



## Обзорная статья / Review article

# Нимесулид: фармакологические и клинические особенности действия

**В.В. Афанасьев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6504-8169>, [sobaka\\_liza@mail.ru](mailto:sobaka_liza@mail.ru)

**Е.Л. Пугачева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2175-9801>, [fiakinsky@mail.ru](mailto:fiakinsky@mail.ru)

**Д.А. Искра**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4947-4779>, [iskradm@mail.ru](mailto:iskradm@mail.ru)

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

## Резюме

В обзоре представлены сведения по фармакодинамике, фармакокинетике и клинической фармакологии нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) нимесулид (НМС). Рассмотрены особенности химической структуры НМС и обусловленные ею механизмы действия, особенности клинических эффектов, отличающие НМС от его гомологов. Представлены особенности фармакодинамики: особенности ингибирования простагландинов НМС, сила взаимодействия НМС с циклооксигеназой (ЦОГ) ЦОГ-1 и ЦОГ-2, рассчитанная по концентрации полумаксимального ингибирования (коэффициент  $IC_{50}$ ). Отмечена способность НМС снижать высвобождение фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), наиболее агрессивного цитокина, что приводит к ингибированию активности урокиназы и активации плазминогена и препятствует дегенерации хрящевой ткани. Приведены данные по антиоксидантным свойствам НМС, его способности снижать уровень гистамина и изменять активность рецепторных систем: каннабиоидных и каинатных. Показаны перспективы использования НМС в онкологии в качестве средства антипролиферативной активности. Особенности строения его молекулы могут служить той фармакологической матрицей, которая может лежать в основе изыскания и изучения новых противоопухолевых средств, а сам НМС может служить фармакологическим зондом в оценке опухолевого роста. Представлена сравнительная эффективность с другими НПВП. Информационные ресурсы, использованные в статье: NCB.I.NLM.NIH.GOV; Micromedex Inc., Tompson Series. Drugdex, 2017. British Pharmacological Society (resources and support for educators), RxList, 40 статей, содержащих данные по фармакодинамике нимесулида, из которых отобраны 25; 10 статей, содержащих информацию о фармакокинетике НМС, из которых отобраны 4; 30 статей, включающих информацию о фармакокинетических взаимодействиях НМС с препаратами других фармакологических групп, из которых отобраны 25 статей, 10 из которых были основаны на рандомизированных исследованиях, включивших более 2 000 испытуемых. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: «нестероидные противовоспалительные препараты», «болевые синдромы и их лечение», «нимесулид», «циклооксигеназа», «простагландины», «арахидоновая кислота», «комбинации лекарственных веществ».

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, болевые синдромы, нимесулид, циклооксигеназа, простагландины, арахидоновая кислота, комбинации лекарственных веществ

**Для цитирования:** Афанасьев ВВ, Пугачева ЕЛ, Искра ДА. Нимесулид: фармакологические и клинические особенности действия. *Амбулаторная хирургия*. 2026;23(1):179–188. <https://doi.org/10.21518/akh2026-024>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Nimesulid: Pharmacological and Clinical Profile

**Vasily V. Afanasyev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6504-8169>, [sobaka\\_liza@mail.ru](mailto:sobaka_liza@mail.ru)

**Ekaterina L. Pugacheva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2175-9801>, [fiakinsky@mail.ru](mailto:fiakinsky@mail.ru)

**Dmitrii A. Iskra**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4947-4779>, [iskradm@mail.ru](mailto:iskradm@mail.ru)

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 197376, Russia

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

<sup>3</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

## Abstract

The review provides information on the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical pharmacology of the nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) nimesulide. The features of the chemical structure of nimesulide and its associated mechanisms of action, as well as the clinical effects that distinguish nimesulide from its homologues, are considered. Comparative efficacy with other NSAIDs is presented. The issues of clinical pharmacokinetics (pKa index; C<sub>max</sub> exposure levels; biotransformation; etc.) were discussed. The clinical part of the review includes comparative studies of nimesulide and its homologues, as well as combinations of nimesulide with drugs from other groups. The specificity of nimesulid induced hepatotoxicity is also discussed. Used info resources NCB.I.NLM.NIH.GOV; Micromedex Inc., Tompson Series. Drugdex, 2017. British Pharmacological Society (resources and support for educators), RxList, 40 articles containing data on the pharmacodynamics of nimesulide, of which 25 were selected, 10 articles containing information on the pharmacokinetics of NMS,

of which 4, 30 articles were selected, including information on the pharmacokinetic interactions of NMS with the medications from other pharmacological groups, from which 25 articles were selected, 10 of which were based on randomized trials involving more than 2,000 subjects. Scientific search was carried out using the following keywords: “nonsteroidal anti-inflammatory drugs”, “pain syndromes and their treatment”, “nimesulide”, “cyclooxygenase”, “prostaglandins”, “arachidonic acid”, “combinations of drugs”.

**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, pain syndromes, nimesulide, cyclooxygenase, prostaglandins, arachidonic acid, combinations of drugs

**For citation:** Afanasyev VV, Pugacheva EL, Iskra DA. Nimesulide: Pharmacological and clinical profile. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2026;23(1):179–188. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2026-024>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Гениальное открытие сэра Джона Р. Вейна, нобелевского лауреата 1982 г., определило суть механизма действия всех нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), в т. ч. и нimesулида (НМС), первого в истории фармакологии блокатора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2-блокатора), особенностям действия которого будет посвящена эта работа.

