Эффективность и безопасность синтетического селективного ингибитора циклооксигеназы-2 в лечении острой и хронической боли

Д.м.н. О.А. Шавловская

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

В отличие от большинства нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), нимесулид является первым из синтезированных селективных ингибиторов «провоспалительной» изоформы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), он не оказывает влияния на «физиологическую» ЦОГ-1. В молекуле нимесулида карбоксильная группа заменена сульфонанилидом, что обеспечивает дополнительную защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Существенным фактором безопасности нимесулида является наличие антибрадикининового и антигистаминного действия, что не менее важно в послеоперационный период, чем противовоспалительное действие. На фоне приема нимесулида не выявлено ухудшения эндотелиальной функции у больных с артериальной гипертензией. Основным преимуществом перорального приема нимесулида является его лучшая по сравнению с другими НПВП переносимость. Нимесулид назначают как средство выбора для лечения скелетно-мышечной боли — при умеренной или выраженной боли в спине перорально по 100 мг 2 р./сут в течение 2 нед. В общей терапевтической практике нимесулид рекомендуется взрослым принимать 100–200 мг/сут в течение 5–7 дней, длительность курса — не более 15 дней. В ревматологической практике препарат продемонстрировал хороший профиль безопасности.

Ключевые слова: *нестероидные противовоспалительные препараты, болевой синдром, нимесулид.*

Для цитирования: *Шавловская О.А. Эффективность и безопасность синтетического селективного ингибитора циклооксигеназы-2 в лечении острой и хронической боли. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(I):19–23.*

ABSTRACT

Efficacy and safety of synthetic selective COX-2 inhibitor in the acute and chronic pain treatment

O.A. Shavlovskaya

Sechenov University, Moscow

Unlike most nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), nimesulide is the first of the synthesized selective inhibitors of the "proinflammatory" cyclooxygenase-2 (COX-2) isoform; it does not affect the "physiological" COX-1. In the nimesulide molecule, the carboxyl group is replaced by sulfonanilide, which provides an additional protective effect on the gastrointestinal tract (GI) mucous membrane. An essential safety factor of nimesulide is the presence of anti-bradykinin and antihistamine action mechanism, which is no less important in the postoperative period than the anti-inflammatory effect. On the background of nimesulide administration, no deterioration of endothelial function was revealed in patients with arterial hypertension. The main advantage of nimesulide oral administration is its better tolerability compared to other NSAIDs. Nimesulide is prescribed as the first-line drug for the musculoskeletal pain treatment — in moderate or severe back pain 100 mg 2 times a day per os, for 2–4 weeks. In general practice, nimesulide is recommended for adults in the dosage of 100–200 mg/s for 5–7 days; therapy course duration is not more than 15 days. In rheumatological practice, the drug has demonstrated a good safety profile.

Keywords: *nonsteroidal anti-inflammatory drugs, pain syndrome, nimesulide.*

For citation: *Shavlovskaya O.A. Efficacy and safety of synthetic selective COX-2 inhibitor in the acute and chronic pain treatment. RMJ. Medical Review. 2019;11(I):19–23.*

Введение

В соответствии с российскими и международными рекомендациями нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами выбора для купирования острой/подострой неспецифической боли в спине (НБС) [1]. Экспертная группа Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ОА) (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) рекомендует назначать пациентам с низким (нормальным) гастроинтестинальным риском либо неселективные НПВП с/без ингибиторов протонной помпы (ИПП), либо селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ) [2, 3]. Проведен ряд исследований, оценивающих эффективность и безопасность НПВП, количество нежелательных реакций (НР), приверженность терапии, осведомленность врачей о действенности того или иного НПВП, преемственность и последовательность назначения разных форм НПВП, длительность назначения и пр., на основании которых были сформированы общие подходы и принципы терапии с назначением НПВП [4].

