

Нимесулид при ревматоидном артрите

Лучихина Е.Л.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

У многих больных ревматоидный артритом (РА) сохраняется потребность в приеме симптоматических обезболивающих препаратов, несмотря на успехи в лечении этого заболевания, связанные с совершенствованием методов его ранней диагностики и патогенетической терапии. Основным классом анальгетиков, используемых при РА, остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП являются важным компонентом лечения РА и должны применяться во всех случаях суставной боли. Особое значение имеет их назначение в дебюте болезни и при недифференцированном артрите, когда ведется диагностический поиск и выбирается концепция применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Терапия НПВП уменьшает страдания и улучшает качество жизни больных до того момента, когда проявится действие БПВП и будет достигнуто значительное снижение активности болезни, в том числе исчезновение боли.

В настоящем обзоре рассмотрены важные аспекты применения НПВП при РА. Одним из наиболее популярных представителей НПВП является нимесулид, представлены достоинства и недостатки, этого препарата, особое внимание уделено проблеме его безопасности. Как показал анализ данных литературы, гепатотоксичность нимесулида не выше, чем у многих других представителей класса НПВП. Хотя проблема развития опасных сердечно-сосудистых осложнений при использовании нимесулида продолжает изучаться, ни в одном из крупных исследований нимесулида, проведенных в последнее время, не зафиксировано значимого повышения частоты сердечно-сосудистых осложнений на фоне его длительного приема.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; симптоматическая терапия; нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность; безопасность; нимесулид.

Контакты: Елена Львовна Лучихина; eleluch@yandex.ru

Для ссылки: Лучихина Е.Л. Нимесулид при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2015;9(2):75–82.

Nimesulide in rheumatoid arthritis

Luchikhina E.L.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Many patients with rheumatoid arthritis (RA) continue symptomatic treatment with anesthetics despite the progress in treating this disease, which is associated with improved methods for its early diagnosis and pathogenetic therapy. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) remain a main class of analgesics used in RA. NSAIDs are an important component of RA treatment and should be administered in all cases of joint pain. Their administration at disease onset and in undifferentiated arthritis when carrying out a diagnostic search and selecting a concept of use of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) is of basic importance. NSAID therapy reduces patients' distress and quality of life before DMARDs show their activity, considerably reduce disease activity, and relieve pain.

This review considers the important aspects of using NSAIDs in RA. Nimesulide is one of the most popular NSAID representatives; its advantages and disadvantages are shown; particular emphasis is placed on its safety. Analysis of the data available in the literature has shown that the hepatotoxicity of nimesulide is not higher than that of many other representatives of the NSAID class. Although the fact that nimesulide may be responsible for menacing cardiovascular events is being investigated, none of the recent large trials of nimesulide has recorded a significant increase in the rate of cardiovascular events during its long-term use.

Key words: rheumatoid arthritis; symptomatic therapy; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; efficiency; safety; nimesulide.

Contact: Elena Lvovna Luchikhina; eleluch@yandex.ru

For reference: Luchikhina E.L. Nimesulide in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):75–82.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-75-82>

Современная стратегия лечения ревматоидного артрита (РА) основывается на принципе целенаправленного применения лекарственных средств, влияющих на основные звенья патогенеза и способных останавливать развитие болезни. Главной целью терапии считается достижение ремиссии или очень низкой активности. С этой целью применяются различные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), как синтетические (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и др.), так и генно-

инженерные биологические препараты (ГИБП), представляющие собой моноклональные антитела или растворимые рецепторы, блокирующие действие основных провоспалительных цитокинов и активацию клеток воспалительного ответа [1].

Однако комплексное лечение РА обязательно включает применение лекарств, облегчающих основные симптомы болезни, прежде всего боль. Ведь эффект БПВП развивается не сразу: значимое улучшение состояния больных после

назначения синтетических препаратов наступает не ранее чем через 1–2 мес. Применение ГИБП также не позволяет отказаться от проведения симптоматической терапии у всех пациентов [2].

Основным классом анальгетиков, используемых для симптоматической терапии РА, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Хотя НПВП не замедляют прогрессирования РА, тем не менее они существенно улучшают качество жизни пациентов [3–6]. Это подтверждает данные Т.К. Kvien и соавт. [7], которые оценивали уровень боли и результаты 12-недельного лечения у 761 больного РА, получавшего БПВП и ГИБП в сочетании с НПВП или без них. Независимо от применения базисной терапии у пациентов сохранялась потребность в обезболивающих средствах (их отмена приводила к обострению), а лучшая оценка результатов терапии отмечалась на фоне комбинации БПВП и НПВП.

НПВП имеют очевидные достоинства по сравнению с другими анальгетиками – парацетамолом и опиоидами. Это преимущество определяется противовоспалительным действием НПВП, что имеет принципиальное значение для развития обезболивающего эффекта при РА. Ведь боль при этом заболевании связана с наличием синовита и гиперпродукцией провоспалительных медиаторов – интерлейкина 1 и 6, фактора некроза опухоли (ФНО) и др.

Хотя парацетамол нередко рекомендуют в качестве «дополнительного обезболивающего» при РА, информации о его реальной эффективности при этом заболевании мало. Однако имеющийся опыт сравнения лечебного действия НПВП и парацетамола при остеоартрозе (ОА) демонстрирует преимущество НПВП [8–10].

Опиоиды нередко используются в США и Западной Европе как симптоматическое средство при РА; однако в России, из-за жестких ограничений при выписке этих препаратов, сегодня они фактически не применяются в терапевтической практике.

