



<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

<sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования

# Эффективность и безопасность терапии НПВП: фокус на нимесулид

И.С. Дыдыкина, к.м.н.<sup>1</sup>, П.С. Коваленко, к.м.н.<sup>1</sup>, Л.В. Меньшикова, д.м.н., проф.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Ирина Степановна Дыдыкина, [dydykina\\_is@mail.ru](mailto:dydykina_is@mail.ru)

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Меньшикова Л.В. Эффективность и безопасность терапии НПВП: фокус на нимесулид // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 6. С. 44–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-6-44-49

*Обсуждается современное состояние проблемы эффективности и безопасности лечения нестероидными противовоспалительными препаратами. Подчеркивается, что высокая частота неблагоприятных реакций во многом связана с бесконтрольным приемом препаратов данной группы.*

*На примере нимесулида (Найза) проанализированы наиболее важные фармакокинетические, биохимические, технологические и другие показатели, которые обуславливают его уникальность, определяют эффективность и безопасность, объясняют высокую приверженность пациентов и врачей. В частности, нимесулид отличается длительной историей применения, является первым синтезированным селективным ингибитором циклооксигеназы 2 и единственным представителем сульфонанилида, в молекуле которого карбоксильная группа заменена сульфонанилидом. Это обеспечивает протективное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Благодаря комбинации различных дезинтегрантов, таких как крахмал и натрия крахмала гликолят (супердезинтегрант), нимесулид хорошо всасывается. Как следствие, быстрое наступление анальгетического эффекта – через 15 минут после приема.*

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, боль, нимесулид

В настоящее время накоплен большой опыт в оказании помощи пациентам, испытывающим боль. Арсенал препаратов для лечения боли также чрезвычайно велик: простые анальгетики (ацетамино-

фен, метамизол натрия и др.), местные анестетики, локальные, пероральные и парентеральные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и, наконец, препараты центрального действия. К последним от-

носятся антидепрессанты, антиконвульсанты, миорелаксанты, опиоиды. В клиническую практику внедрены инновационные нейрохирургические технологии, которые в значительной степени улучшают качество жизни тяжелобольных. Однако препаратами выбора для купирования боли по-прежнему являются НПВП. НПВП – препараты первой линии не только симптоматической, но и патогенетической терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева), воспалительных заболеваний мягких тканей, при остром приступе подагры и др.

Нестероидные противовоспалительные препараты представлены разными классами химических соединений, которые различаются механизмом действия, фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками.

Эффективность НПВП подтверждена в большом количестве масштабных контролируемых клинических исследований, отвечавших самым высоким требованиям доказательной медицины.

Установлено, что все НПВП в адекватных терапевтических дозах сопоставимы по эффективности, однако различаются по профилю безопасности.



Большинство неблагоприятных реакций, возникавших на фоне приема НПВП, связаны с механизмом их действия и способностью угнетать синтез простагландинов.

НПВП могут оказывать повреждающее воздействие практически на все органы и системы.

Различают фармакодинамические нежелательные реакции (НПВП-индуцированные гастропатии, кардиопатии), токсические (нарушение слуха и поражение почек), иммунные и аллергические (анафилактический шок при введении препарата), фармакогенетические, связанные с дефектом ферментов (гемолитическая анемия при применении сульфаниламидов вследствие врожденной недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). Нежелательные реакции могут быть мутагенными (влияние на геномный аппарат гамет), онкогенными, эмбриотоксическими, тератогенными и фетотоксическими (возникают у эмбриона или плода при применении НПВП беременной).

Может развиваться лекарственная устойчивость и толерантность (приобретенная устойчивость или резистентность) и др.

Высокая частота гастродуоденальных язв и эрозий, а также прогрессирование кардиальной патологии обусловлены доступностью НПВП и бесконтрольным приемом.