Клиницистам хорошо известен тот факт, что НПВП могут вызывать ряд класс-специфических НР, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС) [5]. Известно, что определенная роль в патогенезе ОА отводится воспалению (выработ-

ка провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1-бета и -6, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа и др.), которое неминуемо приведет к дегенеративным процессам в хрящевой ткани [2]. И поскольку препаратом выбора в лечении ОА является представитель группы НПВП, то в обязательном порядке следует учитывать триггеры в повышении риска возникновения НР (пожилой возраст, наличие «язвенного» анамнеза, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии (АГ), прием непрямых антикоагулянтов и низких доз аспирина) [6]. Анальгетическое и противовоспалительное действие НПВП связано с подавлением функции «индуцируемой» формы данного фермента ЦОГ-2. НПВП, неселективно ингибирующие ЦОГ (не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1), могут оказывать негативное влияние на устойчивость слизистой оболочки ЖКТ к повреждающему действию внешних агрессивных факторов [7]. Данная особенность (степени негативного влияния на ЖКТ) и есть существенное различие селективных и неселективных НПВП [8]. Именно селективность препаратов в отношении ЦОГ-2, совместимость с другими лекарственными средствами (гипотензивными) приобретают особую актуальность при назначении НПВП. В частности, у пожилых пациентов с ОА в сочетании с АГ препаратами выбора, несомненно, являются ингибиторы ЦОГ-2, которые в настоящее время рекомендованы Американской коллегией ревматологов в качестве препаратов первой линии для лечения ОА крупных суставов [6].

Риски развития НР при приеме НПВП

НПВП-ингибиторы как ЦОГ-1, так ЦОГ-2 вызывают нежелательные побочные реакции и в краткосрочной, и в долгосрочной перспективе. Имеются данные [9] о том, что ежегодно в США на 107 000 госпитализаций приходится 16 500 смертей, которые могут быть связаны с токсичностью НПВП.

Одной из наиболее важных областей применения НПВП является купирование острой или контроль хронической НБС. По данным метаанализа 65 рандомизированных клинических исследований (РКИ) (n=11 237), НПВП при этой патологии статистически значимо эффективнее плацебо по таким показателям, как снижение интенсивности боли, время полного прекращения боли, потребность в дополнительной анальгезии и восстановление функциональной активности [10]. Все НПВП в эквивалентной дозе одинаково эффективны для купирования острой боли в нижней части спины. Однократный пероральный прием НПВП уменьшает боль как минимум на 50% на 4–6 ч у одного из двух или трех пациентов (индекс NNT (Number Needed Totreat) — число больных, которых надо пролечить для получения одного эпизода улучшения >50% от исходного уровня, равен 2–3). Получены четкие доказательства равнозначной эффективности селективных и неселективных НПВП, при этом селективные НПВП имеют существенное преимущество в плане безопасности, поскольку достоверно реже вызывают серьезные НР со стороны ЖКТ [9].

Опубликованы результаты проекта «ПРИНЦИП» [11], в котором выявляли и оценивали факторы риска развития НР при назначении 8 наиболее часто применяемых НПВП при лечении острой и хронической боли. В исследование вошли 439 больных (средний возраст 51,3±14,4 года) с выраженной скелетно-мышечной болью (СМБ), которым назначали НПВП разных групп (ацеклофенак, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, мелоксикам, напроксен, нимесулид и целекоксиб). В ходе исследования было выявлено, что у большинства обследованных имелись следующие факторы риска развития НР: наличие изменений со стороны ЖКТ у 62%, со стороны ССС — у 88%. У 30,2% больных НПВП были назначены в сочетании с ИПП. За 28-дневный период наблюдения в 94,9% случаев боль была полностью купирована, статистически значимых различий эффективности разных НПВП в отношении динамики уменьшения боли не получено. По числу минимальных НР между разными НПВП статистически значимых различий также получено не было, за исключением более высокой частоты диспепсии при использовании диклофенака (15,7%). Таким образом, использование алгоритма выбора НПВП позволяет проводить эффективную и относительно безопасную терапию этими препаратами в реальной клинической практике [11].

В российском многоцентровом исследовании НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ) выявлен ряд факторов, ассоциированных с ухудшением результатов лечения, один из них — возраст старше 65 лет [12]. Негативное влияние пожилого возраста на развитие и хронизацию болевого синдрома связано со снижением темпов разрешения воспаления и репарации. Наличие коморбидных заболеваний ССС и нарушения обмена веществ (например, сахарный диабет 2 типа (СД2)) замедляет восстановление поврежденной структуры тканей. У пожилых лиц чаще отмечается развитие дегенеративных структурных изменений как при ОА, так и при НБС, поддерживающих биомеханические нарушения и являющихся субстратом для появления и хронизации боли [12].

