

Нестероидные противовоспалительные препараты: более 30 лет на пике актуальности

О.А.Лесная

Российский университет дружбы народов,
Москва

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее часто применяемыми в реальной клинической практике лекарственными средствами. Распространенность и частота применения этой группы препаратов обусловлена разнообразием их терапевтических эффектов: они обладают обезболивающим, жаропонижающим, противовоспалительным действием. Некоторые из препаратов этой группы, например нимесулид, насчитывают более, чем 30-летний опыт применения в медицине, и обладают, помимо традиционных, рядом фармакологических эффектов, не зависящих от класс-специфического воздействия на ЦОГ-2. Лекарственные осложнения, описанные при использовании НПВП, зачастую возникают вследствие ошибок врача и пациента. Избегая этих ошибок, лечащий врач может подобрать наиболее эффективную и безопасную стратегию анальгетической терапии для каждого конкретного клинического случая

Ключевые слова: НПВП, болевой синдром, нимесулид, терапевтические эффекты, ЦОГ-1, ЦОГ-2, не-ЦОГ2-ассоциированные эффекты, профиль безопасности

Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: More Than 30 Years at Peak Relevance

O.A.Lesnaya

RUDN University, Moscow

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly used medications in everyday clinical practice. The prevalence and frequency of NSAIDs administration are justified by its therapeutic benefits: analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory activity. Some NSAIDs representatives, such as Nimesulide, have been in use for more than 30 years; they possess a number of pharmacological effects irrespective of COX-2 class effects. NSAID side effects often arise from the mistakes of both physicians and patients. Prevention of these mistakes will allow physicians to choose the most effective and safe analgesic strategies for each clinical case.

Keywords: NSAIDs, pain, nimesulide, therapeutic effects, COX-1, COX-2, non COX2-associated effects, safety profile.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее часто применяемыми в реальной клинической практике лекарственными средствами. Началом широкого применения НПВП

в медицинской практике как лекарств с научно доказанной эффективностью, вероятно, следует считать 1874 г., когда в Lancet была опубликована статья А.Майерс, посвященная оценке эффективности экстракта коры ивы (салицина) для лечения острой ревматической лихорадки. За более чем сто тридцать лет область клинического применения НПВП неуклонно увеличивалась, и на сегодняшний день это наиболее широко используемая в медицине группа лекарственных препаратов [1].

В настоящее время в России в общей структуре производства и реализации лекарственных препаратов одну из лидирующих позиций занимает группа «костно-мышечная система». Значительная часть данной группы приходится на нестероидные противовоспалительные препараты, пользующиеся спросом у 20% населения всего мира [2]. Суммарно за 2017 г. объем продаж этих препаратов в России составил 125 млн упаковок [3].

Распространенность и частота применения этой группы препаратов обусловлена разнообразием их терапевтических эффектов: они обладают обезболивающим, жаропонижающим, противовоспалительным действием. Использование НПВП является неотъемлемой частью работы терапевтов, ревматологов, неврологов, анестезиологов, хирургов, травматологов, гинекологов и представителей других медицинских специальностей.

При этом в лечении разных нозологических форм НПВП занимают различное место. При ряде заболеваний НПВП являются в первую очередь симптоматическими средствами (например, при онкологических заболеваниях). Существуют заболевания, для которых НПВП рассматриваются в качестве болезнью-модифицирующих (базисных) препаратов. К таким заболеваниям относят спондилоартриты (SpA). По данным некоторых исследований, НПВП являются препаратами, применение которых тормозит прогрессирование формирования синдесмофитов у пациентов со SpA [4].

Столь широкое применение НПВП в различных областях медицины обусловило необходимость разработки рекомендаций по рациональному их применению. Впервые такие рекомендации увидели свет в 2015 г. Однако за последнее время появились новые данные, существенно меняющие ряд представлений об эффективности и безопасности НПВП. В апреле 2017 г. в Москве было проведено совещание экспертов, в ходе которого на основании анализа данных клинических и эпидемиологических исследований, рекомендаций российских и международных врачебных сообществ, а также опыта практической работы был сформулирован и обновлен ряд положений, касающихся рационального применения НПВП.