Опасность НПВП-гастропатий определяется не столько клиническими проявлениями (болевой и диспепсический синдромы), сколько тяжелыми, нередко фатальными осложнениями, такими как желудочно-кишечное кровотечение, обструкция и перфорация слизистой оболочки желудка. Частота осложнений у использующих НПВП составляет 0,5–1,0 случая на 100 больных в год, что примерно в четыре раза чаще, чем в общей популяции. При этом регулярно получавшие НПВП умирали из-за осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта

в два-три раза чаще, чем не применявшие препараты этой группы [1–4]. Анализ публикаций, посвященных НПВП-гастропатиям, свидетельствует, что за десять лет (с 1997 по 2008 г.) смертность от кровотечения и перфорации при язвенной болезни снизилась с 11,6 до 7,4%. Однако среди получавших ацетилсалициловую кислоту и НПВП смертность от таких возросла с 14,7 до 20,9% [5]. В Москве 34,6% госпитализаций по поводу острого желудочно-кишечного кровотечения были связаны с приемом НПВП [5].

В последнее время особое внимание уделяется проблеме кардиобезопасности НПВП. Однако вопрос о том, увеличивает ли прием НПВП в целом и ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) в частности риск тромботических осложнений, остается открытым. Одновременно обсуждается антиатерогенное действие НПВП, что может быть связано с подавлением ЦОГ-2-зависимого компонента воспалительного процесса, играющего важную роль в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов и дестабилизации.

Как и при НПВП-гастропатиях, подавляющее большинство сердечно-сосудистых катастроф возникают у пациентов со специфическими факторами риска. Речь, в частности, идет о диагностированном кардиологическом заболевании, избыточной массе тела, курении, нарушении липидного обмена, сахарном диабете, тромбозе периферических сосудов, а также неконтролируемой артериальной гипертензии.

Необходимо напомнить, что заключение о безопасности НПВП должно базироваться не на мнении отдельных экспертов, а на серьезных доказательствах, полученных в ходе правильно организованных проспективных исследований, а также на результатах серьезного ретроспективного анализа, данных реальной

клинической практики. Инструментом для подобной оценки являются рандомизированные контролируемые исследования, длительное наблюдение за большими когортами больных и эпидемиологические исследования, в которых изучался риск тех или иных осложнений («случай – контроль»).

Согласно результатам проспективных исследований, абсолютная частота серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и летальных исходов по их причине (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, внезапная коронарная смерть) превышает таковую со стороны желудочно-кишечного тракта. Это подтверждают данные наиболее крупного исследования безопасности НПВП – MEDAL. В ходе исследования 34 701 больной, страдающий остеоартрозом или ревматоидным артритом, в течение 18 месяцев принимал селективный НПВП эторикоксиб в дозах 60 и 90 мг или диклофенак 150 мг. Установлено, что общая частота опасных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (клинически выраженные язвы, кровотечения, перфорации) на фоне приема эторикоксиба составила 1,0%, диклофенака – 1,4%. Сердечно-сосудистые осложнения были отмечены у 1,9 и 1,9% пациентов, сердечно-сосудистые – у 0,53 и 0,48% [6]. Многолетнее тщательное изучение НПВП позволило выделить главный и общий для всех препаратов механизм действия – угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты путем ингибирования циклооксигеназы (ПГ-синтетазы). Простагландины являются медиаторами воспалительной реакции. Они вызывают локальное расширение сосудов, отек, эксудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты (в основном ПГ-E<sub>2</sub> и ПГ-I<sub>2</sub>), сенсибилизируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям,



понижая порог болевой чувствительности, повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (в частности, интерлейкина 1), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (главным образом ПГ-Е<sub>2</sub>).

К настоящему моменту времени известны как минимум два изофермента ЦОГ, ингибируемые НПВП, – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Первый изофермент контролирует выработку простагландинов, отвечающих за целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток. Второй изофермент участвует в синтезе простагландинов при воспалении. При этом ЦОГ-2 образуется только под влиянием тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины и др.). Полагают, что противовоспалительное действие НПВП обусловлено ингибированием ЦОГ-2, нежелательные реакции – ЦОГ-1.

Противовоспалительное действие НПВП помимо ингибирования ЦОГ может быть обусловлено торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией мембран лизосом (оба этих механизма предупреждают повреждение клеточных структур), уменьшением образования аденозинтрифосфата (снижается энергообеспечение воспалительной реакции), торможением агрегации нейтрофилов (нарушается высвобождение из них медиаторов воспаления), продукции ревматоидного фактора у больных ревматоидным артритом.