Основное фармакологическое действие НПВП связано с подавлением активности фермента циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ2). Как известно, этот фермент обеспечивает быстрое повышение локальной концентрации простагландина (ПГ) Н₂, который становится субстратом для синтеза одного из центральных медиаторов боли и воспаления – ПГЕ₂. К ЦОГ2-зависимыми процессами относятся появление и усиление боли вследствие любого повреждения ткани, развитие хронического болевого синдрома, местная и системная воспалительная реакция, локальная и системная гипертермия, катаболические процессы, неоангиогенез и т. д. Относительно мало изученным аспектом действия НПВП является их способность влиять на центральные механизмы передачи болевого импульса. Прохождение мощного афферентного болевого импульса и стойкая активация нейронов, расположенных в задних рогах спинного мозга, вызывают реакцию со стороны глиальных клеток, сопровождающуюся выбросом провоспалительных субстанций, прежде всего ПГЕ₂. Этот процесс, с которым связывают феномены «взвинчивания» (нарастающее повышение чувствительности спинальных нейронов) и «центральной сенситизации», хорошо известен как одно из важнейших звеньев патогенеза хронического болевого синдрома. Синтез ПГЕ₂ является ЦОГ2-зависимым процессом, следовательно, может быть мишенью для НПВП [11, 12].

В настоящее время доказано, что НПВП способны проникать в ткань ЦНС. По данным ряда исследований, проведенных с участием здоровых добровольцев, концентрация этих препаратов в цереброспинальной жидкости после перорального приема или парентерального введения близка к соответствующей концентрации в плазме и вполне достаточна для подавления активности ЦОГ2 [13, 14].

Подтверждением центральных эффектов НПВП являются экспериментальные данные, полученные М. Bianchi и соавт. [15], которые оценивали уровень ПГЕ₂ и ФНО α в ликворе крыс после периферической болевой стимуляции. Концентрация обеих субстанций при развитии боли резко возрастала: ПГЕ₂ с 30 до 180 пг/мл и ФНО α с 12 до 40 пг/мл. Но если до болевой стимуляции животным вводили НПВП (в эксперименте использовали нимесулид) или парацетамол, концентрация ПГЕ₂ не повышалась по сравнению с контрольной. Близкий, хотя и несколько менее выраженный, эффект давал трамадол. Иная ситуация была в отношении ФНО α : лишь прием НПВП и комбинации парацетамол + трамадол снижал концентрацию этого вещества до контрольного уровня; ни парацетамол, ни трамадол по отдельности такого действия не оказывали. Таким образом, НПВП влияют и на периферический, и на центральный механизм развития боли, обеспечивая при этом значимый противовоспалительный эффект.

К сожалению, применение НПВП связано с риском развития класс-специфических побочных эффектов, в первую очередь так называемой НПВП-гастропатии, патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которая проявляется развитием эрозий, язв и «гастроинтестинальных катастроф» (кровотечения и перфорации). Опасность развития ЖКТ-гастропатии у пациентов, получающих НПВП, возрастает по сравнению с популяцией более чем в 4 раза и составляет примерно 0,5–1 эпизод на 100 пациентов в год. Регулярно принимающие НПВП больные погибают от ЖКТ-кровотечений и перфорации язв в 3–4 раза чаще, чем те, кто не получает НПВП [16, 17].

И сегодня осложнения со стороны ЖКТ продолжают оставаться серьезной проблемой. Это подтверждают данные исследования EVIDENCE, проведенного А. Lanas и соавт. [18]. В этом исследовании изучали частоту осложнений, возникших у 4144 больных, начавших прием НПВП по поводу ОА, РА или анкилозирующего спондилита (АС). Частота развития «неосложненной» патологии ЖКТ составила 18,5, а серьезных осложнений (кровотечения и др.) – 0,7 на 100 пациентов в год.

Вероятность появления НПВП-гастропатии можно существенно снизить. Ведь эта патология достаточно предсказуема – в подавляющем большинстве случаев она развивается у больных, имеющих факторы риска, наиболее важными из которых являются язвенный анамнез, возраст старше 65 лет и прием лекарств, влияющих на свертывающую систему крови (низкие дозы аспирина, иные антитромбоцитарные препараты, прямые и непрямые антикоагулянты). Эта категория пациентов нуждается в активной профилактике, которая заключается в переходе на использование более безопасных селективных ЦОГ2-ингибиторов (с-НПВП) или назначении гастропротекторов (ингибиторов протонной помпы). Эти меры снижают риск развития опасных осложнений на 40–60% [16, 17].

Проблема побочных эффектов НПВП не исчерпывается только возможностью развития патологии ЖКТ. Не меньшую тревогу вызывает опасность осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы: дестабилизация артериальной гипертензии (АГ), прогрессирование сердечной недостаточности (СН) и повышение риска кардиоваскулярных катастроф — инфаркта миокарда и ишемического инсульта [17, 19].

Данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) убедительно показывают, что частота кардиоваскулярных осложнений не только не уступает, но и превышает аналогичные показатели для НПВП-гастропатии. Это демонстрируют результаты наиболее крупного на сегодняшний день проспективного исследования безопасности НПВП — программы MEDAL. В этом исследовании 34 700 больных ОА или РА в течение 1,5 лет принимали с-НПВП эторикоксиб 60 и 90 мг или диклофенак 150 мг/сут (в качестве контроля). Общая частота опасных ЖКТ-осложнений (язвы, кровотечения, перфорации) составила 1,0% на фоне приема эторикоксиба и 1,4% в контрольной группе (причем частота кровотечения и перфорации — по 0,45%). При этом серьезные кардиоваскулярные осложнения возникли у 1,9 и 1,9%, цереброваскулярные нарушения — у 0,53 и 0,48% больных соответственно [20].

