ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИМЕСУЛИДА В ТЕРАПИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Ю.А. Олюнин
ГУ "Институт ревматологии" РАМН, Москва

Нимесулид широко применяется в 50 странах мира, включая Россию и страны Евросоюза. В целом ряде клинических испытаний было доказано, что у пациентов с ревматическими заболеваниями он может быть с успехом использован для коррекции нарушений, связанных с поражением периферических суставов, позвоночника, околосуставных мягких тканей. В этих исследованиях нимесулид по эффективности не уступал другим нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС) и выделялся среди них своим быстродействием. Кроме того, особенности фармакокинетики нимесулида (короткий период полувыведения, отсутствие клинически значимого накопления в организме) и способность избирательно воздействовать на циклооксигеназу-2 определяют в целом хорошую переносимость препарата. Анализ результатов его использования в широкой клинической практике показывает, что нимесулид значительно реже, чем неселективные НПВС, вызывает нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: *ревматические заболевания, циклооксигеназа-2, нестероидные противовоспалительные средства, нимесулид, ревматоидный артрит, остеоартроз*

Основным проявлением большинства ревматических заболеваний является боль, связанная с воспалительным поражением суставов и периартикулярных структур. Поэтому борьба с болью и воспалением представляет собой одну из наиболее актуальных задач современной ревматологии, и важнейшую роль в решении этой задачи играют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Терапевтический эффект НПВС обусловлен прежде всего их воздействием на провоспалительный фермент циклооксигеназу (ЦОГ). Существуют две изоформы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2, участвующие в образовании простагландинов из арахидоновой кислоты [1]. ЦОГ-1 в основном опосредует синтез метаболитов, необходимых для поддержания нормальных физиологических процессов, тогда как ЦОГ-2 индуцируется в ответ на воспалительные стимулы и обеспечивает выработку медиаторов воспаления.

В настоящее время НПВС принято разделять на неселективные, подавляющие обе изоформы ЦОГ, и селективные ингибиторы ЦОГ-2. И те и другие эффективно подавляют боль и воспаление, но существенно различаются по профилю побочных эффектов. Назначение неселективных НПВС связано с высоким риском нежелательных явлений (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Вероятность такого рода осложнений особенно высока при наличии факторов риска НПВС-гастропатии, таких как:

- наличие язвенного анамнеза;
- одновременный прием НПВС различных групп (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты);
- прием высоких доз НПВС;
- прием антикоагулянтов;
- пожилой возраст (старше 70 лет);
- прием высоких доз глюкокортикоидов.

Применение НВПС, избирательно подавляющих активность ЦОГ-2, снижает риск таких нарушений. Поэтому назначение этих препаратов показано во всех случаях, когда пациент нуждается в проведении противовоспалительной и анальгетической терапии, но при этом имеет минимум один фактор риска развития НПВС-гастропатии [2].

Фармакологические свойства и механизмы действия нимесулида

В клинической практике нимесулид (НМ) появился еще до того, как были обнаружены две изоформы ЦОГ и установлена их роль в развитии физиологических и патологических процессов. В ходе клинических испытаний и практического использования препарата обращала на себя внимание его высокая эффективность. При этом он сравнительно редко оказывал неблагоприятное воздействие на ЖКТ. Переносимость лечения оставалась хорошей даже при назначении НМ в сочетании с глюкокортикоидами [3].

Позднее при изучении препарата показано, что он воздействует в основном на ЦОГ-2 и гораздо меньше влияет на активность ЦОГ-1. Однако эта избирательность у НМ гораздо менее выражена, чем у селективных ингибиторов ЦОГ-2. Поэтому некоторые авторы называют НМ преимущественным ингибитором ЦОГ-2 [4]. Он широко применяется в клинической практике с начала 1980-х гг. и в настоящее время используется в 50 странах мира, включая Россию и страны Евросоюза. За прошедшие годы накоплен огромный опыт его практического применения в лечении боли и воспаления как при ревматических, так и при других болезнях. Однако разные специалисты неоднозначно оценивают этот опыт и иногда приходят к прямо противоположным выводам. Поэтому в одних странах использование НМ прекращено, в других он занимает первое место по числу назначений среди препаратов своего класса, и его популярность продолжает расти [5–7].