Яркий представитель селективных ингибиторов ЦОГ-2 — нимесулид, который применяется без малого 50 лет (открыт в 1971 г.) [13]. Нимесулид является одним из наиболее широко применяемых препаратов, в т. ч. в странах Восточной и Центральной Европы, в целом — более чем в 50 странах мира: компьютерное телефонное интервьюирование было проведено с 1277 врачами общей практики, назначавшими нимесулид, в Болгарии, Чешской Республике, Греции, Венгрии, Италии, Польше, Португалии, Румынии и Словакии, охватив 31 719 пациентов [14].

В фокусе — нимесулид

Фармакологический профиль нимесулида является специфическим, несхожим с другими селективными ингибиторами ЦОГ-2, что предполагает участие других молекулярных механизмов, помимо ингибирования простагландинов [13]. В отношении воспалительного процесса эффективность нимесулида зависит от широкого спектра действия, обусловленного сочетанием действия на иммунные и неиммунные клетки. Авторы статьи подчеркивают, что на сегодняшний день молекулярный механизм, который придает уникальность нимесулиду, еще не установлен [13]. Однако нимесулид прочно закрепился в арсенале ревматологов, терапевтов, семейных врачей и врачей других специальностей и по праву считается «золотой серединой» класса НПВП [12, 15]. Нимесулиду свойственны эффекты, не связанные с класс-специфическим влиянием на синтез простагландинов, которые и определяют его терапевтическое своеобразие: подавление синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО альфа), активности металлопротеиназ, блокирование фосфодиэстеразы 4, а также антигистаминное действие [2]. Нимесулид относит-

Найз®

ПРОГРАММА ЗДОРОВЬЯ НАЙЗ

Это комплексный подход к лечению и профилактике боли в спине у пациентов с повышенными нагрузками на позвоночник в силу профессиональной деятельности:

- длительно сидят (учителя, врачи, менеджеры, водители и т.д.);
- долго стоят (кассиры, охранники и т.д.);
- люди, занимающиеся тяжелым физическим трудом (грузчики).

ПРОГРАММА ЗДОРОВЬЯ НАЙЗ СОСТОИТ ИЗ ДВУХ ЭТАПОВ:

ПЕРВЫЙ ЭТАП

медикаментозная терапия

ПЕРВЫЕ 10–14 ДНЕЙ

Найз системно по 100 мг два раза в день (утром и вечером) + местное применение Найз гель на болезненные участки тела в течение 10 дней.

ВТОРОЙ ЭТАП

физические упражнения

После регистрации на НАЙЗПРО.РФ

в зависимости от особенностей профессии, пола и возраста пациенту будет предоставлена индивидуальная комплексная программа восстановления позвоночника в период ремиссии.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ НПВП ПРИ БОЛЯХ В СПИНЕ*

Необходимый минимальный курс противовоспалительной терапии — 10–14 дней для полного купирования боли и воспалительного процесса в очаге поражения.

ПЕРВЫЕ 5 ДНЕЙ ТЕРАПИИ

КУПИРОВАНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

6-Й И ПОСЛЕДУЮЩИЕ ДНИ ЛЕЧЕНИЯ

ЛИКВИДАЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Перифокальное воспаление в очаге поражения исчезает только на 10–14-й день лечения НПВП

*Консенсус по ведению пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики поликлиник, утвержден Советом экспертов 16 сентября 2017 года.

Регистрационные удостоверения П N012824/02 от 20.03.2017, П N012824/03 от 14.01.2019

Реклама. Информация предназначена для медицинских работников. Для использования на медицинских конференциях.

ся к фармакологической группе «Прочие ненаркотические анальгетики», включая нестероидные и другие противовоспалительные средства. Согласно Государственному реестру лекарственных средств лекарственный препарат (ЛП) для медицинского применения с международным непатентованным названием нимесулид, химическое название: N-(4-Нитро-2-Фенокси) метансульфонанилид, выпускается в форме таблеток 100 мг, гранул для приготовления суспензии, геля для наружного применения 1% [16]. ЛП оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее действие. Антибрадикининовый и антигистаминный эффекты нимесулида являются показателями безопасности ЛП [17]. В одном из исследований продемонстрировано, что кристаллизация нимесулида в различных органических растворителях влияет на некоторые физико-химические свойства, такие как температура плавления, растворимость и профиль растворения, а процентное содержание поверхностно-активного вещества, присутствующего в среде растворения, непосредственно влияет на количество растворенного лекарственного средства [18].