Как в случае НПВП-гастропатии, подавляющее большинство кардиоваскулярных катастроф на фоне приема НПВП возникает у больных, имеющих специфические факторы риска. Для сердечно-сосудистых осложнений это наличие диагностированных кардиологических заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и высокий расчетный уровень кардиоваскулярного риска [17, 19].

В то же время влияние приема НПВП на развитие кардиоваскулярной патологии при РА носит многоплановый характер. Не все исследователи оценивают его как однозначно негативное — ведь уменьшение боли и активности РА под действием этих лекарств способно замедлить прогрессирование коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы. Это подтверждают отдельные популяционные и когортные исследования [20–23].

Выбор НПВП основывается на наличии у конкретного лекарственного средства благоприятного соотношения эффективности, безопасности и невысокой стоимости. Вероятно, одним из наиболее удачных препаратов, обладающих этими свойствами, является нимесулид [24–27]. Препарат удобно использовать для быстрого облегчения умеренной или выраженной острой боли. Молекула нимесулида, в отличие от многих других представителей лекарственной группы НПВП, имеет свойства основания. Это затрудняет ее проникновение в слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ, тем самым уменьшая возможность контактного раздражения. При этом благодаря своим биохимическим особенностям нимесулид легко попадает в область воспаления (в частности, в пораженные суставы при артрите), накапливаясь там в большей концентрации, чем в плазме крови [26, 27].

Вследствие высокой биодоступности уже через 30 мин после перорального приема концентрация препарата в крови достигает примерно 50% пиковой, и отмечается отчетливый обезболивающий эффект. Через 1–3 ч наступает пик концентрации препарата, а соответственно, развивается максимальное анальгетическое действие [26, 27].

Как и все другие НПВП, нимесулид подавляет активность ЦОГ2 в очагах воспаления. Помимо основного фармакологического действия, он демонстрирует ряд эффектов, не зависящих от класс-специфического влияния на синтез ПГ и во многом определяющих его терапевтическое своеобразие. Это способность подавлять синтез провоспалительных цитокинов, активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при ОА), блокировать фермент фосфодиэстеразу IV, тем самым снижая активность клеток воспалительной агрессии (макрофагов и нейтрофилов), а также оказывать антигистаминное действие [27–29].

Данные РКИ подтверждают мощный и быстрый обезболивающий и противовоспалительный эффект нимесулида. Так, при лечении острой патологии околосуставных мягких тканей нимесулид оказался более эффективным, чем диклофенак. Об этом свидетельствуют результаты исследования W. Wober [30], в котором 122 больных с тендинитом ротаторов плеча и/или субакромиальным бурситом 14 дней получали нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. «Хороший» или «отличный» эффект на момент окончания исследования несколько чаще отмечался у получавших нимесулид (82,3%), чем диклофенак (78,0%). Еще более значимое преимущество нимесулида показала оценка пациентами переносимости лечения. Так, 96,8% больных считали, что нимесулид переносится «хорошо» или «отлично», и лишь 72,9% дали аналогичную оценку диклофенаку ($p < 0,05$).

Имеются данные, подтверждающие эффективность нимесулида при острой боли в нижней части спины. В Финляндии проведено РКИ, в котором 102 больных с этой патологией в течение 10 дней получали нимесулид 100 мг 2 раза в сутки или ибупрофен в дозе 600 мг 3 раза в сутки. Как по степени облегчения боли, так и по влиянию на функцию позвоночника, нимесулид превосходил препарат контроля. У больных, получавших нимесулид, динамика индекса Остерверсти в среднем составила 23 балла (с 38 до 15 баллов), в то время как на фоне приема ибупрофена — 16 баллов (с 35 до 20 баллов; $p = 0,02$). За период терапии побочные эффекты со стороны ЖКТ у получавших нимесулид возникли лишь в 7% случаев, а у принимавших ибупрофен — в 13% [31].

Интересны результаты отечественных исследований, которые показали высокую эффективность нимесулида при лечении острого и хронического подагрического артрита. Его применение позволяло добиться хорошей динамики даже у тех пациентов, у которых предшествующая терапия диклофенаком в высоких дозах оказалась недостаточно эффективной [32].

Нимесулид — действенное средство для симптоматической терапии РА. Так, несколько лет назад мы провели 4-недельное исследование эффективности нимесулида в суточной дозе 400 и 200 мг у 268 больных ранним РА [33]. В качестве активного контроля был использован диклофенак в дозе 200 мг и 100 мг/сут. Согласно полученным данным, у пациентов всех групп отмечалось статистически достоверное уменьшение числа воспаленных суставов и утренней скованности. Однако нимесулид оказался несколько эффективнее: уменьшение боли $> 50\%$ (по визуальной аналоговой шкале — ВАШ) зарегистрировано у 44,8% больных, получавших нимесулид, и у 40,8% больных, получавших диклофенак. У 5 больных на фоне монотерапии НПВП симптомы артрита полностью купировались.

Нимесулид обладает хорошей переносимостью, выгодно отличающей его от многих других представителей группы НПВП, имеющих на российском фармакологическом рынке. Это подтверждает ряд российских и зарубежных исследований. Так, F. Bradbury [34] изучил частоту ЖКТ-осложнений при использовании диклофенака ($n=3553$), нимесулида ($n=3807$) и ибупрофена ($n=1470$) в реальной клинической практике. Суммарная частота этой патологии при использовании нимесулида оказалась существенно меньше, чем при назначении диклофенака (12,1%), и не отличалась от таковой при приеме ибупрофена (соответственно 8,1 и 8,6%).

Итальянские ученые A. Conforti и соавт. [35] провели анализ 10 608 сообщений о серьезных нежелательных реакциях (НР), связанных с приемом различных НПВП, собранных за период с 1988 по 2000 г. Оказалось, что нимесулид был причиной развития тех или иных осложнений со стороны ЖКТ в 2 раза реже, чем иные НПВП. Так, число «жалоб» на нимесулид составляло 10,4%, а на диклофенак — 21,2%, кетопрофен — 21,7%, пироксикамом — 18,6%.

Сравнительный риск ЖКТ-кровотечения при использовании нимесулида в реальной клинической практике оценивался в масштабном эпидемиологическом исследовании J.R. Larotte и соавт. [36], в котором было проанализировано 2813 эпизодов опасного ЖКТ-кровотечения. Соответствующую по полу и возрасту контрольную группу составили 7193 пациента без данного осложнения. Согласно полученным данным, нимесулид продемонстрировал большую безопасность, чем ряд других популярных в Европе НПВП. Так, относительный риск кровотечения для нимесулида составил 3,2, для диклофенака — 3,7, для мелоксикама — 5,7, а для рофекоксиба — 7,2.

В нашей стране также активно изучалась безопасность нимесулида. В 2003 г. О.Н. Минушкин [37] представил анализ данных многоцентрового исследования эффективности и безопасности нимесулида. Препарат был назначен 600 пациентам с ревматическими заболеваниями в дозе 200 мг/сут, длительность непрерывного приема составляла от 1 до 3 мес. Какие-либо осложнения со стороны ЖКТ были выявлены лишь приблизительно у 9% больных. Хотя не менее 10% больных в исследуемой группе имели язвенный анамнез, не отмечено ни одного эпизода ЖКТ-кровотечения или перфорации язвы.

В другом российском исследовании [38] оценивалась частота рецидивов НПВП-индуцированных язв на фоне приема нимесулида, который назначали в дозе 200 мг/сут 20 пациентам, непосредственно перед этим закончившим курсовое лечение по поводу язвы или множественных (более 10) эрозий желудка и/или двенадцатиперстной кишки, возникших при использовании других НПВП. Соответствующую по полу, возрасту и основному заболеванию контрольную группу составили 20 больных, которым после заживления НПВП-индуцированных язв и множественных эрозий был назначен диклофенак 100 мг/сут в виде ректальных свечей. Согласно полученным данным, через 2 мес наблюдения рецидив язвы возник лишь у 1 (5,6%) больного, принимавшего нимесулид и у трети (33,3%) больных, получавших свечи с диклофенаком ($p<0,05$).

Проблема развития опасных сердечно-сосудистых осложнений при использовании нимесулида изучена недостаточно. Видимо, риск инфаркта миокарда при приеме этого

препарата оценивался лишь в одном эпидемиологическом исследовании, проведенном финскими учеными [39]: проанализировано 33 309 эпизодов инфаркта миокарда, контрольная группа, сопоставимая по полу и возрасту, включала 138 949 лиц. Как показали результаты статистического анализа, относительный риск инфаркта миокарда для нимесулида составил 1,69. Это значение приближалось к соответствующим показателям для мелоксикама, набуметона, этодолака и неселективных НПВП (н-НПВП).

По данным НИИР, у больных подагрой, в том числе имеющих АГ, использование нимесулида не сопровождалось значимым повышением артериального давления (АД) [40].

Принципиальное значение для оценки безопасности нимесулида имеет опыт его длительного применения. Так, в исследовании P.W. Lüskeg и соавт. [41], в котором 199 больных ОА получали нимесулид 200 мг или этодолак 600 мг в течение 3 мес, терапевтический потенциал нимесулида оказался выше: действие нимесулида оценили как «хорошее» или «превосходное» 80% больных, а препарата сравнения — лишь 68%. При этом, хотя этодолак относится к с-НПВП и считается препаратом с очень хорошей переносимостью, число побочных эффектов в обеих группах не различалось. В масштабном исследовании E. Huskisson и соавт. [42] нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут принимали 279 пациентов с ОА, причем длительность терапии составила 6 мес. Эффективность препаратов, которую оценивали по динамике самочувствия больных и функциональному индексу Лекена, оказалась фактически одинаковой. При этом нимесулид существенно превосходил диклофенак по переносимости — появление побочных эффектов со стороны ЖКТ отмечалось у 36 и 47% больных соответственно ($p<0,05$).

На сегодняшний день наиболее длительное и крупное РКИ нимесулида проведено W. Kriegel и соавт. [43]: определяли эффективность и безопасность нимесулида 200 мг и напроксена 750 мг у 370 больных ОА в течение 12 мес. Как и в исследовании E. Huskisson, эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, правда, с некоторым преимуществом нимесулида. Например, суммарное изменение индекса WOMAC на момент окончания исследования составило -22,5 и -19,9%. Число лекарственных осложнений при использовании нимесулида также оказалось ниже: суммарно — 47,5%, а при использовании напроксена — 54,5%. Очень важно, что ни в одной из трех представленных работ не зафиксировано значимого повышения частоты сердечно-сосудистых осложнений на фоне длительного приема нимесулида.

В России оценка терапевтического потенциала и безопасности нимесулида проводится на протяжении последних 15 лет. Имеется обзор отечественных клинических исследований, в которых оценивали сравнительную эффективность и безопасность этого препарата. С 1995 по 2009 г. в нашей стране проведено 21 испытание: нимесулид назначали в дозе от 200 до 400 мг/сут на срок от 7 дней до 12 мес (всего 1590 больных). Причем, помимо пациентов с ревматическими заболеваниями, в исследования включали и больных с острыми травмами, а также перенесших стоматологические операции и страдающих урологической патологией. Активным контролем являлись пациенты, которые получали другие НПВП (в основном диклофенак), парацетамол, трамадол и гомеопатический препарат артрофон ($n=526$) [44].

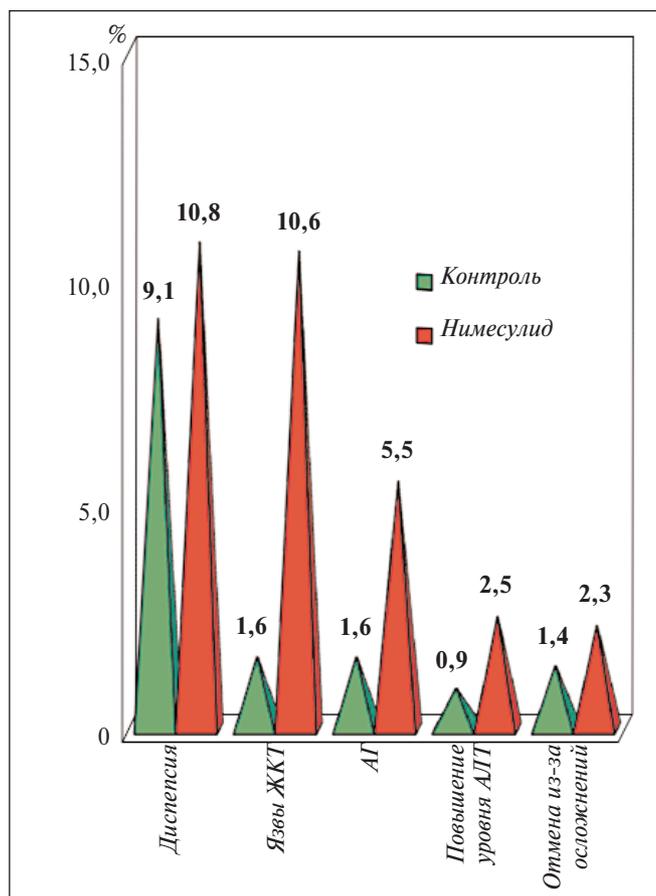


Рис. 1. Частота осложнений при использовании нимесулида: анализ данных 21 российского исследования (1995–2009 гг., n=2116) [44]

По данным этих исследований, нимесулид не уступал препаратам сравнения или превосходил их; при этом число больных, у которых отмечалось значимое улучшение, составляло от 40 до 90%. Безопасность нимесулида также оказалась более высокой: препарат существенно реже вызывал язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, повышение АД, а также уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ); при использовании нимесулида реже возникла потребность в прерывании терапии (рис. 1) [44].

Несколько лет назад был проведен ретроспективный анализ частоты осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и печени у 322 больных с ревматической патологией, находившихся на стационарном лечении в клинике НИИР в 2007–2008 гг. и не менее 12 мес до госпитализации принимавших нимесулид в дозе 200 мг/сут. Всем больным проведено эндоскопическое исследование ЖКТ, определялась динамика АД и биохимических показателей крови [45].

Ни у кого из пациентов применение нимесулида не осложнилось развитием серьезной патологии ЖКТ – кровотечением или перфорацией язвы. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки обнаружены у 13,3% обследованных, что примерно на треть меньше, чем число язв, возникающих при приеме н-НПВП. В частности, ранее нами было показано, что в группе, включавшей 4931 больного, леченного н-НПВП (преимущественно диклофенаком), язвы верхних отделов ЖКТ были выявлены у 18,1%.

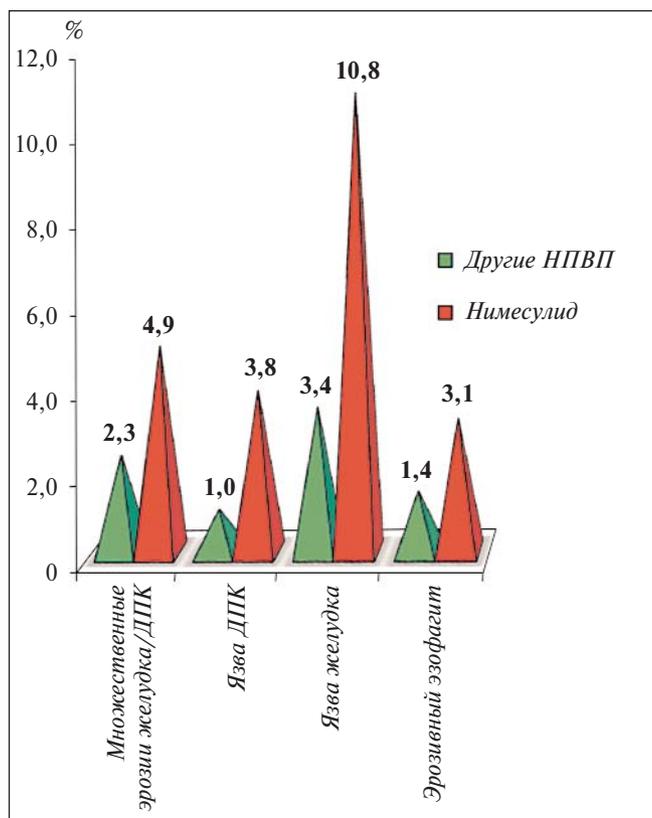


Рис. 2. Характер и частота патологии верхних отделов ЖКТ у 1864 пациентов с ревматическими заболеваниями, получавших нимесулид или другие н-НПВП (преимущественно диклофенак, кетопрофен и индометацин) [46]. ДПК – двенадцатиперстная кишка

Несмотря на наличие серьезных сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, за 12 мес приема нимесулида инфаркт миокарда возник лишь у 1 пациента.

Стойкое повышение АД в период госпитализации было отмечено у 11,5% больных. Среди лиц, исходно имевших эту патологию, частота дестабилизации АД была существенно выше, чем в целом по группе, и составила 26,8%.

Ни в одном случае не развилась клинически выраженная патология печени. Более чем 2-кратное повышение уровня печеночных ферментов отмечено лишь у 7 (2,2%) больных. Эти пациенты страдали РА и, помимо нимесулида, получали потенциально цитотоксические препараты метотрексат и лефлуномид [45].

Недавно проведен ретроспективный анализ патологии ЖКТ у 1864 больных с ревматическими заболеваниями, получавших разные НПВП в реальной клинической практике [46] (рис.2). Как видно, при использовании нимесулида язвы, множественные эрозии и эрозивный эзофагит возникали значительно реже, чем при терапии традиционными НПВП, такими как диклофенак, кетопрофен и индометацин.

Рассматривая безопасность нимесулида, необходимо уделить внимание проблеме осложнений со стороны печени. НПВП-гепатопатия представляет собой проявление метаболической идиосинкразии и возникает редко (по сравнению с другими лекарственными осложнениями). Согласно

статистическим данным, серьезные гепатотоксические осложнения, проявляющиеся выраженным внутривенным холестазом или острой печеночной недостаточностью, развиваются примерно у 1 из 10 тыс. больных, регулярно принимающих НПВП [47, 48].

К 2010 г. Европейское медицинское агентство (ЕМА) 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 (установленная дневная доза, **Defined Daily Dose**). Число эпизодов острой почечной недостаточности, в том числе летальных случаев, суммарно составляло 3–5 на 1 млрд DDD [49].

Принимая во внимание, что терапию нимесулидом получали сотни миллионов людей, эта частота должна считаться очень малой. Тем не менее контролирующие органы ряда европейских стран прекратили использование этого препарата на своей территории, основываясь на статистике отдельных сообщений о тяжелых гепатотоксических реакциях. Например, фармаконадзорные органы Ирландии (ИМВ) обосновали свою резолюцию информацией о 53 эпизодах серьезных осложнений со стороны печени, отмеченных за 12 лет использования нимесулида в этой стране; 9 подобных осложнений привели к развитию острой печеночной недостаточности, которая в 4 случаях закончилась летальным исходом [50].

Но ЕМА после рассмотрения этой проблемы не нашло оснований для прекращения использования нимесулида (пресс-релиз от 21.09.07). ЕМА приняло компромиссное решение: рекомендовать ограничение длительности приема нимесулида в странах Европы — не более 15 дней и в дозе, не превышающей 200 мг/сут. С этой целью странам Евросоюза было рекомендовано прекратить продажу упаковок лекарства, в которых имеется более 30 стандартных доз нимесулида в виде таблеток или саше [51].

Повторная дискуссия по вопросу гепатотоксичности нимесулида состоялась в 2011 г. Последнее решение ЕМА подтвердило основные положения, обозначенные в пресс-релизе от 21.09.2007 г.: достоинства нимесулида при кратковременном купировании острой боли явно превышают его недостатки, что делает оправданным его дальнейшее использование [52].

Непредвзятый анализ данных литературы показывает, что гепатотоксичность нимесулида не выше, чем у многих других представителей класса НПВП. По данным клинических испытаний, негативная динамика лабораторных биохимических показателей, свидетельствующая о развитии патологии печени, отмечается при использовании нимесулида с такой же частотой, как и при приеме других НПВП. При назначении нимесулида коротким курсом (не более 30 дней), повышение уровня АЛТ и аспартатамино-трансферазы в 2 раза и более отмечается лишь у 0,4% больных и не превышает 1,5% при длительном, многомесячном лечении [27, 47].

Итальянские ученые G. Traversa и соавт. [53] проанализировали частоту гепатотоксических реакций у 397 537 больных, получавших НПВП, с 1997 по 2001 г. Суммарная частота осложнений со стороны печени при приеме этих препаратов составила 29,8 на 100 тыс. пациентов-лет. Относительный риск гепатотоксических реакций для всех НПВП ока-

зался равным 1,4. Это означает, что у получающих НПВП риск развития гепатотоксических реакций на 40% выше, чем у не получающих эти препараты. Частота серьезных осложнений со стороны печени при использовании нимесулида составила 35,3 случая на 100 тыс. пациентов-лет, что было меньше, чем у диклофенака (39,2), кеторолака (66,8) и ибупрофена (44,6), хотя и выше, чем в целом по группе.

С.Н. Lee и соавт. [54] оценивали риск поражения печени, основываясь на анализе 4519 случаев госпитализации по поводу острого гепатита, отмеченных в Таиланде с 2001 по 2004 г. Общий риск осложнений (ОШ) для всех НПВП составил 2,13; нимесулид имел более высокий риск (2,63), который, однако, достоверно не отличался от такового диклофенака (2,22) и ибупрофена (2,51).

Серьезным свидетельством в пользу нимесулида стала работа S.E. Gulmez и соавт. [55], которые изучали причины развития острой печеночной недостаточности у 9479 пациентов, вошедших в список нуждающихся в экстренной трансплантации печени медицинской системы Евросоюза в 2005–2007 гг. НПВП оказались причиной этого угрожающего жизни осложнения в 40 случаях, парацетамол — в 192. Частота острой печеночной недостаточности (на 1 млн курсов в год) при использовании нимесулида составила 1,9, что было меньше по сравнению с ибупрофеном (2,3), чуть выше по сравнению с диклофенаком (1,6) и кетопрофеном (1,6) и намного меньше по сравнению с парацетамолом в терапевтических дозах (3,3). Очевидно, нимесулид менее опасен в отношении риска развития этого серьезного осложнения, чем парацетамол и ибупрофен, и фактически равен таким препаратам, как диклофенак и кетопрофен.

Одним из наиболее популярных генериков нимесулида в России является нимулид. Этот препарат был первым нимесулидом, появившимся на отечественном фармакологическом рынке еще в 1995 г. С тех пор он завоевал доверие многих врачей, пройдя серию клинических испытаний, в частности при РА и ОА, и серьезную проверку при многолетнем практическом использовании [56–58]. Важным достоинством препарата следует считать наличие нескольких лекарственных форм — обычных таблеток, быстрорастворимых таблеток для рассасывания, а также геля для локального применения. Это расширяет возможности применения нимулида в различных клинических ситуациях и у разных пациентов.

Таким образом, НПВП являются важным компонентом лечения РА и должны применяться во всех случаях суставной боли [59]. Особое значение имеет их применение в дебюте болезни и при недифференцированном артрите, когда ведется диагностический поиск и выбирается концепция применения БПВП. Терапия НПВП уменьшает страдания и улучшает качество жизни больных до того момента, когда проявится действие БПВП и будет достигнуто значительное снижение активности болезни, в том числе исчезновение болевых ощущений.

Выбор НПВП должен основываться на оценке соотношения эффективности и безопасности конкретного препарата. Нимулид обладает необходимыми свойствами для симптоматического лечения РА и других ревматических заболеваний и может быть с успехом использован у большинства пациентов.

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита-2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–20. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis-2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609–20. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>
2. Ziegler S, Huscher D, Karberg K, et al. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007: results from the National Database of the German Collaborative arthritis Centers. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1803–8. doi: 10.1136/ard.2009.122101. Epub 2010 May 6.
3. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S2. doi: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24.
4. Simon LS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their risk: a story still in development. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S1. doi: 10.1186/ar4173. Epub 2013 Jul 24.
5. Hochberg MC. New directions in symptomatic therapy for patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;15:4–14. doi: 10.1053/sarh.2002.37215.
6. Emery P. Considerations for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy: benefits. *Scand J Rheumatol*. 1996; 25 (suppl.105):5–12.
7. Kvien TK, Greenwald M, Peloso PM, et al. Do COX-2 inhibitors provide additional pain relief and anti-inflammatory effects in patients with rheumatoid arthritis who are on biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and/or corticosteroids? Post-hoc analyses from a randomized clinical trial with etoricoxib. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 13;16(1):26.
8. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, et al. Overview review: comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain condition. *Eur J Pain*. 2014 Dec 22. doi: 10.1002/ejp.649. Epub ahead of print.
9. Pincus T, Koch G, Lei H, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Aug;63(8):931–9. Epub 2004 Apr 13.
10. Bjordal J, Klovning A, Ljunggren A, Slurdal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007 Feb;11(2):125–38. Epub 2006 May 8.
11. Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem*. 2007;42:3–27.
12. Camu F1, Shi L, Vanlersberghe C. The role of COX-2 inhibitors in pain modulation. *Drugs*. 2003;63 Suppl 1:1–7.
13. Mehta V, Johnston A, Cheung R, et al. Intravenous parecoxib rapidly leads to COX-2 inhibitory concentration of valdecoxib in the central nervous system. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Mar;83(3):430–5. Epub 2007 Aug 8.
14. Dembo G, Park SB, Kharasch ED. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. *Anesthesiology*. 2005 Feb;102(2):409–15.
15. Bianchi M, Martucci C, Ferrario P, et al. Increased tumor necrosis factor- and prostaglandin E₂ concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: the effects of analgesic drugs. *Anesth Analg*. 2007 Apr;104(4):949–54.
16. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015 Jan 22;7:31–41. doi: 10.2147/DHPS.S71976. eCollection 2015.
17. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821–47.
18. Lanas A, Boers M, Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):675–81. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204155. Epub 2013 Dec 18.
19. Burmester G, Lanas A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):818–22. doi: 10.1136/ard.2010.128660. Epub 2010 Sep 10.
20. Cannon C, Curtis S, FitzGerald G, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006 Nov 18;368(9549):1771–81.
21. Lindhardtsen J, Gislason GH, Jacobsen S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun 8. Epub ahead of print.
22. Goodson NJ, Brookhart AM, Symmons DP, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):367–72. doi: 10.1136/ard.2007.076760. Epub 2008 Apr 13.
23. Franklin J, Farragher TM, Lunt M, et al. Excess risk of hospital admission for cardiovascular disease within the first 7 years from onset of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1660–4. doi: 10.1136/ard.2009.121871. Epub 2010 May 24.
24. Насонов ЕЛ. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. Русский Медицинский Журнал. 2001;(15):6–8. [Nasonov EL. The efficacy and tolerability of a nonsteroidal anti-inflammatory drug. Nimesulide: new data. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2001;(15):6–8. (In Russ.)].
25. Балабанова РМ., Белов БС, Чичасова НВ и др. Эффективность нимесулида при ревматоидном артрите. Фарматека. 2004;(7):55–8. [Balabanova RM., Belov BS, Chichasova NV, et al. The efficacy of nimesulide in rheumatoid arthritis. *Farmateka*. 2004;(7):55–8. (In Russ.)].
26. Rainsford KD; 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 Jun;22(6):1161–70.
27. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors. Vein JR, Botting RM, editors. William Harvey Press: 524–40.
28. Pelletier JP, Mineau F, Fernandes J, et al. Two NSAIDs, nimesulide and naproxen, can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts. *Clin Exp Rheumatol*. 1997 Jul-Aug;15(4):393–8.
29. Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, et al. Can non-steroidal anti-inflammatory drugs act as metalloproteinase modulators? An in vitro study of inhibition of collagenase activity. *J Pharm Pharmacol*. 1998 Dec;50(12):1417–23.
30. 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 May;38 Suppl 1:33–8.
31. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Jun 15;25(12):1579–85.
32. Барскова ВГ, Якунина ИА, Насонова ВА. Применение нимесулида при подагрическом артрите. Терапевтический архив. 2003;(5):60–4. [Barskova VG, Yakunina IA, Nasonova VA. The use of Nimesil in gouty arthritis. *Terapevticheskii*

- arkhiv. 2003;(5):60–4. (In Russ.).
33. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите. *Русский Медицинский Журнал*. 2006;(16):24–9. [Karateev AE, Karateev DE, Luchikhina EL, et al. The efficacy and safety of monotherapy with high doses of NSAIDs in early arthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2006;(16):24–9. (In Russ.).]
34. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int J Clin Pract Suppl*. 2004 Oct;(144):27–32.
35. 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.
36. 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.
37. Минушкин ОН. Использование препарата «Найз» у больных, страдающих сочетанной патологией суставов и поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Научно-практическая ревматология. 2003;(5):72–6. [Minushkin ON. The use Nise in patients with combined pathology of the joints and lesions of the upper gastrointestinal tract. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;(5):72–6. (In Russ.).]
38. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Гастроудуоденальная переносимость нимесулида (НИМЕСИЛ, Berlin Chemie) у больных с язвенным анамнезом: первое проспективное исследование безопасности селективных ЦОГ-2-ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий. Научно-практическая ревматология. 2003;(1):45–8. [Karateev AE, Karateev DE, Nasonov EL. Gastroduodenal safety of Nimesulid (Nimesil, Berlin Chemie) in rheumatic patients with history of ulcer. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;(1):45–8. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1132>
39. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vésäläinen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006 Jul;27(14):1657–63. Epub 2006 May 26.
40. Барскова ВГ, Насонова ВА, Цапина ТН и др. Эффективность и безопасность применения нимесила у больных с подагрическим артритом. Клиническая медицина. 2004;82(12):49–54. [Barskova VG, Nasonova VA, Tsapina T, et al. The efficacy and safety of Nimesil in patients with gouty arthritis. *Klinicheskaya meditsina*. 2004;82(12):49–54. (In Russ.).]
41. Lücker PW, Pawlowski C, Friedrich I, et al. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodolac in patients suffering from osteoarthritis of the knee. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1994;14(2):29–38.
42. Huskisson E, Macciocchi A, Rahlfs V, et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res*. 1999;60:253–65.
43. Krieger 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 Oct;55(8):510–4.
44. Каратеев АЕ. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. Consilium medicum. 2011;13(9):89–95. [Karateev AE. Russian experience of nimesulide: an overview of clinical trials. *Consilium medicum*. 2011;13(9):89–95. (In Russ.).]
45. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Братыгина ЕА, Аширова ТБ. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. *Русский Медицинский Журнал*. 2009;17(21):1466–72. [Karateev AE, Alekseeva LI, Bratygina EA, Ashirova TB. The frequency of side effects with long-term use of nimesulide in real clinical practice. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2009;17(21):1466–72. (In Russ.).]
46. Каратеев АЕ. Сравнительная оценка влияния нимесулида на верхние отделы желудочно-кишечного тракта. Лечащий врач. 2014;(7):51–5. [Karateev AE. Comparative evaluation of the effect of nimesulide on the upper gastrointestinal tract. *Lechashchii vrach*. 2014;(7):51–5. (In Russ.).]
47. Boelsterli UA. Nimesulide and hepatic adverse effects: roles of reactive metabolites and host factors. *Int J Clin Pract Suppl*. 2002 Jul;(128):30–6.
48. Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf*. 2002;25(9):633–48.
49. Assessment report for Nimesulide containing medicinal products for systemic use. 20 January 2012 EMA/73856/2012 На сайте: <http://www.ema.europa.eu>
50. Irish Board Suspends Marketing of Drugs Containing Nimesulide <http://www.imb.ie>
51. Press release. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulide-containing medicinal products. Doc. Ref. EMEA/432604/2007 На сайте: <http://www.emea.europa.eu>.
52. Press release. 23/06/2011 European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines. На сайте: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
53. 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 Jul 5;327(7405):18–22.
54. Lee CH, Wang JD, Chen PC. Increased risk of hospitalization for acute hepatitis in patients with previous exposure to NSAIDs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Jul;19(7):708–14. doi: 10.1002/pds.1966.
55. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. *Drug Saf*. 2013 Feb;36(2):135–44. doi: 10.1007/s40264-012-0013-7.
56. Романов БК. Клинические исследования эффективности и безопасности препарата Нимулид. На сайте: <http://www.coralmed-corp.ru> [Romanov BK. Clinical studies of the efficacy and safety of Nimulid. <http://www.coralmed-corp.ru> (In Russ.).]
57. Балабанова РМ, Гришаева ТП, Степанец ОВ. Эффективность и переносимость нимулида у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2004;(1):48–50. [Balabanova RM, Grishaeva TP, Stepanets OV. Nimulid efficacy and tolerability in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;(1):48–50. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2004-1383>
58. Коган КМ, Золотарева ГД, Бернштейн ИЛ и др. Опыт применения препаратов НИМУЛИД и КОНДРОнова® окружными специалистами и врачами-ревматологами г. Москвы. Научно-практическая ревматология. 2005;(4):58–62. [Kogan KM, Zolotareva GD, Bernshtein IL, et al. Practical experience of nimulid and CONDROnova® administration by District specialists and rheumatologists of Moscow. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;(4):58–62. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2005-619>
59. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;(1):4–23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):4–23. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.