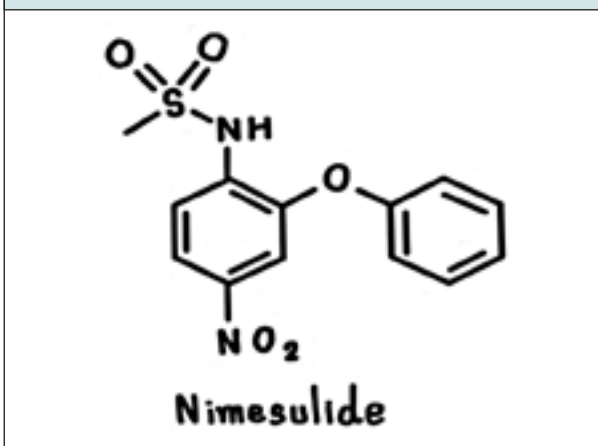
Противовоспалительные свойства НМС связаны с особенностями его структуры, другого производного сульфанилидов среди НПВС нет. В состав молекулы препарата входит нитрогруппа, соединенная с атомом серы, липофильные и кислотные особенности работы которой обеспечивают заполнение молекулярных карманов ЦОГ [1]. Фенильный радикал этой группы (рисунок) является высокоаффинным к активным центрам кармана ЦОГ-2, что обеспечивает НМС проникновение и связывание именно с сайтами ЦОГ-2 [2]. Также важно подчеркнуть, что низкий уровень кислотности молекулы НМС (рКа почти 7) опосредуется сульфанилидной группой. Все вместе обеспечивает препарату меньшие риски местнораздражающего действия, выраженное противовоспалительное и противоболевое действие, что проявляется низким процентом побочных эффектов, включая нарушения ЖКТ [2], хорошей переносимостью больными [3], а также еще рядом важных особенностей, которые мы здесь рассмотрим.

## ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ НИМЕСУЛИДА

### Ингибирование синтезов простагландинов

Под воздействие фосфолипазы А2 происходит активация арахидоновой кислоты (АК), изоферментных форм циклооксигеназ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), липооксигеназ и биотрансформация АК в простаноиды. Это упрощенное изложение сложной патохимической цепи реакций, построенной по принципу расходящегося каскада, когда активация одной молекулы приводит к образованию ряда агрессивных веществ (реактивных форм

**Рисунок.** Структурная формула нimesулида (4-нитро-2-феноксиметан-сульфонанилид)  
**Figure.** Structural formula of nimesulide (4-nitro-2-phenoxyethanesulfonamide)



кислорода [4], различных протеиназ [5], вазоспастических аутокоидов и других соединений в периферических тканях и головном мозге [6]).

Простагландины (ПГ) – одна из групп простаноидов, которая регулируют многие функции организма человека. Отличие от других регуляторов заключается в том, что реализация эффекта происходит преимущественно по месту высвобождения ПГ. Таких мест очень много: в почках ПГ регулируют перфузию паренхимы, диурез и Na<sup>+</sup>-урез, в желудке – синтеза муцина, в спинном мозге – болевой контроль афферентного входа, в респираторной системе – тонус бронхов, тонус матки, изменение овуляции и агрегацию тромбоцитов. Самым неприятным обстоятельством является способность ПГ (особенно ПГЕ2) оказывать каскадное провоспалительное действие, усиливая путь других альгогенов, в т. ч. находящихся на расстоянии от места первичного повреждения. Речь идет о контроле афферентного входа в спинном мозге, где положительная ко-трансмиссия с ноцицепторами (субстанцией Р, интерлейкинами, некоторыми хемокинами и др.) вызывает дистальные повреждения, в т. ч. в головном мозге.

Вытекающие последствия – лихорадка, боль, отек, воспаление, ишемия [7]. НПВС блокируют действие ПГ, оказывая противовоспалительные, жаропонижающие и противоболевые эффекты, при этом препараты существенно отличаются друг от друга по силе действия (например, при остром артрите нимесулид превосходит диклофенак по силе и скорости действия за счет снижения выработки ПГЕ<sub>2</sub> (показателя активности ЦОГ-2), но в то же время нимесулид медленнее достигает эффективной концентрации в синовиальной жидкости [8]. Авторы предполагают возможный центральный механизм обезболивания. По концентрации полумаксимального ингибирования (коэффициент IC<sub>50</sub>) сила взаимодействия НМС с ЦОГ-1 и ЦОГ-2 составляет 75/14, при этом если воздействие на ЦОГ-1 прекращается по истечении 24 ч, то воздействие на ЦОГ-2 продолжается намного дольше [9], и это различие сохраняется также при длительном применении [10]. Этот своеобразный механизм действия, объясняющий низкое число осложнений со стороны ЖКТ и отсутствие выраженной сердечно-сосудистой токсичности по сравнению с коксибом [11], недавно получил всеобщее признание.

#### **Снижение высвобождения агрессивных цитокинов и антиоксидантные свойства нимесулида**

Еще в 1993 г. в экспериментах на крысах Ferreira установил способность НМС снижать высвобождение ФНО- $\alpha$ , наиболее агрессивного цитокина, который активирует высвобождение многих ноцицепторов [12] и некоторых физиологически активных веществ: интерлейкина-6, урокиназы. Вместе с тем НМС, экспонированный в культуре фибробластов, увеличивал концентрацию эндотелиального ингибитора активатора плазминогена-1, того, что ингибирует активность урокиназы и активирует плазминоген [13]. По мнению Bennett (1999), такое действие присуще некоторым НПВС (напроксену, например) и способствует сохранению хрящевой ткани. НМС и его метаболиты являются активными ингибиторами малонового диальдегида: IC<sub>50</sub> для НМС составило 0,8 ммоль/л, для метаболита 1-го порядка (M1) = 30 ммоль/л, для метаболита 2-го порядка (M2) = 0,5 ммоль/л [14].