Карбоксильная группа в молекуле нимесулида заменена сульфонанилидом, благодаря чему при приеме препарата оказывается протективное действие на слизистую ЖКТ. Выбор перорального НПВП в клинической практике основывается на эффективности и безопасности. Пероральный прием нимесулида обладает лучшей по сравнению с другими НПВП переносимостью [19].

Нимесулид, являясь единственным представителем производных сульфонанилидов [16], обладает относительно высоким показателем кислотности (pKa) — 6,5 (практически нейтральный) и, при хорошей абсорбции, меньше ионизируется, что не приводит к его удержанию в слизистой оболочке и захвату митохондриями, а это означает меньшую частоту развития НПВП-гастропатии при приеме нимесулида [20].

Механизмы действия нимесулида связаны с подавлением иммунной стимуляции тромбоксана В2 в легочной ткани [21]. Способность ингибировать иммунную и неиммунную секрецию гистамина является существенным преимуществом нимесулида, что повышает профиль его безопасности при назначении пациентам с приступами астмы (бронхиальной, «аспириновой») [22]. Антиоксидантная активность нимесулида и его метаболитов проявляется в отношении свободных радикалов, редукции металлопероксидазного каскада, инактивации гипохлорной кислоты и ряда других процессов, что оказывает защитное действие в местах тканевого повреждения [23]. После недельного перорального приема нимесулида (200 мг/сут) период полураспада ЛП колеблется в интервале от 1,8 до 4,7 ч, но процесс ингибиции ЦОГ-2 сохраняется до 8 ч, в синовиальной жидкости — около 12 ч [24].

Применение нимесулида у больных с НБС продемонстрировало низкий уровень кардиотоксичности [25]. Приведены данные обследования по переносимости нимесулида в сравнении с напроксеном у 100 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). Показано, что НР при приеме нимесулида (100 мг 2 р./сут) на протяжении исследования отсутствовали.

К 2010 г. Европейское медицинское агентство (EMA) располагало информацией о 477 серьезных гепатотоксических реакциях, возникших при приеме нимесулида. Суммарная частота этих осложнений с 1996 по 2010 г. колебалась от 0,033 до 0,066 на 1 млн DDD (Defined Daily Dose — установленная дневная доза). Число эпизодов острой почечной недостаточности, в т. ч. летальных случаев, суммарно составляло 3–5 на 1 млрд DDD [26]. Гепато- и нефротоксичность нимесулида оценивали в исследовании с участием 50 больных (возраст старше 39 лет) ревматологического профиля [27]. Нимесулид (100 мг) назначали 2 р./сут в течение 2 нед. в период с апреля по сентябрь 2000 г. Динамику состояния на фоне лечения нимесулидом оценивали через 1 и 2 нед. под контролем биохимических показателей печеночных маркеров (сывороточный альбумин, сывороточная аспартатаминотрансфераза (АСТ)), азота мочевины, креатинина сыворотки крови. Через 2 нед. уровень сывороточного альбумина снизился, АСТ — повысился, почечные ферменты оставались без изменения (в норме) в течение всего периода наблюдения. НР со стороны ЖКТ отмечено не было. Сделан вывод [27], что нимесулид вызывал изменения уровня сывороточного альбумина и АСТ, однако НР со стороны ЖКТ и почечной системы не наблюдалось. В одной из аналитических статей [28] проведен систематический обзор и метаанализ исследований в базах данных PubMed, EMBASE, Cochrane, ClinicalTrials.gov на сентябрь 2017 г., дана оценка риска гепатотоксичности нимесулида. Авторы выявили, что у 45,5% больных, получавших нимесулид, уже имелась патология печени (нуждались в трансплантации печени, имелась печеночная недостаточность), которую затруднительно связывать с приемом нимесулида [28].

Назначение нимесулида в ревматологической практике

Широкий спектр анальгетического и противовоспалительного действия нимесулида, отсутствие отрицательного влияния на хрящ и хорошая переносимость позволяют использовать его в комплексной терапии ОА; комбинация нимесулида с локальными формами препарата повышает эффективность лечения без увеличения риска развития НР [29].

