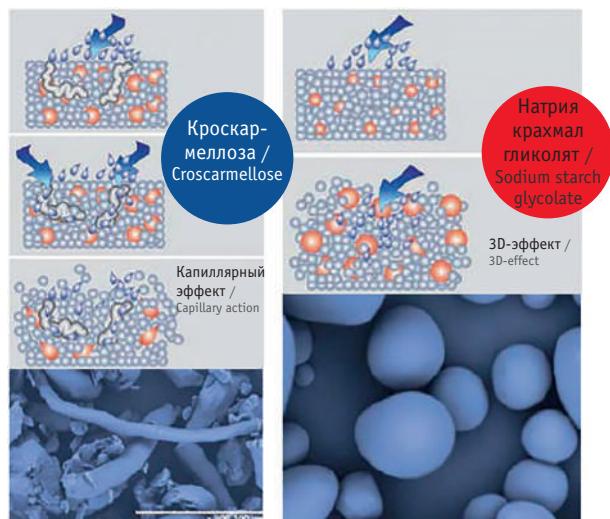
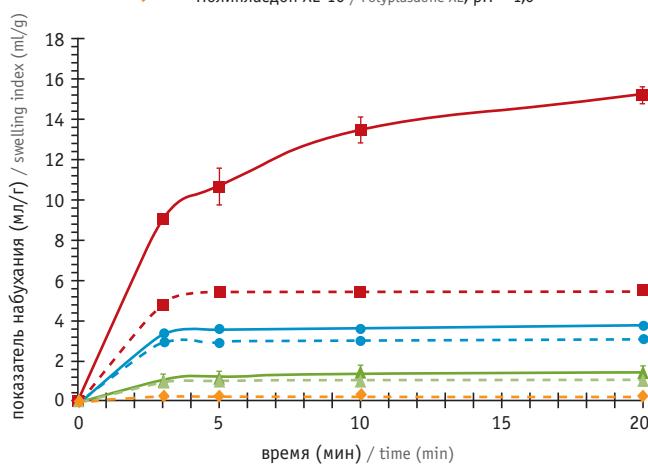


Рис. 2. Увеличение объема (набухание) натрия крахмала гликолята (Эксплозола), кроскармеллозы и других супердезинтегрантов при добавлении жидкостей, имитирующих по pH содержимое желудка (pH = 1,0) и кишечника (pH = 6,8) [14]
Fig. 2. Increase in the volume (swelling) of sodium starch glycolate (Explosol), croscarmellose and other superdisintegrants in contact with fluids with a pH similar to that of the gastric (pH = 1.0) or intestinal (pH = 6.8) contents [14]

- Кроскармеллоза / Croscarmellose, pH = 6,8
- Кроскармеллоза / Croscarmellose, pH = 1,0
- Эксплозол / Explosol, pH = 6,8
- Эксплозол / Explosol, pH = 1,0
- ▲— Микрокристаллическая целлюлоза II / Microcrystalline cellulose II, pH = 6,8
- ▲— Микрокристаллическая целлюлоза II / Microcrystalline cellulose II, pH = 1,0
- ◆— Полиплаздон XL-10 / Polyplasdone XL, pH = 6,8
- ◆— Полиплаздон XL-10 / Polyplasdone XL, pH = 1,0



поступление жидкости внутрь таблетки осуществляется за счет действия крахмала, дополняются набуханием и стремительным увеличением объема за счет НКГ. Так, в одном из экспериментальных исследований показано, что его объем увеличивался в 100 раз! [11]. Быстро сорбируя значительный объем жидкости, супердезинтегрант как бы изнутри «взрывает» таблетку, расширяя содержимое во всех направлениях, обеспечивая так называемый 3D-эффект [12, 13].