#### **Изменение активности рецепторных систем**

Это особое свойство НМС, выделяющее его среди гомологов. Одним из значимых эффектов является способность препарата снижать уровень гистамина в гладких мышцах за счет его ингибирования тучными клетками [15]. Прием НМС в дозе 100 мг не сопровождался изменением объема формированного выдоха и удельного сопротивления дыхательных путей у пациентов

с бронхиальной астмой, в то время как другие НПВС изменяли эти показатели и вызывали тяжелые обструктивные реакции [16].

Взаимодействие НМС с рецепторами СВ-1 каннабиноидных систем, обрабатывающих боль на уровне «афферентного входа», сопровождалось снижением медиаторов анандомид и эндоканнабиноид 2-арахидонилглицерина (2-AG) [17]. Снижая уровень ЦОГ-2, НМС усиливает передачу сигналов эндогенных каннабиноидов (ЭК) через СВ1-рецепторы [18]. В задних рогах спинного мозга последние находятся в системе *hip*-рецепторов и задействованы в ко-трансмиссии, следовательно, способны регулировать очень многие нарушения, в т. ч. аффективные расстройства, следовательно, НМС имеет перспективы в комплексном лечении последних, особенно у коморбидных больных [19, 20].

Взаимодействие НМС с каинатными рецепторами позволило выявить нейротекторное действие НМС, которое реализуется через ионотропные рецепторы глутамата. Мало того, что каинатные рецепторы генерируют длительные, разрушающие клетку потенциалы действия при своем возбуждении, они также, причем в дозозависимом режиме, связаны с гиперпродукцией свободных радикалов и малонового диальдегида и повреждают преимущественно сульфгидрильные группы. НМС, как серу-содержащая молекула с двумя реактогенными связями (*рисунок*), блокирует каинатные рецепторы и параллельно снижает дефицит SH-групп в среде, как отмечают, в максимальных терапевтических дозах [20]. Низкие концентрации в плазме крови такого действия не оказывают. Это важное обстоятельство, которое может изменить не только характер дозирования препарата, по крайней мере в начале терапии, но и расширить возможности его назначения, включая ОРИТ.

ЦОГ-2 присутствует в нейромышечных синапсах позвоночных в непосредственной близости от пресинаптического нервного окончания, а также в глиальных клетках [9] и усиливает действие мускарина, который отсрочено увеличивает амплитуду потенциала концевой пластинки. PGE<sub>2</sub>-G, связанный с ЦОГ-2, усиливает высвобождение мускарина и эндоканнабиноидов. Превращение 2-AG в PGE<sub>2</sub>-G под действием ЦОГ-2 лежит в основе вызванного мускарином усиления высвобождения нейромедиаторов в нервно-мышечном синапсе. НМС, блокируя ЦОГ-2, замедляет всю цепь реакций в нем [9]. Пока непонятно, как использовать эти данные в клинике, ясно одно, что между блокаторами ЦОГ-2 и медиаторными системами есть четкая биохимическая связь, которой можно пользоваться.

Следует упомянуть перспективу применения НМС в токсикологии: при сочетанной алкоголь-амфетаминовой интоксикации происходят быстрые (часто необратимые) изменения в микроглие стриопаллидарной системы с активацией каспазной активности в дофаминергических нейронах.

Нельзя обойти стороной потенциал применения НМС в токсикологии. Известно, что последствия совместного применения алкоголя и метамфетамина – весьма распространенный метод приема в наше время, сопровождается развитием нейровоспаления, особенно в зоне striatum и s. Nigra (место резервуара дофамина в ЦНС): увеличивается число клеток микроглии, снижается активность тирозингидроксилазы и дофаминового транспортера, словом, возникает патохимическая основа такого своеобразного нарушения двигательной активности, когда больной все понимает, но не может двигаться и говорить. Изменения формируются мгновенно, практически через 2 ч после приема токсикантов. Назначение НМС снижало активность каспазы 3, увеличивало активность дофамингидроксилазы и концентрацию дофаминового транспортера в дофаминергических системах в условиях сочетанного приема алкоголя и метамфетамина. При этом восстанавливается двигательная функция [21].

В целом оказалось, что ЦОГ-2 – невероятно активная субстанция в гомеостазе биохимических реакций организма. Есть сведения о ее взаимодействии с ангиотензин-2-ергической системой в качестве участника ремоделирования сосудов и повышения жесткости артерий [10], в то время как НМС снижает интенсивность этого процесса.

Успехи молекулярной фармакологии в изучении сигналинга НМС позволили установить взаимодействия НМС с рецепторами цитозоля и ядра, и показали перспективы использования НМС в онкологии в качестве средства антипролиферативной активности. НМС вызывает апоптоз опухолевых клеток полости рта, пищевода, молочной железы, поджелудочной железы, а также при миелоидном лейкозе [22, 23]. Более того, считают, что особенности строения его молекулы могут служить той фармакологической матрицей, которая может лежать в основе изыскания и изучения новых противоопухолевых средств [22], а сам НМС может служить фармакологическим зондом в оценке опухолевого роста [22]. Среди механизмов противоопухолевого действия отмечают способность НМС супрессировать различные белки-ингибиторы апоптоза в резистентных к химиотерапии клетках опухолей поджелудочной железы, кластеризацию DR5 (рецептора «смерти») в плазматических мембранах [22].