Аналгезирующий эффект в определенной степени связан с нарушением проведения болевых импульсов в спинном мозге.

В последние годы широко обсуждается способность НПВП снижать синтез интерлейкина 6, концентрацию фактора некроза опухоли альфа, подавлять активность металлопротеиназ,

фосфодиэстеразы IV, стимулировать синтез протеогликанов. С экспрессией ЦОГ-2 и гиперпродукцией ПГ также связано образование ядерного фактора транскрипции NF-κB, ответственного за стимуляцию синтеза оксида азота и активацию остеокластов [7, 8].

Таким образом, на фоне приема НПВП можно ожидать такие нежелательные реакции, как поражение желудочно-кишечного тракта, нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, кардиоваскулярной системы и системы кровообращения. Степень их выраженности и частота зависят от пола, возраста пациентов, особенностей течения заболевания (острое или хроническое), количества и спектра сопутствующих заболеваний, проводимой терапии и др.

Отягощенный анамнез ограничивает возможность приема НПВП, предполагает более тщательное изучение особенностей препаратов этого класса с позиции безопасности.

Одним из наиболее популярных, часто назначаемых в мире и самостоятельно приобретаемых пациентами НПВП считается нимесулид (Найз®). В России, согласно отчетам о продажах, он также занимает одно из лидирующих мест.

Преимущества нимесулида (Найза) обусловлены особенностями производства, некоторыми фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками.

Одним из важнейших является быстрое достижение пиковой концентрации в крови вследствие хорошего всасывания из желудочно-кишечного тракта [9] и проникновения в синовиальную жидкость [10]. Так, 55–80% максимальной концентрации достигается через 30 минут после перорального приема, аналгетический эффект регистрируется в первые 15–20 минут [11, 12] и сохраняется в течение 10–12 часов [13]. При сравнении быстроты наступления аналге-

тического эффекта нимесулида, диклофенака и целекоксиба при пероральном приеме установлено преимущество первого [11]. В исследованиях на моделях болевого синдрома после экстракции зубов мудрости нимесулид по скорости наступления аналгетического эффекта превосходил трамадол, кетопрофен, мелоксикам, ацетаминофен [14–17].

Быстрое всасывание Найза в желудочно-кишечном тракте прежде всего обеспечивается эффективной дезинтеграцией действующего вещества. Дезинтегрант – вспомогательное вещество, способствующее более быстрому распаду лекарственной формы и высвобождению активного вещества. Основными механизмами дезинтеграции являются капиллярный эффект и эффект набухания [18]. При производстве препарата Найз® использована комбинация разных дезинтегрантов – крахмала и натрия крахмала гликолята (супердезинтегрант), которые обеспечивают хороший капиллярный эффект, быстрое проникновение жидкости внутрь таблетки, а также высокую степень набухания (в эксперименте объем таблетки увеличивался во много раз) [18]. Быстро сорбируя большой объем жидкости, супердезинтегрант «взрывает» таблетку изнутри, что способствует ее трехмерному расширению, достижению 3D-эффекта [19].

Хорошую абсорбцию действующего вещества в желудочно-кишечном тракте также можно объяснить показателем кислотности (pKa). Для нимесулида он составляет 6,5 (практически нейтральный). Чем более нейтральный показатель кислотности, тем легче лекарственное вещество преодолевает клеточные и тканевые барьеры. При этом препарат меньше ионизируется, что не приводит к его удержанию в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и захвату митохондриями. Именно с этим может ассоциироваться низкая частота НПВП-гастропатий при приеме нимесулида [20].



Другим важным показателем фармакокинетики нимесулида является период полувыведения – в среднем два с половиной часа. Чем меньше период полувыведения, тем безопаснее НПВП и быстрее ресинтез ЦОГ-1 [21, 22]. С этим может быть связана не только низкая частота НПВП-гастропатий на фоне перорального приема Найза, но и высокая приверженность препарату врачей и пациентов [23–25]. По химической структуре нимесулид является производным N-(4-Нитро-2-феноксифенил)метансульфонамида. Карбоксильная группа в молекуле препарата заменена сульфанилидом [20]. Благодаря этому препарат способен оказывать протективное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

По механизму действия нимесулид (Найз®) относится к высокоселективным ингибиторам ЦОГ-2, что объясняет выраженный противовоспалительный и анальгетический эффект.

