

Н.В. ВЕРЛАН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, ОГБУЗ «Центр контроля качества и сертификации лекарств Иркутской области»

Возможности оптимизации послеоперационной анальгезии

Рассматривается место нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в лечении послеоперационного болевого синдрома. Обсуждаются вопросы безопасности нимесулида в сравнении с другими НПВС. Сделан вывод, что нимесулид — препарат с весьма благоприятным сочетанием мощного анальгетического, противовоспалительного действия и хорошей переносимости. Клинические исследования и большой опыт применения нимесулида позволяют считать, что он является препаратом выбора для лечения послеоперационной боли средней и умеренной интенсивности.

Ключевые слова: послеоперационная боль, нестероидные противовоспалительные средства, нимесулид, нежелательные явления

Боль является наиболее тягостным проявлением заболеваний человека, определяющим основные страдания и снижение качества жизни. По современным представлениям, это не только неприятный симптом, но и важнейший фактор, серьезно влияющий на жизненный прогноз. Хорошо известно, что неадекватное обезболивание после травм и в послеоперационном периоде существенно увеличивает риск развития таких жизнеугрожающих состояний, как респираторный дистресс-синдром, парез кишечника, кардиоваскулярные катастрофы [1, 8, 32]. Несмотря на совершенствование медицинской помощи больным в послеоперационном периоде, в целом сохраняется проблема лечения послеоперационной боли: от выраженного болевого синдрома страдают от 30 до 75% пациентов [1]. Поэтому быстрое и максимально полное купирование боли относится к числу первоочередных задач фармакотерапии. Не будет преувеличением подчеркнуть, что, с точки зрения пациента, эффективность купирования

боли является важнейшим критерием качества медицинской помощи и квалификации лечащего врача. В настоящее время для улучшения ситуации рассматриваются положения доказательной медицины, касающиеся возможностей расширения арсенала лекарств, обладающих анальгетическим потенциалом, внедряются схемы мультимодальной анальгезии, учитывающие особенности механизма действия препаратов и характеристики патогенетических нарушений. Любое хирургическое вмешательство всегда сопровождается воспалением травмированных тканей. Острая боль и воспалительный ответ на повреждение тканей модулируются локальным высвобождением медиаторов воспаления, которые сенситизируют периферические ноцицепторы, формируя первичную гипералгезию [11, 35]. К таким медиаторам, прежде всего, относятся простагландины. Простагландин E_2 ($ПГЕ_2$) образуется в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов малого диаметра, вызывает вазодилатацию и участвует в формировании гипералгезии.

Тромбоксан A_2 ($ТКА_2$) синтезируется в тромбоцитах, способствует агрегации тромбоцитов и вызывает вазоконстрикцию. В синтезе $ПГЕ_2$ участвуют как циклооксигеназа 1 (ЦОГ-1), так и циклооксигеназа 2 (ЦОГ-2). $ТКА_2$ является исключительно продуктом ЦОГ-1. Концентрация $ПГЕ_2$ в тканях существенно возрастает по мере развития болевого синдрома [19]. Воспалительные изменения травмированных тканей стимулирует активность ЦОГ-2 в задних рогах спинного мозга, что приводит к повышению концентрации $ПГЕ_2$ в спинномозговой жидкости [11, 34]. Как известно, воспалительная реакция периферических тканей на повреждение сопровождается индукцией синтеза ЦОГ-2 как в периферических тканях, так и в центральной нервной системе, опосредованной увеличением образования интерлейкина-1 (ИЛ-1). $ПГЕ_2$ в значительной степени способствует повышению интенсивности боли, стимулируя продукцию медиаторов боли. Активация центральной ЦОГ-2 приводит к увеличению продукции $ПГЕ_2$. Сти-

муляция ПГЕ₂ простагландиновых рецепторов задних рогов спинного мозга усиливает открытие N-метил-D-аспартат каналов глутамата, что повышает возбудимость нейронов задних рогов спинного мозга. Исходя из генеза болевого синдрома, специалисты уделяют особое внимание попыткам улучшить качество купирования послеоперационной боли с использованием современных НПВС [10, 21, 26].

