

Проблема оценки эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов

Чичасова Н.В.

Кафедра ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,
Москва, Россия
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В обзоре представлены данные о безопасности нимесулида при лечении хронических заболеваний суставов. На любом этапе лечения заболевания суставов препаратами первой линии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В последние годы возникают вопросы относительно безопасности применения нимесулида, однако эпидемиологические данные и клинический опыт подтверждают положительный профиль польза/риск нимесулида при лечении острой боли. На международном согласительном совещании (Вена, 2014 г.) было отмечено, что риск развития тяжелых нежелательных реакций (НР) со стороны печени при использовании НПВП низок, а частота повреждения печени при приеме нимесулида полностью аналогична таковой при применении других НПВП. Приведены данные литературы о частоте серьезных НР со стороны печени на фоне приема различных НПВП и парацетамола. Частота таких реакций при приеме всех НПВП на 1 млн пациентов-лет составляет 1,55, а при приеме нимесулида — 1,88. Члены международной консенсусной группы заключили, что нимесулид, при надлежащем применении, остается ценным и безопасным препаратом для лечения различных состояний, характеризующихся наличием острой воспалительной боли, благодаря быстрому началу обезболивающего действия и положительному, основанному на доказательствах, профилю польза/риск.

Многолетний успешный опыт применения нимесулида в нашей стране свидетельствует о том, что препарат может с успехом использоваться в лечении хронической и острой боли (включая дисменорею) в суточной дозе ≤ 200 мг/сут. Профиль безопасности препарата вполне удовлетворительный в отношении всех НР, свойственных НПВП, включая и негативное влияние на печень.

Ключевые слова: хронические заболевания суставов; остеоартроз; нестероидные противовоспалительные препараты; безопасность терапии; нежелательные реакции; нимесулид.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Чичасова НВ. Проблема оценки эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2016;10(2):83–88.

The problem in the evaluation of the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs Chichasova N.V.

Department of Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

The review gives data on the safety of nimesulide used for the treatment of chronic joint diseases. The first-line treatment at its any stage for joint diseases is nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Questions have recently arisen of the safety of nimesulide; however, epidemiological findings and clinical experience confirm a positive benefit/risk profile of nimesulide in the treatment of acute pain. The International Consensus Meeting (Vienna, 2014) noted that the risk of severe adverse hepatic NSAID reactions was low and the rate of liver damage associated with nimesulide was completely similar to that observed with other NSAIDs. There are data available in the literature on the rate of serious adverse liver reactions to different NSAIDs and paracetamol. The rate of such reactions to all NSAIDs per million patient-years was 1.55 and that to nimesulide was 1.88. The members of the International Consensus Group concluded that nimesulide, if properly used, remained a valuable and safe drug for the treatment of various conditions, characterized by the presence of acute inflammatory pain, by virtue of the rapid onset of analgesic action and an evidence-based positive benefit/risk profile.

The long successful experience with nimesulide in our country suggests that the agent may be successfully used to treat chronic and acute pain (including dysmenorrhea) in a daily dose of 200 mg/day. The safety profile of the drug is quite satisfactorily for all adverse reactions typical of NSAIDs, including its negative effect on the liver.

Keywords: chronic joint diseases; osteoarthritis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; therapy safety; adverse reactions; nimesulide.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedraRheum@yandex.ru

For reference: Chichasova NV. The problem in the evaluation of the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):83–88.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-83-88>

Заболевания суставов являются социально значимой проблемой, что определяется их широкой распространенностью, наличием хронического воспаления, приводящего к постепенной деградациии тканей сустава и деструктивным

изменениям, и персистирующей боли, ухудшающей качество жизни. Наиболее частой причиной обращения к врачу является остеоартроз (ОА). Известно, что у лиц старше 65 лет его распространенность может достигать 97%, при этом в