НМС оказался перспективным препаратом для онкологических целей, поэтому в настоящее время активно разрабатываются системы его доставки в опухолевую зону (т. к. препарат низкорастворимый). С этой целью используют конъюгаты НМС с гиалуроновой кислотой, рецептор которой (CD44) способен к переносу препарата внутрь клеток [24].

## ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ НИМЕСУЛИДА

При приеме 100 мг  $C_{max}$  составила от 2,86 до 6,50 мг/л, за 1,22–2,75 ч диапазон терапевтических концентраций составляет от 1 до 75 мг/л; токсические концентрации НМС у человека неизвестны<sup>1</sup>. Пища не влияла на скорость всасывания НМС. При назначении в свечах  $C_{max}$  снижалась, одновременно снижалась и биодоступность НМС (на 54–64% по сравнению с приемом *per os* [25]). При назначении в каплях (5%-ный раствор НМС)  $C_{max}$  достигалась быстрее [26].  $Vd = 0,18–0,39$  л/кг. Связь с белками = 99% (свободная фракция = 1%; у лиц с патологией печени и почек она достигает 2–4% соответственно).  $T_{0,5} = 1,80$  до 4,73 ч [27, 28].  $Ae_{24} = 65\%$  почками и 35 – печенью<sup>2</sup>, хотя есть сведения о преимущественной метаболической элиминации НМС [25].

НМС – субстанция ароматического ряда, производное нитроанилина (*рисунк*), у него особенная биотрансформация. Основной метаболит (M1) – 4'-гидрокси нимесулид образуется вследствие восстановления ароматической нитрогруппы и является активным соединением [26]. Затем M1 окисляется до других метаболитов, некоторые из которых токсичны для гепатоцитов. Общий клиренс НМС в плазме крови составляет от 31,02 до 106,16 мл/ч/кг, что указывает на преимущественную метаболическую элиминацию препарата. При пероральном или ректальном применении НМС два раза в день равновесная концентрация достигается в течение 24–48 ч (при 2–4 приемах). Начало действия НМС при лихорадке (прием PO) = 1–2 ч [27]; при воспалении лор-органов = 2–4 ч [28]; при остеоартрите = 7 дней [13]; при постоперационной боли (ректально) = 30 мин [3]. Средняя длительность действия при всех патологических состояниях составляла в среднем 6 ч [27]. Половые различия и фармакокинетические профили НМС у детей и пожилых людей не выявлены. При печеночной недостаточности скорость выведения НМС была значительно ниже, чем у здоровых людей (пациентам с нарушениями функции печени требуется снижение дозы в 4–5 раз). При почечной недостаточности и у

<sup>1</sup> TIAFT reference blood level list of therapeutic and toxic substances. 2004

<sup>2</sup> Micromedex, Inc. Tompson Series. Drugdex, Reviewed, 2017.

лиц с клиренсом креатинина выше 1,8 л/ч коррекция дозы не требуется. Фармакокинетические взаимодействия НМС с препаратами других фармакологических групп приведены в *таблице*, взаимодействие с глибенкламидом, циметидином, антацидами, фуросемидом, варфарином и дигоксином отсутствовало или не имело очевидной клинической значимости.

### Клиническое применение нимесулида

Как и другие НПВС, препарат применяют в лечении воспаления, лихорадки, острых и хронических болевых синдромов.

## ● СРАВНИТЕЛЬНЫЕ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ (РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ) ИССЛЕДОВАНИЯ НИМЕСУЛИДА С ДРУГИМИ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ

### Нимесулид vs парацетамол

НМС (2,5 мг/кг 2 р/д) был эффективнее, чем парацетамол (10 мг/кг м.т. 3 р/д) и ибупрофен (10 мг/кг м.т. 3 р/д), при лихорадке у детей, связанной с ОРВИ (2–14 лет; открытое рандомизированное исследование, n = 90), как по скорости, так и по глубине снижения температуры тела (p = 0,001) [29]. У лиц пожилого возраста (65+) НМС (200 мг × 2 р/д) и парацетамол (500 мг

3 р/д) проявили одинаковое жаропонижающее действие [30]. По противоболевому эффекту НМС (1,5 мг/кг × 3 р/д) и парацетамол (2,4% сироп по 2–12 мл 3 р/д) также были одинаково эффективны у детей от 3 до 12 лет после тонзилэктомии [31].

### Нимесулид vs аспирин

НМС (50 мг × 2 (3) р/д) превосходил ацетилсалицилат лизина (720 мг препарата соответствует 400 мг аспирина) по силе, скорости действия и переносимости пациентами. Оба препарата назначали детям 5–14 лет по 2 (3) р/д при лихорадке вследствие ОРВИ на фоне терапии антибиотиками (n = 70) [31].

### Нимесулид vs диклофенак

При сравнении противоболевого действия НМС и диклофенака у онкологических больных при пероральном и ректальном введении препаратов (n = 70; пероральный прием НМС 300 мг/сут; пероральный прием диклофенака 150 мг/сут; ректальный прием НМС 400 мг/сут и ректальный прием диклофенака 200 мг/сут в течение 1 нед. оценивали длительность сна и степень обезболивания по шкале IPS (интегральная шкала боли). При всех путях введения сила противоболевого действия была одинаковой, хотя в группе НМС регистрировали меньше побочных эффектов [32].