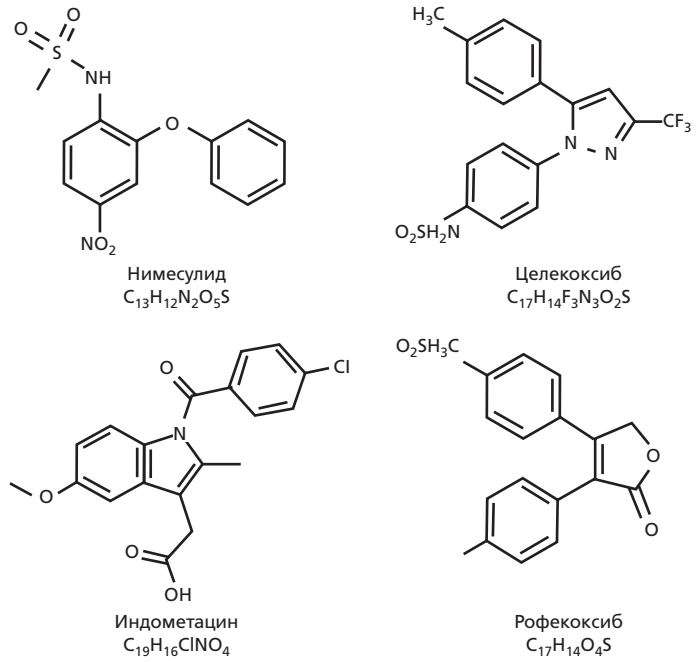
По химическому составу НМ представляет собой 4-нитро-2-фенокси-метансульфонанилид (см. *рисунок*). В отличие от классических несе-

лективных НПВС он не имеет карбоксильной группы, но содержит метансульфонамидный фрагмент [8]. Сульфонамидные или метилсульфонильные группы содержатся и в молекулах селективных ингибиторов ЦОГ-2 целекоксиба и рофекоксиба. Метансульфонамидный фрагмент НМ эффективно взаимодействует с ЦОГ-2, обеспечивая подавление активности этого фермента [9]. В то же время фенильное кольцо НМ по характеру своих связей существенно отличается от селективных ингибиторов ЦОГ-2. При изучении связи активности препарата с его структурой показано, что производные НМ, не содержащие NO_2-группу, отличаются менее выраженным ноцицептивным эффектом [10]. Это позволяет говорить об участии NO_2-фрагмента в реализации терапевтического эффекта НМ.

После приема внутрь НМ резко снижает активность ЦОГ-2 и гораздо меньше влияет на процессы, протекающие с участием ЦОГ-1 [11]. Степень селективности НМ, по данным разных исследований, варьируется в довольно широких пределах, поскольку этот показатель во многом зависит от метода оценки. Ориентировочно интенсивность воздействия НМ на ЦОГ-2 и ЦОГ-1 различается примерно в 10–20 раз (у целекоксиба – в 140–250, у рофекоксиба – более чем в 400 раз) [4]. В культуре лейкоцитов периферической крови человека НМ подавлял синтез простагландинов гораздо более интенсивно, чем в слизистой оболочке желудка [12]. В эксперименте на животных НМ начинал оказывать ульцерогенное воздействие только в дозе, которая в 76 раз превышала его дозировку, необходимую для получения противовоспалительного эффекта [13].

Однако щадящее действие НМ на ЖКТ, по-видимому, объясняется не только сохранением активности ЦОГ-1. Результаты экспериментальных работ показывают, что он может обладать собственно гастропротективными свойствами. Использование НМ предотвращало развитие индуцированных индометацином язвенных дефектов слизистой оболочки желудка [14]. Этот эффект препарата, очевидно, опосредован действием гормонов надпочечников, поскольку удаление последних устраняло противоязвенное действие НМ, но не влияло на гастропротективный эффект ранитидина. Не исключено, что данный эффект НМ может быть связан и с его способностью снижать секрецию кислоты в желудке [15].