Классическая схема анальгезии послеоперационной боли предусматривает три основных компонента — опиоидные анальгетики, неопиоидные анальгетики (НПВС + парацетамол) и методы регионарной анальгезии. Проблема использования опиоидов в послеоперационном обезболивании заключается в том, что эффективная анальгетическая доза близка к той, которая вызывает осложнения. Особенности учета и списания также ограничивают назначение опиоидов в клиниках Российской Федерации. В настоящее время не существует идеального анальгетика или метода лечения острой послеоперационной боли высокой интенсивности. Приблизиться к решению проблемы адекватного послеоперационного обезбоживания можно, лишь реализуя в клинике концепцию мультимодальной анальгезии, предусматривающей назначение двух и более анальгетиков и/или методов обезбоживания, обладающих различными механизмами действия [1, 8].

Известный специалист в области патофизиологии периоперационного периода, датский хирург Н. Kehlet высказал идею о разработке безопиоидных методик послеоперационного обезбоживания [22], которые способствуют ранней послеоперационной реабилитации пациентов, следуя которой включение в схемы периоперационного обезбоживания препаратов с «антигиперальгезивным» дейст-

вием, в частности НПВС, приводит к эффективной коррекции симптоматики послеоперационного периода.

А.М. Овечкин [8], давая оценку методам анальгезии болевого синдрома, отмечает следующие негативные моменты в современных подходах ведения пациентов в хирургических отделениях:

1. Избыточное введение опиоидных анальгетиков ультракороткого действия (суфентанил и пр.) во время операции. Известно, что препараты данной группы способствуют развитию вторичной (опиоидиндуцированной) гиперальгезии.

2. Чрезмерное увлечение ингаляционной анестезией. Современные мощные ингаляционные анестетики создают иллюзию адекватной анестезии во время операции. В то же время они воздействуют лишь на самое «проксимальное» звено формирования острого болевого синдрома — «перцепцию боли», т. е. осознанное ее восприятие пациентом.

3. Отказ от весьма разумных схем мультимодальной анальгезии, в частности предусматривающих использование НПВС и принципа «предупреждающей анальгезии». НПВС в лечении послеоперационной боли являются препаратами патогенетической направленности (в отличие от опиоидных анальгетиков) поскольку представляют мощные ингибиторы синтеза простагландина за счет воздействия на активность циклооксигеназы. Сами по себе простагландины не являются значимыми медиаторами боли, но они участвуют в процессе формирования гиперальгезии за счет способности сенситизировать периферические ноцицепторы к действию различных медиаторов боли (брадикинина, гистамина и др.) [12, 23, 35].

Подавление активности ЦОГ на уровне спинного мозга играет определенную роль в механизмах

действия НПВС. Есть данные, что ПГЕ₂-рецепторы спинного мозга играют роль в механизмах формирования воспалительной гиперальгезии. На спинальном уровне ПГЕ₂ усиливает выброс возбуждающих нейромедиаторов, повышая таким образом активность нейронов задних рогов спинного мозга. Неселективные ингибиторы ЦОГ обладают мощным антигиперальгезивным действием за счет торможения синтеза ПГЕ₂ [16].

Ингибирование спинальной ЦОГ-1 препятствует формированию ноцицептивного компонента острой боли. По мере индукции ЦОГ-2 подавление ее активности на спинальном уровне оказывает влияние на воспалительный компонент острой боли. В экспериментальных исследованиях было показано, что после операционной травмы содержание ЦОГ-1 в спинном мозге существенно возрастает и подавление ее активности способствует снижению интенсивности послеоперационного болевого синдрома [25].

В последнее время активно обсуждается позиция центральных эффектов НПВС, связанных с их способностью проникать в ткань центральной нервной системы и влиять на развитие ряда звеньев патогенеза боли, связанной с активацией центральной болевой системы. Вопрос представляется дискуссионным, т. к., для того чтобы препарат оказывал действие на ЦНС, он должен преодолеть гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) в клинически значимых концентрациях. Физико-химические свойства НПВС сами по себе являются предпосылкой их плохого проникновения через ГЭБ [33]. Известно, что препараты могут преодолевать ГЭБ за счет пассивной диффузии или активного транспорта. НПВС представляют собой гетерогенную группу препаратов, молекулы которых включает одно или несколько ароматических колец, соединенных с функци-

ональной кислотной группой. Представители данной фармакологической группы являются слабыми органическими кислотами (константа диссоциации pK от 3,0 до 5,5), имеют разные размеры молекул, отличающиеся по липофильным свойствам, которые теоретически могут диффундировать через ГЭБ. Однако проблема заключается в том, что в плазме препараты ионизируются и активно связываются с белками (> 99 %), что существенно затрудняет их диффузию.

Нимесулид — 4-нитро-2-феноксиметан-сульфанилид — единственный из НПВС обладает уникальным химическим составом. Его противовоспалительные качества связаны с кислотными свойствами нитрогруппы, в состав которой он входит. Препарат быстро и полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте [7]. Высокая липофильность нимесулида обуславливает хорошую тканевую диффузию. Накапливаясь в очагах воспаления, препарат представлен в них в концентрациях больших, чем в плазме крови [30, 31].

Низкий уровень кислотности группы сульфанилидов обеспечивает, в сравнении с другими НПВС, обладающими более выраженными кислотными свойствами, меньший риск локального раздражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [14]. То, что молекула нимесулида обладает «щелочными» свойствами, объясняет «сложность» ее проникновения в слизистую верхних отделов ЖКТ и существенное снижение вероятности контактного раздражения.

Есть основания предполагать, что нимесулид вызывает ряд фармакологических эффектов, независимых от класс-специфического воздействия на ЦОГ-2. В частности, он подавляет гиперпродукцию главных провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, ФНО- α), сни-

жает активность металлопротеиназ, оказывает антигистаминное действие. Среди не-ЦОГ-2-ассоциированных эффектов нимесулида следует отметить его способность подавлять фермент фосфодиэстеразу IV типа и тем самым снижать активность макрофагов и нейтрофилов, играющих в патогенезе острой воспалительной реакции важную роль [10,11]. Однако нимесулид обладает преимущественным эффектом в отношении ЦОГ-2, поэтому его называют «НПВП с преимущественным воздействием на ЦОГ-2». В терапевтических концентрациях нимесулид ингибирует 88% активности ЦОГ-2 и 45% активности ЦОГ-1. При этом если воздействие на ЦОГ-1 прекращается по истечении 24 часов, то воздействие на ЦОГ-2 продолжается намного дольше [17].

Безопасность и переносимость нимесулида

Важно подчеркнуть, что нежелательные эффекты НПВС являются серьезной, но вполне разрешимой проблемой. Дело в том, что подавляющее большинство опасных осложнений возникает у больных с так называемыми факторами риска. Для НПВС-гастропатии это пожилой возраст (старше 65 лет), язвенный анамнез и сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (наиболее часто — низкие дозы аспирина). Для кардиоваскулярных катастроф — наличие некомпенсированной адекватным лечением артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, а также заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся повышенным риском развития сосудистых тромбозов. Тщательный учет факторов риска и рациональное применение адекватных методов профилактики позволяют свести риск развития осложнений к минимуму.

И нимесулид в этом плане является более безопасным, чем многие другие представители группы НПВС [2, 5, 6, 20, 28, 32, 36].

Высокая безопасность нимесулида у больных с факторами риска НПВС-гастропатии подтверждается следующей работой. Так, ирландский исследователь F. Bradbury оценил частоту осложнений со стороны ЖКТ при использовании в реальной клинической практике диклофенака ($n = 3553$), нимесулида ($n = 3807$) и ибупрофена ($n = 1470$). Большая часть больных (77,8%) получала НПВС не более 14 дней. Оказалось, что суммарная частота гастроинтестинальных осложнений при использовании нимесулида не отличалась от таковой при применении ибупрофена (8,1 и 8,6%), но была существенно меньше в сравнении с диклофенаком (2,1%; $p < 0,05$) [13].

В следующей работе нимесулид в дозе 200 мг был назначен 20 больным, непосредственно перед этим проходившим курсовое противоязвенное лечение по поводу язвы или множественных (более 10) эрозий желудка и/или 12-перстной кишки, возникших при использовании других НПВС. Группу контроля составили 20 больных, соответствующих по возрасту, полу и диагнозу основного заболевания, которым после устранения НПВС-гастропатии назначался диклофенак в ректальных свечах. Рецидив эрозивно-язвенного поражения за 2 месяца наблюдения отмечен лишь у 1 (5,6%) больного, получавшего нимесулид, и у 33,3 % пациентов, лечившихся диклофенаком ($p < 0,05$) [2].

Вопрос о гепатотоксичности нимесулида определенное время был предметом дискуссий. Он был рассмотрен ЕМЕА (European Medicines Agency) — основным органом Евросоюза, осуществляющим контроль за использованием лекарственных средств в Европе. После оценки имеющихся данных ЕМЕА

пришла к выводу (пресс-релиз от 21.09.2007), что нет достаточных оснований для прекращения использования нимесулида. Рассмотрение клинических данных показывает, что гепатотоксичность нимесулида не выше, чем у других препаратов из группы НПВС [3]. В исследовании отечественных авторов проведена оценка влияния нимесулида на биохимические показатели функции печени у 81 мужчины с подагрическим артритом, находившегося на лечении в клинике Института ревматологии с января 2003 по июнь 2004 г. и принимавшего в качестве обезболивающего и противовоспалительного препарата нимесулид по 100—400 мг/сут. Полученные результаты показали, что у больных подагрой при лечении нимесулидом не выявлено отрицательной динамики биохимических показателей, свидетельствующих о повреждении печеночных клеток или холестазах. Практически у всех пациентов с исходным существенным повышением уровня АЛТ, т. е. имеющих повышенный риск гепатотоксических реакций, прием нимесулида не приводил к ухудшению ситуации. Авторами сделан вывод об отсутствии существенной гепатотоксичности нимесулида и высказано предположение о возможности его безопасного использования даже при наличии признаков сопутствующей патологии печени [4].

Высокая биодоступность нимесулида позволяет получать быстрый клинический эффект. Уже через 30 мин после перорального приема достигается значимая концентрация препарата в крови, составляющая не менее 25% от максимальной. Полный обезболивающий и противовоспалительный эффект нимесулида отмечается через 1—3 ч после приема [6, 10]. Это позволяет отнести нимесулид к препаратам для купирования острой боли. Тому есть подтвержде-

ния, полученные в клинической практике.

Так, имеются данные о его использовании при послеоперационном обезболивании. В частности, в исследовании A. Binning et al. 94 пациентам, перенесшим артроскопическую операцию, в качестве анальгетика на 3 дня назначались нимесулид 200 мг, напроксен 1000 мг или плацебо. Исследование по дизайну соответствовало многоцентровому рандомизированному дважды слепому плацебо-контролируемому с параллельными группами, включало больных обоих полов в возрасте от 18 до 75 лет. Всем пациентам были выполнены артроскопия или менискэктомия под общей анестезией, и они находились в больнице не менее 6 ч после операции. Пациенты с не менее чем умеренными болями были рандомизированы на получение изучаемых препаратов. Больные, испытывавшие послеоперационную боль не менее чем средней тяжести (согласно вербальной шкале с 5 пунктами), были рандомизированы в соответствии с полученной дозой. При вербальной оценке пациента просили описать испытываемую боль как отсутствующую полностью, умеренную, средней тяжести, сильную или очень сильную. Основным оцениваемым показателем было изменение суммарной интенсивности боли (ИСИБ 0—6) в период с 0 до 6 ч после приема первой дозы препарата, который рассчитывали на основании измерений через 5 и 30 мин, а также 1, 2, 3, 4, 5 и 6 ч. Дальнейший анализ включал значения ИСИБ, рассчитанные с применением дополнительных временных интервалов между 6 и 8 ч, в 100-миллиметровой визуально аналоговой шкале (ВАШ) интенсивность боли оценивали по шкале от 0 (боли нет) до 100 (самая сильная боль). Вторичные показатели эффективности, основанные на данных ВАШ, включали временные интер-

валы до 20 и 50% снижения интенсивности боли.

Оценку обезбоживания проводили в то же время, когда исследовали интенсивность боли. Пациентов просили оценить выраженность обезбоживания как отсутствующую, слабую, умеренную, хорошую или полную. Вторичный анализ эффективности обезбоживания включал общее снижение боли в течение 6 и 8 ч (ОСБ 0-6 и ОСБ 0-8) и максимальное снижение боли. Оценка амбулаторного ортопедического вмешательства по определению анальгетической активности препаратов показала, что оба НПВС демонстрировали превосходство над плацебо. Но нимесулид обеспечивал более высокий обезболивающий эффект в первые 6 ч после операции, чем препарат контроля [12].

В нескольких исследованиях [15, 28, 29, 36] изучена эффективность нимесулида в лечении болей после стоматологических и оториноларингологических вмешательств, а также операций по поводу геморроя.

Нимесулид активно изучался в российских клиниках. В обзоре А.Е. Каратеева приводятся данные о более чем 20 исследованиях, в которых нимесулид назначался в дозе от 200 до 400 мг в сутки на период от 7 дней до 12 мес. Нимесулид был использован у 1 590 больных, включая пациентов с острыми травмами, урологической патологией, а также лиц, перенесших стоматологические операции [4]. Нимесулид в терапевтической дозе 200 мг не увеличивает время кровотечения и не оказывает значимого влияния на коагуляцию [24].

Основное фармакологическое действие НПВС определяется блокадой ЦОГ-2 — фермента, активно синтезирующегося в очагах повреждения и воспаления клетками воспалительного ответа и отвечающего за синтез важнейших меди-

аторов боли и воспаления — простагландинов. В то же время ассоциированные с приемом НПВС осложнения (прежде всего, со стороны ЖКТ) главным образом определяются блокадой «структурной» формы циклооксигеназы — ЦОГ-1, играющей важную роль в поддержании многих параметров гомеостаза человеческого организма. Нужно подчеркнуть, что ЦОГ-1 также принимает участие в воспалительном процессе, поэтому локальное подавление ее активности в области повреждения следует рассматривать как позитивный момент. Нимесулид, обладая умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, относительно слабо воздействуя на «структурную» ЦОГ-1 слизистой оболочки желудка, эффективно блокирует ее активность в очагах воспаления и тканевого повреждения [10, 30, 31]. Среди прочих механизмов, принимающих участие в противо-

воспалительной деятельности нимесулида, интерес вызывает способность молекулы существенно уменьшать высвобождение: ФНО- α и ИЛ-6. Эти медиаторы присутствуют в месте локализации воспалительного процесса и играют активную роль в развитии воспаления, а также передаче и усилении болевых ощущений. Разносторонность воздействия механизмов нимесулида, связанных и не связанных с ЦОГ, с клинической точки зрения выражается в быстром модулировании сложного и многофакторного процесса воспалительного повреждения и купировании болевого синдрома [9, 10, 18, 27].

Таким образом, НПВС — важнейшие препараты в схемах послеоперационного обезболивания. Важнейшая роль тканевого воспаления в механизмах центральной сенситизации, а следовательно, и в формировании хронической бо-

ли является показанием для обязательного включения в схему лечения послеоперационной боли препаратов группы НПВС.

В настоящее время нимесулид сохраняет свою репутацию эффективного анальгетика с весьма благоприятным профилем эффективности и безопасности, ему заслуженно можно отвести роль универсального инструмента, позволяющего успешно лечить острую и контролировать хроническую боль. Препарат удачно сочетает быстрое обезболивающее и выраженное противовоспалительное действие. Важнейшим достоинством нимесулида является наличие на отечественном фармацевтическом рынке весьма доступных по цене генериков, таких как Найз®, эффективность и хорошая переносимость которого подтверждены клинической практикой.



ИСТОЧНИКИ

1. Избранные лекции по региональной анестезии и лечению послеоперационной боли 2006–2009. Выпуск 1, 2009. Под ред. А.М. Овечкина, Е.С. Горобца, Е.М. Шифмана.
2. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Гастродуоденальная переносимость нимесулида (НИ-МЕСИЛ, Berlin Chemie) у больных с язвенным анамнезом: первое проспективное исследование безопасности селективных ЦОГ-2 ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВС-индуцированных гастропатий. *Научно-практическая ревматология*, 2003, 1: 45–48.
3. Каратеев А.Е., Насонова В.А. НПВС-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида. *Научно-практическая ревматология*, 2004, 1: 34–37.
4. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешанная оценка? *Consilium medicum*, 2007, 9: 60–64.
5. Минушкин О.Н. Использование препарата «Найз» у больных, страдающих сочетанной патологией суставов и поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Научно-практическая ревматология*, 2003, 5: 72–76.
6. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. *РМЖ*, 2001, 15: 6–8.
7. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. Применение нестероидным противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М., 2006. 88 с.
8. Овечкин А.М. Нестероидные противовоспалительные препараты в анестезиологии и хирургии. *Региональная анестезия и лечение острой боли*, 2009, 3, 2.
9. Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, et al. Can non-steroidal anti-inflammatory drugs act as metalloproteinase modulators? An in-vitro study of inhibition of collagenase activity. *J Pharm Pharmacol*, 1998, 50: 1417–23.
10. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors*. Editors Vein JR, Botting RM, William Harvey Press. P. 524–540.

11. Bianchi M, Martucci C, Ferrario P et al. Increased Tumor Necrosis Factor- and Prostaglandin E2 Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Rats with Inflammatory Hyperalgesia: The Effects of Analgesic Drugs. *Anesth Analg*, 2007, 104: 949–954.
12. 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): 565–570.
13. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int J Clin Pract*, 2004, 144(Suppl.): 27–32.
14. Cooper R, Booker C, Spanswick C. What is pain management, and what its relevance to the rheumatologist? *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42: 1133–37.
15. Coscarelli S, Scaricabarozzi I, Nava ML et al. A comparison of nimesulide and ketoprofen in the prevention and treatment of painful postoperative inflammatory complications of ear, nose and throat surgery. *Drugs*, 1993, 46(suppl 1): 174–176.
16. Eisenach J, Curry R, Hood D. Phase I safety assessment of intrathecal ketorolac. *Pain*, 2002, 99: 599–604.
17. Emery P. Considerations for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy: benefits. *Scand J Rheumatol*, 1996, 25(Suppl. 105): 5–12.
18. Ferreira SH. The role of interleukins and nitric oxid in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. *Drugs*, 1993, 46(Suppl. 1): 1–9.
19. Gordon S, Brahim J, Rowan J. Peripheral prostanoid levels and nonsteroidal anti-inflammatory drug analgesia: replicate clinical trials in a tissue injury model. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2002, 72: 175–183.
20. Huskisson EC, Macciocchi A, Rahlfs VW et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res.*, 1999, 60: 253–265.
21. Jcnoure P, Gorshewsky O, Ryf C et al. Randomized, double-blind, multicenter study of nimesulide vs. diclofenac in adults with acute sport injuries. *J Clin Res*, 1998, 1: 343–356.
22. Kehlet H. Labat Lecture 2005. Surgical stress and postoperative outcome — from here to where? *Reg. Anesth. Pain Med*, 2006, 31: 47–52.
23. Mannila A, Kokki H, Heikkinen M. Cerebrospinal fluid distribution of ketoprofen after intravenous administration in young children. *Clin. Pharmacokinet.*, 2006, 45: 737–743.
24. Marbet GA, Yasikoff Strub ML, Macciocchi A, et al. The effect of nimesulide versus placebo on hemostasis in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54: 383–387.
25. Martin T, Buechler N, Eisenach J. Intrathecal administration of a cyclooxygenase-1, but not a cyclooxygenase-2 inhibitor, reverses the effects of laparotomy on exploratory activity in rats. *Anesth. Analg.*, 2006, 103: 690–695.
26. Mehta V, Johnston A, Cheung R et al. Intravenous parecoxib rapidly leads to COX-2 inhibitory concentration of valdecoxib in the central nervous system. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(3): 430–435.
27. Pelletier JP, Mineau F, Fernandes JC 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: 393–98.
28. Pierleoni P, Tonelli P, Scaricabarozzi I. A double-blind comparison, of nimesulide and ketoprofen in dental surgery. *Drugs*, 1993, 46(suppl): 168–170.
29. 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): 162–167.
30. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*, 2006, 14(3–4): 120–37.
31. Rainsford K. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(6): 1161–70.
32. Ramella G, Costagli V, Vetere M et al. Comparison of nimesulide and diclofenac in the prevention and treatment of painful inflammatory postoperative complications of general surgery. *Drugs*, 1993, 46(suppl 1): 159–161.
33. Rice A, Lloyd J, Bullingham R. Ketorolac penetration into the cerebrospinal fluid of humans. *J. Clin. Anesth.*, 1993, 5: 459–462.
34. Samad K, Moore K, Saperstein A. Interleukin-1?- mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*, 2001, 410: 471–475.
35. Tassorelli C, Greco R, Sandrini G, Nappi G. Central components of the analgesic/antihyperalgesic effect of nimesulide: studies in animal models of pain and hyperalgesia. *Drugs*, 2003, 63(Suppl 1): 9–22.
36. Zuckermann M, Panconesi R, Scaricabarozzi I et al. Clinical efficacy and tolerability of nimesulide compared with naproxen in the treatment of posthaemorrhoidectomy pain and inflammation. *Drugs*, 1993, 46(suppl 1): 177–179.