Селективность нимесулида сопоставима с селективностью целекоксиба и мелоксикама, однако значительно ниже, чем у рофекоксиба и эторикоксиба. Этим в значительной степени обусловлена его большая безопасность в отношении НПВП-гастропатий в отличие от менее селективных НПВП, а также в отношении кардиоваскулярной патологии в отличие от коксибов, индекс селективности которых значительно выше [26, 27].

К ЦОГ-независимым эффектам нимесулида (Найза) следует отнести снижение концентрации аллогенной субстанции P [28], уменьшение синтеза провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина 6 [29, 28], фактора некроза опухоли альфа [30] и лейкотриена В4 [28, 31]. Нимесулид способен ингибировать NO-синтазу, которая участвует в передаче болевых импульсов. В эксперименте на животных показано, что нимесулид превосходил трамадол,

парацетамол, а также их сочетание в подавлении выработки фактора некроза опухоли альфа и простагландина E<sub>2</sub> в спинномозговой жидкости в условиях воспалительной гипералгезии [28]. Под действием нимесулида снижается активность фосфодиэстеразы IV, которая влияет на активность макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, играющих важную роль в патогенезе острой воспалительной реакции. Кроме того, нимесулид ингибирует продукцию реактивных форм кислорода и лейкотриена C<sub>4</sub>, продуцируемого эозинофилами [32, 33]. Противовоспалительный эффект препарата также обусловлен повышением чувствительности стероидных рецепторов к эндо- и экзогенным глюкокортикостероидам [31, 34].

Препарат ингибирует иммунную и неиммунную секрецию гистамина тучными клетками [35], что приводит к снижению выраженности болевого синдрома [21, 35] и препятствует развитию гастротоксичности.

Нимесулид – единственный НПВП, который не является субстратом для окисления системой CYP2C9. Это подразумевает более низкий риск лекарственного взаимодействия по сравнению с другими препаратами группы (в частности, целекоксибом, лорноксикамом, диклофенаком, ибупрофеном, напроксеном, кетопрофеном, пироксикамом, мелоксикамом, супрофеном).

Активность цитохрома варьруется в зависимости от концентрации ферментов и степени влияния на них экзогенных факторов. Факторы, которые изменяют активность фермента, способствуют повышению токсичности препаратов. Это может происходить за счет снижения его превращения в нетоксичные метаболиты, увеличения его превращения в токсичные метаболиты, снижения его терапевтической эффективности (например, путем увеличения скорости метаболизма действующего вещества).

CYP2C9 – фермент цитохрома P450. Он играет важную роль в окислении ксенобиотических (токсины или лекарственные препараты) и эндогенных соединений. С помощью системы CYP2C9 окисляются кислотные остатки большинства НПВП. В отличие от молекул этих НПВП молекула нимесулида не имеет кислотных остатков, так как они заменены на группы оксида азота.

Аналогичная система взаимодействия представлена в отношении Р-гликопротеина, или белка множественной лекарственной устойчивости. Р-гликопротеин – мембранный белок. Он обеспечивает перенос многих веществ, в частности липидов, стероидов, пептидов, билирубина, а также лекарственных препаратов через мембрану клетки. Нимесулид не является субстратом для Р-гликопротеина, следовательно, для него не характерно межлекарственное взаимодействие, опосредованное данным белком [36, 37].

Кроме того, нимесулид (Найз®) можно рассматривать в качестве альтернативного препарата при возникновении аллергической реакции на другие НПВП. Как минимум в двух исследованиях продемонстрировано, что перевод пациентов на нимесулид не ассоциировался с повторным развитием реакции гиперчувствительности [38, 39].