Рис. **Структурная организация различных НПВП**



Взаимодействие с ЦОГ-2 считается основой терапевтического эффекта НМ. Связывая этот фермент, препарат препятствует его взаимодействию с арахидоновой кислотой и тормозит биосинтез простагландинов в очаге воспаления. Однако влияние на ЦОГ-1 также может иметь значение для подавления воспалительной активности, поскольку в ряде исследований показано, что этот фермент способен поддерживать не только физиологические процессы, но и воспаление. ЦОГ-1 вместе с ЦОГ-2 вырабатывается синовиальной оболочкой больных ревматоидным артритом [16]. В культуре клеток синовиальной оболочки больных ревматоидным артритом интерлейкин 1α (ИЛ-1α) индуцирует выработку обоих изоферментов ЦОГ, и этот эффект подавляется дексаметазоном [17]. Дефицит ЦОГ-1 при нормальной выработке ЦОГ-2 у мышей сопровождается снижением воспалительного ответа на аппликации арахидоновой кислоты [18]. Поэтому изолированное воздействие на ЦОГ-2 может давать не столь яркий противовоспалительный эффект, как одновременное подавление ЦОГ-2 и ЦОГ-1 [19].

Механизм действия НПВС изучен пока далеко не полностью, и торможение синтеза простагландинов, связанное с подавлением ЦОГ, не позволяет объяснить все противовоспалительные эффекты этих препаратов. В терапевтических концентрациях НМ индуцирует фосфорилирование и активацию глюкокортикоидных рецепторов, а также их взаимодействие с целевыми генами [20]. Он также снижает высвобождение провоспалительных цитокинов из активированных нейтрофилов [21]. Особый интерес может представлять хондропротективный эффект препарата. Данные ряда исследований позволяют предположить, что НМ способен эффективно сдерживать развитие деградации хряща при хронических заболеваниях суставов. При назначении больным остеоартрозом он значительно снижал сывороточную концентрацию матриксных металлопротеиназ, опосредующих разрушение суставного хряща [22].

НМ выпускается в разных лекарственных формах. При изучении фармакокинетики препарата показано, что использование его в виде стандартных таблеток, суспензии и таблеток, растворяющихся во рту, дает сопоставимые результаты [23]. Каких-либо существенных различий по переносимости между ними также не было зафиксировано. Препарат очень быстро всасывается из ЖКТ, его максимальная концентрация отмечается в период от 1,22 до 2,75 часа после приема внутрь [24]. Она колеблется от 2,86 до 6,50 мг/л. Наличие пищи не уменьшает абсорбцию. Однако, если использовать НМ в суппозиториях, максимальная концентрация будет ниже и для ее получения требуется больше времени. Биодоступность суппозиториев не превышает 64 % биодоступности оральных форм.

После всасывания из ЖКТ препарат активно связывается с альбумином и быстро распределяется в тканях. Содержание не связанного НМ составляет лишь около 1 % от общего его количества. НМ метаболизируется с образованием соединений, которые выводятся из организма через почки и кишечник. Эти метаболиты также обладают противовоспалительными свойствами. Период полувыведения варьируется от 1,8 до 4,73 часа. Стабильное содержание препарата в организме может быть достигнуто через 24–48 часов после начала регулярного лечения. У пациентов с печеночной недостаточностью выведение НМ замедлено, что ассоциируется с повышением риска НЯ, и таким пациентам он противопоказан. Фармакологический профиль НМ существенно не зависит от возраста пациентов, что способствует хорошей переносимости препарата и позволяет с успехом использовать его для лечения больных пожилого возраста.

Исследования эффективности терапии нимесулидом и его безопасности

НМ очень широко применяют при остеоартрозе (ОА). Оптимальная терапевтическая доза препарата была в свое время подобрана именно у этой категории больных, для чего провели многоцентровое исследование, в которое были включены 392 пациента [25]. В данной работе двойным слепым методом сравнивалась эффективность трех суточных доз НМ (100, 200 и 400 мг/сут), которые больные получали в два приема. Авторы отмечали быстрый и устойчивый клинический эффект, который появлялся в течение первых полутора часов и сохранялся в течение 12 часов после приема НМ в разовой дозе 100 или 200 мг. При назначении НМ по 50 мг 2 раза в сутки эффективность лечения была заметно ниже. У больных, получавших препарат по 200 мг 2 раза в сутки, побочные эффекты возникали несколько чаще, хотя эти различия и не были статистически достоверными. По результатам данного исследования в качестве оптимальной была рекомендована дозировка НМ 100 мг 2 раза в сутки. Позднее эту дозу использовали в большинстве исследований, посвященных изучению эффективности и переносимости НМ в сравнении с другими НПВС.