**Таблица.** Взаимодействия нимесулида с препаратами других фармакологических групп\*  
**Table.** Interactions of nimesulide with drugs of other pharmacological groups\*

Препарат	Результат взаимодействия	Степень взаимодействия
Абциксимаб	Кровотечение	+++
Антигипертензивные (сартаны, в-блокаторы и др.)	Снижение артериального давления	++
НПВС (ацеклофенак и др.)	Кровотечение	+++
Амитриптилин	Риск кровотечения	+++
Мочегонные	Снижение диуретического действия	++
СИОЗы	Риск кровотечения	+++
Антикоагулянты	Риск кровотечения	+++
Дексаметазон	Ульцерация, кровотечения	+++
Дигоксин	Увеличение Т0,5 дигоксина	++
ГИНКО	Кровотечения	++
Магния салицилат	Кровотечение	++
Метотрексат	Увеличение токсичности метотрексата	+++
Флоксацены	Риск судорог	++

*Примечание:* +++ выраженное взаимодействие, способное привести к SAE (серьезным негативным последствиям, например, смерть больного или развитие угрожающего жизни состояния, к госпитализации или к продлению сроков госпитализации, а также к временной или постоянной утрате трудоспособности, инвалидности пациента). ++ умеренное взаимодействие, когда необходим лабораторный контроль; + слабое взаимодействие, когда необходим клинический контроль.

\* Micromedex, Inc. Thompson Series. Drugdex, Reviewed, 2017.

При назначении НМС (100 мг × 3 р/д, n = 149) и диклофенака (50 мг × 3 р/д, n = 155) при первичной дисменорее по силе действия (шкала ВАШ, 10 баллов) препараты были одинаковыми, однако НМС работал быстрее, и число побочных эффектов было меньше (7 – в группе НМС, 16 – в группе диклофенака при  $p < 0,05$  [33]).

Местное купирование боли гелем НМС превосходило по скорости наступления эффекта и по силе анальгетического действия гель диклофенака и гель пироксикама в среднем на 4–5 баллов (по 10-балльной шкале ВАШ). Все три препарата превосходили эффект плацебо. Исследование выполнено на здоровых добровольцах-мужчинах (n = 48). Болевой синдром симулировали по методу Холандера (путем прижатия острых краев 6 гофрированных крышек бутылок к предплечью). Каждый доброволец получал 10 мг субстанции с гелем [34].

Сила противоболевого действия НМС (200 × 3 р/д) и диклофенака (100 мг 3 р/д) при ректальном введении препаратов (в свечках в течение 3 дней) была одинаковой, при лечении пациентов (n = 40) с постоперационной болью, после сафенэктомии и пластики паховой грыжи [35].

В двух двойных слепых исследованиях (у 110 пациентов с острым поверхностным тромбозом) сравнивали эффективность действия НМС (200 мг/д, *per os*) и диклофенака (100 мг/д, *per os*), которые назначали в течение 10–20 дней. Препараты одинаково снижали спонтанную боль, отек, гиперемию, лихорадку, однако НМС вызывал меньше ЖКТ-проблем [36, 37].

### **Нимесулид vs ибупрофен**

При лечении тендинитов, фиброзитов, тендовагинитов, бурситов и мышечных болей ибупрофен (300 мг 3 р/д) и НМС (50–100 мг 2 р/д) были сопоставимы при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями мягких тканей, равно как и в лечении постоперационной боли и отека [38].

При оценке эффекта действия НМС (100 мг 2 р/д *per os* в течение 14 дней) и ибупрофена (600 мг 3 р/д *per os* в течение 10 дней) при острой боли в пояснице на 10-й день приема установлен приоритет действия НМС (в частности, улучшение показателей бокового наклона,  $p = 0,026$ ), к тому же при приеме ибупрофена чаще возникали побочные эффекты со стороны ЖКТ (21% – ибупрофен, 7% – НМС, n = 104) [39].

### **Нимесулид vs напроксен**

У пациентов с запущенными формами рака сравнивали НМС и напроксен (n = 68). Равноэффективные дозы

препаратов составили 200 мг 2 р/д и 500 мг 2 р/д *per os*. Частота побочных эффектов в группах была низкой и сопоставимой по группам [40].

В купировании боли при остеоартрите, особенно у коморбидных больных пожилого возраста, НМС и напроксен показали одинаковую эффективность. Так, в исследовании V. Fossaluzza et al. [41] НМС (100 мг/д 2 р/д *per os*) сравнивали с напроксеном (250 мг/д 2 р/д *per os*), больные принимали эти препараты в течение 28 дней. Группы наблюдения составили пожилые женщины, страдающие остеоартрозом (n = 40). Препараты были сопоставимы по силе действия (облегчение боли), редукции утренней скованности, увеличению объема спонтанных движений, однако НМС пациенты переносили лучше напроксена [41].

Долгосрочная эффективность действия НМС (100 мг/д 2 р/д *per os*) и напроксена (250 мг утром и 500 мг вечером *per os*), которые назначали в течение 4 нед. пациентам с остеоартритом коленного и/или тазобедренного суставов, была установлена позднее в исследовании W. Kriegel et al. [42]. Первичным показателем эффективности в этой работе было изменение интенсивности боли через 6 мес. (по шкале WOMAC). Также была проведена оценка эффективности лечения врачом и пациентом (PhGE/PtGE, physician group efficacy/patient group efficacy). НМС и напроксен были одинаково эффективны в снижении интенсивности боли не только через 6, но и через 12 мес. (НМС – 22,5% через 6 и 12 мес.; напроксен – 22,4% через 6 мес., 19,9% – через 12 мес.). Возможно, что такой эффект сохранялся вследствие кинетики фармакологического действия препаратов. Через 6 мес. исследователи оценили эффективность лечения как «хорошую» или «отличную» у 59,3% пациентов, принимавших НМС, и у 56,4% пациентов, принимавших напроксен, при этом соответствующие показатели оценки пациентами составили 57% и 52,7%. Также отмечена хорошая переносимость препаратов, при этом при приеме НМС (77 случаев, или 47,5% больных) было зарегистрировано меньше нежелательных явлений со стороны ЖКТ, чем при приеме напроксена (96 случаев, 54,5% больных). В целом исследование показало, что НМС так же эффективен, как и напроксен, при длительном лечении остеоартрита и вызывает меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [42].