40% случаев поражаются крупные суставы (коленные, тазобедренные) [1]. ОА не принято относить к группе заболеваний, характеризующихся хроническими артритами, но хорошо известно, что хронический синовит является облигатным проявлением ОА как в ранней, так и в поздней стадии [2, 3]. Внедрение технологий, позволяющих достоверно зарегистрировать воспалительные изменения в суставах (УЗИ, магнитно-резонансная томография), позволяет подтвердить наличие активного синовита при ОА, сходного в ряде случаев с таковым при ревматоидном артрите (РА) [4]. Именно высокая частота поражения крупных суставов максимально ограничивает социальную активность больных ОА, ухудшает качество жизни и приводит к инвалидизации [5, 6]. Хронический синовит при РА или других хронических периферических артритах обычно имеет большую выраженность, чем при ОА, что приводит к многолетнему персистированию боли. Именно боль вызывает функциональную недостаточность опорно-двигательного аппарата уже в ранних стадиях болезни, дестабилизацию сердечно-сосудистой системы (ССС), что сопровождается развитием тревоги и депрессии. Кроме того, гиперэкспрессия циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) в нейронах спинальной хорды обуславливает феномен вторичной гипералгезии и появление общих симптомов болезни, таких как лихорадка, утомляемость. При отсутствии ремиссии заболевания суставов важным компонентом терапии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), оказывающие анальгетическое, противовоспалительное и антипиретическое действие. Естественно, что основными требованиями к этому классу лечебных средств, помимо эффективности в отношении основных клинических симптомов (боль, воспаление), являются хорошая переносимость как при краткосрочном, так и при долгосрочном применении, отсутствие негативного влияния на коморбидные состояния и негативных взаимодействий с препаратами, используемыми для лечения сопутствующих заболеваний. В международной практике в качестве первого анальгетического средства (особенно при ОА) применяется парацетамол [7]. В нашей стране этот препарат не столь популярен, поскольку по эффективности уступает НПВП [8], а его переносимость, как показал метаанализ 8 когортных исследований, включающих 665 789 больных [9], далека от идеальной. Отмечено дозозависимое увеличение шансов развития сердечно-сосудистых осложнений (ОР¹ 1,68; 95% ДИ² 1,58–1,68), осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (ОР 1,49; 95% ДИ 1,34–1,66), ренальных осложнений с ≤30% снижением клубочковой фильтрации (ОР 2,19; 95% ДИ 1,2–3,43) [9].

Широкое внедрение в клиническую практику НПВП с преимущественным подавлением ЦОГ2 явно уменьшило частоту неблагоприятных реакций со стороны ЖКТ. Это подтверждено данными когортного исследования, посвященного оценке риска развития поражения ЖКТ на фоне применения нимесулида и других НПВП, включавшего 588 827 больных [10]. Авторы отметили, что риск повреждения верхних отделов ЖКТ в пересчете на 1000 пациентов-лет с 2001 по 2008 г. снизился с 4,45 до 2,21. Относительный риск (RR) для таких НПВП, как рофекоксиб, цецекоксиб и

нимесулид, был <2 (1,03; 1,57 и 1,41 соответственно), для напроксена, ибупрофена, диклофенака, эторикоксиба и мелоксикама – <5 (2,97; 3,11; 3,26 и 2,98 соответственно) и для кетопрофена, пироксикама и кеторолака – 5. Интересно, что смена НПВП (что часто наблюдается в реальной клинической практике) увеличивала относительный риск осложнений до 4,92 [10].

В последние годы широко обсуждается проблема сердечно-сосудистых осложнений при приеме НПВП, тем более что они имеют не меньшее медицинское и социальное значение, чем осложнения со стороны ЖКТ [11]. Все НПВП, независимо от механизма действия, способны негативно влиять на ССС. Как показал метаанализ 51 РКИ, включавшего данные 130 451 пациента [12], прием селективных НПВП достоверно увеличивает риск развития артериальной гипертензии (АГ) по сравнению с плацебо (ОР 1,49; 95% ДИ 1,18–1,88; $p=0,04$). При этом не выявлено существенной разницы между неселективными и селективными НПВП ($p=0,23$). Тромбоэмболические осложнения также характерны и для селективных, и для неселективных НПВП [13]. Особенно возрастает риск осложнений со стороны ССС у больных, перенесших инфаркт миокарда и операции на сердце и сосудах, он составляет для цецекоксиба 2,57, для диклофенака 2,40, для ибупрофена 1,50 [14].