Согласно клиническим рекомендациям по рациональному использованию НПВП их использование показано в качестве симптоматического обезболивающего средства при широком круге заболеваний и патологических состояний [5]:

1. При острой или хронической мышечно-скелетной боли, возникшей на фоне заболеваний опорно-двигательного аппарата: остеоартроз, ревматоидный артрит, спондилоартриты, неспецифическая боль в спине, подагра и другие метаболические артропатии, локальное воспаление мягких тканей ревматического характера (тендиниты, тендовагиниты, бурситы) и др.
2. Острые травмы и иные состояния, сопровождающиеся болью, связанной с повреждением или острым воспалением (в частности, при стоматологических заболеваниях).

Химическая группа	Представители
Салицилаты	Ацетилсалициловая кислота, натрия салицилат
Производные пиразолона	Фенилбутазон, азапропазон, клофезон
Производные индолуксусной кислоты	Индометацин, сулиндак, кеторолак, этодолак
Производные фенилуксусной кислоты	Диклофенак, фенклофенак, алклофенак
Производные фенилпропионовой кислоты	Ибупрофен, кетопрофен, напроксен, декскетопрофен
Производные антралиловой кислоты	Ме-, флу-, мекло-, толфенамовая кислота
Оксикамы, еноловые кислоты	Пироксикам, лорноксикам, мелоксикам
Производные сульфонанилидов	Нимесулид
Коксибы	Целекоксиб

Степень селективности к ЦОГ	Название препарата
Неселективные ингибиторы ЦОГ и селективные ингибиторы ЦОГ-1 («традиционные» НПВП)	
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Ацетилсалициловая кислота, индометацин, кетопрофен, пироксикам, сулиндак
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак, ибупрофен, напроксен
Примерно одинаковая селективность к ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Ингибиторы ЦОГ-2	
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Нимесулид, мелоксикам, этодолак
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб и другие коксибы

- Боль в периоперационном периоде (как компонент анестезиологического пособия).
- Почечная и билиарная колика.
- Головная боль напряжения и мигрень.
- Боль, связанная с онкологическими заболеваниями (как компонент паллиативной обезболивающей терапии).
- Боль при гинекологических заболеваниях, дисменорея.

Российским врачам доступен широкий спектр препаратов этой группы, в 2017 г. российский фармацевтический рынок НПВП был представлен 24 международными непатентованными названиями (МНН), 34 комбинациями МНН, 266 торговыми наименованиями и 512 лекарственными препаратами [2]. Таким образом, в настоящее время перед врачами при назначении (рекомендации) НПВП возникает проблема рационального выбора из имеющихся предложений.

Классификация и механизм действия НПВП

НПВП – обширная группа различных по химической структуре препаратов, объединенных общим механизмом фармакологического действия – блокадой фермента циклооксигеназы 2 (ЦОГ2), которая приводит к снижению синтеза простагландинов (ПГ) в очаге воспаления или повреждения ткани, и способностью оказывать обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Классификация по химической структуре, отражающая разнородность в строении молекулы разных НПВП, представлена в табл. 1. В клинической практике принципиальное значение имеет деление НПВП по селективности воздействия на циклооксигеназу (ЦОГ) (табл. 2).

В организме человека присутствует 2 подвида (изофермента) ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 присутствует практически во всех органах и обеспечивает нормальные физиологические процессы (синтез защитной слизи желудка, некоторые этапы кроветворения, фильтрации и реабсорбции в почках). Однако в условиях патологии ЦОГ-1 участвует в развитии воспаления.

ЦОГ-2 в высоких концентрациях обнаруживается в головном мозге, костях, органах женской половой системы, почках; ее синтез существенно увеличивается

в условиях воспаления. Считается, что именно ЦОГ-2 принимает участие в синтезе провоспалительных простагландинов, потенцирующих активность медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина), раздражающих болевые рецепторы в очаге воспаления, участвующих в управлении активностью центра тепловой регуляции, способствующих клеточной пролиферации, мутагенезу и деструкции. Высокая активность ЦОГ-2 обнаружена в эпителиальных раковых клетках и атеросклеротических бляшках, где фермент соответственно тормозит естественные процессы апоптоза и способствует атерогенезу.