В двойном слепом исследовании Kriegel W. и соавт. [26] сопоставляли эффективность применения НМ и напроксена у больных ОА: 183 пациента получали НМ по 200 мг/сут и 187 – напроксен по 750 мг/сут. Через 6 и 12 месяцев от начала лечения оба препарата одинаково эффективно уменьшали интенсивность болей в суставах. При этом больные оценивали эффективность НМ как отличную или хорошую в 57,0 %, напроксена – в 52,7 % случаев. В обеих группах больные в целом хорошо переносили лечение, но у пациентов, принимавших НМ, нежелательные явления со стороны ЖКТ возникали реже.

В другом двойном слепом испытании эффективность НМ и напроксена у больных ОА сопоставлялась при назначении препаратов в режиме по потребности [27]. В этой работе НМ назначался по 100 мг дважды в сутки, напроксен – по 500 мг дважды в сутки. В первые 2 недели больные принимали препараты постоянно, затем – по мере необходимости. В первые 2 недели оба препарата обеспечивали сопоставимое уменьшение артралгий и улучшение функции суставов. В последующие 5,5 месяцев больные, получавшие НМ, принимали его в среднем в течение 163 дней, а напроксен – в течение 166 дней. У пациентов, получавших напроксен, значительно чаще приходилось прекращать лечение по случаю НЯ со стороны ЖКТ. И врачи, и больные оценивали эффективность обоих препаратов как примерно одинаковую.

Herrera J.A. и соавт. сопоставляли действие НМ (300 мг/сут) с рофекоксибом (25 мг/сут) в рандомизированном двойном слепом исследовании, включившем 114 больных гонартрозом [28]. Эффект лечения оценивали через 15, 30 и 45 минут после приема первой дозы, а также после 2, 3, 15 и 30 дней непрерывного лечения. Оба препарата обеспечивали существенное уменьшение боли и повышение качества жизни больных. Однако НМ действовал значительно быстрее. Кроме того, через 2, 3 и 30 дней лечения он был более эффективным, чем рофекоксиб. Переносимость обоих препаратов была одинаково хорошей.

Bianchi M. и соавт. в рандомизированном исследовании сравнивали эффект НМ и целекоксиба у 44 больных гонартрозом [29]. У 20 пациентов этой группы отмечены явления вторичного синовита с накоплением экссудата в полости коленных суставов. Больные получали НМ по 100 мг 2 раза в сутки, целекоксиб – по 200 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Помимо клинических параметров в данном исследовании оценивалось содержание субстанции Р и ИЛ-6 в синовиальной жидкости, полученной до лечения, через 30 минут после приема первой и через 30 минут после приема последней дозы препарата. НМ значительно снижал концентрации субстанции Р и ИЛ-6 в синовиальной жидкости уже через 30 минут после приема первой дозы, тогда как целекоксиб не влиял на содержание субстанции Р и снижал концентрацию ИЛ-6 только после 2 недель лечения. Клиническое улучшение на фоне приема НМ появлялось раньше и было более значительным, чем при использовании целекоксиба. В обеих группах отмечена хорошая переносимость лечения.

Pohjolainen T. и соавт. использовали НМ для лечения острых болей в нижней части спины [30]. Они сравнивали

его с ибупрофеном в условиях рандомизированного двойного слепого сравнительного испытания, включившего 104 пациента, которые получали НМ по 100 мг 2 раза в сутки или ибупрофен по 600 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Оба препарата обеспечивали значительное уменьшение болей и скованности в позвоночнике, а также улучшение функционального статуса. Однако после 10 дней лечения положительная динамика была достоверно более выраженной у пациентов, принимавших НМ. В то же время НЯ со стороны ЖКТ чаще встречались на фоне приема ибупрофена.

Magaro M. и соавт. оценивали эффективность НМ в дозе 200 мг/сут у 140 пациентов с ОА и патологией околосуставных мягких тканей (тендинитом, теносиновитом, бурситом, энтезитом) [31]. В этой группе НМ не только значительно уменьшал проявления суставной патологии, но и эффективно подавлял симптоматику, связанную с изменениями внесуставных мягких тканей.