В одном из исследований [30] у 96 пациентов (средний возраст 42,3±10,5 года) с аксиальным спондилоартритом (СА), принимающих нимесулид, изучали частоту встречаемости нарушения функции печени и/или почек. Пациентам проводили общеклиническое обследование (общий анализ крови и мочи), измеряли уровни С-реактивного белка, общего белка, альбуминов, мочевины, креатинина, глюкозы, билирубина, АСТ и АЛТ сыворотки крови. У части больных исследовали суточную протеинурию, выполняли УЗИ почек, дуплексное исследование почечных артерий. В ходе исследования получено: 24 пациента обычно принимают 200 мг/сут, 34 — 400 мг/сут, 12 — более 500 мг/сут. По результатам исследования сделаны выводы: 1) каждый 4-й пациент со СА регулярно превышает рекомендованные дозировки нимесулида, при этом серьезных нежелательных явлений отмечено не было; 2) у пациентов, принимающих препарат курсами в рекомендованных дозах, частота развития хронической болезни почек (ХБП) ниже популяционного уровня; 3) у пациентов, принимающих препарат постоянно в дозе, не превышающей 400 мг/сут, развитие ХБП наблюдается чаще, чем при курсовом приеме, но не превышает частоту встречаемости в популяции; 4) при условии соблюдения существующих рекомендаций по применению нимесулид при высокой эффективности обладает и высоким профилем безопасности, в т. ч. при длительном приеме у пациентов с аксиальным СА [30]. Схожие результаты были получены в другом исследовании [31], в котором приняли участие 40 больных (средний возраст 36,69±11,8 года) с ан-

килозирующим СА. Нимесулид назначали в дозе 200 мг/сут в течение 4 нед. Положительная динамика в уменьшении выраженности болевого синдрома и увеличении подвижности позвоночника зафиксирована к 4-й нед. терапии. Авторы сделали вывод, что нимесулид может быть эффективен у пациентов с анкилозирующим СА после неэффективной терапии двумя другими НПВП.

Назначение нимесулида у больных кардиологического профиля

На сегодняшний день, согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов, препаратами первой линии в терапии ОА крупных суставов принято считать селективные НПВП — ингибиторы ЦОГ-2, которые являются препаратами выбора для купирования болевого синдрома у пожилых больных с ОА, страдающих АГ.

В одном из исследований [6] дана сравнительная оценка влияния нимесулида и диклофенака на гемодинамические показатели у больных ОА в сочетании с эссенциальной АГ (ЭАГ). Обследованные больные (n=40) имели клинические и рентгенологические признаки ОА. Больные были разделены на 2 группы. Группа 1 (n=20) состояла из пациентов с ОА и нормальным уровнем АД, в ней выделили подгруппу 1А, в которой больные получали нимесулид (100 мг 2 р./сут), и подгруппу 1Б — получавших диклофенак (100 мг/сут). В группу 2 (n=20) включили пациентов с ОА в сочетании с ЭАГ, она также была разделена на подгруппу 2А, в которой больные получали нимесулид (100 мг 2 р./сут), и подгруппу 2Б — получавших диклофенак (100 мг/сут); дополнительно больные группы 2 получали эналаприл (5–10 мг утром и вечером). Длительность лечения составила 1 мес.

В ходе исследования получено, что на фоне приема нимесулида в сравнении с диклофенаком: 1) не отмечено статистически значимого повышения АД; 2) показатели эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, количество десквамированных эндотелиоцитов не изменилось по сравнению с исходным уровнем; 3) показатели системной гемодинамики (импедансометрическая кардиография) не изменялись. Авторы сделали вывод, что нимесулид в сравнении с диклофенаком не ухудшает эндотелиальную функцию у больных ОА в сочетании с ЭАГ, обладает менее выраженной способностью повышать АД у лиц с исходно нормальным его уровнем и у больных ОА в сочетании с ЭАГ [6].