Угнетение ЦОГ-1 и ЦОГ-2 под воздействием неселективных НПВП способствует развитию побочных эффектов, связанных с угнетением физиологической роли ЦОГ, прежде всего, к гастропатиям (эрозиям и язвам желудка), что особенно актуально в случае необходимости регулярного и длительного приема НПВП. Именно поэтому были разработаны селективные ингибиторы ЦОГ-2 – нимесулид, целекоксиб и др., что позволило значительно снизить риск побочных осложнений. Молекула нимесулида была синтезирована и лицензирована в 1980 г. швейцарской фирмой Helsinn Healthcare SA, а на фармацевтическом рынке нимесулид появился в 1985 г. в Италии (там этот препарат остается наиболее популярным НПВП), и на сегодняшний день используется почти в 50 странах мира (например, в России одно из торговых названий «Нимесил»). В отличие от коксибов, нимесулид обладает умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, т.е. сохраняет способность ингибировать ЦОГ-1. При этом он практически не влияет на «физиологическую» ЦОГ-1 в слизистой желудка, но в очагах воспаления ее активно подавляет. Его молекула, в отличие от многих других НПВП, обладает «щелочными» свойствами, затрудняющими ее проникновение в слизистую верхних отделов ЖКТ и тем самым существенно снижая риск ее контактного повреждения. В тоже время, эта особенность позволяет нимесулиду легко проникать и накапливаться в очагах воспаления в более высокой концентрации, чем в плазме крови [1]. Подобная особенность, с одной стороны, обеспечивает высокую активность при воспалении, с другой – обеспечивает

Препарат	Период полувыведения, ч	Связывание с белками, %	Объем распределения, л/кг	Метаболизм	Выведение
Ацетилсалициловая кислота	0,2	80	0,1–0,35	Гидролиз в ЖКТ, крови, печени до салицилатов, затем – в печени	С мочой в виде салициловой кислоты и метаболитов
Диклофенак	1–2	99	0,13	В печени, причем около 50% при первом прохождении	С мочой и калом
Ибупрофен	2	99	0,12	В печени	С мочой в виде метаболитов
Индометацин	6–12	90	1,0	В печени	С мочой, 10–20% в неизменном виде
Кетопрофен	1–35	94	0,1	В печени	С мочой 80%, возможна энтерогепатическая циркуляция
Кеторолак	2–8	99	–	В печени	С мочой
Мелоксикам	22	99	–	В печени при участии цитохрома P450	С мочой и калом
Напроксен	12–15	99	0,1–0,35	В печени	С мочой
Нимесулид (Нимесил)	3,2–6	97,5	0,19–0,35	В печени при помощи изофермента цитохрома P450(CYP) 2C9	С мочой (50%)
Пироксикам	35–45	99	0,12	В печени	С мочой и калом
Целекоксиб	11	97	400	В печени при участии цитохрома P450	С мочой

более хорошую переносимость в сравнении с неселективными ингибиторами ЦОГ.

Итак, подавление активности ЦОГ дает противовоспалительный, анальгетический и жаропонижающий эффект. Антиагрегантное действие объясняется способностью НПВП угнетать ЦОГ-1 в тромбоцитах, нарушая образование тромбоксана A2. В качестве антиагреганта в медицинской практике используется только ацетилсалициловая кислота.

У некоторых ингибиторов ЦОГ-2 (нимесулид, целекоксиб) в клинических исследованиях выявлена способность замедлять неоангиогенез и тормозить рост опухоли (например, в клетках гепатоцеллюлярной карциномы, клетках рака поджелудочной железы и др.) [6, 7].

Современные данные дают основания говорить о том, что некоторые селективные НПВП, в частности нимесулид, обладают рядом фармакологических эффектов, не зависящих от класс-специфического воздействия на ЦОГ-2. В частности, нимесулид (Нимесил) подавляет гиперпродукцию главных провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α), снижает активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при остеоартрозе) и тормозит образование токсичных кислородных радикалов, оказывает антигистаминный эффект. Среди «не-ЦОГ2-ассоциированных эффектов» нимесулида следует особо отметить способность подавлять фермент фосфодиэстеразу IV и тем самым снижать активность макрофагов и нейтрофилов, играющих в патогенезе острой воспалительной реакции столь важную роль [8, 9, 10]. В дополнение, нимесулид угнетает окисление α_1 -антитрипсина под воздействием нейтрофильных ферментов, снижая таким образом разрушение эластических волокон в соединительной ткани.

Проникая в суставы, нимесулид тормозит активность стромелизина и коллагеназы, которые при остеоартрозе разрушают хрящ, т.е. препарат обладает протективными свойствами в отношении хрящевой ткани. Данный эффект дополняется способностью нимесулида тормозить активность синовиальных фибробластов и урокиназы.

Наконец, нимесулид повышает чувствительность глюкокортикоидных рецепторов в очаге воспаления, что дополняет противовоспалительное действие [11].

В последнее время активно обсуждается вопрос о центральных эффектах НПВП, связанных с их способностью проникать в ткань ЦНС и влиять на развитие ряда звеньев патогенеза хронической боли, связанной с активацией центральной болевой системы (феномен «центральной сенситизации») [12, 10, 13]. Нимесулид (Нимесил), очевидно, обладает таким действием, что подтверждают данные экспериментальных и клинических исследований.

Фармакокинетика НПВП

Подавляющее большинство НПВП являются слабыми органическими кислотами, поэтому всасываются в кислой среде желудка. Нимесулид (Нимесил) является слабым основанием, поэтому не воздействует на желудочную стенку и всасывается в тонкой кишке. В табл. 3 приводятся фармакокинетические параметры наиболее популярных НПВП.

Большинство НПВП имеют малый объем распределения и период полувыведения, однако продолжительность эффекта не всегда зависит от этих параметров, поскольку ключевое значение имеет способность проникать и накапливаться в очаге воспаления. Короткий период полувыведения снижает риск медикаментозных осложнений.

Скорость наступления эффекта в целом зависит от тропности тех или иных препаратов к органам и тканям. Так, нимесулид хорошо проникает в ткани женских половых органов, где после однократного приема его концентрация составляет около 40% от концентрации в плазме, а также в кислую среду очага воспаления (40%) и синовиальную жидкость (43%).

Немаловажно, что пациенты зачастую оценивают эффективность терапии и квалификацию врача именно по скорости и качеству лечения боли. Поэтому купирование боли – какой бы не была ее этиология, в реальной клинической практике становится первоочередной задачей, стоящей перед врачом любой специальности. Так, наличие на рынке специальной гранулированной формы нимесулида (Нимесил в виде гранул для приготовления суспензии для приема

внутри) обеспечивает более быстрое поступление действующего вещества в системный кровоток, в сравнении с таблетками. Уже через 30 мин после перорального приема достигается значимая концентрация препарата в крови, составляющая не менее 25% от максимальной и достигающая 80% от максимальной. Полный обезболивающий и противовоспалительный эффект нимесулида отмечается через 1–3 ч после приема. Устойчивая концентрация (т.е. стойкий клинический эффект) достигается в течение 24–48 ч при повторных приемах препарата [11, 14, 15].

Нежелательные явления при применении НПВП

В связи со значительной популярностью НПВП в клинической практике, а также из-за высокого уровня самолечения этой группой препаратов клиницисту необходимо помнить о нежелательных явлениях, ассоциирующихся с приемом НПВП, из которых наиболее значимыми являются язвеногенный, гепатотоксический и нефротоксический эффекты, неблагоприятное влияние препаратов на сердечно-сосудистую систему, что может существенно ограничивать их длительное применение.

Язвеногенное действие НПВП осуществляется двумя путями. Во-первых, большинство НПВП являются слабыми кислотами, поэтому могут напрямую воздействовать на стенку желудка. Во-вторых, при длительном приеме НПВП вызывают снижение уровня гастропротекторных простагландинов (ПГ), в частности, ПГЕ₂, вследствие ингибирования ЦОГ-1. Это ведет к снижению на стенке желудка количества защитной слизи – механического препятствия, защищающего слизистую от агрессивного желудочного содержимого. В итоге развиваются эрозии слизистой оболочки желудка, а при прогрессировании процесса образуется язвенный дефект [11]. Важной клинической особенностью таких эрозий и язв является возможность их бессимптомного течения вплоть до развития перфорации и большого кровотечения, что объясняется обезболивающим действием НПВП. Следует отметить, что в случае применения нимесулида, ацеклофенака, мелоксикама частота появления диспепсии (уровень доказательности 1a) и бессимптомных язв была ниже, чем при применении неселективных НПВП (уровень доказательности 2C). Риск развития желудочно-кишечных кровотечений при использовании ацеклофенака, мелоксикама и нимесулида может быть ниже, чем при использовании других неселективных НПВП (уровень доказательности 2A) [8].

В последние годы в свете недавнего «кризиса коксидов», большое внимание медицинской общественности привлекла проблема негативного влияния НПВП на состояние сердечно-сосудистой системы [16]. Следует отметить, что каких-либо четких данных, которые позволили бы говорить о значительном повышении риска подобных осложнений при использовании нимесулида, нет. Масштабное популяционное исследование, проведенное в Финляндии (33 309 эпизодов острого инфаркта миокарда, контроль составили 138 949 лиц без этой патологии), показало, что на фоне приема нимесулида риск сердечно-сосудистых катастроф не выше, чем при использовании мелоксикама, набуметона и этодалака, коксидов и н-НПВП [17]. При применении НПВП может наблюдаться повышение артериального давления, что является следствием угнетения ЦОГ в почках, что способствует задержке натрия и воды в организме. Изменения АД обычно выражены очень слабо, особенно если пациент получает антигипертензивные препараты, хотя может потребоваться изменение доз последних в сторону увеличения [11].

При длительном приеме НПВП повышается риск гематологических осложнений, таких как лейкопения и агранулоцитоз, тромбоцитопения. Особенно опасно развитие агранулоцитоза, летальность в результате которого достигает 10–30% [11].

При применении НПВП может развиваться синдром Видаля, или «аспириновая» астма [4, 25], которая является результатом преимущественного синтеза лейкотриенов и тромбоксана А₂ – мощных бронхоконстрикторов – из арахидоновой кислоты [11].

Гепатотоксические реакции (от незначительного повышения уровня печеночных ферментов до более тяжелых форм) могут наблюдаться при применении препаратов, метаболизирующихся в печени [18]. Было описано 200 случаев острого печеночного повреждения на 450 млн курсов применения препарата, что следует рассматривать как редкий эффект, который (согласно заключениям ряда обществ по изучению безопасности лекарственных препаратов) не может быть основанием для запрещения применения как всего класса НПВП, так и отдельных его представителей в клинической практике.

Неселективные НПВП блокируют ЦОГ-1 в почках, что ведет к нарушению фильтрации и реабсорбции, провоцирует задержку воды, электролитов в организме и провоцирует отеки. Задержка жидкости опасна у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью, поэтому при применении НПВП им необходим более тщательный контроль гемодинамических показателей, а иногда и коррекция доз кардиологических лекарственных средств. Некоторые НПВП (например, диклофенак) обладают выраженной нефротоксичностью [18].

Однако нельзя не отметить, что развитие лекарственных осложнений не обязательно будет являться неизбежным следствием применения НПВП. Во многом это будет определяться нерациональным использованием этого класса лекарственных средств, недостаточным учетом возможного риска развития нежелательных эффектов и их неадекватной профилактикой.

Можно выделить следующие наиболее типичные ошибки назначения НПВП:

Нерациональное использование НПВП: к данной категории ошибок при назначении НПВП следует отнести их использование в очень высоких дозах или комбинированный прием различных лекарств этой фармакологической группы.

Другой распространенной ошибкой при назначении НПВП является использование двух и более препаратов данной группы одновременно. Эффективность комбинации различных НПВП, кстати говоря, не доказана. Зато хорошо известно, что использование двух или более препаратов этой группы одновременно существенно повышает риск серьезных нежелательных эффектов. Так, если для монотерапии средний риск составлял 4,9, то для комбинации двух НПВП – 10,7, а для трех и более – 60,0 (!)

Также нередкой ошибкой при назначении НПВП является недостаточный учет факторов риска. Хорошо известно, что подавляющее число опасных осложнений со стороны ЖКТ возникает у больных, имеющих такие факторы риска, как пожилой возраст (65 лет и старше), наличие язвенного анамнеза и сопутствующий прием препаратов, повышающих риск развития желудочно-кишечного кровотечения [19]. Оказалось, что у больных пожилого возраста, имевших к тому же дополнительные факторы риска (язвенный анамнез, прием антикоагулянтов или ГК), принимавших НПВП, эффективная профилактика ЖКТ-осложнений проводилась лишь у 30%, т.е. по-

давяющее большинство из них получали н-НПВП без гастропротективной терапии.

Другой серьезной ошибкой является недостаточный учет сопутствующего приема препаратов, способных повышать риск желудочно-кишечного кровотечения. В первую очередь это относится к низким дозам ацетилсалициловой кислоты, широко используемой для профилактики сосудистых тромбозов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Кроме того, можно выделить и неадекватную профилактику опасных ЖКТ-осложнений как одну из часто встречающихся ошибок при назначении НПВП. По существующим представлениям, имеются лишь два альтернативных метода профилактики осложнений со стороны ЖКТ, чья эффективность хорошо доказана как большим числом РКИ, так и клинической практикой: применение селективных НПВП или использование традиционных НПВП (неселективных НПВП) в комбинации с мощными гастропротекторами [20]. Следует также помнить, что появление язв и желудочное кровотечение связаны с системным, а не контактным действием НПВП, поэтому эти осложнения могут возникать при использовании любых фармакологических форм этих препаратов.

Заключение

Таким образом нестероидные противовоспалительные препараты занимают лидирующие позиции по объемам потребления в мире. Важнейшей областью применения НПВП являются заболевания и патологические состояния, проявляющиеся острой болью. В умелых руках опытного специалиста НПВП являются по-настоящему действенным инструментом лечения боли самого разного генеза.

Лекарственные осложнения при использовании НПВП зачастую возникают вследствие ошибок врача и пациента. Избегая этих ошибок, связанных с нерациональным назначением НПВП и недостаточным учетом серьезных факторов риска, повышая уровень медицинских знаний больных, лечащий врач может подобрать наиболее эффективную и безопасную стратегию анальгетической терапии для каждого конкретного клинического случая.

За более чем 25-летнюю историю применения НПВП, многие из них, в том числе нимесулид, сохраняют позиции наиболее удачных по соотношению эффективности – переносимости, что оправдывает их широкое использование в качестве эффективного обезболивающего и противовоспалительного препарата.

Литература

1. Каратеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: «за» больше, чем «против». Современная ревматология. – 2008. – № 2 (1). – С. 70–78. / Karateev A.E. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty v sovremennoy klinicheskoy praktike: «za» bol'she, chem «protiv». Sovremennaya revmatologiya. 2008; 2 (1): 70–78. [in Russian]
2. Олейникова Т. А., Пожидаева Д. Н. Анализ тенденций развития фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов в России. Журнал "Ремедиум". – 2018. – № 5. – С. 14–20. / Oleynikova T. A., Pozhidaeva D. N. Analiz tendentsiy razvitiya farmatsevticheskogo rynka nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v Rossii. Zhurnal Remedium. 2018; 5: 14–20. [in Russian]
3. Доступно по ссылке: <https://www.iqvia.com/our-customers/pharmaceutical-manufacturers> [Available from: <https://www.iqvia.com/our-customers/pharmaceutical-manufacturers>] / Dostupno po ssylke: <https://www.iqvia.com/our-customers/pharmaceutical-manufacturers>

[Available from: <https://www.iqvia.com/our-customers/pharmaceutical-manufacturers>] [in Russian]

4. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Полянская О.Л., Спицина М.Ю. Длительное применение нимесулида в реальной клинической практике: вопросы безопасности. РМЖ «Медицинское обозрение» 2013; № 9: 433–437. / Gaydukova I.Z., Rebrov A.P., Polyanskaya O.L., Spitsina M.YU. Dlitel'noe primeneniye nimesulida v real'noy klinicheskoy praktike: voprosy bezopasnosti. RMZH «Meditsinskoye obozreniye». 2013; 9: 433–437. [in Russian]
5. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (прил. 1): С. 1–29. / Ratsional'noye ispol'zovanie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2018; 56 (прил. 1): 1–29. [in Russian]
6. Afzal M., Bhardwaj D.P., Khan R., Kazmi I., Saleem S., Al-Abbasi F.A., Anwar F. Antineoplastic influence of nimesulide in chemically induced hepatocellular carcinoma by inhibition of DNA synthesis. Inflammopharmacology. 2018 May 4.
7. Chu M., Wang T., Sun A., Chen Yu. Nimesulide inhibits proliferation and induces apoptosis of pancreatic cancer cells by enhancing expression of pten experimental and therapeutic medicine. 2018; 16: 370–376.
8. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. Inflammopharmacology. 2006; 14 (3–4): 120–137.
9. Bennett A. Nimesulide: a well-established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors. Editors Vein J.R., Botting R.M., William Harvey Press: 524–540.
10. Каратеев А.Е. Нимесулид в российской клинической практике: старый друг лучше новых двух. Медицинский совет. – 2014. – № 5. – С. 82–91. / Karateev A.E. Nimesulid v rossiyskoy klinicheskoy praktike: staryy drug luchshe novykh dvukh. Meditsinskiy sovet. 2014; 5: 82–91. [in Russian]
11. Стуров Н.В. Безопасность НПВС при длительном приеме. – Трудный пациент. – 2009. – Т. 10. – №7. С. 47–49. / Sturov N.V. Bezopasnost' NPVS pri dlitel'nom prieme. Trudnyy patsient. 2009; 10 (7): 47–49. [in Russian]
12. Dembo G., Park S., Kharasch E. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. Anesthesiology. 2005; 102 (2): 409–415.
13. Tassorelli C., Greco R., Sandrini G., Nappi G. Central components of the analgesic/antihyperalgesic effect of nimesulide: studies in animal models of pain and hyperalgesia. Drugs. 2003; 63 (Suppl. 1): 9–22.
14. 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): 555–560.
15. McCrory C., Fitzgerald D. Spinal prostaglandin formation and pain perception following thoracotomy: a role for cyclooxygenase-2. Chest. 2004; 125 (4): 1321–1327.
16. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю. и соавт. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: 2006. / Nasonov E.L., Lazebnik L.B., Mareev V.YU. i sotr. Primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii. M.: 2006. [in Russian]
17. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Veslainen R., et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. Eur. Heart. 2006; 27: 1657–1663.
18. Стуров Н.В., Кузнецов В.И. Клинико-фармакологическая характеристика НПВС. Земский врач. – 2011 – № 1. – С. 11–13. / Sturov N.V., Kuznetsov V.I. Kliniko-farmakologicheskaya kharakteristika NPVS. Zemskiy vrach. 2011; 1: 11–13. [in Russian]
19. Каратеев А.Е. Ошибки и проблемы при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов. РМЖ. – 2008. – № 10 (375). – С. 650–659. / Karateev A.E. Oshibki i problemy pri ispol'zovanii nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. RMZH. 2008; 10 (375): 650–659. [in Russian]
20. Mehta V., Johnston A., Cheung R. et al. Intravenous parecoxib rapidly leads to COX-2 inhibitory concentration of valdecoxib in the central nervous system. Clin Pharmacol Ther. 2008, 83 (3): 430–435.

Сведения об авторе:

Лесная Олеся Анатольевна – ассистент кафедры общей врачебной практики медицинского института РУДН, врач общей практики (семейный врач), врач-гинеколог, Москва