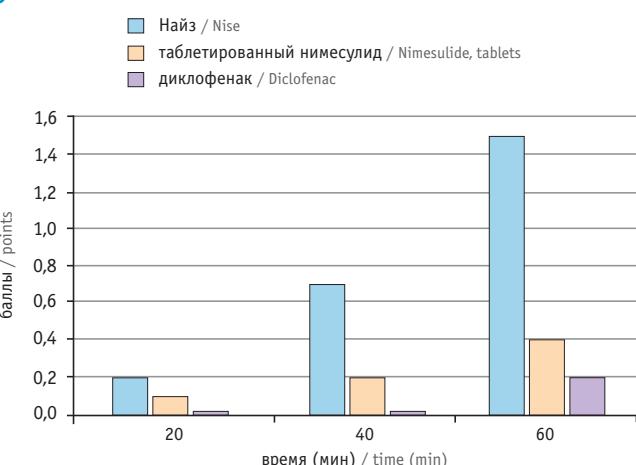
Технологические особенности подготовки лекарственной формы влияют на клинический эффект. Более быстрое анальгетическое действие Найза в сравнении с таковым другой таблетированной формы дженерика нимесулида и натрия диклофенака показано в клиническом исследовании [15], в котором обезболивающий эффект Найза (100 мг/прием) наступал уже через 20 мин, эффекты других таблетированных генериков нимесулида (100 мг/прием) и натрия диклофенака (150 мг/сут) проявлялись позже (рис. 3).

Эффект нимесулида по подавлению гипералгезии пре-восходит таковой рофеоксиба при приблизительно равной эффективности с диклофенаком и целекоксибом, однако лишь у нимесулида действие развивается столь быстро [16].

Исследования, доказывающие уменьшение гипералгезии, позволили выявить, что, помимо быстрого подавления выработки нимесулидом ЦОГ-2, также ингибитируется NO-синтаза, которая напрямую участвует в механизмах передачи болевых импульсов [17]. В эксперименте показано, что нимесулид превосходит по своей эффективности как парацетамол,

Рис. 3. Динамика боли в течение первого часа после приема нестероидных противовоспалительных препаратов [15]

Fig. 3. Changes in pain level within the first hour after taking non-steroidal anti-inflammatory drugs [15]



так и трамадол, а также их комбинацию в подавлении синтеза ФНО- α и ПГ Е₂ в спинномозговой жидкости на фоне воспалительной гипералгезии [18]. Быстрый анальгетический эффект при приеме нимесулида (в течение первых 15 мин) отмечен и у здоровых добровольцев в исследовании ноцицептивной трансмиссии [19].

ЦОГ-НЕЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ НИМЕСУЛИДА

Как указывалось выше, философия купирования боли в последние годы претерпевает эволюцию, связанную с нахождением новых механизмов развития и хронизации болевого синдрома, воздействием на нейропатический компонент боли, на механизмы передачи и восприятия болевого сигнала, на цитокиновую агрессию в очаге воспаления и т. п. [1, 3, 20, 21]. В связи с этим оказываются крайне востребованными дополнительные, в том числе описанные не так давно, эффекты нимесулида, уникальные именно для этой молекулы [22].

Например, нимесулид уменьшает синтез провоспалительных цитокинов, в их числе ФНО- α [18], ИЛ-6 и ИЛ-8 [23], и лейкотриена B4 [2, 24], снижает уровень аллогенной субстанции Р [23], а за счет снижения синтеза фосфодиэстазы IV он уменьшает активность макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, играющих ключевую роль в патогенезе острой воспалительной реакции [25, 26].

Кроме того, нимесулид ингибитирует продукцию реактивных кислородных радикалов и лейкотриена C4, продуцируемого эозинофилами [22, 24, 27]. Изученный спектр молекулярных механизмов нимесулида включает влияние и на циклический АМФ и экто-5'-нуклеотидазу/аденозиновый receptor A2A, и на саму продукцию аденоцина, что имеет значение в реализации его противовоспалительного действия [28, 29].

Противовоспалительные эффекты препарата также ассоциированы с повышением чувствительности к эндо- и экзогенным кортикоидам стероидных рецепторов [30]. Нимесулид ингибирует секрецию гистамина тучными клетками, связанную как с иммунными, так и с неиммунными стимулами, что облегчает болевой синдром [6, 7, 31, 32]. Этот уникальный эффект нимесулида очень важен при оценке рисков поражения ЖКТ, ведь спектр действия гистамина

чрезвычайно широк, в том числе в верхних отделах ЖКТ, и влияние на его продукцию может иметь дополнительное значение [33].

В эксперименте показано, что нимесулид уменьшал стимулированную гистамином секрецию соляной кислоты в желудке опытных животных [34]. Хотя эти данные не проясняют механизм ингибиции, подобная возможность может объяснить хорошую переносимость нимесулида у людей.

Исследование, посвященное поиску и оценке средств с гастропротективными свойствами (extract *Rumex patientia L.*), обнаружило, что введение нимесулида даже в очень больших дозах (300 мг/кг) не приводило к формированию НПВП-индуцированных эрозий и язв у экспериментальных животных, в отличие от других НПВП [33, 35].

Дальнейшие исследования этой группы (H. Süleyman и соавт., 2007) выявили, что на экспериментальных моделях нимесулид значительно усиливает противовоспалительное действие диклофенака, ибuproфена и мелоксикама, но при этом уменьшает ульцерогенное действие диклофе-

нака и мелоксикама, предотвращая возникновение язвенных дефектов [34, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К преимуществам анальгетика Найза (нимесулида) относятся высокая биодоступность, сильное и быстрое обезболивание, хорошее проникновение в синовиальную жидкость, мощный противовоспалительный эффект, низкая частота побочных эффектов. Высокая скорость реализации анальгетического воздействия при использовании Найза связана с так называемым 3D-эффектом, который заключается в быстрой дезинтеграции таблетки.

Существенную роль в быстром и продолжительном анальгетическом влиянии нимесулида играет широкий спектр свойств, не связанных с ингибицией ЦОГ-2. Исследования вновь выявленных эффектов нимесулида продолжаются, что открывает все более широкие перспективы применения этого лекарственного препарата как в неврологической, так и в терапевтической практике [2, 6, 9, 37, 38].

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. (ed.) Pain. Practice guidelines for physicians. M.: Publishing House of the Russian Academy of Medical Sciences, 2012, 512 p. (in Russian)]
- Каратеев А.Е. Почему российские врачи используют нимесулид? Рус. мед. журн. 2013; 22: 1260–8. [Karateev A.E. Why do Russian doctors use nimesulide? Russian Medical Journal. 2013, 22: 1260–8. (in Russian)]
- Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Краткий курс истории НПВП. Научно-практическая ревматология. 2012; 52(3): 101–16. [Karateev A.E., Uspensky Yu.P., Pahomova I.G., Nasonov E.L. A concise course of the history of NSAIDs. Rheumatology Science and Practice. 2012; 52(3): 101–16. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-718
- Basbaum A.I., Bautista D.M., Scherrer G., Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell. 2009; 139(2): 267–84. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.028
- Scholz J., Woolf C.J. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. Nat. Neurosci. 2007; 10(11): 1361–8. DOI: 10.1038/nn1992
- Елисеев М.С. Нимесулид в лечении острой боли в ревматологической практике. Мед. совет. 2016; 17: 110–12. [Eliseev M.S. Nimesulide for acute pain treatment in 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
- 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. The clinical significance of nimesulide's effects not related to cyclooxygenase-2 inhibition. Consilium medicum Ukraina. 2010, 8: 40–4. (in Russian)]
- Кнорринг Г.Ю., Вёрткен А.Л. «Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 38–42. [Knorrung 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
- Каратеев А.Е. Нимесулид: мифы и реальность. Справочник поликлинического врача. 2013; 7: 40–5. [Karateev A.E. Nimesulide: myths and reality. Handbook for outpatient physicians. 2013, 7: 40–5. (in Russian)]
- Журавлева М.В., Черных Т.М. Опыт применения нимесулида в комплексной терапии при остеоартрозе коленного сустава. Consilium Medicum. 2013; 15(8): 68–74. [Zhuravlyova M.V., Tchernykh T.M. Using nimesulide as a part of comprehensive treatment for osteoarthritis of the knee. Consilium Medicum. 2013, 15(8): 68–74. (in Russian)]
- Воллмер Р. Быстрая дезинтеграция — одна из основных задач при разработке рецептур. Фармацевт. технологии и упаковка. 2012; 6: 70–1. [Vollmer R. Rapid disintegration is one of main goals in formulation development. Pharmaceutical technologies and packaging. 2012, 6: 70–1. (in Russian)]
- Хесс Т., Морозов А. Быстрая дезинтеграция — задача при разработке рецептур. Фармацевтическая отрасль. 2014; 1: 92–9. [K Hess T., Morozov A. Rapid disintegration is a goal in formulation development. Pharmaceutical industry. 2014, 1: 92–9. (in Russian)]
- Хомяк Н., Мамчур В., Хомяк Е. 3D-эффект препарата Найз: как особенности фармакокинетики помогают справляться с болью. Фармацевт практик. 2017; 3: 32–4. [Khomyak N., Mamchur V., Khomyak E. The 3D-effect of Nise: how pharmacokinetic properties help treat pain. Pharmaceutical practice. 2017, 3: 32–4. (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
- Кудаева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артите: рандомизированное исследование. Научно-практическая ревматология. 2008; 1: 55–9. [Kudaeva F.M., Barskova V.G., Nasonova V.A. Comparison of speed of anti-inflammatory and analgesic effect appearance of nimesulid and diclofenac sodium tablets in gout arthritis: a randomized study. Rheumatology Science and Practice. 2008; 1: 55–9. (in Russian)]
- 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., Broggini M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. Intern. J. Clin. Pract. Suppl. 2002; 128: 11–19.
- 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., Pirotti Cecchini A., Alfonsi E., Nappi G. Effectiveness of nimesulide in pain. A neurophysiological study in humans. Drugs Today. 2001; 37: 21–9.
- Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью: биопсихосоциальный подход. М.: Медпресс-информ; 2012. 568 с. [Danilov A.B., Danilov Al. B. Pain management: a biopsychosocial approach. M: Medpress-Inform, 2012, 568 p. (in Russian)]

21. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians*. *Ann. Inter. Med.* 2017; 166(7): 514–30. DOI: 10.7326/M16-2367
22. 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
23. 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
24. 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.
25. Capsoni F., Venegoni E., Minonzio F., Ongari A.M., Maresca V., Zanussi C. Inhibition of neutrophil oxidative metabolism by nimesulide. *Agents Actions*. 1987; 21(1–2): 121–9. DOI: 10.1007/BF01974932
26. Ottonello L., Dapino P., Pastorino G., Montagnani G., Gatti F., Guidi 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
27. 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
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., 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
30. 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: proofs and expert opinion*. *Health of Ukraine*, 2016, 17(390): 3–8. (in Russian)]
31. 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.
32. de Paulis A., Ciccarelli A., Marino 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
33. Кнорринг Г.Ю. К вопросу о гастроэнтерологической безопасности нимесулида. *Доктор.Ру.* 2019; 8(163): 54–8. [Knorrинг 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
34. 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.
35. Süleyman H., Demirezer L.O., Kuruüzüm-Uz. A., Akçay F. Gastro-protective and antiulcerogenic effects of Rumex patientia L. extract. *Pharmazie*. 2002; 57(3): 204–5.
36. Süleyman H., Salamci E., Cadirci E., Halici Z. Beneficial interaction of nimesulide with NSAIDs. *Med. Chem. Res.* 2007; 16(2): 78–87. DOI: 10.1007/s00044-007-9009-8
37. 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.
38. Вёрткин А.Л., Карапеев А.Е., Кукушкин М.Л., Парфёнов В.А., Яхно Н.Н., Кнорринг Г.Ю. 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., Parfyonov V.A., Yahno N.N., Knorrинг G.Yu. et al. *Curation of patients with back pain for physicians and general practitioners (clinical recommendations)*. *Therapy*. 2018; 2(20): 8–17. (in Russian)] ■

Поступила / Received: 26.05.2020

Принята к публикации / Accepted: 16.06.2020