Вопрос об унификации оценки факторов риска и алгоритма назначения НПВП обсуждался на Экспертном совете с участием членов Ассоциации ревматологов России, Российского общества по изучению боли, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского кардиологического общества, Ассоциации травматологов-ортопедов России, Ассоциации междисциплинарной медицины, Российской ассоциации паллиативной медицины. Результатом этого обсуждения явилось создание Клинических рекомендаций по рациональному применению НПВП в клинической практике 2015 г. [15].

Хотя в этих Клинических рекомендациях из селективных НПВП приведен только цецекоксиб, известно, что частота повреждения слизистой ЖКТ при использовании нимесулида или мелоксикама (данные А.Е. Каратеева) сопоставима с таковой при назначении цецекоксиба: 11,3; 9,9 и 7,3% соответственно.

Нимесулид³ много лет используется в клинической практике за рубежом и в России. Препарат зарегистрирован и для лечения детей с соответствующим особо тщательным контролем по безопасности. Он относится к селективным ингибиторам ЦОГ2, что доказано в исследованиях *in vitro* на молекулярных моделях [16] и *in vivo* [17]. Хорошую переносимость нимесулида в отношении ЖКТ отмечали отечественные [18, 19] и зарубежные авторы на основании данных контролируемых исследований [20, 21], постмаркетингового изучения переносимости препарата в 17 странах у 118 831 385 больных [22, 23], анализа 25-летнего опыта его применения [24]. При обобщении данных о побочных реакциях со стороны почек за 10 лет (с 1988 по 1997 г.) применения нимесулида у 100 тыс. пациентов было выявлено всего 11 таких сообщений, при этом только в 4 случаях проводилась монотерапия нимесулидом [25]. Исходя из этих данных, возможно применение нимесулида (как и других ингибиторов ЦОГ2) при хронической почечной недостаточности 1–2 степени в неизменной суточной дозе, необходимой для подавления воспалительного процесса.

¹ОР – отношение шансов.

²ДИ – доверительный интервал.

³Найз®, ООО «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.» (Индия), рег. удостоверение П N012824/03 от 26.05.2009.

О Б З О Р Ы

Оценке течения АГ при применении нимесулида посвящено несколько отечественных исследований [13, 26], в которых не выявлено изменения течения АГ или гемодинамики на фоне применения этого препарата.

До сих пор дискутируется вопрос о гепатотоксичности нимесулида. Известно, что многие НПВП, особенно диклофенак, вызывают нежелательные реакции (НР) со стороны печени.

По статистическим данным:

- при кратковременном использовании нимесулида повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланиаминотрансферазы (АЛТ) отмечается у 0,4% больных, при использовании его >6 мес – у 1,5% больных [27]. Напомним, что прием диклофенака вызывает повышение уровня АСТ и АЛТ примерно у каждого 5-го больного;

- по сообщению органов здравоохранения Финляндии, с 1985 по 2002 г. во мире зарегистрировано лишь 195 случаев непереносимости нимесулида со стороны печени (www/pharmabiz.com);

- при регистрации нимесулида для использования в детской практике в Индии было проведено исследование его безопасности 600 педиатрами, при этом не было ни одного сообщения о тяжелых гепатотоксических реакциях [28];

- в крупном популяционном исследовании гепатотоксичности нимесулида [29] представлен анализ частоты лекарственного поражения печени у 400 тыс. больных, получавших различные НПВП в 1997–2001 гг. Было показано, что нимесулид вызывал гепатопатии в 35,3 случаев на 100 тыс. пациентов-лет, что значительно реже, чем при использовании диклофенака – 39,2 и ибупрофена – 44,6. Тяжелое поражение печени (цитоллиз, холестатический синдром) при применении НПВП – редкое осложнение (1 случай на 10 тыс. больных).

- по данным ВОЗ на 2003 г., из 185 253 сообщений о НР при приеме НПВП в 2,7% случаев отмечены осложнения со стороны печени: при приеме диклофенака – в 990 случаях, ибупрофена – в 590, нимесулида – в 152; при этом потенциально жизнеугрожающая печеночная недостаточность была зафиксирована у 21 больного, получавшего диклофенак, у 32 больных – ибупрофен и только у 4 – нимесулид [30].

Оценка факторов риска развития НР при лечении НПВП представлена в табл. 1.

Найз используется в Российской Федерации более 15 лет, при этом отечественные авторы свидетельствуют о его благоприятной переносимости со стороны печени [13], в том числе и при лечении подагры – заболевания с частым коморбидным поражением печени [19]. А.Е. Каратеевым и М.В. Журавлевой [31] проведен анализ спонтанных сообщений о гепатотоксичности нимесулида (найз), по данным Росздравнадзора, полученным с января 2009 г. по октябрь 2014 г. Такой метод анализа широко используется и за рубежом [32, 33]. За оцениваемый период Росздравнадзор получил 138 спонтанных сообщений о НР при приеме нимесу-

Таблица 1. Оценка факторов риска развития НР при лечении НПВП

Риск	ЖКТ-риск	КВ-риск
Высокий	Язвенный анамнез ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе Прием низких доз аспирина (<250 мг/сут), иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов	Без подсчета SCORE: ИБС ИМ в анамнезе ишемический инсульт/ТИА в анамнезе ХСН СД 2-го типа ХБП С подсчетом SCORE: SCORE >5%
Умеренный	Возраст >65 лет Диспепсия Курение Прием ГК Инфицирование <i>H. pylori</i>	SCORE 1–4%
Низкий	Отсутствие факторов ЖКТ-риска	SCORE <1% и отсутствие каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний

Примечание. ГК – глюкокортикоиды; КВ – кардиоваскулярный; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек.

лида. Средний возраст больных составил $50,3 \pm 16,5$ года (хотя было 3 сообщения о развитии НР у детей), 69,3% были женщины. В 128 (92,8%) случаях НР возникли при пероральном приеме препарата, в остальных – при применении локальной формы в виде геля⁴. Чаще всего отмечались кожно-аллергические реакции (50,7% всех НР), в основном типа крапивницы (43 из 70 случаев). Зарегистрированы и опасные состояния (22 из 70 случаев): отек Квинке (15), анафилактический шок (4), эпидермальный некролиз (3), которые возникали только при использовании пероральной формы препарата. На втором месте по частоте были реакции со стороны ЖКТ – 42 (30,4 %) случая, кровотечения из верхних отделов ЖКТ – 6 случаев, мелена при неустановленном источнике кровотечения – 2 случая и ректальное кровотечение – 1 случай. Эрозивно-язвенное повреждение слизистой оболочки ЖКТ зарегистрировано в 9,4% (13) наблюдений, гастралгии – в 7%, тошнота, рвота, диарея и НР, обозначенные как «гастрит», – еще в 7,1%.

Среди прочих НР наиболее часто выявлялись: бронхоспазм – у 8 (5,8%) пациентов, стенокардия, сердечная недостаточность и АГ – по 1 случаю. В 9 наблюдениях возникли НР со стороны почек: острая почечная недостаточность (2), интерстициальный нефрит (2) и периферические отеки (5). В 5 (3,6%) сообщениях описаны НР со стороны печени, среди них острая печеночная недостаточность у 41-летнего мужчины, причем в графе «Лекарственная терапия НЯ» было указано «Самолечение»; 2 случая лекарственного гепатита без уточнения, были ли это только изменения лабораторных показателей или же имелась и клиническая картина повреждения печени; 4 случая повышения уровня трансаминаз.

В большинстве сообщений врачи оценили связь с приемом нимесулида как вероятную (51,4%), в 3 раза реже (14,5%) – как определенную и в 2 раза реже (26,1%) – как возможную. Условная и сомнительная связь регистрировались редко – в 5,8 и 2,2% случаев соответственно. В каждом

⁴Найз® гель.

О Б З О Р Ы

5-м (21,7%) наблюдении указывался прием и других препаратов, способных вызвать НР. Так в 4 из 5 сообщений о гепатотоксичности зафиксирован одновременный прием других гепатотоксичных препаратов — аторвастатина, парацетамола, диклофенака, азитромицина и цефтриаксона.

Несмотря на серьезность описанных в сообщениях НР, подавляющее большинство из них (табл. 2) разрешилось благополучно. Исключение составляет только одна смерть 60-летней пациентки от ЖКТ-кровотечения вследствие одновременного приема нимесулида, ибупрофена и метилпреднизолона.