Сравнительная оценка эффективности НМ и диклофенака при поражении мягких тканей проводилась в двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании с участием 122 пациентов с острыми болями в области плечевого сустава, обусловленными тендинитом сухожилия длинной головки бицепса или поддельтовидным бурситом [32]. Шестьдесят два пациента получали НМ по 100 мг 2 раза в сутки и 60 – диклофенак по 75 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Оба препарата обеспечивали отчетливое уменьшение боли и увеличение подвижности плечевых суставов. После 14 дней лечения симптоматика заболевания у большинства больных в обеих группах была подавлена. Эффект лечения как хороший или очень хороший оценили 79 % больных, получавших НМ, и 78 % – принимавших диклофенак. В целом эффективность обоих препаратов была сопоставимой. Однако НЯ достоверно чаще встречались на фоне лечения диклофенаком, и в большинстве случаев они были связаны с поражением ЖКТ. Кроме того, из-за побочных эффектов диклофенак отменялся чаще, чем НМ.

Среди других НПВС НМ выделяется своим быстродействием. Хорошее всасывание препарата позволяет добиваться отчетливого клинического улучшения в очень короткие сроки. Это может быть особенно важно для больных острым артритом, который обычно сопровождается весьма интенсивными болями в суставах. Кудаева Ф.М. и соавт. сопоставили эффективность НМ и диклофенака у 90 больных с острым подагрическим артритом [33]. НМ назначали по 100 мг 2 раза в сутки, диклофенак – по 75 мг 2 раза в сутки. В этой группе НМ обеспечивал отчетливое уменьшение боли уже через 20 минут после приема внутрь. В то же время больные, получавшие диклофенак, отмечали улучшение только через час после приема первой дозы. Через час после приема препарата улучшение у больных, получавших НМ, было достоверно более значительным. В течение последующих 7 дней лечения отмечено дальнейшее уменьшение интенсивности боли в покое и при движениях, причем у больных, полу-

чавших НМ, это снижение происходило быстрее. Переносимость лечения на протяжении курса в целом была вполне благоприятной. НЯ со стороны ЖКТ были зафиксированы только у отдельных больных, получавших диклофенак.

НМ также способен очень быстро уменьшать интенсивность артралгий у больных ревматоидным артритом (РА). Bianchi M. и соавт. при назначении НМ больным РА наблюдали отчетливый анальгетический эффект уже через 15 минут после приема препарата внутрь [34]. Балабанова Р.М. и соавт. оценивали эффективность и переносимость НМ у 52 больных РА, получавших препарат в течение 12 недель [35]. В этом исследовании доза препарата корректировалась в зависимости от полученного эффекта. В начале лечения всем больным НМ назначался по 100 мг 2 раза/сут. Впоследствии при хорошей переносимости и отсутствии достаточного улучшения суточную дозу препарата повышали. У восьми больных она была увеличена до 400 и у одного – до 300 мг. На фоне лечения НМ отмечено значительное уменьшение болей в покое и при движении, а также утренней скованности в суставах. Более чем на треть от исходной величины снизились такие объективные параметры, как число воспаленных и болезненных суставов.

У 85 % больных зафиксировано улучшение функционального статуса, которое сопровождалось повышением способности к самообслуживанию, передвижению и выполнению бытовой работы. Оценка эффективности препарата в целом, по мнению врача и больного, практически совпадала: значительное улучшение отмечено в 11 (23,4 %) и улучшение – в 33 (70,2 %) случаях. Лишь у 3 (6,4 %) больных терапия НМ была неэффективной. В четырех случаях лечение было прекращено из-за НЯ, связанных с приемом НМ: у двоих больных отмечены изменения со стороны ЖКТ и еще у двоих – отеки. Все НЯ полностью купировались в течение 7–10 дней после отмены НМ без какого-либо дополнительного лечения. При эзофагогастродуоденоскопии, выполненной у 18 пациентов, признаки развития эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудка или 12-перстной кишки, а также усугубление имеющейся патологии (преимущественно хронического гастрита) не выявлено ни в одном случае.