Прием НПВС рекомендуют сочетать с блокаторами протонной помпы [43]. В этой связи M. Scheinberg et al. в 2018 г. была проведена интересная работа, в которой сравнивали комбинацию «НМС + пантопразол» (100 мг/20 мг 2 р/д, n = 198) с комбинацией «напроксен + эзомепразол» (500 мг/20 мг 2 р/д, n = 201)

в течение 14 дней с целью выяснить эффективность купирования боли и диспептических явлений [44]. Боль оценивали по шкале Макмастера, диспепсию – по клиническим симптомам (тошнота, дискомфорт/боль в животе, жжение в эпигастральной области, чувство переполненности после еды)<sup>3</sup>. Клинически значимых различий при оценке боли и диспепсии выявлено не было. Комбинации приняты эквивалентными.

### Нимесулид vs оксикамы (пироксикам)

В лечении остеоартрита НМС (от 200 до 400 мг/с *per os*) и пироксикамом (от 20 до 30 мг/с *per os*) статистических различий по противоболовому действию препаратов между группами выявлено не было, однако больные лучше переносили НМС [45].

В обзоре А.Е. Каратеева, посвященному НМС, приводятся данные об оценке эффективности и безопасности препарата в российских клинических исследованиях, выполненных за последние 15 лет. Автор приходит к выводу, что достоинства НМС превышают его недостатки [46].

Можно заключить, что НМС превосходит по силе противоболового действия или является эквивалентным многим гомологам из группы НПВС, вместе с тем практически во всех работах отмечена лучшая переносимость НМС по сравнению с другими НПВС.

Как и другие НПВС, НМС проявляет побочные эффекты, связанные с блокадой ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, однако есть работы, указывающие на гепатотоксические эффекты препарата у предрасположенных к этому действию пациентов [47, 48]. Несмотря на то что частота печеночных осложнений вследствие приема НМС является низкой, по данным того же автора, составляет 0,1 на 100 000 пациентов, некоторые европейские страны (Финляндия, Португалия, Испания) в настоящее время приостановили дальнейшие продажи НМС из-за этих опасений. В Израиле продажи были приостановлены, а затем снова восстановлены с «ограниченным применением под тщательным контролем» приема НМС. Вместе с тем безопасность НМС была установлена в пилотных двойных слепых исследованиях, мультицентровых испытаниях, постмаркетинговом анализе, проведенных в странах Европы и Южной Америке [49], и по совокупности работ признаки лекарственного поражения печени (в частности, увеличение трансаминазной активности, связанной с приемом НМС) соответствуют частоте гепатотоксических реакций при применении других НПВП или даже ниже некоторых из них [50]. В Европейском агентстве

лекарственных средств (ЕМА – агентство Евросоюза, которое отвечает за оценку и надзор за фармацевтическими продуктами) принято считать, что абсолютный риск гепатотоксичности, связанный с приемом НМС, составляет 30–35 на 100 000 человеко-лет<sup>5</sup>. ЕМА пришло к трем выводам:

1. Гепатотоксичность НМС сопоставима с таковой у ибупрофена, диклофенака и индометацина, выше, чем у целекоксиба, напроксена и кетопрофена, и ниже, чем у сулиндака, ЕМА, 20.01.2012; ЕМА/73856/2012, № решения ЕМЕА/Н/А-31/1261).
2. Польза от НМС превышает риск от его применения, однако ЕМА рекомендовало ограничить применение НМС 15 днями, не применять дозы более 200 мг/сут и изъять из продажи упаковки, содержащие более 30 доз (таблеток или саше).
3. НМС предназначен для лечения острой боли и первичной дисменореи, но не остеоартрита<sup>4</sup>.

### Особенности гепатотоксичности (или острого лекарственного поражения печени), которая может возникнуть вследствие приема нимесулида

Механизмы гепатотоксичности НМС изучены не до конца, однако известно, что гепатотоксичность НМС в большей степени проявляются у лиц пожилого возраста (со сниженной биотрансформацией ксенобиотиков) и у женщин (метаболиты эстрогенов 16 $\alpha$ -ОН и 4-ОН могут способствовать опухолевому росту), иными словами, у популяции людей с измененным уровнем ферментов и/или субстратов. Химическое ядро НМС является 4-нитроанилином. В 1-й фазе биотрансформации ароматическая нитрогруппа (*рисунок*) восстанавливается путем ацетилирования, в результате чего образуется активный метаболит (4-амино-2-феноксиметансульфонанилид, или М1), который является ключевой молекулой, из которой образуются токсичные продукты. Если ацетилирование в 1-й фазе нарушено, то М1 может ковалентно связываться с белками гепатоцитов и нарушать сопряжение между окислением и фосфорилированием [47]. Именно поэтому образование М1 считают первичной причиной повреждения печени НМС [51], особенно у людей с ацетилиаторным полиморфизмом [52]. Из М1-субстрата при участии цитохрома CYP2C19 образуется активный метаболит М2 дииминохинон, а при участии цитохрома 1A2 – М3 аминоксидрокси нимесулид. Во 2-й фазе биотрансформации М1 конъюгирует с глюкатионом, при этом

<sup>4</sup> Советом международных организаций по медицинским наукам (Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS) для определения токсического действия лекарств на печень предпочтительным является термин «лекарственное повреждение печени» (ЛПП), (Geneva: CIOMS. 1999).

<sup>3</sup> ClinicalTrials. gov.

образуется второй метаболит M2 (хинонимин NIM-ОН-GSH); в реакции также участвуют цитохромы 2C19 и CYP1A2 [51]. Реактивные хинонимины могут вызывать оксидативный стресс, митохондриальную токсичность [51], а на системном уровне изменять билиарную секрецию (есть мнение, что НМС и его метаболит 4-дигидронимесулид ингибируют активность переносчиков жирных кислот человека, за счет чего могут вызывать холестаза [53]). Отметим, что метаболиты с аналогичным действием образуются при биотрансформации диклофенака, ибупрофена, люмиракоксиба, триглитазона, клозепина и многих других веществ [54]. Здесь важна скорость образования метаболита, стало быть, исходное напряжение цитохромов и/или сочетанный прием с препаратом его индукторов (возможно, блокаторов). M2 также образует эпоксиды, токсичные для гепатоцитов [55]. Помимо этого, молекула НМС блокирует фосфодиэстеразу (ФДЭ-4) и увеличивает уровень цАМФ, что сопровождается активацией протеинкиназ. Последствия активации включают усиление гликогенолиза, снижение синтеза гликогена и, как следствие, падение скорости гликолитических процессов [56]. Таким образом, биотрансформация НМС существенно зависит от нормальной работы ферментов и субстратов (глутатиона, белков-цитохромов, уровня гликогена), изменение концентрации которых может задерживать токсические метаболиты и вызывать поражение печени, преимущественно у женщин и пожилых людей. ОЛПП выявляют по ферментам (АЛТ, АСТ, ЩФ), субстратам (билирубин, альбумин). Важно

помнить, что их увеличение при приеме НМС должно служить сигналом для отмены препарата:

- а) ЩФ  $\geq 5$  (верхней границы нормы);
- б) ЩФ  $\geq 2$  совместно в увеличении ГГТП;
- в) ЩФ  $\geq 3$  совместно с увеличением билирубина  $\geq 2$ .

Считают, что гепатотоксичность НМС протекает по идиосинкратическому варианту (не зависит от дозы, непредсказуема с экспозицией до недель, чаще возникает у лиц, принимающих совместно с НМС индукторы (или блокаторы) CYP2C19 и CYP1A2<sup>5</sup>).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

НМС представляет собой селективный ЦОГ-2-блокатор с большой шириной терапевтического действия и широким диапазоном терапевтических концентраций в плазме крови людей, что дает возможность маневра при его повторном назначении. Действие НМС не сопровождается нарушениями гемокоагуляции и поражениями ЖКТ, а гепатотоксичность не превышает в целом гепатотоксичности его гомологов по IC50. В настоящее время НМС продолжает являться одним из наиболее удачных по соотношению эффективность/переносимость препаратов из группы НПВП, что подтверждает его широкое использование в качестве эффективного обезболивающего и противовоспалительного препарата.

Поступила / Received 02.04.2026

Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2026

Принята в печать / Accepted 23.04.2026

<sup>5</sup> <http://LiverTox.nih.gov>.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Garcia-Nieto R, Perez C, Chega A. Molecular model of the interaction between nimesulide and human cyclooxygenase-2. *Rheumatology*. 1999;38(Suppl. 1):14–18. [https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.suppl\\_1.14](https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.suppl_1.14).
2. Гендугов ТА, Щербаклова ЛИ, Глушко АА, Кодониди ИП, Соцнев ВС. Изучение взаимодействия производных 4-оксопиримидина с активным центром циклооксигеназы-2 методом молекулярной динамики. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(2):503. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22796>.  
Gendugov TA, Shcherbakova LI, Glushko AA, Kodonidi IP, Sochnev VS. Study of 4-oxopiridine derivatives interaction with the active site of cyclooxygenase-2 using molecular dynamics. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;(2):503. (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22796>.
3. Matta C, Ciarcia S, Muhinbo A, Coluzzi F. Нимесулид: 25 лет спустя. *РМЖ*. 2012;(30):1527–1532. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Nimesulid\\_25 лет спустя/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Nimesulid_25 лет спустя/).  
Matta C, Ciarcia S, Muhinbo A, Coluzzi F. Nimesulid: 25 years later. *RMJ*. 2012;(30):1527–1532. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Nimesulid\\_25 лет спустя/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Nimesulid_25 лет спустя/).
4. Ward A, Brogden RN. Nimesulide. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammation and pain states. *Drugs*. 1988;36(6):732–753. <https://doi.org/10.2165/00003495-198836060-00004>.
5. Rufer C, Schillinger E, Bottcher I, Repenthin W, Hermann C. Mode of action of anti-inflammatory methane sulfonanilides. *Biochem Pharmacol*. 1982;31(22):3591–3596. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(82\)90580-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(82)90580-9).
6. Dallegri F, Ottonello L, Dapino P, Sfcchetti C. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the neutrophil promoted inactivation of alpha-1-proteinase inhibitor. *J Rheumatol*. 1992;19(3):419–423. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1578457>.
7. Candelario-Jalil E, Mhadu N, Gonzalez-Falcon A, Garcia-Cabrera M, Munoz E, Leon OS, Fiebich BL. Effects of the cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide on cerebral infarction and neurological deficits induced by permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Neuroinflammation*. 2005;2(1):3. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-2-3>.
8. Duffy T, Belton O, Bresnihan B, FitzGerald O, FitzGerald D. Inhibition of PGE<sub>2</sub> production by nimesulide compared with diclofenac in the acutely inflamed joint of patients with arthritis. *Drugs*. 2003;63(Suppl. 1):31–36. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363001-00005>.

9. Candelario-Jalil E, Sonia León O. Effects of nimesulide on kainate-induced in vitro oxidative damage in rat brain homogenates. *BMC Pharmacol.* 2003;3:7. <https://doi.org/10.1186/1471-2210-3-7>.
10. Lindgren CA, Newnam ZL, Morford JJ, Ruan SB, Battani KA, Su Z. Cyclooxygenase-2, prostaglandin E2 glycerol ester and nitric oxide are involved in muscarine-induced presynaptic enhancement at the vertebrate neuromuscular junction. *J Physiol.* 2013;591(19):4749–4764. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.256727>.
11. França-Neto A, Couto GK, Xavier FE, Rossoni LV. Cyclooxygenase-2 is a critical determinant of angiotensin II-induced vascular remodeling and stiffness in resistance arteries of ouabain-treated rats. *J Hypertens.* 2022;40(11):2180–2191. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003242>.
12. Ferreira SH. The role of interleukins and nitric oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. *Drugs.* 1993;46(Suppl. 1):1–9. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00003>.
13. Pelletier JP, Mineau F, Fernandes JC, Kiansa K, Ranger P, Martel-Pelletier J. Two NSAIDs nimesulid and naproxen can reduce the synthesis of urokinase anf IL-6 whilr increasing PAI-1 in human OA synovial fibroblasts. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15(4):393–398. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9272300>.
14. Facino M, Carinin M, Aldini G. Antioxidant activity of nimesulide and its main metabolites. *Drugs.* 1993;46(Suppl. 1):15–21. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00005>.
15. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. *Clin Pharmacokinet.* 1998;35(4):247–274. <https://doi.org/10.2165/00003088-199835040-00001>.
16. Bianco S, Robuschi M, Petrigni G, Scuri M, Pieroni MG, Refin RM et al. Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Drugs.* 1993;46(Suppl. 1):115–120. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00024>.
17. Staniaszek LE, Norris LM, Kendal DA, Barrett DA, Chapman V. Effects of COX-2 inhibition on spinal nociception: the role of endocannabinoids. *Br J Pharmacol.* 2010;160(3):669–676. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00703>.
18. Hermanson D, Xartly H, Gamble-George J, Brown N, Shonesy BC, Kingsley PJ et al. Substrate-selective COX-2 inhibition decreases anxiety via endocannabinoid activation. *Nat Neurosci.* 2013;16(9):1291–1298. <https://doi.org/10.1038/nn.3480>.
19. Котова ОВ. Влияние на эндоканнабиоидные системы: один из возможных механизмов действия нимесулида. *Фарматека.* 2012;19(20):30–32. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2073-4034/article/view/280140>.  
Kotova OV. Effect on endocannabinoid systems: one of the possible mechanisms of action of nimesulide. *Farmateka.* 2012;19(20):30–32. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2073-4034/article/view/280140>.
20. Гриднева ГИ. Нимесулид: разнообразие терапевтических перспектив. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(8):18–22. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-8-18-22>.  
Gridneva GI. Nimesulide: a Variety of Therapeutic Perspectives. *Effective Pharmacotherapy.* 2019;15(8):18–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-8-18-22>.
21. Blaker A, Rodriguez E, Yamamoto BK. Neurotoxicity to dopamine neurons after the serial exposure to alcohol and methamphetamine: Protection by COX-2 antagonist. *Brain Behav Immun.* 2019;81:317–328. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.028>.
22. Vunnam YL, Yong MC, Liao EE, Lo C, Huber E, Been M et al. Nimesulide, a COX-2 inhibitor, sensitizes pancreatic cancer cells to TRAIL-induced apoptosis by promoting DR5 clustering. *Cancer Biol Ther.* 2023;24(1):2176692. <https://doi.org/10.1080/15384047.2023.2176692>.
23. Tomaz V, Griesi-Oliveira K, Puga R, Conti BJ, Santos FPS, Hamerschlag N, Campregher PV. Molecular Characterization of a First-in-Human Clinical Response to Nimesulide in Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol.* 2022;12:874168. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.874168>.
24. Jian YS, Chen CW, Lin CA, Yu HP, Lin HY, Liao MY et al. Hyaluronic acid-nimesulide conjugates as anticancer drugs against CD44-overexpressing HT-29 colorectal cancer in vitro and in vivo. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:2315–2333. <https://doi.org/10.2147/IJN.S120847>.
25. Reinsford R (ed.). *Nimesulide. Actions and Uses.* Birkhauser; 2005. 449 p.
26. Castoldi D, Monzani V, Tofanetti O. Simultaneous determination of nimesulide and hydroxynimesulide in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1988;425(2):413–418. [https://doi.org/10.1016/0378-4347\(88\)80048-3](https://doi.org/10.1016/0378-4347(88)80048-3).
27. D'Apuzzo V, Monti T. Pilot study of the antipyretic and analgesic activity of nimesulide paediatric suppositories. *Drugs Exp Clin Res.* 1992;18(2):63–68. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1644012>.
28. Milvio C. Nimesulide for the treatment of painful inflammatory process in the ear, nose and throat areas: a double blind controlled trial with benzydamine. *J Int Med Res.* 1984;12(6):327–332. <https://doi.org/10.1177/030006058401200602>.
29. Ulukol B, Köksal Y, Çin S. Assessment of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen and nimesulide in children with upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55(9):615–618. <https://doi.org/10.1007/s002280050681>.
30. Cunietti E, Monti M, Viganò A, D'Aprile E, Saligari A, