

Применение нестероидных
противовоспалительных
препаратов в медицине:
фокус на нимесулид

Каратеев А.Е.
Насонов Е.Л.



Москва, 2021

Боль – мучительное проявление острых заболеваний, травм и хронических болезней, существенно снижающее качество жизни, трудоспособность и социальную активность пациентов. Лечение боли относится к числу первоочередных задач медицинской помощи и занимает важное место практически во всех разделах клинической медицины [1,2].

Наиболее важными препаратами для симптоматического лечения боли (*анальгетическая терапия*) являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При некоторых заболеваниях, в первую очередь ревматических (например, анкилозирующий спондилит), НПВП могут не только уменьшать боль, но и влиять на прогрессирование болезни [3,4]. В 2016 г. в России было зарегистрировано 19.2 млн. людей с болезнями костно-мышечной системы (КМС) [5], большинство из которых имеют показания для назначений НПВП.

Российский фармакологический рынок демонстрирует исключительное разнообразие НПВП - 26 международных непатентованных наименований (МНН), причем многие из них представлены десятками генериков (табл. 1). В 2017 г. объем продаж этих препаратов в России составил 125 млн упаковок, среди которых 91,74 млн пришлось на таблетки и капсулы, а 22.67 млн на инъекционные формы [6].

Таблица 1.

НПВП, зарегистрированные в России (<http://www.grls.rosminzdrav.ru>)

Международное непатентованное название	Коммерческое название	Разовая доза, мг	Длительность действия, ч	Лекарственная форма	Макс. суточная доза, мг
Амтолметил гуацил	Найзилат	600	6–8	П/о	1800
Ацетилсалициловая кислота	Аспирин	500–1000	4–6	П/о	3000
Ацеклофенак	Аэргал	100–200	12	П/о, местные	200
Ацеметацин	Рангудил	60	6-8	П/о	180
Декскетопрофен	Дексалгин, Фламадекс	12,5–25	4–6	П/о, в/м	75
Диклофенак	Вольтарен, диклонат, ортофен, раптен и др.	50–100	8–12	П/о, в/м, местные	150

Международное непатентованное название	Коммерческое название	Разовая доза, мг	Длительность действия, ч	Лекарственная форма	Макс. суточная доза, мг
Ибупрофен	Нурофен, МИГ, бруфен, солпафлекс и др.	200–400	6–8	П/о, местные	2400
Индометацин	Индометацин, метиндол	25–100	6–12	П/о, свечи	200
Кетопрофен	Кетонал, Аркетал, быструмакс, фламакс, флексен и др.	50–100	6–12	П/о, в/в, в/м, местные	200
Кетопрофен лизиновая соль	Артрозилен	320	24	П/о, в/в, в/м, свечи, местные	320
Кеторолак	Кеторол, кетанов, долак и др.	10–30	4–6	П/о, в/в, в/м, местные	90
Лорноксикам	Ксефокам	8–16	12	П/о, в/в, в/м	16
Мелоксикам	Мовалис, амелотекс, артрозан, мирлокс, лем, мелокс, мовасин, мелофлекс и др.	7,5–15	24	П/о в/м, свечи	15
Метамизол	Анальгин, Баралгин	250–1000	4–6	П/о, в/в, в/м, свечи	2000

Мефенамовая к-та	Мефенамовая к-та таб.	250-500	6-8	П/о	3000
Набуметон	Релафен	500-750	12	П/о	2000
Напроксен	Налгезин, на-просин	250-1000	12	П/о	1250
Нимесулид	Апонил, найз, нимесил, ниму-лид, нимулекс, нимика и др.	100-200	12	П/о, местные	200
Пироксикам	Пироксикам	10-20	24	П/о	40
Сулиндак	Клинорил	200	12	П/о	400
Теноксикам	Теноктил, тени-кам, тилкотил, тексамен и др.	20	24	П/о, в/м	40
Тиапрофеновая к-та	Сургам	300	12	П/о, свечи, в/м	600
Целекоксиб	Целебрекс	100-400	12-24	П/о	400
Фенилбутазон*	Бутадион			местное	
Флурбипрофен*	Стрепсилс	В данной форме 8.75 мг	2-3 ч.	местное	До 5 таблеток
Этодолак	Нобедолак, эль-дерин	400	12	П/о	1200
Эторикоксиб	Аркоксиа	30-120	24	П/о	120

Примечание. П/о – пероральные формы (таблетки, капсулы, суспензии, порошки для приготовления раствора); местные – препараты для кожного нанесения (мази, гели, спрей); в/м – внутримышечно; в/в – внутривенно.

НПВП могут вызывать широкий спектр нежелательных лекарственных реакций

(НЛР), представляющих серьезную угрозу здоровью и жизни пациентов [7,8]. Поэтому рациональное использование НПВП обязательно должно включать методы эффективной профилактики лекарственных осложнений. В настоящее время разработаны рекомендации по рациональному использованию НПВП, включающие алгоритм персонализированного назначения этих препаратов с учетом наличия факторов риска НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [9,10].

Классификация НПВП

НПВП – большая группа различных по химической структуре препаратов, объединенных общим механизмом фармакологического действия - блокадой фермента циклооксигеназы ЦОГ-2, которая приводит к снижению синтеза простагландинов (ПГ) в очаге воспаления или повреждения ткани и способностью оказывать обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие [11]. НПВП подразделяют на селективные (с-НПВП) и неселективные (н-НПВП). Последние, в терапевтических дозах, блокируют не только ЦОГ-2, но и структурный аналог этого фермента ЦОГ-1, активность которого играет большую роль в поддержании ряда важных функций организма, в частности, устойчивости слизистой оболочки (СО) ЖКТ к повреждающему действию внешних агрессивных факторов.

К с-НПВП условно относятся целекоксиб и эторикоксиб. Ряд российских и зарубежных экспертов выделяют НПВП с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 – мелоксикам, нимесулид, набуметон и этодолак. Остальные представители этой лекарственной группы относятся к н-НПВП.

Применение НПВП

Тактика применения НПВП при различных патологических состояниях может существенно различаться. Это касается продолжительности курса лечения, используемых доз, возможности сочетания с другими лекарственными средствами. Однако рациональный выбор препарата с учетом необходимости профилактики НЛР основывается на общих принципах, сформулированных в рекомендациях [9,10].

Показания для назначения НПВП

- Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани: остеоартрит (ОА), неспецифическая боль в спине (НБС), ревматоидный артрит (РА), спондилоартриты (СпА), подагра и другие метаболические артропатии, локальное воспаление мягких тканей ревматического характера (тендинит, тендовагинит, бурсит) и др.

- Травмы и иные состояния, сопровождающиеся болью, вызванной повреждением или острым воспалением, в частности, при стоматологических заболеваниях.

- Послеоперационная боль.
- Почечная и билиарная колика.
- Головная боль напряжения и мигрень.

- Онкологические заболевания (как компонент паллиативной обезболивающей терапии).
- Гинекологические заболевания, дисменорея.

Эффективность НПВП

Эффективность различных НПВП при использовании в средних и высоких терапевтических дозах не отличается, что подтверждают данные многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сравнивалось анальгетическое и противовоспалительное действие с-НПВП и н-НПВП при травмах, операциях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата [12-16].

- Обезболивающий и противовоспалительный потенциал НПВП в значительной степени определяется дозой препарата [18,19]. Эта зависимость не всегда имеет линейный характер, тем не менее, применение более высоких доз может обеспечить более выраженный анальгетический эффект.

- Эффективность НПВП не зависит от пути введения препарата: в/в или п/о [21-25]. Единственное достоверное преимущество было показано для в/в введения НПВП, в сравнении с пероральным приемом, при купировании почечной колики [26]. Тем не менее, при интенсивной острой боли (травмы, хирургические вмешательства, почечная и билиарная колика, острая НБС и др.) скорость обезболивания может иметь принципиальное значение [27-30]. Это позволяет рекомендовать использование в/в или в/м инъекций НПВП, а также быстрорастворимых форм для перорального приема, но преимущество таких методов введения сохраняется лишь на протяжении первых суток лечения. Необходимо учитывать, что инъекции, особенно множественные, могут вызывать серьезные осложнения – повреждение, воспаление и инфицирование мягких тканей в области введения препарата [31-33]. С в/м введением НПВП связан риск развития редкого тяжелого осложнения – синдрома Николау (*embolia cutis medicamentosa*), который проявляется острой ишемией и некрозом кожи, подкожной жировой клетчатки и подлежащих мышц в области инъекции [34].

НПВП более эффективны для подавления боли, чем парацетамол [35]. При мышечно-скелетных болях и боли, связанной с небольшими операциями НПВП не уступают и даже превосходят «мягкие» опиоидные препараты, такие как трамадол и кодеин [29,36]. При этом число НЛР на фоне приема НПВП (целекоксиб) было значительно ниже, чем при использовании трамадола [37].

НПВП являются основным фармакологическим средством для подавления острой НБС [16,38,39], одинаково эффективны в эквивалентных дозах, но с-НПВП реже вызывают серьезные осложнения со стороны ЖКТ, чем н-НПВП [16,29]. В большинстве случаев достаточно приема НПВП в течение 7–14 дней, однако если боль сохраняется дольше, курс лечения может быть продлен до 4–8 недель. НПВП широко используются для контроля хронической НБС [39,40] в рамках комплексной терапии этого заболевания [39]. При острой НБС рационально использовать НПВП в комбинации с миорелаксантами, при хронической – с антидепрессантами и габапентиноидами [41-43].

НПВП занимают важную позицию как компонент мультимодальной анальгезии при хирургических операциях. Их использование позволяет существенно повысить уровень обезболивания, улучшить качество жизни пациентов, а также снизить потребность в опиоидных анальгетиках. «Опиоид-сберегающее» действие НПВП позволяет уменьшить частоту НЛР, связанных с наркотическими препаратами: тошноту, рвоту, избыточную седацию и нарушение перистальтики кишечника [44-48].

НПВП играют важную роль в паллиативной анальгетической терапии при онкологических заболеваниях [49], обычно в комплексе с опиоидными анальгетиками [50,51]. Данные о повышении эффективности обезболивания при комбинации НПВП и опиоидов противоречивы [51,52].

Имеются данные, что длительное непрерывное применение НПВП может обеспечить лучший контроль симптомов болезни, чем их использование в режиме «по требованию» [53-56].

НПВП занимают центральное место в подавлении боли при остром подагрическом артрите, при котором они используют в максимальных терапевтических дозах в течении времени, необходимого для полного прекращения боли и исчезновения признаков воспаления [57-59].

В качестве симптоматической терапии НПВП занимают важное место в лечении СпА в том числе анкилозирующего спондилита (АС) [3, 60-63], псориатического артрита (ПсА) [3,64-67], РА [3] и ОА [3, 56, 68, 69]

Применение локальных форм НПВП (мази, гели, растворы для нанесения на кожу, спрей) следует рассматривать как важный и самостоятельный элемент анальгетической терапии [70,71]. Локальные формы НПВП практически не вызывают класс-специфических осложнений со стороны ЖКТ, ССС и почек, что определяет возможность использования этого средства у пациентов с серьезной коморбидной патологией.

Нежелательные лекарственные реакции, связанные с приемом НПВП

НПВП могут оказывать специфическое негативное действие на различные органы и системы человеческого организма, приводящее к развитию серьезных НЛР [1,8,72], особенно у лиц пожилого возраста, как правило, имеющих различные коморбидные заболевания (табл. 2).

Таблица 2.

Основные НЛР, связанные с приемом НПВП

Осложнение	Частота (на 100 больных в год)	Патогенез (основной механизм)	Типичные клинические проявления	Диагностика
НПВП-гастропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ-1 и подавление синтеза ПГ в СО ЖКТ, уменьшение защитного потенциала СО и ее повреждение кислотной желудочного сока	Язва желудка и ДПК, кровотечения, перфорация и стриктура верхних отделов ЖКТ	ЭГДС
НПВП-ассоциированная диспепсия	10–40	Контактное действие НПВП; повышение проницаемости слизистой оболочки для ионов H ⁺	Гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии после приема НПВП	Наличие жалоб при отсутствии ЭГДС-изменений
НПВП-энтеропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ-1, подавление синтеза ПГ в слизистой оболочке кишки, повышение ее проницаемости и развитие воспаления, связанного с транслокацией бактерий	Сочетание ЖДА и гипоальбуминемии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии	ВКЭ; маркеры проницаемости и воспаления кишки (кальпротектин и др.)

Осложнение	Частота (на 100 больных в год)	Патогенез (основной механизм)	Типичные клинические проявления	Диагностика
Артериальная гипертензия	2–10	Блокада ЦОГ-2 в почках, снижение синтеза ПГ и ПЦ	Повышение АД, снижение эффективности антигипертензивных препаратов (ингибиторов АПФ и др.)	СМАД
Тромбоэмболические осложнения	0,5–1,0	Усиление тромбообразования: блокада ЦОГ-2 и снижения синтеза ПЦ	ИМ, ИИ, внезапная коронарная смерть	Ухудшение течения ИБС на фоне приема НПВП
НПВП - нефропатия	~1,0	Снижение ЦОГ-1/ЦОГ-2- зависимого синтеза ПГ в ткани почек	Задержка жидкости, снижение СКФ, развитие ОПН и прогрессирование ХБП	Контроль СКФ
Послеоперационное кровотечение	0,5–1,0	Блокада ЦОГ-1 и снижение синтеза ТкА2	Повышенная кровоточивость после операции	Увеличение времени свертывания крови; тщательный контроль кровопотери

Примечание: СО - слизистая оболочка; ВКЭ – видеокапсульная эндоскопия, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ЖДА – железодефицитная анемия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИИ – ишемический инсульт, ОПН – острая почечная недостаточность, ПГ – простагландин, ПЦ – простаглицлин, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ТкА2 – тромбоксан А2, ХБП – хроническая болезнь почек, ЦОГ – циклооксигеназа, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)

НЛР со стороны ЖКТ - наиболее распространенная патология, ассоциированная с приемом НПВП, связана с блокадой ЦОГ-1, ведущей к снижению синтеза «цитопротективных» ПГ. Снижение защитного потенциала слизистой оболочки (СО) приводит к ее повреждению под воздействием внешних факторов агрессии: соляной кислоты в верхних отделах ЖКТ, содержимого кишечника (ферментов, желчных кислот, бактерий и продуктов их разрушения) в тонкой и толстой кишке [73-75].

НПВП-гастропатия (эрозии слизистой оболочки и язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК), кровотечение, перфорация и нарушение проходимости ЖКТ) [8]: у пациентов, регулярно принимающих НПВП, частота этих осложнений более чем в 4 раза выше в сравнении с популяцией (0,5–1 случай на 100 больных в течение года); летальность вследствие осложнений со стороны ЖКТ в 2–3 раза чаще, в сравнении с людьми, не принимающими препараты этой группы [76].

НПВП-энтеропатия связана с повышением проницаемости слизистой оболочки кишки, делающей возможным транслокацию бактерий и их компонентов в глубину слизистой оболочки и подслизистый слой, что приводит к возникновению хронического воспаления; повреждения слизистой оболочки тощей и подвздошной кишки сопровождается малозаметной кровопотерей, следствием которой становится развитие железодефицитной анемии (ЖДА), редко развивается профузное кишечное кровотечение, перфорацию кишки и появление характерных кольцевидных стриктур («мембраны»), вызывающих кишечную непроходимость. По данным клинических исследований, частота кровотечений из нижних отделов ЖКТ составляет не менее 30–50% всех эпизодов кровотечений, ассоциированных с приемом НПВП [74].

НПВП-ассоциированная диспепсия (неприятные симптомы, возникающие со стороны верхних отделов ЖКТ, кроме изжоги и рефлюкса) наиболее частое (20-30%) осложнение, связанные с приемом НПВП. Диспепсия возникает или усиливается у 20–30% больных, регулярно принимающих эти препараты. Диспепсия снижает качество жизни, является основным субъективным критерием переносимости и причиной отмены (10%) НПВП [8].

Сердечно-сосудистая система

Кардиоваскулярные осложнения являются одной из основных проблем, связанных с регулярным использованием НПВП [12, 90, 113]. В подавляющем большинстве случаев прием НПВП отягощает течение уже имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), способствуя их прогрессированию и дестабилизации, тем самым существенно повышая риск развития кардиоваскулярных катастроф: инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ) и внезапной коронарной смерти.

Прием НПВП ассоциируется с риском развития артериальной гипертензии (АГ), тромбозов (инфаркт миокарда, инсульт, венозный тромбоз) и сердечной недостаточности, мерцательной аритмии, связаны с блокадой ЦОГ-2 и снижением синтеза ПГЕ2 и простаглицлина (ПЦ) [77]. Все НПВП могут снижать антигипертензивное действие ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (иАПФ), бета – адреноблока-

торов (БАБ) и диуретиков, но в существенно меньшей степени влияют на эффект блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК). Частота кардиоваскулярных осложнений при использовании НПВП у больных без АГ составила 0.75 и 0.84, при наличии АГ 1.56 и 1.78 на 100 пациенто-лет [79]. Тромбоэмболические осложнения считаются класс-специфическим осложнением НПВП, острые кардиоваскулярные и цереброваскулярные нарушения возникают у 1–2% больных в течение 6–12 мес. непрерывного приема высоких доз НПВП и у 10% заканчиваются летальными исходами. Особенно высок риск осложнений со стороны ССС (в том числе фатальных) у больных ИБС, перенесших ИМ, а также операции на сердце и сосудах (аортокоронарное шунтирование, стентирование) [80-83]. Некоторые н-НПВП (ибупрофен, напроксен, индометацин) могут конкурировать с аспирином за связывание с активным центром ЦОГ1 и снижать его антиагрегантный эффект аспирина.

Почки

НПВП могут нарушать функцию почек, что связано с подавлением синтеза ПГЕ2 и ПЦ (ЦОГ-1- и ЦОГ-2-зависимый процесс), регулирующих тонус почечных артериол, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), а также экскрецию соли и воды в почечных канальцах [8]. Суммарный риск (ОШ) развития ОПН при использовании НПВП составляет 1,73 (95% ДИ 1.44-2.07) [84]. Основными факторами, способствующими развитию этого осложнения на фоне приема НПВП, являются АГ, гиповолемия, ХСН, хроническая болезнь почек (ХБП) и прием ряда препаратов – диуретиков, иАПФ, БМКК, аминогликозидов и др.

Риск послеоперационного кровотечения

Частота кровотечений из области операционной раны у больных, получавших НПВП, превышает 1%, однако большинство кровотечений имеют низкую интенсивность и не требуют повторного хирургического вмешательства или гемотрансфузии. Факторами риска являются большой объем хирургического вмешательства, наличие исходных гемокоагуляционных нарушений и применение антикоагулянтов, которое увеличивает опасность кровотечения в 2–3 раза.

Печень

Все НПВП могут вызывать нарушения функции печени, однако тяжелые гепатотоксические реакции, сопровождающиеся клинически выраженным холестазом или развитием острой печеночной недостаточности, наблюдаются крайне редко (не более 1 случая на 10 000 пациентов-лет) [86,87]. Тяжелые гепатотоксические реакции считаются проявлением метаболической идиосинкразии, их риск выше у пожилых пациентов, имеющих сопутствующие заболевания печени и принимающих, кроме НПВП, другие гепатотоксические препараты и алкоголь [86,87].

Имеются данные о развитии при приеме НПВП печеночной недостаточности, приведшей к пересадке печени или летальному исходу, связанные с приемом нимесулида и диклофенака [88]. Вместе с тем, в европейском эпидемиологическом

исследовании, включавшем около 400 тыс. лиц, принимавших НПВП, не показано существенных различий в гепатотоксичности нимесулида и ряда других препаратов этой группы, таких как диклофенак и ибупрофен [89,90]. Оценка относительного риска развития острой печеночной недостаточности показала, что нимесулид менее опасен, чем парацетамол и ибупрофен, и фактически равен по гепатотоксичности диклофенаку и кетопрофену [91]. Данные российских исследований и анализ отечественной литературы не подтверждают высокой гепатотоксичности нимесулида [92,93].

Другие НЛР

При использовании НПВП могут возникать гематологические осложнения (наиболее часто при приеме метамизола и индометацина), тяжелые кожные аллергические реакции и бронхоспазм (у страдающих бронхиальной астмой) [94].

Факторы риска НЛР

Подавляющее большинство эпизодов серьезных НЛР, связанных с приемом НПВП, возникает у лиц, имеющих четко обозначенные факторы риска (ФР). Поэтому выявление факторов риска имеет принципиальное значение для планирования рациональной профилактики осложнений, связанных с приемом НПВП [95-108] (табл. 3).

Таблица 3.

Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений

Риск осложнений со стороны ЖКТ		Риск сердечно-сосудистых осложнений	
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией);	Очень высокий	Установленный диагноз заболевания ССС (ИМ, ОКС, реваскуляризация коронарных и других артерий, ОНМК/ТИА, клинически выраженная ИБС, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, ХСН);
	ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе;		Документально подтвержденный значимый субклинический атеросклероз сонных и коронарных артерий;
	Прием низких доз аспирина для профилактики атеротромбоза или иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов		Осложненный СД (с повреждением органов мишеней или другими ФР); ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м2); SCORE ≥ 10%

		Высокий	Значимо повышенные ФР (ОХС ≥ 8 ммоль/л или ЛПНП > 6 ммоль/л или АД $\geq 180/100$ мм рт.ст.) ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ²); СД 2 без поражения органов-мишеней (за исключением молодых пациентов с СД 1 типа без ФР); SCORE ≥ 5 - $< 10\%$
Умеренный	Пожилой возраст (>65 лет), диспепсия, курение, прием ГК, инфицированность H. pylori	Умеренный	SCORE ≥ 1 - $< 5\%$
Низкий	Отсутствие факторов риска	Низкий	SCORE $< 1\%$

Примечание. ГК – глюкокортикоиды, ИМ – инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФР – фактор риска, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, АД – артериальное давление.

Наиболее важными факторами риска ЖКТ-осложнений являются язвенный анамнез, под которым понимается наличие клинически выраженной язвы желудка и/или ДПК, выявленной с помощью объективных методов (эндоскопическое исследование, рентгенография, визуальное обнаружение в ходе хирургической операции), наличие в анамнезе ЖКТ-кровотечения (включая случаи, когда источник кровотечения не выявлен) и сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови (в частности, НДА). Другие факторы риска ассоциируются с меньшей вероятностью развития осложнений. Наличие H. pylori может способствовать развитию НПВП-гастропатии. Дополнительными факторами риска НПВП-гастропатии многие эксперты также признают пожилой возраст (>65 лет), курение, прием глюкокортикоидов (ГК) и наличие диспепсии в анамнезе.

Для определения риска осложнений со стороны ССС, предлагается использовать шкалу SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) – оценку суммарного риска смерти от заболеваний ССС в ближайшие 10 лет в зависимости от пола, возраста, курения, артериального давления и уровня холестерина. Риск развития кардиоваскуляр-

ных осложнений считается очень высоким при установленном диагнозе заболевания ССС: перенесенный ИМ, острый коронарный синдром, реваскуляризация коронарных и других артерий, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака (ТИА), клинически выраженная ИБС, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, ХСН), документально подтвержденном атеросклерозе сонных и коронарных артерий, наличием осложнений сахарного диабета 2-го типа (СД 2) с поражением органов-мишеней, а также ХБП 4 степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²). Риск сердечно-сосудистых осложнений считается высоким при значимом повышении стандартных ФР (уровне общего холестерина (ОХС) ≥ 8 ммоль/л или липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) > 6 ммоль/л или АД ≥ 180/100 мм рт. ст.), наличии ХБП 3 степени (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²) и СД 2 типа без поражения органов-мишеней.

При назначении НПВП в амбулаторной практике или ургентной ситуации, в том случае, когда расчет индекса SCORE затруднен (например, неизвестен уровень ОХС), оценка риска сердечно-сосудистых осложнений должна базироваться на наличии ранее диагностированных или предполагаемых заболеваний ССС, СД 2 типа и ХБП.

Алгоритм назначения НПВП

Рациональное применение НПВП основано на активном выявлении и тщательной оценке приведенных выше факторов риска. Необходимо учитывать преимущества отдельных представителей этой лекарственной группы в отношении переносимости и безопасности, а также возможности медикаментозной профилактики НЛР (табл. 4).

Таблица 4.

Алгоритм назначения НПВП

Риск осложнений		ССС		
		Низкий	Умеренный и высокий	Очень высокий*
ЖКТ	Низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим сердечно-сосудистым риском: напроксен, целекоксиб, низкие дозы ибупрофена (<1200 мг/сут)	По возможности избегать назначения любых НПВП**

Умеренный	Неселективные НПВП + ИПН, селективные НПВП	Целекоксиб* или Напроксен* + ИПН
Высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПН	Целекоксиб* + ИПН**

* Рекомендуемая доза для длительного применения для целекоксиба 200 мг/сутки, напроксена – 500 мг/сутки

**Дополнение 1: Возможность назначения НПВП у лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском следует обсуждать лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза от применения НПВП превышает вероятный вред, связанный с риском развития осложнений со стороны ССС. НПВП в этом случае следует применять в минимальной дозе кратковременным курсом, достаточным для достижения требуемого клинического эффекта. На сегодняшний день препаратом выбора в этой ситуации следует считать напроксен.

Нимесулид

Нимесулид обладает уникальной химической структурой, отличной от других НПВП, и принадлежит к классу сульфонамидов (рис. 1). Его синтез и изучение анальгетических эффектов начались в 1971 году до расшифровки роли ПГ и ЦОГ в развитии боли и воспаления. Нимесулид - преимущественный ингибитор ЦОГ-2 (сравнительная селективность к ЦОГ-2 (IC50 ЦОГ-2/ЦОГ-1 0.038), обладающий широким спектром ЦОГ-независимых эффектов [109-122], определяющих уникальные мультифакториальные механизмы его противовоспалительной и анальгетической активности [129] (рис. 2).

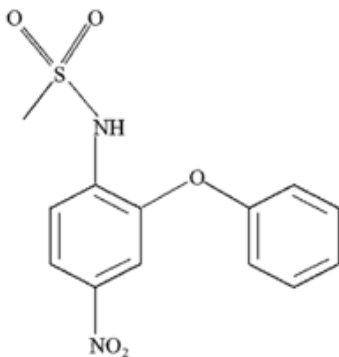


Рис. 1. Химическая структура нимесулида (N-(4-нитро-2-феноксифенил)-метансульфонамида)

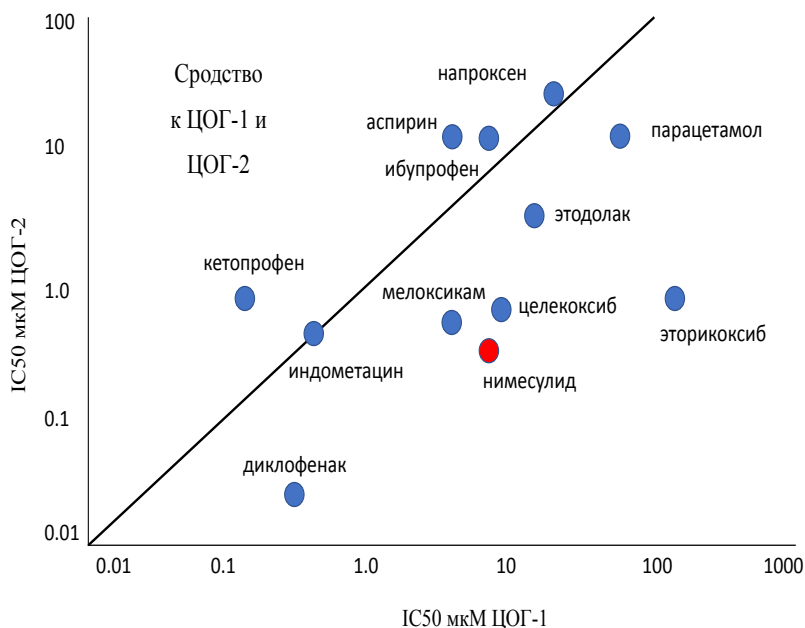


Рис. 2. Ингибирующие концентрации различных НПВП для ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (Адаптировано из [123])

Концентрации различных препаратов, необходимые для ингибирования активности циклооксигеназ-1 и - 2 на 50 % (IC50), при количественном определении в цельной крови (IC50) представляют собой средние значения. Препараты, расположенные ниже диагональной линии, указывающей на эквивалентность, являются относительно более мощными ингибиторами ЦОГ-2, чем препараты, расположенные выше этой линии.

Фармакокинетика

После перорального приема нимесулид быстро абсорбируется в ЖКТ и распределяется во внеклеточной жидкости с небольшим объемом распределения (0.18-0.39 Л/кг). Пик концентрации в плазме (Сmax) достигается через 2-3 часа после приема препарата, период полувыведения составляет примерно 4 часа. При изучении пациентов с ОА установлено, что нимесулид очень быстро обнаруживается в синовиальной жидкости полости сустава. Нимесулид активно метаболизируется и выводится с мочой (70%) и с калом (40%). Умеренная почечная недостаточность не влияет на

фармакокинетику нимесулида, а печеночная недостаточность приводит к замедлению его элиминации.

Эффективность

Клиническая эффективность нимесулида продемонстрирована более чем в 200 исследованиях, в которые были включены пациенты с болями различной природы и различными воспалительными заболеваниями [124]. Во всех исследованиях установлено, что нимесулид уменьшает боль и воспаление в большей степени, чем плацебо, превосходит или не уступает по эффективности другим НПВП [92,124-128] (рис. 3).

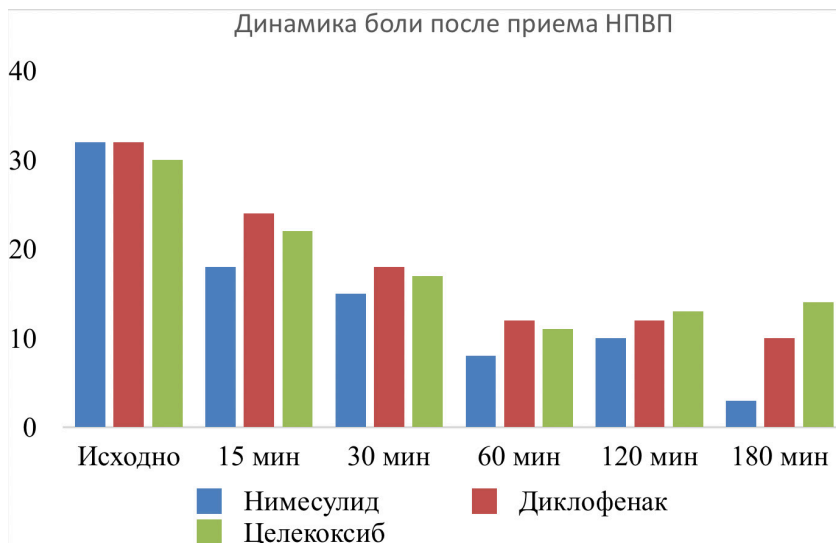


Рис. 3. Анальгетический эффект нимесулида 100 мг по сравнению с диклофенаком 50 мг и целекоксибом 200 мг (Адаптировано из [129])

Воспалительные заболевания суставов

Высокая эффективность и быстрый анальгетический эффект нимесулида по сравнению с плацебо и другими НПВП был продемонстрирован при РА (в сравнении с диклофенаком и целекоксибом) [129], постоперационных болях (в сравнении с напроксеном) [130], ОА (по сравнению с целекоксибом) [120,131], НБС (по сравнению с ибупрофеном) [132], острых болях в плечевом суставе [133], остром подагрическом артрите [134-137].

Хирургические операции

Имеются данные об эффективности нимесулида для подавления болей после стоматологических процедур (экстракция зубов) [138-142].

Первичная дисменорея

Нимесулид оказывает более быстрый анальгетический эффект по сравнению с

диклофенаком [143].

Мигрень

По данным РПКИ при мигренозных болях, возникающих на фоне менструации, нимесулид достоверно превосходил плацебо ($p=0.0001$) [144] и его эффективность подтверждена в серии наблюдательных исследований [145-147].

Безопасность

Желудочно-кишечный тракт

По данным ретроспективного исследования риск развития НПВП гастропатии (пептическая язва, перфорация, обструкция, кровотечение) на фоне приема нимесулида не отличается от других НПВП [148,149] (рис. 4).

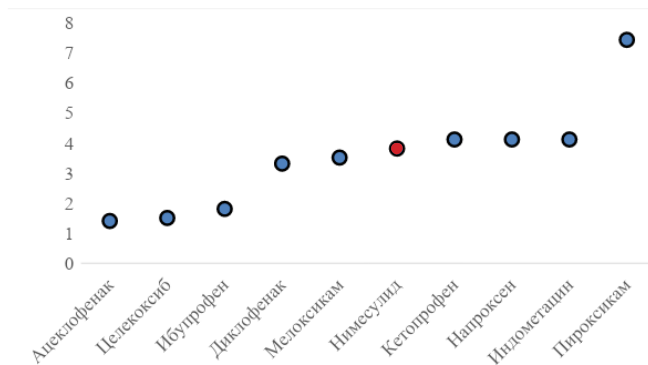


Рис. 4. Относительный риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ на фоне лечения НПВП (Адаптировано из [149])

Печень

По данным эпидемиологического исследования риск тяжелого поражения печени минимален и не отличается от других НПВП [150-152] (рис. 5, табл. 5).



Рис. 5. Риск трансплантации печени по поводу острой печеночной недостаточности в зависимости от приема НПВП и парацетамола (популяционное исследование SALT) (Адаптировано из [151])

Таблица 5.

НПВП: ассоциация с гепатотоксичностью. (Адаптировано из [152])

НПВП	Производные:	Формула	Клинический фенотип	Механизм	Частота %*	Повышение АЛТ (повышение АЛТ >3 норм), %
Диклофенак	Уксусной к-ты	2-(2-(2,6-Дихлорфениламино) фенил) уксусная к-та	Острый гепатит печеночноклеточный	Метаболический, идиосинкразический, митохондриальная дисфункция	34.1	15 (2-4)
Ибупрофен	Пропионовой к-ты	(RS)-2-(4-(2-Метилпропил) фенил) пропановая к-та	Острый гепатит печеночноклеточный, холестатический	Метаболический, идиосинкразический, митохондриальная дисфункция	14.6	16 (высокие дозы)
Сулиндак	Уксусной к-ты	(Z)-5-Фтор-2-метил-1-[[4-(метилсульфинил)фенил] метилен]-1Н-инден-3-уксусная к-та	Острый гепатит холестатический, смешанный	Иммуноаллергический, идиосинкразический	12.4	Тяжелый – 0.1
Аспирин	Салицилаты	2-(Ацетилокси) бензойная к-та	Острый гепатит печеночноклеточный, с-м Рея	Дозозависимая митохондриальная дисфункция	12%	Тяжелый – менее 0.1

Напроксен	Пропионовой к-ты	(S)-6-Метокси-альфа-метил-2-нафталинуксусная к-та	Острый гепатит печеночноклеточный, холеста- тический	Метаболический и иммуноал- лергический, идиосинкра- зический	11.1%	4 (9-12 на 100 тыс. прини мав- ших)
Пироксикам	Эноло- вой к-ты	4-Гидрок- си-2-ме- тил-N-2-пириди- нил-2Н-1,2-бен- зотиа- зин-3-карбок- самид-1,1-диок- сид	Острый гепатит печеноч- нокле- точный, холеста- тический	Иммуноал- лергический, идиосинкра- зический, усиление синтеза токсичных продуктов	9.3%	3-18 прини мав- ших (1-5 на 100 тыс. прини мав- ших)
Нимесу- лид	Суль- фон-а- нилиды	N-(4-Ни- тро-2-фенокси- фенил)метан- сульфонамид	Острый гепатит печеноч- нокле- точный, холеста- тический	Метабо- лический, идиосинкра- зический, митохон- дриальная дисфункция	5.8%	15 (<1)

Сердечно-сосудистая система

Лечение нимесулидом ассоциируется с низким риском сердечнососудистых осложнений, таких как ИМ, застойная сердечная недостаточность [153-155] и инсульт [156] (рис. 6,7).

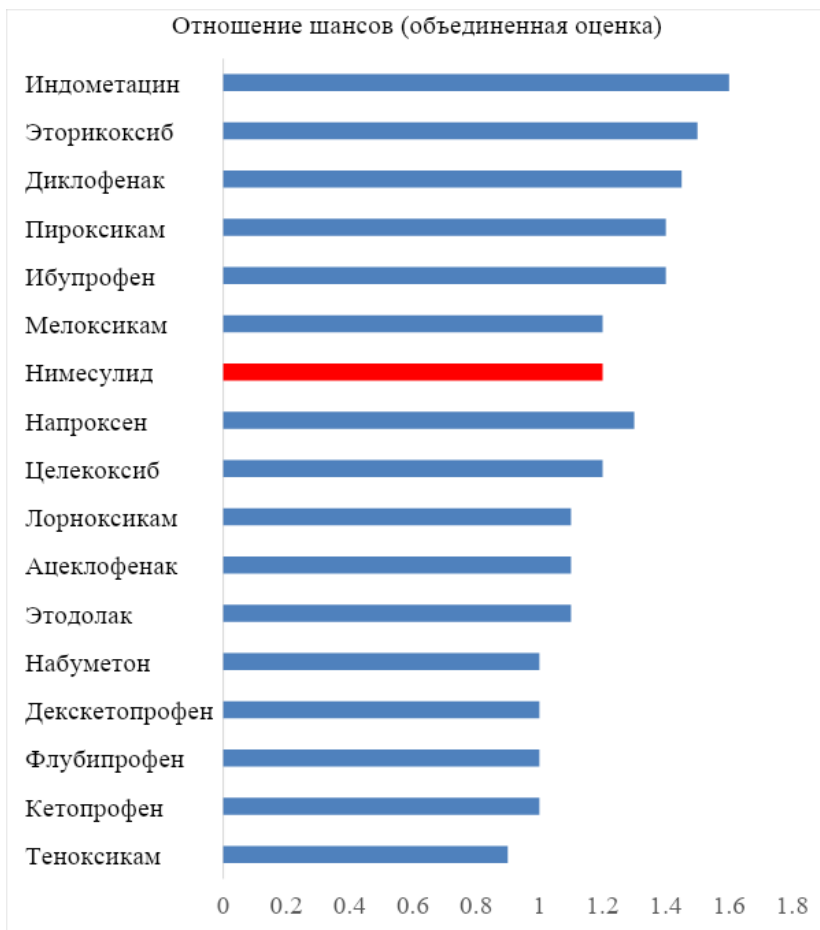


Рис. 6. Риск острого инфаркта миокарда на фоне приема НПВП (Адаптировано из [155])



Рис. 7. Риск ишемического инсульта на фоне приема НПВП (Адаптировано из [156])

Выводы

- Фармакокинетические характеристики нимесулида определяют быстрое развитие его анальгетического эффекта.
- Нимесулид эффективен в отношении подавления боли при воспалительных заболеваниях суставов, хирургических операциях, различных формах головной боли (включая мигрень) и менструальных болях.
- Нимесулид хорошо переносится и относительно редко, в сравнении с другими н-НПВП, вызывает диспепсию. Риск развития серьезных осложнений и кардиоваскулярных событий на фоне приема нимесулида ниже, чем при использовании многих других НПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Баринов А.Н., Барулин А.Е., Давыдов О.С., Данилов А.Б., Журавлева М.В., Заводовский Б.В., Копенкин С.С., Кукушкин М.Л., Парфенов В.А., Страхов М.А., Тюрин В.П., Чичасова Н.В., Чорбинская С.А. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-265. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>. Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E., Alekseeva L.I., Barinov A.N., Barulin A.E., Davydov O.S., Danilov A.B., Zhuravleva M.V., Zavodovsky B.V., Kopenkin S.S., Kukishkin M.L., Parfenov V.A., Strakhov M.A., Tyurin V.P., Chichasova N.V., Chorbinskaya S.A. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-265. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>
2. Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015;386(10009):2145-91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61340-X.
3. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова, М: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 464 с. ISBN 978-5-9704-4261-6.
4. Wang R, Bathon JM, Ward MM. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs as Potential Disease-Modifying Medications in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):518-528. doi: 10.1002/art.41164
5. Здравоохранение в России. 2017: Стат.сб./Росстат. М., 2017, 170 с. ISBN 978-5-89476-448-1 <http://www.gks.ru>
6. <https://www.iqvia.com/our-customers/pharmaceutical-manufacturers>
7. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, Herrero-Beaumont G, Bruyère O, Rannou F, Roth R, Uebelhart D, Reginster JY. Drugs Aging. 2019;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1.
8. 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. doi: 10.18433/j3vw2f
9. Каратеев А.Е. Проект национальных клинических рекомендаций (основные положения). Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов По результатам совещания группы экспертов, Москва, 01.04.2017. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):452-456. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-452-456>. Karateev A.E. Draft national clinical guidelines (general provisions) rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs According to the results of the expert group meeting, Moscow, 01.04.2017. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):452-456. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-452-456>
10. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., Алексеева Л.И., Абузарова Г.Р., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Копенкин С.С., Лила А.М., Лапина Т.Л., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Ребров А.П., Скоробогатых К.В., Чичасова Н.В. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1-29. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>. Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P., Alekseeva L.I., Abuzarova G.R., Evseev M.A., Kukushkin M.L., Kopenkin S.S., Lila A.M., Lapina T.L., Novikova D.S., Popkova T.V., Rebrov A.P., Skorobogatykh

K.V., Chichasova N.V. rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>

11. Gunaydin C, Bilge SS. Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs at the Molecular Level. *Eurasian J Med*. 2018;50(2):116-121. doi: 10.5152/eurasianjmed.2018.0010

12. Lee C, Straus WL, Balshaw R, Barlas S, Vogel S, Schnitzer TJ. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004;51(5):746-54. doi: 10.1002/art.20698.

13. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008;12(11):1-278, iii.

14. Stam W, Jansen J, Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J*. 2012;6:6-20. doi: 10.2174/1874312901206010006.

15. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):323-9. doi: 10.1136/ard.2007.075309

16. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.

17. Fidahic M, Jelacic Kadic A, Radic M, Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD012095. doi: 10.1002/14651858.CD012095.pub2.

18. Derry S, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD004233. doi: 10.1002/14651858.CD004233.pub4.

19. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090):e21-e33. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0.

20. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, et al. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD009865. doi: 10.1002/14651858.CD009865.pub2.

21. Combe B, Vélicitat P, Garzón N, Bluhmki E. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res*. 2001;50 Suppl 1:S10-6. doi: 10.1007/PL00022374.

22. Neighbor ML, Puntillo KA. Intramuscular ketorolac vs oral ibuprofen in emergency department patients with acute pain. *Acad Emerg Med*. 1998;5(2):118-22. doi: 10.1111/j.1553-2712.1998.tb02595.x.

23. Shrestha M, Morgan DL, Moreden JM, et al. Randomized double-blind comparison of the analgesic efficacy of intramuscular ketorolac and oral indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *Ann Emerg Med*. 1995;26(6):682-6. doi: 10.1016/s0196-0644(95)70037-4.

24. Wright JM, Price SD, Watson WA. NSAID use and efficacy in the emergency department: single doses of oral ibuprofen versus intramuscular ketorolac. *Ann Pharmacother*. 1994;28(3):309-12. doi: 10.1177/106002809402800301.

25. Dougados M, Listrat V, Duchesne L, Amor B. Comparative efficacy of ketoprofen related to the route of administration (intramuscular or per os). A double-blind study versus placebo

in rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1992;59(11):769-73.

26. Tramèr MR, Williams JE, Carroll D, et al. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998; 42(1): 71-9. doi: 10.1111/j.1399-6576.1998.tb05083.x.

27. Motov S, Yasavolian M, Likourezos A, et al. Comparison of Intravenous Ketorolac at Three Single-Dose Regimens for Treating Acute Pain in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med.* 2017;70(2):177-184. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.10.014.

28. Fraquelli M, Casazza G, Conte D, Colli A. Non-steroid anti-inflammatory drugs for biliary colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Sep 9;9:CD006390. .

29. Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. *Eur Urol.* 2018;73(4):583-595. doi: 10.1016/j.eururo.2017.11.001.

30. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1269-1278. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210597.

31. Rossi L, Conen D. Intramuscular injections--an outdated form of administration? 6 cases of *Staphylococcus aureus* sepsis following intramuscular injections. [Article in German]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1995;125(31-32):1477-82.

32. Rotman-Pikielny P, Levy Y, Eyal A, Shoenfeld Y. Pyomyositis or «infectiositis»-*Staphylococcus aureus* multiple abscesses following intramuscular injections. *Isr Med Assoc J.* 2003;5(4):295-6.

33. Frick S, Cerny A. Necrotizing fasciitis due to *Streptococcus pneumoniae* after intramuscular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: report of 2 cases and review. *Clin Infect Dis.* 200;33(5):740-4. doi: 10.1086/322592

34. Adil M, Amin SS, Arif T. Nicolau's syndrome: A rare but preventable iatrogenic disease. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2017;25(3):251-253.

35. Bjordal J, Klovning A, Ljunggren A, Slørdal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain.* 2007;11(2):125-38. doi: 10.1016/j.ejpain.2006.02.013.

36. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24(6):962-72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135.

37. O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res.* 2009;37(6):1789-802. doi: 10.1177/147323000903700615

38. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet.* 2016 Oct 10. pii: S0140-6736(16)30970-9. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9.

39. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514-530. doi: 10.7326/M16-2367.

40. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD012087. doi: 10.1002/14651858.CD012087.

41. Malanga G, Wolff E. Evidence-informed management of chronic low back

- pain with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, and simple analgesics. *Spine J*. 2008;8(1):173-84. doi: 10.1016/j.spinee.2007.10.013.
42. Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579-90. doi: 10.2147/JPR.S6775.
 43. White AP, Arnold PM, Norvell DC, et al. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(21 Suppl):S131-43. doi: 10.1097/BRS.0b013e31822f178f.
 44. Barrington JW, Halaszynski TM, Sinatra RS., et al. Perioperative pain management in hip and knee replacement surgery. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2014 Apr;43(4 Suppl):S1-S16.
 45. Elmallah RK, Cherian JJ, Pierce TP, et al. New and Common Perioperative Pain Management Techniques in Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg*. 2016;29(2):169-78. doi: 10.1055/s-0035-1549027. .
 46. Regan DW, Kashiwagi D, Dougan B, et al. Update in perioperative medicine: practice changing evidence published in 2016. *Hosp Pract*. 2017;45(4):158-164. doi: 10.1080/21548331.2017.1359060. .
 47. De Oliveira GS Jr, Agarwal D, Benzon HT. Perioperative single dose ketorolac to prevent postoperative pain: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg*. 2012;114(2):424-33. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182334d68.
 48. McDaid C, Maund E, Rice S, et al. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2010;14(17):1-153, iii-iv. doi: 10.3310/hta14170.
 49. Vardy J, Agar M. Nonopioid drugs in the treatment of cancer pain. *J Clin Oncol*. 2014; 32(16):1677-90. doi: 10.1200/JCO.2013.52.8356.
 50. McNicol E, Strassels SA, Goudas L, et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 25;(1):CD005180.
 51. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD012638. doi:10.1002/14651858.CD012638.pub2.
 52. Reid J, Hughes CM, Murray LJ, Parsons C, Cantwell MM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of cancer cachexia: a systematic review. *Palliat Med*. 2013;27(4): 295-303. doi:10.1177/0269216312441382..
 53. Luyten FP, Geusens P, Malaise M, et al. A prospective randomised multicentre study comparing continuous and intermittent treatment with celecoxib in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):99-106. doi: 10.1136/ard.2006.052308.
 54. Strand V, Simon LS, Dougados M, et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2625-34. doi: 10.3899/jrheum.110636.
 55. Kroon F, van der Burg L., Ramiro S., et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review. *J Rheumatol*. 2016; 43(3): 607-17. doi: 10.3899/jrheum.150721
 56. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. .
 57. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA, et al. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*.

2017;166(1):58-68. doi: 10.7326/M16-0570.

58. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.

59. van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD010120. doi: 10.1002/14651858.CD010120.pub2.

60. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770

61. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1599-1613. doi: 10.1002/art.41042

62. Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, Hudry C, Miceli-Richard C, Molto A, Pham T, Saraux A, Dougados M. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2018; 85(3):275-284. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.01.006

63. Regel A, Sepriano A, Baraliakos X, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000397. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000397

64. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):490-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208466

65. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337

66. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis 2015. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573.

67. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(1):2-29. doi: 10.1002/acr.23789

68. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011

69. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(2):220-233. doi: 10.1002/art.41142

70. Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S18-21. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.007.

71. Derry S, Moore RA, Gaskell H, et al. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub3.
72. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160.
73. Scarpignato C, Holmgren E, et al. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology.* 2018;154(3):500-514. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049.
74. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 3:S3. doi: 10.1186/ar4175. .
75. Otani K, Tanigawa T, Watanabe T, et al. Microbiota Plays a Key Role in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Intestinal Damage. *Digestion.* 2017;95(1):22-28. doi: 10.1159/000452356.
76. Scheiman J. NSAID-induced Gastrointestinal Injury: A Focused Update for Clinicians. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(1):5-10. doi: 10.1097/MCG.0000000000000432
77. Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(3):255-63. doi: 10.3109/00365521.2014.966753.
78. Mitchell JA, Kirkby NS. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol.* 2018 Feb 21. doi: 10.1111/bph.14167.]
79. White WB, West CR, Borer JS, et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 2007;99(1):91-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.07.069
80. Boulakh L, Gislason GH. Treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients after myocardial infarction - a systematic review. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(10):1387-94. doi: 10.1080/14656566.2016.1186648. Epub 2016 May 23.
81. 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 antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006;113(25):2906-13. doi: 10.1161/circulationaha.106.616219
82. Schjerning Olsen AM, Gislason GH, McGettigan P, et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA.* 2015;313(8):805-14. doi: 10.1001/jama.2015.0809.
83. Ho KY, Gwee KA, Cheng YK, Yoon KH, Hee HT, Omar AR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice. *J Pain Res.* 2018;11:1937-1948. doi: 10.2147/JPR.S168188
84. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):256. doi: 10.1186/s12882-017-0673-8.
85. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(6):669-81. doi: 10.1517/14740330903311023
86. Unzueta A, Vargas HE. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013;17(4):643-56, ix. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.009.
87. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver

damage? *World J Gastroenterol.* 2010;16(45):5651-61. doi: 10.3748/wjg.v16.i45.5651

88. Sanchez-Matienzo D, Arana A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patient treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: A case/noncase analysis of spontaneous reports. *Clin Ther.* 2006;28(8):1123-32. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.08.014

89. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 2003;327(7405):18-22. doi: 10.1136/bmj.327.7405.18.

90. Donati M, Conforti A, Lenti MC, 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;82(1):238-48. doi: 10.1111/bcp.12938.

91. 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;36(2):135-44. doi: 10.1007/s40264-012-0013-7.

92. Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium medicum.* 2011, 13 (9), 89-95.

93. 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.)].

94. Yeung WYW, Park HS. Update on the Management of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Hypersensitivity. *Yonsei Med J.* 2020;61(1):4-14. doi: 10.3349/ymj.2020.61.1.4.

95. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 3:S2. doi: 10.1186/ar4174.

96. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.

97. Burmester G, Lanan 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;70(5):818-22. doi: 10.1136/ard.2010.128660.

98. Agca R, Heslinga SC1, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.

99. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.

100. Tacconelli S, Bruno A, Grande R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular safety - translating pharmacological data into clinical readouts. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(7):791-807. doi: 10.1080/14740338.2017.1338272.

101. Antman EM. Evaluating the Cardiovascular Safety of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Circulation.* 2017;135(21):2062-2072. doi: 10.1161/Circulationaha.117.027288.

102. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011 Jan 11;342:c7086. 10.1136/bmj.c7086.

103. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction

and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2013; 22: 559–570 DOI: 10.1002/pds

104. Gargallo CJ, Sostres C, Lanas A. Prevention and Treatment of NSAID Gastropathy. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2014;12(4):398-413. doi: 10.1007/s11938-014-0029-4.

105. Yang M, He M, Zhao M, et al. Proton pump inhibitors for preventing non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal toxicity: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(6):973-980. doi: 10.1080/03007995.2017.1281110.

106. Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 34(3):175-182. doi: 10.1097/MOG.0000000000000427.

107. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1250-1260. doi: 10.1007/s10620-017-4871-9.

108. Мороз ЕВ, Каратеев АЕ. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. Современная ревматология. 2016;10(4):97–105.

109. Ottonello L, Dapino P, Pastorino G, et al. Nimesulide as a downregulator of the activity of the neutrophil myeloperoxidase pathway. Focus on the histoprotective potential of the drug during inflammatory processes. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):29-33. doi: 10.2165/00003495-199300461-00007

110. Rossoni G, Berti F, Buschi A, et al. New data concerning the antianaphylactic and antihistaminic activity of nimesulide. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):22-8. doi: 10.2165/00003495-199300461-00006.

111. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Effects of nimesulide and naproxen on the degradation and metalloprotease synthesis of human osteoarthritic cartilage. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):34-9. doi: 10.2165/00003495-199300461-00008.

112. Dapino P, Ottonello L, Dallegrì F. The anti-inflammatory drug nimesulide inhibits neutrophil adherence to and migration across monolayers of cytokine-activated endothelial cells. *Respiration* 1994;61:336-41. doi: 10.1159/000196365.

113. Bevilacqua M, Vago T, Baldi G, et al. Nimesulide decreases superoxide production by inhibiting phosphodiesterase type IV. *Eur J Pharmacol* 1994;268:415-23. doi: 10.1016/0922-4106(94)90067-1.

114. 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;15:393-8

115. Pelletier JP, Di Battista JA, Zhang M, et al. Effect of nimesulide on glucocorticoid receptor activity in human synovial fibroblasts. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38 Suppl 1:11-3. doi: 10.1093/rheumatology/38.suppl_1.11.

116. Henrotin YE, Labasse AH, Simonis PE, et al. Effects of nimesulide and sodium diclofenac on interleukin-6, interleukin-8, proteoglycans and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes in vitro. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:151-6

117. Zheng SX, Mouithys-Mickalad A, Deby-Dupont GP, et al. In vitro study of the antioxidant properties of nimesulide and 4-OH nimesulide: effects on HRP- and luminol-dependent chemiluminescence produced by human chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000;8(6):419-25. doi: 10.1053/joca.1999.0317

118. Fahmi H, He Y, Zhang M, et al. Nimesulide reduces interleukin-1beta-induced cyclooxygenase-2 gene expression in human synovial fibroblasts. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001;9(4):332-40. doi: 10.1053/joca.2000.0393

119. Kullich W, Fagerer N, Schwann H. Effect of the NSAID nimesulide on the radical scavenger glutathione S-transferase in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(8):1981-6. doi: 10.1185/030079907X223486.
120. Bianchi M, Brogginini M, Balzarini P, et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int J Clin Pract.* 2007;61(8):1270-7. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01453.x.
121. 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;4:177-87. doi: 10.2147/JPR.S21931.
122. Vellani V, Franchi S, Prandini M, et al. Effects of NSAIDs and paracetamol (acetaminophen) on protein kinase C epsilon translocation and on substance P synthesis and release in cultured sensory neurons. *J Pain Res.* 2013;6:111-20. doi: 10.2147/JPR.S36916.
123. Caiazza E, Ialenti A, Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on? *Eur J Pharmacol.* 2019 ;848:105-111. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.044.
124. Kress HG, Baltov A, Basinski A, Berghea F, Castellsague J, et al. Acute pain: a multifaced challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(1):23-36. doi: 10.1185/03007995.2015.1100986.
125. Rainsford KD. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology.* 2006;14(3-4):120-37. doi: 10.1007/s10787-006-1505-9.
126. Bianchi M, Ehrlich GE, Facchinetti F, et al. Clinical applications of nimesulide in pain, arthritic conditions and fever. In: Rainsford KD (editor). *Nimesulide. Actions and Uses.* Basel: Birkhäuser, 2005:245-313
127. Насонов ЕЛ Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата Нимесулид: новые данные. *РМЖ* 2001;15:608
128. Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Меньшикова ЛВ. Эффективность и безопасность терапии НПВП. *Эффективная фармакотерапия* 2020;16 (6):44-49
129. Bianchi M, Brogginini M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. *Int J Clin Pract Suppl* 2002;128:11-19
130. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin J Pain.* 2007;23(7):565-70. doi: 10.1097/AJP.0b013e3180e00dff.
131. Bianchi M, Brogginini M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs.* 2003;63 Suppl 1:37-46. doi: 10.2165/00003495-200363001-00006.
132. 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;25(12):1579-85. doi: 10.1097/00007632-200006150-00019.
133. Wober W, Rahlfs VW, Büchl N, et al. Comparative efficacy and safety of the non-steroidal anti-inflammatory drugs nimesulide and diclofenac in patients with acute subdeltoid bursitis and bicipital tendinitis. *Int J Clin Pract* 1998;52:169-75
134. Klumb EM, Pinheiro GRC, Ferrari A, Albuquerque EMN. The treatment of acute gout arthritis. Double-blind randomized comparative study between nimesulide and indomethacin.

135. Barskova VG, Iakunina IA, Nasonova VA. Nimesil treatment of gouty arthritis. *Ter Arkh* 2003;75:60-4
136. Barskova VG, Nasonova VA, Tsapina TN, et al. The effectiveness and safety of nimesulide (nimesile) in patients with gouty arthritis. *Klin Med (Mosk)* 2004;82:49-54
137. Kudaeva FM, Eliseev MS, Barskova VG, Nasonova VA. Comparison of the time to analgetic and anti-inflammatory effect in the treatment of gouty arthritis with nimesulide and sodium diclofenac. *Ter Arkh* 2007;79:35-40
138. Cornaro G. A new non steroidal anti-inflammatory drug in the treatment of inflammation due to parodontal surgery. *Curr Ther Res* 1983;33:982-9
139. Salvato A, Zambruno E, Ventrini E, Savio G. Sperimentazione clinica di un nuovo antiedemigeno orale: nimesulide. *Giorn Stomat Ortognat* 1984;3:184-91
140. Ragot JP, Monti T, Macciocchi A. Controlled clinical investigation of acute analgesic activity of nimesulide in pain after oral surgery. *Drugs*. 1993;46 Suppl 1:162-7. doi: 10.2165/00003495-199300461-00039.
141. Ragot JP, Giorgi M, Marinoni M, et al. Acute activity of nimesulide in the treatment of pain after oral surgery – double blind, placebo and mefenamic acid controlled study. *Eur J Clin Res* 1994;5:39-50
142. Levrini L, Carraro M, Rizzo S, et al. Prescriptions of NSAIDs to patients undergoing third molar surgery – an observational, prospective, multicentre survey. *Clin Drug Investig.* 2008;28(10):657-68. doi: 10.2165/00044011-200828100-00006
143. Facchinetti F, Piccinini F, Sgarbi L, et al. Nimesulide in the treatment of primary dysmenorrhoea: a double-blind study versus diclofenac. *Drugs Today* 2001;37:39-45
144. Giacobozzo M, Gallo MF, Guidi V, et al. Nimesulide in the treatment of menstrual migraine. *Drugs*. 1993;46 Suppl 1:140-1. doi: 10.2165/00003495-199300461-00031.
145. Affaitati G, Fabrizio A, Lopopolo M, et al. Use of NSAIDs for migraine attacks: results from a retrospective analysis in an Italian Headache Center. 15th World Congress of Pain 2014, Abs PT293
146. Motola D, Vaccheri A, Silvani MC, et al. Pattern of NSAID use in the Italian general population: a questionnaire-based survey. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 ;60(10):731-8. doi: 10.1007/s00228-004-0826-0.
147. Ferrari A, Pasciullo G, Savino G, et al. Headache treatment before and after the consultation of a specialized centre: a pharmacoepidemiology study. *Cephalalgia.* 2004;24(5):356-62. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00678.x.
148. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385.
149. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
150. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 2003;327(7405):18-22. doi: 10.1136/bmj.327.7405.18.
151. 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;36(2):135-44. doi: 10.1007/s40264-012-0013-7

152. Meunier L, Larrey D. Recent Advances in Hepatotoxicity of Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Ann Hepatol.* 2018;17(2):187-191. doi: 10.5604/01.30
153. 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;15(3):278-83. doi: 10.2174/092986708783497247.
154. Fanelli A, Romualdi P, Vigano R, et al. Non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. *Acta Biomed* 2013;84:1-7
155. Masclee GMC, Straatman H, Arfè A, Castellsague J, Garbe E, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One.* 2018;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746
156. Schink T, Kollhorst B, Varas Lorenzo C, Arfè A, Herings R, et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203362. doi: 10.1371/journal.pone.0203362