Особенности фармакокинетики НМ (короткий период полувыведения, отсутствие клинически значимого накопления в организме) и способность избирательно воздействовать на ЦОГ-2 определяют в целом хорошую переносимость препарата. Он гораздо реже, чем неселективные НПВС, вызывает НЯ со стороны ЖКТ. По данным мониторинга побочных эффектов лекарственных препаратов по Северной Италии за 12-летний период, НМ вызывал нарушения со стороны ЖКТ вдвое реже, чем такие препараты, как диклофенак, кетопрофен и пироксикам [36]. При анализе результатов обследования пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями в 18 европейских медицинских центрах (в общей сложности 2813 случаев) установлено, что риск возникновения этого осложнения для НМ сопоставим с таковым для селективных ингибиторов ЦОГ-2 и гораздо ниже, чем у неселективных НПВС [37]. Кроме того, получены благоприятные результаты при назначении НМ пациентам, у которых отмечены аллергические реакции на другие НПВС [38].

Определенную озабоченность вызвали сообщения о том, что НМ чаще, чем другие НПВС, может вызывать НЯ со стороны печени. Данная информация послужила причиной того, что в 2002 г. использование НМ в Финляндии и Испании было прекращено. Однако годом позже была опубликована работа Traversa G. и соавт., в которой представлен анализ результатов 2 млн назначений НПВС 400 тыс. больных [5]. Было показано, что патология печени, связанная с применением НПВС, встречается исключительно редко. Частота таких изменений при назначении НМ также чрезвычайно мала (35,2 на 100 тыс. человеко-лет), хотя и чуть выше, чем при использовании остальных НПВС (28,3 на 100 тыс. человеко-лет). При этом НМ реже вызывал патологию печени, чем такие препараты, как диклофенак, ибупрофен и кеторолак. В то же время назначение селективных ингибиторов ЦОГ-2 вместо неселективных НПВС в течение одного года помогает избегать 8 осложненных НЯ со стороны ЖКТ на каждую тысячу больных [39].

Эти данные позволяют говорить, что значительное снижение угрозы медикаментозных осложнений при использовании НМ в клинической практике существенно превышает риск неблагоприятных изменений, которые в очень редких случаях могут возникать при наличии индивидуальной непереносимости препарата. На сегодняшний день НМ остается одним из наиболее востребованных НПВС и очень широко применяется в клинической практике. При ревматических заболеваниях он может быть с успехом использован для коррекции нарушений, связанных с поражением периферических суставов, позвоночника, околосуставных мягких тканей. По эффективности он не уступает другим НПВС, но значительно реже, чем неселективные препараты, вызывает НЯ со стороны ЖКТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспекти-вы применения в медицине). М., 2000. 143 с.*
2. *Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М., 2006. 88 с.*
3. *Kataoka H, Horie Y, Koyama R, et al. Interaction between NSAIDs and steroid in rat stomach: safety of nimesulide as a preferential COX-2 inhibitor in the stomach. Dig Dis Sci 2000;45(7):1366–75.*
4. *Suleyman H, Demircan B, Karagoz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. Pharmacol Rep 2007;59(3):247–58.*
5. *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;327(7405):18–22.*
6. *Hudec R, Kriska M, Bozekova L, et al. Comparison of NSAID consumption in Slovakia, Finland and Norway. Bratisl Lek Listy 2008;109(8):370–73.*

7. Motola D, Vaccheri A, Silvani MC, et al. Pattern of NSAID use in the Italian general population: a questionnaire-based survey. Eur J Clin Pharmacol 2004;60(10):731–38.
8. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, et al. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. Curr Med Chem 2008;15(3):278–83.
9. Fabiola GF, Pattabhi V, Nagarajan K. Structural basis for selective inhibition of COX-2 by nimesulide. Bioorg Med Chem 1998;6(12): 2337–44.
10. Bezerra-Netto HJ, Lacerda DI, Miranda AL, et al. Design and synthesis of 3,4-methylenedioxy-6-nitrophenoxyacetylhydrazone derivatives obtained from natural safrole: new lead-agents with analgesic and antipyretic properties. Bioorg Med Chem 2006;14(23):7924–35.
11. Kerola M, Vuolteenaho K, Kosonen O, et al. Effects of nimesulide, acetylsalicylic acid, ibuprofen and nabumetone on cyclooxygenase-1- and cyclooxygenase-2-mediated prostanoid production in healthy volunteers ex vivo. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2009;104(1):17–21.
12. Tavares IA, Bishai PM, Bennett A. Activity of nimesulide on constitutive and inducible cyclooxygenases. Arzneimittelforschung 1995;45(10): 1093–95.
13. Gambero A, Becker TL, Zago AS, et al. Comparative study of anti-inflammatory and ulcerogenic activities of different cyclo-oxygenase inhibitors. Inflammopharmacology 2005;13(5–6):441–54.
14. Suleyman H, Demircan B, Gocer F, et al. Role of adrenal gland hormones in the mechanism of antiulcer action of nimesulide and ranitidine. Pol J Pharmacol 2004;56(6):799–804.
15. Tavares IA, Borrelli F, Welsh NJ. Inhibition of gastric acid secretion by nimesulide: a possible factor in its gastric tolerability. Clin Exp Rheumatol 2001;19(1 Suppl. 22):S13–15.
16. Crofford LJ, Wilder RL, Ristimaki AP, et al. Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues. Effects of interleukin-1 beta, phorbol ester, and corticosteroids. J Clin Invest 1994;93(3):1095–101.
17. Onodera M, Horiuchi Y, Nakahama K, Muneta T, Mano Y, Morita I. Induction of cyclooxygenase-1 in cultured synovial cells isolated from rheumatoid arthritis patients. Inflamm Res. 2004 Jun;53(6):217–22.
18. Langenbach R, Morham SG, Tiano HF, et al. Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. Cell 1995;83(3):483–92.
19. Wallace JL, Chapman K, McKnight W. Limited anti-inflammatory efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition in carrageenan-airpouch inflammation. Br J Pharmacol 1999;126(5): 1200–04.
20. Pelletier JP, Di Battista JA, Zhang M, et al. Effect of nimesulide on glucocorticoid receptor activity in human synovial fibroblasts. Rheumatology (Oxford) 1999;38(Suppl. 1):11–13.
21. Kimura T, Iwase M, Kondo G, et al. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol 2003;3(10–11): 1519–28.
22. Kullich WC, Niksic F, Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study. Int J Clin Pract 2002;(128 Suppl.):24–29.
23. Jovanovic D, Kilibarda V, Todorovic V, et al. A pharmacokinetic comparison of three pharmaceutical formulations of nimesulide in healthy volunteers. Vojnosanit Pregl 2005;62(12):887–93.
24. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. Clin Pharmacokinet 1998;35(4):247–74.
25. Bourgeois P, Dreiser RL, Lequesne MG, et al. Multi-centre double-blind study to define the most favourable dose of nimesulide in terms of efficacy/safety ratio in the treatment of osteoarthritis. Eur J Rheumatol Inflamm 1994;14(2):39–50.
26. Kriegel W, Korff KJ, Ehrlich JC, et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. Int J Clin Pract 2001;55(8):510–14.
27. Fioravanti A, Storri L, Di Martino S, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial of nimesulide-beta-cyclodextrin versus naproxen in patients with osteoarthritis. Clin Ther 2002;24(4): 504–19.
28. Herrera JA, Gonzalez M. Comparative evaluation of the effectiveness and tolerability of nimesulide versus rofecoxib taken once a day in the treatment of patients with knee osteoarthritis. Am J Ther 2003;10(6):468–72.
29. Bianchi M, Broggini 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;61(8):1270–77.
30. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, et al. 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 2000;25(12):1579–85.
31. Magaro M, Altomonte L, Zoli A, et al. Nimesulide in the treatment of osteoarthrosis and extra-articular rheumatism. Minerva Med 1989;80(9): 1015–18.
32. 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;38(Suppl. 1):33–38.
33. Кудаева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противо-воспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите: рандомизированное исследо-вание // Научно-практическая ревмато-логия. 2008. № 1. С. 55–59.
34. Bianchi M, Broggini M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. Int J Clin Pract 2002;(128 Suppl.):11–19.
35. Балабанова Р.М., Белов Б.С., Чичасова Н.В. и др. Эффективность нимесила при ревматоидном артрите // Клиническая медицина. 2002. № 6. С. 49–52.
36. 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;24(14):1081–90.
37. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. Drug Saf 2004;27(6):411–20.
38. Senna GE, Passalacqua G, Dama A, et al. Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2003;35(10):393–96.
39. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. BMC Musculoskelet Disord 2007;8:73.

Информация об авторе:

Олюнин Юрий Александрович *– доктор медицинский наук, заведующий лабораторией стандартизации терапии ревматических заболеваний НИИР РАМН.*

E-mail: olyunin@mail.ru