Новый взгляд на нимесулид: дезинтегрант-капиллярный эффект и эффект набухания

Важным преимуществом нимесулида как препарата для купирования острой боли является быстрое создание пиковой концентрации в крови благодаря хорошему всасыванию из пищеварительного тракта. После приема ЛП в первой дозе уже в течение 30 мин достигается 55–80% его максимальной концентрации, через такое же время в среднем наступает анальгезия, однако в ряде работ отмечено и более быстрое действие препарата — уже в течение 15–20 мин после его приема [32]; обезболивающий эффект нимесулида развивается быстро, в т. ч. благодаря хорошему проникновению в синовиальную жидкость. Скорость развития анальгетического эффекта зависит от эффективности высвобождения действующего вещества из таблетки, которая напрямую зависит от скорости дезинтеграции (распада) таблетки, в процессе этого происходит высвобождение активного вещества для растворения и/или всасывания. При разработке рецептур таблеток этот показатель оптимизируют, используя различные дезинтегранты и их комбинации [33]. Для увеличения скорости действия препаратов при обезболивании необходимо решить ключевую задачу — ускорить дезинтеграцию. Это объясняет поиск и разработку веществ с улучшенными дезинтеграционными свойствами — супердезинтегрантов [34]. Одним из представителей этой группы является натрия крахмал гликолят, обладающий выраженным эффектом набухания. По механизму дезинтеграции, скорости и степени набухания он значимо отличается от других применяемых супердезинтегрантов, например, кроскармеллозы, обладающей капиллярным эффектом. Эти эффекты были реализованы при производстве нимесулида.

Заключение

В ряде исследований было продемонстрировано, что нимесулид отличается от традиционных НПВП низким уровнем развития НР со стороны ЖКТ (развитие гастропатий, изменение биохимических показателей функции печени). Препарат обладает лучшей переносимостью в сравнении с другими НПВП. Кроме того, наличие у нимесулида антибрадикининового эффекта является показателем его безопасности. Нимесулид назначают как средство выбора для лечения скелетно-мышечной боли — при умеренной или выраженной боли в спине перорально по 100 мг 2 р./сут 2–4 нед. [21]. В общей терапевтической практике нимесулид рекомендуется взрослым принимать 100–200 мг/сут в течение 5–7 дней. У больных ревматологического профиля нимесулид продемонстрировал хороший профиль безопасности [5]. Нимесулид можно назначать больным кардиологического профиля и лицам пожилого возраста с повышением АД, т. к. препарат обладает низкой кардиотоксичностью и не оказывает влияния на показатели эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации.

Литература

1. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С. и др. Факторы, влияющие на результаты анальгетической терапии. Результаты российского многоцентрового исследования НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ). Терапевтический архив. 2018;90(6):65–73. [Karateev A.E., Pogozheva E. Yu., Filatova E.A. et al. Factors affecting the results of analgesic therapy. Results of the Russian multicentre study of NOTE (NSAID: Open-label Trial of Efficacy). Therapeutic Archive. 2018;90(6):65–73 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890665-73.
2. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Раймуев К.В. Актуальные рекомендации ESCEO по лечению остеоартрита коленного сустава. Эффективная фармакотерапия. 2018;19(1):36–41. [Belyayeva I.B., Mazurov V.I., Raymuyev K.V. Relevant Recommendations for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee ESCEO-Relevant Recommendations for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. Effective pharmacotherapy. 2018;19(1):36–41 (in Russ.)].
3. Шавловская О.А. Лечение пациентов с болью в нижней части спины. Медицинский совет. 2019;12:25–32. [Shavlovskaya O.A. Treating a patient with lower back pain. Medical Council. 2019;12:25–32 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-12-25-32.
4. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247–265. [Nasonov E.L., Iakhno N.N., Karateev A.E. et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. Scientific and practical rheumatology. 2016;54(3):247–265 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-247-265.
5. Имаметдинова Г.Р., Чичасова Н.В. Нимесулид при лечении острой и хронической боли в клинической практике. Медицинский совет. 2017;11:126–132. [Imametdinova G.R., Chichasova N.V. Nimesulide in treatment of acute and chronic pain in clinical practice. Medical Council. 2017;11:126–132 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-126-132.
6. Низовцева О.А. Применение Нимесулида (селективного ингибитора ЦОГ-2) при остеоартрозе в сочетании с АГ. Трудный пациент. 2008;6(11):31–34. [The use of Nimesulide (selective COX-2 inhibitor) in osteoarthritis in combination with AH. Difficult patient. 2008;6(11):31–34 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru