

# Применение различных форм нимесулида у пациентов с поясничной болью

Профессор П.Р. Камчатнов<sup>1</sup>, профессор М.А. Евзельман<sup>2</sup>, к.м.н. А.В. Чугунов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева. Медицинский институт»

## РЕЗЮМЕ

Поясничная боль (ПБ) – распространенный скелетно-мышечный болевой синдром, характеризующийся высокой частотой рецидивов. Для лечения пациентов с ПБ наиболее широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие мощным противоболевым действием. Целью лечения является не только устранение ПБ, но и обеспечение максимально возможного уровня повседневной активности пациента, при этом необходимо соблюдение безопасности терапевтического процесса. Рассматриваются возможность применения нимесулида (Найз®) для лечения пациентов с ПБ, вопросы эффективности и безопасности терапии с использованием лекарственных форм для перорального и трансдермального (Найз гель) применения. Анализируются современные сведения о потенциальных рисках применения нимесулида в клинической практике, в частности, с учетом сведений о его неблагоприятном влиянии на функцию печени. Отмечено, что опубликованные результаты рандомизированных клинических и когортных исследований, проведенных за последние годы, подтвердили высокую эффективность препарата, низкий ulcerогенный и сердечно-сосудистый риски, относительную безопасность применения в отношении функции печени. Для повышения безопасности лечения подчеркивается необходимость строго следовать инструкциям по применению препарата Найз, учитывать особенности состояния здоровья пациента, которому предполагается назначить препарат, проанализировать возможность как достижения положительного эффекта от лечения, так и развития побочных эффектов. Отмечено, что наличие как энтеральных, так и трансдермальных форм препарата Найз обеспечивает возможность выбора дозы препарата и формы введения в зависимости от конкретной клинической ситуации.

**Ключевые слова:** поясничная боль, нимесулид, Найз®, Найз гель, лечение, побочные эффекты.

**Для цитирования:** Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Чугунов А.В. Применение различных форм нимесулида у пациентов с поясничной болью // РМЖ. 2017. № 14. С. 1021–1025.

## ABSTRACT

The use of various forms of nimesulide in patients with lumbar pain

Kamchatnov P.R.<sup>1</sup>, Evzelman M.A.<sup>2</sup>, Chugunov A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

<sup>2</sup>Oryol State University named after I.S. Turgenev. Medical Institute

Lumbar pain (LP) is a common musculoskeletal pain syndrome characterized by a high relapse rate. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which have a powerful analgesic effect, are the most widely used drugs for the treatment of patients with LP. The goal of treatment is not only to eliminate LP, but also to ensure the highest possible level of daily activity for the patient, with the necessary safety of the therapeutic process. The article discusses the possibility of using nimesulide (Nize®) for the treatment of patients with LP, the efficacy and safety of therapy with the use of oral and transdermal forms (Nize gel). Current information on the potential risks of using nimesulide in clinical practice is analyzed, in particular, taking into account the information on its adverse effect on liver function. It is noted that the published results of randomized clinical and cohort studies conducted in recent years have confirmed the high efficacy of the drug, low ulcerogenic and cardiovascular risks, relative safety of application in relation to liver function. It is emphasized that to increase the safety of treatment, it is necessary to follow closely the instructions for the use of Nize, to consider the peculiarities of the health state of the patient to whom the drug is prescribed, to take into account the possibility of both achieving a positive effect from treatment, and the development of side effects. It was noted that the availability of both enteral and transdermal forms of Nize provides the opportunity to choose the dose of the drug and the form of administration depending on the specific clinical situation.

**Key words:** lumbar pain, nimesulide, Nize®, Nize gel, treatment, side effects.

**For citation:** Kamchatnov P.R., Evzelman M.A., Chugunov A.V. The use of various forms of nimesulide in patients with lumbar pain // RMJ. 2017. № 14. P. 1021–1025.

Поясничная боль – один из наиболее распространенных скелетно-мышечных болевых синдромов (БС). Частые рецидивы ПБ, нередко наблюдающееся затяжное течение, обострение являются частой причиной временной утраты трудоспособности, связанной со значительными материальными потерями. Для лечения пациентов с ПБ наиболее часто применяются НПВП, назначение которых ассоциировано с развитием широкого спектра нежелательных побочных эффектов. Характер возможных осложнений лечения в значительной степени связан со способностью представителей класса НПВП ингибировать циклооксигеназу

(ЦОГ) 1 или 2 типов. Правильный выбор лекарственного препарата, учет потенциального риска развития соматических осложнений способны обеспечить безопасность лечебного процесса.

Селективным ингибитором ЦОГ-2 является нимесулид (Найз®), на протяжении нескольких десятилетий широко применяемый для купирования острых БС различного происхождения. Механизм противоболевого и противовоспалительного действия нимесулида связан с уменьшением выработки простагландина H<sub>2</sub>, вследствие чего снижается концентрация в крови продукта его метаболизма – простагландина E<sub>2</sub>, который является неотъемлемым компонентом

реализации процесса воспаления. В результате снижается уровень активации простаноидных рецепторов EP-типа, наступают обезболивающий и противовоспалительный эффекты. Кроме того, нимесулид уменьшает поступление в ткани некоторых медиаторов воспаления, синтез которых не связан с метаболизмом арахидоновой кислоты, а также угнетает синтез урокиназы и ряда металлопротеиназ, подавляет высвобождение фактора некроза опухолей- $\alpha$ . Сочетанием указанных свойств объясняются отсутствие повреждающего действия нимесулида на протеогликаны и коллаген хрящевой ткани даже при длительном применении и реализация хондропротективного эффекта (даже длительное применение препарата, в отличие от ряда других НПВП, не сопровождается разрушением хрящевой ткани).

### **Эффективность**

Также представляет интерес не только способность нимесулида угнетать выработку медиаторов воспаления непосредственно в очаге воспаления, но и возможность подавления образования и высвобождения простагландина  $E_2$ , субстанции P, транслокации протеинкиназы C [1]. Вследствие этих эффектов нимесулид оказывает блокирующее действие на систему ноцицепции на уровне заднего рога спинного мозга и более высоко расположенных нейронных структур, обеспечивающих проведение болевых импульсов [2]. В данной ситуации нимесулид оказывает угнетающее действие на негативные процессы нейропластичности, опосредованные эффектами простагландина  $E_2$ , по сути дела, способствующие формированию в нервной системе генератора патологической активности, поддерживающего хронический БС [3]. Эти данные, с одной стороны, позволяют с новой точки зрения рассматривать механизмы противоболевого действия нимесулида и, вероятно, ряда других НПВП, а с другой – дают основания для обсуждения вопроса о расширении имеющихся показаний для применения препарата.

Мощный противоболевой эффект и экономическая доступность обусловили широкое применение нимесулида в клинической практике. Уже первые исследования изучения эффективности препарата продемонстрировали его способность уменьшать интенсивность послеоперационного БС вне зависимости от характера оперативного вмешательства [4]. Выраженность противоболевого эффекта при назначении нимесулида существенным образом не отличалась от таковой при назначении других НПВП и достоверно превосходила эффект плацебо. Вследствие того, что для купирования послеоперационной боли назначение нимесулида ограничивалось короткими сроками, уже в ранних исследованиях было отмечено крайне редкое возникновение нежелательных побочных эффектов.

Нимесулид широко применяется при лечении пациентов со скелетно-мышечными БС, эффективность его в данной ситуации была продемонстрирована в целом ряде РКИ. Так, результаты открытого проспективного сравнительного исследования оценки эффективности перорального применения нимесулида у больных с гонартрозом и коксартрозом продемонстрировали достоверно более раннее и более полное устранение БС по сравнению с пациентами группы сравнения (получали диклофенак) [5]. Также в ходе исследования было установлено, что прием нимесулида оказался ассоциирован с меньшей потребностью в дополнительном приеме других противоболевых препаратов.

Достаточно подробно изучена эффективность применения нимесулида у пациентов с ПБ. В ходе одного из проспективных рандомизированных двойных слепых исследований, посвященных изучению возможности его применения у пациентов с острой ПБ, больные основной группы ( $n=104$ ) получали нимесулид по 100 мг 2 р./сут на протяжении 10 сут, тогда как пациенты группы сравнения – ибупрофен по 600 мг 3 р./сут [6]. Выраженный положительный эффект в виде полного купирования БС или значительного уменьшения его интенсивности был достигнут в обеих группах. Также было установлено, что прием нимесулида чаще оказывал более выраженный противоболевой эффект, и купирование БС наступало в более короткие сроки именно у пациентов основной группы. Уменьшение интенсивности БС сопровождалось восстановлением ограниченной вследствие боли повседневной двигательной активности, а также нормализацией осанки (нормализация нарушенного двигательного стереотипа). Побочные эффекты (в первую очередь – гастроинтестинальные) чаще наблюдались в группе сравнения (в 21%), тогда как в основной группе они были зарегистрированы только у 13% включенных в исследование пациентов. Противоболевой эффект у пациентов с ПБ был установлен при назначении не только оригинального нимесулида, но и его дженериков. Этот факт представляет большой практический интерес, т. к. обеспечивает возможность выбора оптимального для конкретного пациента препарата на основании не только его эффективности, но и экономической доступности [7].

Имеется отечественный опыт применения нимесулида у пациентов с ПБ, в частности, страдающих дорсопатией с корешковым БС [8]. Исследование носило дизайн открытого несравнительного, в ходе его 54 пациента с ПБ на протяжении 10 сут принимали нимесулид (Найз®) по 200 мг/сут. На фоне проводимой терапии было зарегистрировано значительное достоверное уменьшение интенсивности БС, наблюдавшееся как в покое, так и при физических нагрузках. Противоболевой эффект в виде снижения интенсивности ПБ регистрировался, начиная с 5-х сут лечения и нарастал в последующем. Также важно, что помимо устранения непосредственно дорсопатии наблюдалось уменьшение выраженности радикулопатического БС, имевшего нейропатический компонент. В результате исследования установлена хорошая переносимость препарата – только у 1 больного имело место повышение в крови активности печеночных трансаминаз, еще у 2-х отмечались диспептические расстройства; назначение нимесулида на протяжении указанного периода времени не оказывало влияния на показатели центральной гемодинамики.

### **Безопасность**

Выраженная противоболевая эффективность нимесулида у пациентов с различными БС, в т. ч. обусловленными суставно-мышечной патологией, ПБ, на сегодняшний день подтверждена результатами многочисленных клинических исследований и не вызывает сомнений. Вместе с тем, учитывая важность обеспечения безопасности лечения пациентов с ПБ, характеризующейся длительным течением и высокой частотой рецидивирования, на протяжении длительного периода времени детально проводилось изучение переносимости приема нимесулида и безопасности его применения. Риск развития нежелательных побочных эффектов применения препарата на сегодняшний день до-

статочко детально изучен в ходе многочисленных РКИ, а также когортных исследований, нередко более точно отражающих ситуацию в реальной клинической практике. В частности, было установлено, что назначение нимесулида характеризуется низким риском поражения ЖКТ. С целью оценки профиля безопасности применения нимесулида был проведен ретроспективный анализ частоты осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и печени у 322 больных с ревматическими заболеваниями, находившихся на стационарном лечении в клинике НИИ ревматологии РАМН в 2007–2008 гг., не менее 12 мес. до поступления принимавших нимесулид в дозе 200 мг/сут [9]. Помимо оценки клинических проявлений возможных побочных эффектов всем больным проводилась гастроскопия, определялась динамика АД и биохимических показателей крови. Было установлено, что ни у одного из пациентов применение нимесулида не привело к развитию тяжелой патологии ЖКТ (кровотечение, перфорация язвы). Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки были обнаружены у 13,3% обследованных пациентов, что оказалось примерно на 1/3 меньше, чем у сопоставимой по основным демографическим и клиническим показателям группы больных, получавших неселективные НПВП.

Сходные результаты были получены и в ходе массового когортного исследования, в которое в общей сложности были включены результаты анализа 588 827 случаев применения НПВП по различным показаниям в условиях реальной клинической практики [10]. Результаты исследования показали, что риск гастроинтестинальных осложнений при применении нимесулида оказался низким, он был сопоставим с таковым при назначении селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба. Также было установлено, что применение нимесулида оказалось значительно более безопасным по сравнению с применением большинства других НПВП.

Также установлено, что нимесулид обладает хорошим профилем кардиоваскулярной безопасности. Результаты крупного исследования, в которое были включены 29 722 пациента, продемонстрировали, что его назначение, вне зависимости от длительности приема, не связано с повышением риска развития ишемического или геморрагического инсульта [11]. В целом риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и цереброваскулярных расстройств на фоне применения нимесулида считается относительно невысоким, учет состояния пациента, оценка потенциального риска его назначения способны обеспечить безопасность лечебного процесса [12].

На протяжении длительного периода времени детально обсуждается проблема гепатотоксичности нимесулида. Многие годы он рассматривался в качестве НПВП, обладающего низким риском развития гепатотоксического эффекта. Наиболее часто (в 2/3 случаев) развитие нарушений функции печени при приеме нимесулида наблюдается с 15-х до 90-е сут лечения и уменьшается при дальнейшем продолжении лечения [13]. Появившиеся в последующем сведения (Аргентина, Дания, Финляндия) о связи приема нимесулида и развития печеночной недостаточности послужили основанием для более детального анализа проблемы гепатобезопасности препарата. Итогом совещания по проблеме безопасности применения нимесулида в клинической практике (2006 г.) явилась констатация не только его высокой противоболевой эффективности, но и отсутствия значимой гепатотоксичности [14]. Было установ-

лено, что частота случаев поражения печени при приеме нимесулида с учетом потенциального риска гепатотоксичности существенным образом не отличается от таковой при приеме большинства других НПВП. В последующем были опубликованы результаты многоцентрового исследования SALT, посвященного изучению частоты случаев острой печеночной недостаточности, потребовавшей трансплантации печени у пациентов, получавших НПВП или ацетаминофен, в которое были включены 9479 человек [15]. Оказалось, что применение нимесулида значительно реже по сравнению с другими НПВП приводило к возникновению тяжелой печеночной недостаточности, при этом опасность его применения оказалась не выше, чем при назначении диклофенака или кетопрофена, и значительно ниже, чем парацетамола. Более поздние исследования показали, что повышение риска поражения печени вследствие приема нимесулида носит дозозависимый характер и наблюдается при приеме препарата в суточных дозах, превышающих рекомендованные, и на протяжении чрезмерно длительного периода времени (более 30 сут) [16]. При этом было отмечено, что поражение печени на фоне приема нимесулида не всегда обусловлено его токсическим воздействием, а может оказаться следствием не диагностированных ранее аутоиммунного гепатита, метастатического поражения печени и некоторых других заболеваний. Поражение печени у пациентов, получающих нимесулид, может быть обусловлено индивидуальными особенностями обмена веществ у конкретного пациента, возможными лекарственными взаимодействиями, в т. ч. приемом других противоболевых препаратов, которые он принимает, не поставив в известность лечащего врача [17].

В октябре 2014 г. в Вене состоялась очередная встреча экспертов, посвященная обсуждению вопросов эффективности и безопасности применения нимесулида в клинической практике [18]. Решение, принятое по итогам встречи, было основано на результатах законченных за последние годы эпидемиологических исследований, а также накопленного опыта клинического применения препарата, в частности, регистрации развития нежелательных побочных эффектов. В итоге были констатированы высокая эффективность препарата, назначаемого с целью купирования БС различного генеза, а также приемлемое соотношение положительного эффекта и возможных рисков его применения.

Вместе с тем, с целью обеспечения безопасности терапии, в настоящее время в странах Евросоюза принято решение ограничить сроки приема нимесулида 15 сут при ежедневном приеме не более 200 мг. Для оценки безопасности такого режима терапии в 9 странах Евросоюза было проведено телефонное анкетирование медицинских специалистов (опрошено 1277 врачей общей практики), которые назначали нимесулид (проанализированы результаты его назначения 31 719 пациентам) [19]. Было установлено, что подавляющее большинство врачей (90%) назначают препарат в строгом соответствии с предусмотренным современной инструкцией двухнедельным сроком терапии в суточной дозе 200 мг, а также с учетом имеющихся рисков развития побочных эффектов. Длительность применения нимесулида варьировала от 4,5 сут в Италии до 13,6 сут в Чехии. Строгое выполнение рекомендаций по назначению препарата обеспечило безопасность его применения, в т. ч. у пациентов, страдающих сопутствующими хроническими заболеваниями.

### Способы введения препарата

Для уменьшения лекарственной нагрузки на организм в настоящее время широко используется местное (трансдермальное) введение препаратов. Следует отметить, что опыт применения лекарственных препаратов в виде мазей, кремов, пластырей насчитывает много столетий. Попытки чрескожного введения препаратов с различной степенью эффективности предпринимались в Древнем Египте, Вавилоне, Китае, Древней Греции, ближневосточной и средневековой европейской медицине [20]. Благодаря такому способу доставки лекарственного средства удается добиться терапевтического эффекта за счет создания эффективной местной концентрации препарата непосредственно в области локального воспаления или травмы [21].

Важной особенностью трансдермального введения препарата является отсутствие вероятности его метаболизма в ЖКТ, благодаря чему в ряде случаев удается в значительной степени уменьшить дозу вводимого в организм препарата и, соответственно, лекарственную нагрузку на организм. Оптимальным для проникновения через роговой и подлежащие слои кожи является размер молекулы, не превышающий 500, поскольку размеры щелей между клетками эпидермиса составляют 10–20 нм [22]. При этом способность преодолевать кожу выше у гидрофобных молекул. В связи с этим разрабатываются и совершенствуются новые способы повышения эффективности доставки препаратов через кожные покровы. Интерес к данной проблеме значительно возрос на протяжении последнего десятилетия [23]. Предложено большое количество химических веществ – переносчиков молекул лекарственных препаратов через кожные покровы. Имеются убедительные свидетельства того, что повышению их проницаемости способствует использование некоторых физических факторов. Так, применение ионофореза увеличивает в первую очередь поступление в ткани поляризованных молекул. Вместе с тем ионофорез, изменяя транспорт через кожу ионов натрия и молекул воды, индуцирует эффект электроосмотического тока, благодаря которому через кожные покровы могут перемещаться молекулы, даже не имеющие электрического заряда, а также молекулы массой в несколько сотен кДа [24].

На протяжении длительного времени для повышения эффективности трансдермальных форм лекарственных препаратов используются возможности фонофореза. Результаты экспериментальных и клинических исследований позволили установить, что применение ультразвукового излучения относительно малой мощности, не вызывающего в тканях явления кавитации, облегчает поступление под кожные покровы липофильных молекул относительно небольшого размера [25]. Считается, что в основе терапевтического действия более мощного ультразвукового излучения, имеющего меньшую частоту и сопровождающегося явлением кавитации, лежит нарушение целостности рогового слоя кожи, облегчающее проницаемость лекарственных препаратов [26]. В настоящее время разрабатываются режимы ультразвукового воздействия, способного обеспечить проницаемость кожных покровов даже для гидрофильных макромолекул массой в десятки кДа [27].

Трансдермальное введение НПВП наиболее эффективно при локальных болевых процессах, обусловленных скелетно-мышечной патологией, в частности, при ПБ. Для оценки эффективности и безопасности применения транс-

дермальных форм НПВП при лечении пациентов с острыми локальными БС, опорно-двигательного аппарата был проведен систематизированный обзор РКИ, в которые в общей сложности было включено 3455 пациентов [28]. Авторы всех проанализированных исследований отметили, что безопасность применения всех НПВП в виде трансдермальных форм оказалась достоверно выше, чем при их энтеральном или парентеральном введении, о чем свидетельствовала крайне низкая частота зарегистрированных значимых нежелательных побочных эффектов.

В последующем были опубликованы результаты систематизированного обзора 34 исследований (всего включено 7688 пациентов), посвященных изучению эффективности применения трансдермальных лекарственных форм НПВП для лечения пациентов с хроническим БС, обусловленным поражением опорно-двигательного аппарата [29]. Продолжительность лечения составила от 8 до 12 нед. В результате анализа было установлено, что эффективность трансдермальных лекарственных форм НПВП достоверно превышала таковую у плацебо (применялось только вещество, обеспечивающее проникновение НПВП через неизмененные кожные покровы). Частота серьезных нежелательных побочных эффектов, в т. ч. со стороны ЖКТ, не превышала таковую при применении плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами оказались местные изменения кожных покровов. Полученные результаты позволили авторам сделать заключение о целесообразности применения указанных лекарственных форм для лечения пациентов с хроническим БС, обусловленным в первую очередь остеоартритом.

Для лечения пациентов со скелетно-мышечными БС, в частности, с ПБ, возможно применение нимесулида в виде геля (Найз гель) для локального применения. Преимуществом такой лекарственной формы является использование в качестве основы быстровсасывающихся компонентов, через несколько минут после нанесения оставляющих чистыми кожные покровы. Лекарственная форма препарата Найз гель убедительно продемонстрировала свою эффективность в ортопедической и ревматологической практике, в частности, при лечении пациентов с остеоартрозом коленного и некоторых других суставов [30]. В условиях клинических исследований показано, что применяемый в виде геля нимесулид в достаточном для достижения обезболивающего эффекта количестве проникает в синовиальные сумки суставов, в частности, коленного, его концентрация достигает терапевтической, что обеспечивает существенный обезболивающий и противовоспалительный эффект [31]. Важно, что при этом системное воздействие препарата и, соответственно, риск развития побочных эффектов оказываются минимальными.

Приведенные сведения позволяют рассматривать нимесулид (Найз®) в качестве эффективного и безопасного противоболевого и противовоспалительного средства у пациентов с неспецифической ПБ, обусловленной дегенеративным поражением позвоночника и периартикулярных мягких тканей. Для минимизации риска при его назначении следует учитывать характер имеющихся коморбидных состояний и сопутствующей медикаментозной терапии для предупреждения возможных осложнений. Правильное установление диагноза, проведение комплексной терапии с учетом коморбидных состояний, адекватные сроки курса терапии способны обеспечить максимальную эффективность и безопасность лечения.

Выпуск нимесулида в виде различных лекарственных форм обеспечивает возможность выбора терапии, адекватной состоянию пациента с ПБ, в частности, с учетом длительности и интенсивности БС. Наличие острой интенсивной ПБ требует перорального приема препарата, при необходимости – в сочетании с применением Нимесулида геля. По мере снижения интенсивности БС возможно применение только трансдермальной формы препарата, при необходимости пациент может принимать препарат перорально в случае обострения ПБ. Обязательным являются своевременное начало реабилитационных мероприятий, использование возможностей лечебной гимнастики, мануальной терапии, рефлексотерапии.

### Литература

1. Vellani V., Franchi S., Prandini M. et al. Nimesulide inhibits protein kinase C epsilon and substance P in sensory neurons – comparison with paracetamol // J Pain Res. 2011. Vol. 4. P. 177–187. doi: 10.2147/JPR.S21931.
2. Suleyman H., Cadirci E., Albayrak A., Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug // Curr Med Chem. 2008. Vol. 15(3). P. 278–283.
3. Dean S., Knutson J., Krebs-Kraft D., McCarthy M. Prostaglandin E2 is an endogenous modulator of cerebellar development and complex behavior during a sensitive postnatal period // Eur J Neurosci. 2012. Vol. 35(8). P. 1218–1229. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08032.x.
4. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery // Clin J Pain. 2007. Vol. 23(7). P. 565–570.
5. Omololu B., Alonge T., Ogunlade S., Aduroja O. Double blind clinical trial comparing the safety and efficacy of nimesulide (100mg) and diclofenac in osteoarthritis of the hip and knee joints // West Afr J Med. 2005. Vol. 24(2). P. 128–133.
6. 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 2000. Vol. 25(12). P. 1579–1585.
7. Ilic K., Sefik-Bukilica M., Jankovic S., Vujanovic-Stupar N. Efficacy and safety of two generic copies of nimesulide in patients with low back pain or knee osteoarthritis // Reumatismo. 2009. Vol. 61(1). P. 27–33.
8. Шихжеримов Р.К. Применение нимесулида у пациентов с поясничной болью // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. № 116(5). С. 28–32 [Shihkerimov R.K. Primenenie nimesulida u pacientov s pojasnichnoj bol'ju // Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2016. № 116(5). S. 28–32 (in Russian)].
9. 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 // РМЖ. 2009. № 17(21). С. 1466–1472 [Karateev A.E., Alekseeva L.I., Bratygina E.A., Ashirova T.B. Ocenka chastoty razvitiya pobochnykh jeffektov pri dlitel'nom primenenii nimesulida v real'noj klinicheskoy praktike // RMZh. 2009. № 17(21). S. 1466–1472 (in Russian)].
10. Nagata N., Niikura R., Yamada A. et al. Acute Middle Gastrointestinal Bleeding Risk Associated with NSAIDs, Antithrombotic Drugs, and PPIs: A Multicenter Case-Control Study // PLoS One. 2016. Vol. 11(3). P. e0151332. doi: 10.1371/journal.pone.0151332.
11. Lapi F., Piccinni C., Simonetti M. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cerebrovascular events in patients with osteoarthritis: a nested case-control study // Intern Emerg Med. 2016. Vol. 11(1). P. 49–59.
12. Fanelli A., Ghisi D., Aprile P., Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications // Ther Adv Drug Saf. 2017. Vol. 8(6). P. 173–182. doi: 10.1177/2042098617690485.
13. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? // World J Gastroenterol. 2010. Vol. 16(45). P. 5651–5661.
14. Rainsford K. Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide - a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // Curr Med Res Opin. 2006. Vol. 22(6). P. 1161–1170.
15. Gulmez S., Larrey D., Pageaux G. et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study // Drug Saf. 2013. Vol. 36(2). P. 135–144.
16. Donati M., Conforti A., Lenti M. et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy // Br J Clin Pharmacol. 2016. Vol. 82(1). P. 238–248.
17. Schmeltzer P., Kosinski A., Kleiner D.E. et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States // Liver Int. 2016. Vol. 36(4). P. 603–609.
18. Kress H.G., Baltov A., Basi ski A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge - the role of nimesulide // Curr Med Res Opin. 2016. Vol. 32(1). P. 23–36.
19. Franchi S., Heiman F., Visentin E., Sacerdote P. Survey on appropriateness of use of nimesulide in nine European countries // Drug Healthc Patient Saf. 2015. Vol. 7. P. 51–55.
20. Pastore M., Kalia Y., Horstmann M., Roberts M. Transdermal patches: history, development and pharmacology // Br J Pharmacol. 2015. Vol. 172(9). P. 2179–2209. doi: 10.1111/bph.13059.

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

# Найз®



**Нестероидный  
противовоспалительный  
препарат нового поколения  
(селективный ингибитор ЦОГ-2)**



## Доверие, основанное на опыте



\*<http://Int.imshealth.com>

ООО «Др. Редди'с Лабораторис» 115035, Москва, Овчинниковская наб, д. 20 стр. 1.  
Тел.: +7 (495) 783 29 01, e-mail: [inforus@drreddys.com](mailto:inforus@drreddys.com)  
С полной инструкцией по медицинскому применению препарата «Найз»  
Вы можете ознакомиться на сайте [www.drreddys.ru](http://www.drreddys.ru)