



Выбор нестероидного противовоспалительного препарата для симптоматической терапии ревматических заболеваний: фокус на нимесулид

Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, А.Р. Тангиева

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Нимесулид – золотая середина класса нестероидных противовоспалительных препаратов. Именно поэтому он прочно закрепился в арсенале ревматологов, терапевтов, семейных врачей и врачей других специальностей. В препарате сочетаются высокий анальгетический и противовоспалительный потенциал, хороший профиль безопасности. Кроме того, он представлен в разных лекарственных формах.

Ключевые слова: ревматические заболевания, симптоматическая терапия, нестероидные противовоспалительные препараты, безопасность, нимесулид, Нимесил

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются для симптоматической терапии заболеваний, ассоциированных с болью, лихорадкой и воспалением [1]. Уникальное сочетание анальгетического, противовоспалительного и жаропонижающего эффектов обуславливает преимущество НПВП перед такими препаратами, как парацетамол и опиоиды [2].

Кроме того, НПВП отличаются разнообразием лекарственных форм и доступной ценой.

В настоящее время в России зарегистрировано около 20 международных непатентованных наименований НПВП. Если учитывать большое количество дженериков и разные лекарственные формы, число препаратов превысит сотню.

Особенно востребованы НПВП при ревматических патологиях. Опыт их применения у таких больных насчитывает более 100 лет [3].

Препараты данной группы практически незаменимы при лечении остеоартрита (ОА) и неспецифической боли в нижней части спины [4, 5]. Несмотря на то что в качестве первого анальгетика при ОА в международных руководствах указан парацетамол [6], именно НПВП часто назначают в качестве основного обезболивающего средства вследствие более высокой эффективности и безопасности [7, 8]. При аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), роль НПВП также остается значимой. В терапию РА обязательно включают препараты, облегчающие основные симптомы, прежде всего боль, поскольку эффект от применения базисных противовоспалительных препаратов развивается не сразу. Так, при использовании синтетических препаратов значимое улучшение отмечается не ранее чем через один-два месяца [9]. Применение генно-инженерных биологических препаратов также не поз-

воляет отказаться от симптоматической терапии [10].

Анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие НПВП обусловлено ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ), которая катализирует синтез простаноидов, включая тромбоксан и простагландины, и тем самым опосредует разные биологические эффекты [11].

Основные фармакологические свойства НПВП связаны с подавлением активности ЦОГ-2. Этот фермент обеспечивает быстрое повышение локальной концентрации простагландина H₂, который является субстратом для синтеза одного из центральных медиаторов боли и воспаления – простагландина E₂ [9].

К ЦОГ-2-зависимым процессам относятся появление и усиление боли вследствие любого повреждения ткани, развитие хронического болевого синдрома, местная и системная воспалительная реакция, локальная и системная гипертермия, катаболические процессы, неоангиогенез и т.д. С выбросом провоспалительных субстанций, прежде всего простагландина E₂, связывают влияние НПВП на центральные механизмы передачи болевого импульса.

К ЦОГ-1-зависимым процессам относят агрегацию тромбоцитов. Ингибирование этого фермента ацетилсалициловой кислотой способствует профилактике тромбозов. В то же время с подавлением физиологической формы ЦОГ-1, играющей важную роль в поддержании многих параметров гомеостаза, в том числе защитного потенциала слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),



традиционно связывают такие нежелательные эффекты, как эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ и желудочно-кишечные кровотечения.

Необходимо отметить, что НПВП сопоставимы по эффективности, однако различаются профилем безопасности в отношении ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, печени и почек [12].

Все НПВП, за исключением ацетилсалициловой кислоты, ассоциируются с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1, 11].

В этой связи представляется актуальным сравнить безопасность двух видов НПВП: неселективных ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (традиционных НПВП) и селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов).

Хотя гипотеза селективности в отношении ЦОГ-2 для объяснения риска развития протромботических изменений вследствие приема НПВП часто оспаривается [13], получены доказательства, что использование коксибов, а также традиционных НПВП с высокой селективностью к указанному ферменту может значительно увеличить риск серьезных цереброваскулярных и сердечно-сосудистых событий (особенно при использовании высоких доз и/или длительного лечения) [1, 11].

Метаанализ результатов рандомизированных исследований показал, что относительный риск для коксибов составляет 1,37 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) -1,14– -1,66, для диклофенака – 1,41 (95% ДИ 1,12–1,78) по сравнению с плацебо [13]. Аналогичные результаты получены при проведении метаанализа результатов наблюдательных исследований [14].

Установлено также, что относительный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при применении НПВП может не зависеть от исходного сердечно-сосудистого риска [15]. В настоящее время применение НПВП для симптоматического лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата при высоком сердечно-сосудистом риске [11] ограничено. Исключение составляют случаи, когда другие методы фармакотерапии (например, парацетамол с или без слабых опиоидов) неэффективны. При этом используется самая низкая эффектив-

ная доза и устанавливаются наименьшие сроки лечения.

Неправильное применение НПВП может стать проблемой здравоохранения, особенно в группах с высоким исходным риском [1]. Речь, в частности, идет о пожилых пациентах, у которых сердечно-сосудистые заболевания сочетаются с патологиями скелетно-мышечной системы [16]. Выбор лекарственного препарата в этой ситуации может оказаться критичным.

Особенности фармакологии нимесулида

Одним из наиболее широко применяемых в России НПВП является нимесулид.

Нимесулид введен в клиническую практику в начале 1980-х гг. За период применения зарекомендовал себя как эффективный, хорошо переносимый и доступный препарат [3, 17, 18].

Молекула нимесулида в отличие от молекул других НПВП обладает щелочными свойствами. Это позволяет веществу легко проникать в очаги воспаления и накапливаться в них в более высокой концентрации, чем в плазме крови [3, 19]. Уже через 30 минут после перорального приема концентрация препарата в крови достигает 25–80% и начинает развиваться анальгетический эффект. Пик концентрации и, следовательно, максимальное обезболивающее действие отмечаются через один – три часа после приема [20–23]. Более быстрым обезболивающим действием обладает нимесулид в гранулированной форме (препарат Нимесил®), что крайне важно при купировании как острой боли, так и острого подагрического артрита [23, 24].

Нимесулид характеризуется достаточно высокой, но не абсолютной селективностью в отношении ЦОГ-2. Согласно оценке некоторых экспертов, по данному показателю он занимает промежуточное положение между мелоксикамом и целекоксибом [11].

Помимо основного фармакологического действия нимесулид обладает эффектами, не зависящими от классификационного влияния на синтез простагландина: подавляет синтез провоспалительных цитокинов, активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение

гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при ОА), блокирует фосфодиэстеразу 4, снижая тем самым активность клеток воспалительной агрессии (макрофагов и нейтрофилов), оказывает антигистаминное действие [18, 21, 25, 26]. Этим определяется его терапевтическое своеобразие.

Эффективность

Быстрый анальгетический эффект нимесулида подтвержден у больных, которым проводили челюстно-лицевые операции, а также у пациенток с дисменореей [19, 27].

Выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие нимесулида при заболеваниях опорно-двигательного аппарата продемонстрировано в ряде рандомизированных клинических исследований. Так, у 122 пациентов с тендинитом ротаторов плеча и/или субакромиальным бурситом, которым для лечения острой патологии около-суставных мягких тканей был назначен нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут в течение 14 дней, первый препарат оказался более эффективным, чем второй [28]. При этом 96,8% больных охарактеризовали переносимость нимесулида как хорошую или отличную. Среди получавших диклофенак таких было 72,9% ($p < 0,05$).