Авторы анализа [31] попытались экстраполировать данные спонтанных сообщений о НР на число больных, получающих нимесулид, что косвенно можно сделать с учетом продаж препарата. С 2011 г. продажи нимесулида под торговым наименованием «Найз» достигают около 20 млн упаковок в год. При условии приема препарата по 100 мг 2 раза в день и нередкого назначения его пациентам с ОА (а таких большинство) короткими курсами ориентировочное число больных, использующих найз, составляет 3–4 млн. Следовательно, примерно на 150 тыс. пациентов, получивших нимесулид, приходится одно спонтанное сообщение о НР и на несколько миллионов больных в год — одно спонтанное сообщение о НР со стороны печени.

Напомним, что НПВП-индуцированная гепатопатия носит характер метаболической или иммунологической идиосинкразии. Факторами риска ее развития являются: пожилой возраст, женский пол, патология гепатобилиарной системы, тяжелые сопутствующие заболевания, сочетанный прием препаратов, влияющих на метаболизм НПВП, генетические аномалии, гипоальбуминемия, гепатотоксические реакции в анамнезе. Таким образом, тщательно собранный анамнез, исключение сочетанного приема потенциально гепатотоксических препаратов и лабораторный контроль переносимости нимесулида позволят еще уменьшить риск развития гепатотоксической реакции. Анализ исходов гепатотоксических реакций при приеме нимесулида, по данным спонтанных сообщений врачей [31], не подтвердил мнение, что хотя поврежде-

Таблица 2. *Исход НР, по данным спонтанных сообщений врачей*

Исход	Число случаев, %
Выздоровление без последствий	59,4
Улучшение	17,4
Выздоровление с последствиями	0,7
Без изменений	6,5
Смерть	0,7
Неприменимо	7,2
Неизвестно	7,9

ние печени при приеме нимесулида встречается нечасто, но это всегда очень тяжелые, потенциально жизнеопасные реакции. Так, в одном из сообщений фигурирует острая печеночная недостаточность, но по этому поводу врачебных мероприятий не последовало, и пациент занимался «самолечением», что ставит под сомнение тяжесть такой НР. Как уже упоминалось, исход большинства НР был благополучным.

Европейское агентство по лекарственным препаратам (European Medicines Agency — ЕМЕА) дважды за последние годы (в 2007 и 2011 гг.) обсуждало проблему безопасности нимесулида и не нашло оснований для его запрета [34, 35], было принято решение ограничить длительность приема нимесулида 2 нед и дозу 200 мг/сут. Решение ЕМЕА от 23 июня 2011 г. касалось и превалирования пользы от кратковременного применения нимесулида при острой боли над недостатками препарата, что делает оправданным его назначение.

Возможностям нимесулида в купировании острой боли было посвящено международное согласительное совещание (Вена, 4 ноября 2014 г.) [36]. Члены консенсусной группы оценили нимесулид как высокоэффективный НПВП для лечения некоторых ситуаций, сопровождающихся болью, с ост-

Таблица 3. *Серьезные НР со стороны печени при применении различных НПВП и парацетамола*

Препарат	Число принятых дневных доз	Число пациентов-лет	Число случаев	Частота на 1 млн пациентов-лет (95% ДИ)
Кетопрофен	924 284 586	1 940 610	3	1,55 (0,32–4,52)
Диклофенак	577 064 726	3 862 528	6	1,55 (0,57–3,38)
Напроксен	715 412 058	1 228 279	2	1,63 (0,20–5,89)
Нимесулид	1 356 255 833	4 254 758	8	1,88 (0,81–3,70)
Целекоксиб	378 228 209	928 041	2	2,16 (0,26–7,79)
Ибупрофен	1 337 737 363	5 703 137	13	2,28 (1,21–3,90)
Индометацин	91 806 826	254 435	1	3,93 (0,12–21,89)
Кеторолак	38 679 431	102 906	2	19,44 (2,33–70,26)
Все НПВП	9 155 852 040	25 091 279	40	1,59 (1,14–2,17)
Парацетамол:				
терапевтические дозы	6 222 660 612	24 475 651	81	3,31 (2,63–4,11)
все случаи	6 227 660 612	24 475 651	192	7,84 (6,77–9,04)

рым воспалительным компонентом, включая первичную дисменорею. Хотя в последние годы возникают вопросы относительно безопасности нимесулида, устойчивые эпидемиологические данные и клинический опыт подтверждают положительный профиль польза/риск нимесулида при лечении некоторых форм острой боли. На совещании было отмечено, что риск развития тяжелых НР со стороны печени при использовании НПВП низок, а частота повреждения печени при приеме нимесулида полностью аналогична таковой при применении других НПВП. Сравнительные данные о серьезных НР со стороны печени на фоне приема различных НПВП и парацетамола, по данным литературы, суммированы в табл. 3 [29, 37–41]. Видно, что частота таких реакций при приеме всех НПВП на 1 млн пациентов-лет составляет 1,55, а при приеме

нимесулида — 1,88. Члены международной консенсусной группы заключили, что нимесулид, при надлежащем применении, остается достаточно ценным и безопасным препаратом для лечения различных состояний, характеризующихся наличием острой воспалительной боли, благодаря быстрому началу обезболивающего действия и положительному, основанному на доказательствах, профилю польза/риск.

Таким образом, нимесулид (найз) может с успехом использоваться в лечении хронической и острой боли в суточной дозе не более 200 мг/сут. Профиль безопасности препарата вполне удовлетворительный в отношении всех НР, свойственных НПВП, включая и негативное влияние на печень, что подтверждается многолетним успешным опытом применения найза в нашей стране.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Cooper C, Arden NK. Excess mortality in osteoarthritis. *BMJ*. 2011 Mar 8;342:d1407. doi: 10.1136/bmj.d1407.
- Autokarala I, Kwok CK, Guermazi A, et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):390-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205894. Epub 2014 Dec 8.
- Haugen IK, Boyesen P, Slatowsky-Chritensen B, et al. Comparison of features by MRI and radiographs of the interphalangeal finger joints in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar;71(3):345-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200028. Epub 2011 Oct 11.
- Glimm AM, Werner SG, Burmester GR, et al. Analysis of distribution and severity of inflammation in patients with osteoarthritis compared to rheumatoid arthritis by IGG-enhanced fluorescence optical imaging and musculoskeletal ultrasound: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):566-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207345. Epub 2015 Aug 26.
- Rabenda V, Manette C, Lemmens R, et al. Direct and indirect costs attributable to osteoarthritis in active subjects. *J Rheumatol*. 2006; 33:1152-8.
- Gobelet C, Luthi F, Al-Khodairy, et al. Work in inflammatory and degenerative joint diseases. *Disabil Rehabil*. 2007 Sep 15; 29(17):1331-9.
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
- Chou R, Helfand M, Peterson K, et al. Comparative effectiveness and safety of analgesics for osteoarthritis: comparative effectiveness review no. 4 Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2006. URL: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm
- Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):552-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914. Epub 2015 Mar 2.
- Castelsague J, Pisa F, Rosolen, et al. Risk of upper gastrointestinal complication in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepid and Drug Safety*. 2012 (Published online in Wiley Online Library, doi: 10.1002/pds.3385).
- Насонов ЕЛ. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. Клиническая фармакология и терапия. 2003;12(1):64-9. [Nasonov EL. Analgesic therapy in rheumatology: a journey between Scylla and Charybdis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2003;12(1):64-9. (In Russ.)].
- Chan CC, Reid CM, Aw TJ, et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens*. 2009 Dec;27(12):2332-41. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283310dc9.
- Чичасова НВ, Имамединова ГР, Насонов ЕЛ. Нимесулид в лечении хронических заболеваний суставов. Лечащий врач. 2008;(4):75-8. [Chichasova NV, Imametdinova GR, Nasonov EL. Nimesulide in the treatment of chronic diseases of the joints. *Lechashchii vrach*. 2008;(4):75-8.]
- Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006 Jun 27; 113(25):2906-13. Epub 2006 Jun 19.
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(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;9(1):4–23. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
- Garcia-Nieto B, Perez C, Checa A, Gago F. Molecular model of the interaction between nimesulide and human cyclooxygenase-2. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 May;38 Suppl 1:14-8.
- Shan AA, Murray FE, Fitzgerald DJ. The in vivo assessment of nimesulide cyclooxygenase selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 May;38 Suppl 1:19-23.
- Минушкин ОН. Использование препарата «Найз» у больных, страдающих сочетанной патологией суставов и поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Научно-практическая ревматология. 2003;41(5):72-6. [Minushkin ON. The use of «Nise» in patients with combined pathology of the joints and lesions in the upper gastrointestinal tract. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(5):72-6. (In Russ.)].
- Каратеев АЕ, Барскова ВГ. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? *Consilium Medicum*. 2007;9(2):60-4. [Karateev AE, Barskova VG. Safety of nimesulide: emotions or balanced assessment? *Consilium Medicum*. 2007;9(2):60-4. (In Russ.)].
- Husskisson EC. Double-blind randomized, multicenter clinical study to evaluate the efficacy and tolerability of nimesulide vs diclofenac in patients suffering from osteoarthritis. *Helsinn Healthcare*. 1997;1:36-44.
- Porto A, Almedia H, Cunha MJ, Macciocchi A. Double-blind evaluation by endoscopy the tolerability of nimesulide and diclofenac on gastric mucosa in osteoarthritic patients. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1994; 14(4):33-8.
- Mele G, Memeo L, Melles L, Gatti F. Postmarketing surveillance on nimesulide in the treatment of 8354 patients over 60 years old affected with acute and chronic musculoskeletal diseases. *Arch Med Internal*. 1992; 44:213-221.
- Fusetti G, Magni E, Armandola MC. Tolerability of nimesulide. Epidemiological data. *Drugs*. 1993;46 Suppl 1:277-80.

О Б З О Р Ы

24. Mattia C, Ciarcia S, Muchindo A, Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later. *Minerva Med.* 2010 Aug;101(4):285-93.
25. Leone R, Conforti A, Chiotto E, et al. Nimesulide and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999 Apr;55(2):151-4.
26. Низовцева ОА. Применение нимесулида (селективного ингибитора ЦОГ-2) при остеоартрозе в сочетании с АГ. Трудный пациент. 2008;6(4):31-4. [Nizovtseva OA. The use of Nimesulide (selective COX-2 inhibitor) in osteoarthritis in combination with hypertension. *Trudnyi patsient.* 2008;6(4):31-4. (In Russ.)].
27. Boelsterli U. Mechanism of NSAID hepatotoxicity. *Drug Saf.* 2002;25(9):633-48.
28. Kulkarni S. On the safety nimesulide, a preferential Cox-2 inhibitor. *Curr .Sci.* 2002;83:1442-1443.
29. 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.
30. Sanchez-Matienzo D, Arana A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports. *Clin Ther.* 2006 Aug;28(8):1123-32.
31. Каратеев АЕ, Журавлева МВ. Анализ спонтанных сообщений российских врачей о неблагоприятных реакциях, возникших на фоне приема нимесулида: гепатотоксические осложнения очень редки. Эффективная фармакотерапия. 2015;(8):4-12. [Karateev AE, Zhuravleva MV. Analysis of spontaneous Russian doctors about the adverse reactions that occurred in patients receiving nimesulide: hepatotoxic complications are very rare. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2015;(8):4-12. (In Russ.)].
32. Sharrar RG, Dieck GS. Monitoring product safety in the postmarketing environment. *Ther Adv Drug Saf.* 2013 Oct;4(5): 211-9. doi: 10.1177/2042098613490780.
33. Avery AJ, Anderson C, Bond CM, et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions in the UK «Yellow Card Scheme: literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys». *Health Technol Assess.* 2011 May;15(20):1-234, iii-iv. doi: 10.3310/hta15200.
34. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulide-containing medicinal products// www.emea.europa.eu
35. European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines // www.emea.europa.eu/ema/.
36. Международное согласительное совещание: Нимесулид при острой боли. Австрия, Вена, 4 ноября 2014 г. [International conciliation meeting: Nimesulide in acute pain. Vienna, Austria November 4, 2014.]
37. Schapira D, Bassan L, Nahir AM, Scharf Y. Diclofenac-induced hepatotoxicity. *Postgrad Med J.* 1986 Jan;62(723):63-5.
38. Banks AT, Zimmermann HJ, Ischak KG, Harter JG. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology.* 1995 Sep;22(3):820-7.
39. Walker AM. Quantitative studies of the risk serious hepatic injury in persons using nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 1997 Feb;40(2):201-8.
40. Davidson DG, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J.* 1966 Aug 27;2(5512):497-9.
41. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, et al. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1973 Oct;187(1):185-94.

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