Важно отметить, что на основании анализа литературы и многолетнего опыта использования НПВП разработаны общие принципы лечения скелетно-мышечной боли [40]. С учетом данных доказательной медицины и общего мнения специалистов (консенсуса) предложены клинические рекомендации, в том числе национальные, по рациональному использованию нестероидных противовоспалительных препаратов. Последние были поддержаны Ассоциацией ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциацией, Российским обществом



по изучению боли и др. [1, 41]. Для терапевтов и врачей общей практики на основании консенсуса подготовлен и утвержден алгоритм диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при боли в спине в разных профессиональных группах [25]. Использование данных рекомендаций и руководств по-

зволит врачам любой специальности лучше и быстрее ориентироваться в многообразии НПВП, выбирать препарат с учетом показаний и противопоказаний, определиться с факторами риска развития НПВП-гастропатий и кардиоваскулярных патологий, избежать драматических последствий лечения. ☺

Настоящая публикация подготовлена в рамках научно-исследовательской работы по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3,0514-2019-0005).

## Литература

1. 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. Т. 9. № 1. С. 4–23.
2. Fries J.F., Murtagh K.N., Bennett M. et al. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50. № 8. P. 2433–2440.
3. Brooks J., Warburton R., Beales I.L. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance // *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2013. Vol. 4. № 5. P. 206–222.
4. Scheiman J.M. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage // *Arthritis Res. Ther.* 2013. Vol. 15. Suppl. 3. P. S5.
5. Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Маев И.В. Использование ребамипида в качестве гастропротективного и противовоспалительного препарата при НПВП-гастропатиях // *Лечебное дело.* 2016. № 3. С. 50–59.
6. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // *Lancet.* 2006. Vol. 368. № 9549. P. 1771–1781.
7. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
8. Yin J., Huang Z., Wu B. et al. Lornoxicam protects mouse cornea from UVB-induced damage via inhibition of NF- $\kappa$ B activation // *Br. J. Ophthalmol.* 2008. Vol. 92. № 4. P. 562–568.
9. Каратеев А.Е. Нимесулид: мифы и реальность // *Справочник поликлинического врача.* 2013. № 5. С. 40–45.
10. Журавлева М.В., Черных Т.М. Опыт применения нимесулида в комплексной терапии при остеоартрозе колена сустава // *Consilium Medicum.* 2013. Т. 15. № 8. С. 68–74.
11. Bianchi M., Brogгинi M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2002. Vol. 128. P. 11–19.
12. Bianchi M., Brogгинi M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee // *Drugs.* 2003. Vol. 63. Suppl. 1. P. 37–46.
13. Davis R., Brogden R.N. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy // *Drugs.* 1994. Vol. 48. № 3. P. 431–454.
14. Da Costa Araújo F.A., de Santana Santos T., de Moraes H.H. et al. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery // *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2012. Vol. 40. № 8. P. e346–349.
15. Pouchain E.C., Costa F.W., Bezerra T.P., Soares E.C. Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a split-mouth, prospective, randomized, double-blind study // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2015. Vol. 44. № 7. P. 876–884.
16. De Menezes S.A., Cury P.R. Efficacy of nimesulide versus meloxicam in the control of pain, swelling and trismus following extraction of impacted lower third molar // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2010. Vol. 39. № 6. P. 580–584.
17. Di Pierro F., Rapacioli G., Di Maio E.A. et al. Comparative evaluation of the pain-relieving properties of a lecithinized formulation of curcumin (Meriva®), nimesulide, and acetaminophen // *J. Pain Res.* 2013. Vol. 6. P. 201–205.
18. Воллмер Р. Быстрая дезинтеграция – одна из основных задач при разработке рецептур // *Фармацевтические технологии и упаковка.* 2012. № 6. С. 70–71.
19. Хесс Т., Морозов А. Быстрая дезинтеграция – задача при разработке рецептур // *Фармацевтическая отрасль.* 2014. № 1. С. 92–99.
20. Шавловская О.А. Эффективность и безопасность синтетического селективного ингибитора циклооксигеназы-2 в лечении острой и хронической боли // *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019. Т. 11(1). С. 19–23.
21. Барскова В.Г. Значение для клинической практики свойств нимесулида, не связанных с подавлением циклооксигеназы-2 // *Consilium Medicum Ukraina.* 2010. № 8. С. 40–44.
22. Каратеев А.Е. Почему российские врачи используют нимесулид? // *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2013. Т. 21. № 26. С. 1260–1268.
23. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Нимесулид в России: казнить нельзя помиловать (поставим запятую правильно) // *Справочник поликлинического врача.* 2007. № 12. С. 39–42.



24. Kress H.G., Baltov A., Basiński A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide // *Curr. Med. Res. Opin.* 2016. Vol. 32. № 1. P. 23–36.
25. Верткин А.Л., Карамеев А.Е., Кукушкин М.Л. и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (Клинические рекомендации) // *Терапия.* 2018. № 2. С. 8–17.
26. FitzGerald G.A., Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. № 6. P. 433–442.
27. Castellsague J., Pisa F., Rosolen V. et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2013. Vol. 22. № 4. P. 365–375.
28. Bianchi M., Brogginini M., Balzarini P. et al. 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. Vol. 61. № 8. P. 1270–1277.
29. Bianchi M., Martucci C., Ferrario P. et al. Increased tumor necrosis factor-alpha and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: the effects of analgesic drugs // *Anesth. Analg.* 2007. Vol. 104. № 4. P. 949–954.
30. Ferreira S.H. The role of interleukins and nitric oxid in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics // *Drugs.* 1993. Vol. 46. Suppl. 1. P. 1–9.
31. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Нимесулид: эффективность и безопасность применения // *Consilium Medicum.* 2016. Т. 18. № 2. С. 100–103.
32. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide // *Inflammopharmacology.* 2006. Vol. 14. № 3–4. P. 120–137.
33. 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. William Harvey Press, 2001. P. 524–540.
34. Woron J., Wordliczek J., Dobrogowski J. Факты и мифы о нимесулиде: доказательства и мнение экспертов // *Здоров'я України.* 2016. № 17 (390). С. 7–8.
35. Шавловская О.А. Преимущества НПВП, селективных ингибиторов ЦОГ-2 в терапии болевого синдрома // *Справочник поликлинического врача.* 2014. № 3. С. 46–49.
36. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies // *JAMA.* 1998. Vol. 279. № 15. P. 1200–1205.
37. Jacubeit T., Drisch D., Weber E. Risk factors as reflected by an intensive drug monitoring system // *Agents Actions Suppl.* 1990. Vol. 29. P. 117–125.
38. Tepetam F.M., Colakoglu B., Maden E. et al. Tolerability of nimesulide in patients with histories of adverse reactions to acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Nobel Medicus.* 2014. Vol. 10. № 3. P. 81–87.
39. Bavbek S., Celik G., Ediger D. et al. The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance // *J. Asthma.* 1999. Vol. 36. № 8. P. 657–663.
40. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Карамеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // *Научно-практическая ревматология.* 2016. Т. 54. № 3. С. 247–265.
41. Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Яхно Н.Н. и др. Проект Национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017. Т. 27. № 5. С. 69–75.

### Efficacy and Safety of NSAID Therapy: Focus on Nimesulide

I.S. Dydykina, PhD<sup>1</sup>, P.S. Kovalenko, PhD<sup>1</sup>, L.V. Menshikova, MD, PhD, Prof.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Irina S. Dydykina, dydykina\_is@mail.ru

*Discussed the current state of the problem of the effectiveness and safety of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. It is emphasized that the high frequency of adverse reactions is mainly connected with their uncontrolled intake. On the example of nimesulide (Nize) there analyzed the most important pharmacokinetic, biochemical, technological and other indicators that determine the uniqueness of the drug, determine its effectiveness and safety, and explain the high commitment of patients and doctors. In particular, nimesulide has a long history of use, is the first synthesized selective inhibitor of cyclooxygenase 2 and the only representative of sulfonanilide, in whose molecule the carboxyl group is replaced by sulfonanilide. This provides a protective effect on the mucous membrane of the gastrointestinal tract. Due to the combination of various disintegrants, such as starch and sodium starch glycolate (super disintegrant), nimesulide is well absorbed. As a result, the rapid onset of analgesic effect is 15 minutes after administration.*

**Key words:** non-steroidal anti-inflammatory drugs, pain, nimesulide