В исследовании, в которое были включены 102 пациента с острой болью в нижней части спины, принимавших в течение десяти дней нимесулид 100 мг два раза в сутки или ибупрофен 600 мг три раза в сутки, также отмечено преимущество нимесулида перед ибупрофеном ($p = 0,02$) в отношении купирования боли и влияния на функцию позвоночника. Кроме того, в период терапии побочные эффекты со стороны ЖКТ у получавших нимесулид фиксировались реже [29]. Эффективность нимесулида при симптоматической терапии РА подтверждена в четырехнедельном исследовании [30]. Так, 268 пациентов с РА на ранней стадии применяли 400 и 200 мг нимесулида в день. В качестве препарата контроля был выбран диклофенак в дозах 200 и 100 мг/сут. На фоне проводимой терапии у всех пациентов отмечалось статистически достоверное уменьшение числа воспаленных суставов и утренней скованности. Однако нимесулид



оказался эффективнее диклофенака в отношении купирования боли. Так, уменьшение боли > 50% по визуальной аналоговой шкале зафиксировано у 44,8% получавших нимесулид и 40,8% получавших диклофенак.

Выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие нимесулида в форме гранул (препарат Нимесил®) у больных РА продемонстрировано в российском многоцентровом исследовании [31]. Побочные эффекты наблюдались лишь у 15,3% больных, они были обратимы и не зависели от дозы препарата.

Нимесулид в разных лекарственных формах, в том числе гранулированной (Нимесил®), показал высокую эффективность и при подагрическом артрите [29, 30]. Необходимо отметить, что более выраженным противовоспалительным действием обладал Нимесил® [24, 32, 33].

Особый интерес представляют результаты исследования, в котором сравнивалась скорость наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов при применении нимесулида в разных формах и диклофенака [34]. В исследование были включены 90 больных подагрой, у которых предшествующая терапия НПВП оказалась неэффективной.

Участников исследования рандомизировали на три группы терапии – по 30 пациентов в каждой. Первая группа получала гранулированный нимесулид (Нимесил®) в саше в дозе 100 мг два раза в сутки, вторая – таблетированный нимесулид по аналогичной схеме, третья – диклофенак в дозе 75 мг два раза в сутки. Длительность терапии составила семь дней.

Оценка скорости наступления анальгетического эффекта в течение первых трех часов показала явное преимущество нимесулида в разных формах перед диклофенаком. При этом больные, принимавшие гранулированный нимесулид, отмечали снижение выраженности боли уже на 20-й минуте после приема первой дозы препарата.

Через семь дней приступ подагрического артрита был купирован у 24 (80%) больных, получавших нимесулид в форме гранул, у 11 (36%) – нимесулид в форме таблеток и четырех (13%) – диклофенак.

Безопасность

Применение НПВП связано с риском развития класс-специфических побочных эффектов [9], в первую очередь НПВП-гастропатий, патологий верхних отделов ЖКТ – эрозий, язв и гастроинтестинальных катастроф (кровотечений и перфораций).

Вероятность развития гастропатий у пациентов, получающих НПВП, возрастает более чем в четыре раза и составляет от 0,5 до 1,0 эпизода на 100 пациентов в год. Регулярно принимающие НПВП умирают от ЖКТ-кровотечений и перфорации язв в три-четыре раза чаще, чем не получающие препараты данной группы [35, 36].

В исследовании EVIDENCE [37], в котором оценивалась частота развития осложнений у 4144 больных, начавших применять НПВП по поводу ОА, РА или анкилозирующего спондилита, установлено, что частота развития неосложненных патологий ЖКТ составляет 18,5 на 100 пациентов в год, серьезных осложнений, в том числе кровотечений, – 0,7.

Риск НПВП-гастропатий может быть значительно снижен [2]. Необходимо учитывать, что данная патология в подавляющем большинстве случаев развивается у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, старше 65 лет и принимающих препараты, влияющие на свертывающую систему крови (низкие дозы аспирина, иные антиромбоцитарные препараты, прямые и непрямые антикоагулянты). Для профилактики развития указанного осложнения таким больным следует назначать более безопасные селективные ингибиторы ЦОГ-2 или ингибиторы протонной помпы. Это позволит снизить риск развития опасных осложнений на 40–60% [35, 36].

Терапия НПВП также ассоциируется с развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы: дестабилизацией артериальной гипертензии, прогрессированием сердечной недостаточности и повышением риска сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта миокарда и ишемического инсульта) [36, 38].

Результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют, что по частоте сердечно-сосудистых осложнений не только не уступают, но и превосходят НПВП-

гастропатии. Так, в исследовании MEDAL 34 700 больных ОА или РА в течение полутора лет принимали селективный НПВП эторикоксиб в дозах 60 и 90 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. Общая частота опасных ЖКТ-осложнений (язвы, кровотечения, перфорации) на фоне приема эторикоксиба составила 1,0%, диклофенака – 1,4%. На долю кровотечений и перфораций приходилось по 0,45%. При этом серьезные сердечно-сосудистые осложнения зафиксированы у 1,9% пациентов в обеих группах, цереброваскулярные – у 0,53 и 0,48% больных соответственно [39].

Подавляющее большинство сердечно-сосудистых катастроф на фоне приема НПВП отмечается у пациентов с диагностированными патологиями сердца, сахарным диабетом 2-го типа и высоким расчетным сердечно-сосудистым риском [36, 38].

... в отношении
желудочно-кишечного тракта

В отличие от других представителей НПВП нимесулид хорошо переносится [9]. Об этом свидетельствуют не только результаты российских и зарубежных исследований, но и данные клинической практики.

Изучение частоты ЖКТ-осложнений при использовании диклофенака (n = 3553), нимесулида (n = 3807) и ибупрофена (n = 1470) в реальной клинической практике [40] показало, что их суммарная частота при использовании нимесулида существенно меньше, чем при назначении диклофенака (12,1%), и не отличается от таковой ибупрофена (8,1 и 8,6% соответственно).

Анализ 10 608 сообщений о серьезных нежелательных реакциях вследствие терапии разными НПВП [41], полученных с 1988 по 2000 г., продемонстрировал, что нимесулид был причиной развития тех или иных осложнений со стороны ЖКТ в два раза реже, чем другие НПВП. Так, количество сообщений о развитии побочных эффектов на фоне терапии нимесулидом составило 10,4%, диклофенаком – 21,2%, кетопрофеном – 21,7%, пироксикамом – 18,6%.

Риск ЖКТ-кровотечений при использовании разных НПВП оценивался в большом эпидемиологи-



ческом исследовании [42]. Авторы исследования проанализировали 2813 эпизодов опасного ЖКТ-кровотечения. Контрольную группу составили 7193 пациента без ЖКТ-кровотечений. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Относительный риск ЖКТ-кровотечений для нимесулида составил 3,2, диклофенака – 3,7, мелоксикама – 5,7.

В России также активно изучалась безопасность нимесулида.

Так, в исследовании по безопасности гранулированного нимесулида (препарата Нимесил®) [43] оценивалась частота рецидивов НПВП-индуцированных язв на фоне приема нимесулида. Препарат назначали в дозе 200 мг/сут 20 пациентам, которые закончили курс лечения по поводу язвы или множественных (более десяти) эрозий желудка и/или двенадцатиперстной кишки, образовавшихся вследствие использования других НПВП. Контрольную группу составили 20 больных, которым после заживления НПВП-индуцированных язв и множественных эрозий был назначен диклофенак 100 мг/сут в виде ректальных свечей. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и основному заболеванию.

Через два месяца наблюдения рецидив язвы зафиксирован лишь у одного (5,6%) больного, принимавшего нимесулид, и у трети (33,3%) больных, применявших свечи с диклофенаком ($p < 0,05$).

В многоцентровом исследовании ПРИНЦИП, результаты которого были недавно опубликованы [44], продемонстрировано, что в реальной практике не только показатели безопасности лечения нимесулидом, но и частота развития таких неблагоприятных реакций, как диспепсия, периферические отеки и повышение артериального давления, сопоставимы с таковыми целекоксиба, мелоксикама, ацеклофенака и напроксена. Диспепсии при применении нимесулида фиксировались значительно

реже, чем при использовании диклофенака.

Как в зарубежной [45–47], так и в отечественной литературе [48, 49] активно обсуждается вопрос о гепатотоксичности нимесулида. Однако в европейском эпидемиологическом исследовании, включавшем около 400 тыс. пациентов, принимавших НПВП, не было отмечено существенных различий по данному показателю между нимесулидом и другими препаратами этой группы, например диклофенаком и ибупрофеном [47]. Оценка относительного риска развития острой печеночной недостаточности показала, что нимесулид менее опасен, чем парацетамол и ибупрофен, и сопоставим по степени риска с диклофенаком и кетопрофеном [50]. Данные российских исследований и анализ отечественной литературы не подтверждают высокой гепатотоксичности нимесулида [51, 52]. В настоящее время гепатотоксичность не признается особенностью нимесулида [3].

... в отношении сердечно-сосудистой системы

Обширное популяционное исследование, проведенное в Финляндии (33 309 эпизодов острого инфаркта миокарда, контроль – 138 949 лиц без инфаркта миокарда), показало, что на фоне приема нимесулида риск сердечно-сосудистых катастроф не выше, чем при использовании мелоксикама, набуметона и этодолака, коксибов и неселективных НПВП [53].

По нашим данным, у больных подагрой, в том числе страдающих артериальной гипертензией, при использовании нимесулида не наблюдается значимого повышения артериального давления [54].

Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют, что у пациентов с ОА и артериальной гипертензией, принимавших нимесулид, показатели системной гемодина-

мики и эндотелиальной функции сопоставимы с исходными значениями. Это обосновывает целесообразность применения данного препарата в комплексном лечении больных ОА, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией [55, 56].

Недавно опубликованные результаты наблюдения за 511 989 пациентами 65 лет и старше, у которых с 2008 по 2011 г. были диагностированы сердечно-сосудистые заболевания, свидетельствуют, что частота регулярного применения НПВП в данной когорте варьируется от 20,8 до 47,8% в зависимости от региона (преимущественно для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата) [57]. Наиболее часто применяется нимесулид (9,6%), реже диклофенак (7,5%), коксибы получают только 3,8% пациентов. Однако при оценке среднего ежедневного потребления препаратов лидируют нимесулид и коксибы. Полученные данные являются дополнительным подтверждением высокой безопасности нимесулида, в том числе у пожилых больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Заключение

При выборе препарата из группы НПВП, особенно пожилым пациентам с коморбидными состояниями, необходимо, во-первых, оценить анальгетический и противовоспалительный потенциал препарата, во-вторых, его безопасность, в том числе сердечно-сосудистую. В этом отношении нимесулид представляет золотую середину класса НПВП. Дополнительным фактором, влияющим на выбор препарата, несомненно, должно стать наличие большого отечественного и международного опыта применения, а также прогрессивных лекарственных форм (Нимесил®), обеспечивающих удобство применения и высокую биодоступность. ☺

Литература

1. McGettigan P., Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries // *PLoS Med.* 2013. Vol. 10. № 2. ID e1001388.
2. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // *Современная ревматология.* 2015. № 1. С. 4–23.



3. *Карамеев А.Е.* Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: «за» больше, чем «против» // Современная ревматология. 2008. № 1. С. 70–78.
4. *Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Rannou F., Cooper C.* Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys // *Semin. Arthritis Rheum.* 2016. Vol. 45. № 4. Suppl. P. S22–27.
5. *Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M. et al.* Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: A clinical practice guideline from the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.* 2017. Vol. 166. № 7. P. 514–530.
6. *McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2014. Vol. 22. № 3. P. 363–388.
7. *Chou R., Helfand M., Peterson K. et al.* Comparative effectiveness and safety of analgesics for osteoarthritis // www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=.7%09Chou+R%2C+Helfand+M%2C+Peterson+K%2C+et.al.+Comparative+effectiveness+and+safety.
8. *Roberts E., Delgado Nunes V., Buckner S. et al.* Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies // *Ann. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 75. № 3. P. 552–559.
9. *Лучихина Е.Л.* Нимесулид при ревматоидном артрите // Современная ревматология. 2015. № 2. С. 75–82.
10. *Ziegler S., Huscher D., Karberg K. et al.* Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007: results from the National Database of the German Collaborative arthritis Centers // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 10. P. 1803–1808.
11. *Schmidt M., Lamberts M., Olsen A.M. et al.* Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2016. Vol. 2. № 2. P. 108–118.
12. Public CHMP Assessment report for medicinal products containing non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.
13. *Bhala N., Emberson J., Merhi A. et al.* Vascular and upper gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // *Lancet.* 2013. Vol. 382. № 9894. P. 769–779.
14. *McGettigan P., Henry D.* Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies // *PLoS Med.* 2011. Vol. 8. № 9. ID e1001098.
15. *Andersohn F., Schade R., Suissa S., Garbe E.* Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of ischemic stroke: a nested case-control study // *Stroke.* 2006. Vol. 37. № 7. P. 1725–1730.
16. *Wilson N., Sanchez-Riera L., Morros R. et al.* Drug utilization in patients with OA: a population-based study // *Rheumatology (Oxford).* 2015. Vol. 54. № 5. P. 860–867.
17. *Rainsford K.* Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22. № 6. P. 1161–1170.
18. *Rainsford K.D.* Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclooxygenase-2 NSAID, nimesulide // *Inflammopharmacology.* 2006. Vol. 14. № 3–4. P. 120–137.
19. *Bunczak-Reeh M.A., Hargreaves K.M.* Effect of inflammation on the delivery of drugs to dental pulp // *J. Endod.* 1998. Vol. 24. № 12. P. 822–824.
20. *Насонова Е.Л.* Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные // *Русский медицинский журнал.* 2001. № 15. С. 636.
21. *Bennett A.* Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases // *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors / ed. J.R. Vein, R.M. Botting, 2003.*
22. *Bree F., Nguyen P., Urien S. et al.* Nimesulid binding to components within blood // *Drugs.* 1993. Vol. 46. № 1. P. 83–90.
23. *Bernareggi A.* Clinical pharmacokinetics of nimesulide // *Clin. Pharm.* 1998. Vol. 35. № 4. P. 247–274.
24. *Ильина А.Е., Барскова В.Г., Кудяева Ф.М.* Применение нимесулида в ревматологии // Современная ревматология. 2008. № 3. С. 63–66.
25. *Pelletier J.P., Mineau F., Fernandes J. et al.* Two NSAIDs, nimesulide and naproxen, can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts // *Clin. Exp. Rheumatol.* 1997. Vol. 15. № 4. P. 393–398.
26. *Barracchini A., Franceschini N., Amicosante G. et al.* Can non-steroidal anti-inflammatory drugs act as metalloproteinase modulators? An in vitro study of inhibition of collagenase activity // *J. Pharm. Pharmacol.* 1998. Vol. 50. № 12. P. 1417–1423.
27. *Pulkkinen M.O.* Nimesulide in dysmenorrhea // *Drugs.* 1993. Vol. 46. № 1. P. 129–133.
28. *Wober W.* Comparative efficacy and safety of nimesulide and diclofenac in patients with acute shoulder, and a meta-analysis of controlled studies with nimesulide // *Rheumatology (Oxford).* 1999. Vol. 38. Suppl. 1. P. 33–38.
29. *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. Vol. 25. № 12. P. 1579–1585.
30. *Карамеев А.Е., Карамеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др.* Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите // *Русский медицинский журнал.* 2006. № 16. P. 24–29.
31. *Балабанова Р.М.* Эффективность и переносимость Нимесила – растворимой формы нимесулида – при ревматоидном артрите (предварительные результаты) // *Научно-практическая ревматология.* 2002. № 1. С. 60–61.
32. *Якунина И.А., Барскова В.Г., Насонова В.А.* Опыт применения Нимесила в лечении подагрического артрита // *Русский медицинский журнал.* 2005. № 8. С. 552.
33. *Барскова В.Г., Насонова В.А., Якунина И.А.* Применение Нимесила при подагрическом артрите // *Терапевтический архив.* 2003. № 5. С. 60–64.
34. *Кудяева Ф.М., Елисеев М.С., Барскова В.Г. и др.* Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите // *Терапевтический архив.* 2007. № 5. С. 35–40.
35. *Goldstein J.L., Cryer B.* Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies // *Drug Healthc. Patient Saf.* 2015. Vol. 22. № 7. P. 31–41.



36. *Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F.* Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications // *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013. Vol. 16. № 5. P. 821–847.
37. *Lanas A., Boers M., Nuevo J.* Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice // *Ann. Rheum. Dis.* 2015. Vol. 74. № 4. P. 675–681.
38. *Burmester G., Lanas A., Biasucci L. et al.* The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. № 5. P. 818–822.
39. *Cannon C., Curtis S., FitzGerald G. et al.* Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Longterm (MEDAL) programme: a randomized comparison // *Lancet.* 2006. Vol. 368. № 9549. P. 1771–1781.
40. *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. Vol. 144. P. 27–32.
41. *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. Vol. 24. № 14. P. 1081–1090.
42. *Laporte J.R., Ibanez L., Vidal X. et al.* Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents // *Drug Saf.* 2004. Vol. 27. № 6. P. 411–420.
43. *Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.* Гастродуоденальная переносимость нимесулида (НИМЕСИЛ, Berlin Chemie) у больных с язвенным анамнезом: первое проспективное исследование безопасности селективных ЦОГ-2-ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий // *Научно-практическая ревматология.* 2003. № 1. С. 45–48.
44. *Каратеев А.Е., Лиля А.М., Чурюканов М.В. и др.* Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по Использованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики) // *Научно-практическая ревматология.* 2017. Т. 55. № 5. С. 485–492.
45. *Boelsterli U.A.* Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulid // *Drug Saf.* 2002. Vol. 25. № 9. P. 633–648.
46. *Andrade R., Lucena M., Fernandez M. et al.* Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period // *Gastroenterology.* 2005. Vol. 129. № 2. P. 512–521.
47. *Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al.* Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ.* 2003. Vol. 327. № 7405. P. 18–22.
48. *Каратеев А.Е., Барскова В.Г.* Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка // *Consilium Medicum.* 2007. № 2. С. 60–64.
49. *Барскова В.Г.* Нимесулид, иллюзии, аллюзии, реальность в мире доказательной и практической медицины // *Современная ревматология.* 2010. № 3. С. 80–84.
50. *Gulmez S.E., Larrey D., Pageaux G.P. et al.* Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational casepopulation SALT study // *Drug Saf.* 2013. Vol. 36. № 2. P. 135–144.
51. *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 // *Русский медицинский журнал.* 2009. № 21. С. 1466–1472.
52. *Каратеев А.Е.* Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний // *Consilium Medicum.* 2011. № 9. С. 89–95.
53. *Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Veslainen R. et al.* NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland // *Eur. Heart.* 2006. Vol. 27. № 14. P. 1657–1663.
54. *Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н. и др.* Эффективность и безопасность применения Нимесила при подагрическом артрите // *Клиническая медицина.* 2004. Т. 82. № 12. P. 49–54.
55. *Aw T.J., Haas S.J., Liew D., Krum H.* Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. № 5. P. 490–496.
56. *Егоров И.В., Цурко В.В.* Особенности лечения суставного синдрома у лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией // *Современная ревматология.* 2008. № 4. С. 52–54.
57. *Roberto G., Bartolini C., Rea F. et al.* NSAIDs utilization for musculoskeletal indications in elderly patients with cerebro/cardiovascular disease // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2018. Vol. 74. № 5. P. 637–643.

Ревматология

Selection of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug for Symptomatic Therapy of Rheumatic Diseases: Focus on Nimesulide

D.E. Karateev, E.L. Luchikhina, A.R. Tangieva

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)

Contact person: Dmitry Evgenyevich Karateyev, dekar@inbox.ru

Nimesulide is the golden mean of a class of non-steroidal anti-inflammatory drugs. That is why it is the favored one in the arsenal of rheumatologists, therapists, family doctors and doctors of other specialties. The drug combines high analgesic and anti-inflammatory potential together with a good safety profile. Besides, it is represented by different dosage forms.

Key words: rheumatic diseases, symptomatic therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, safety, nimesulide, Nimesil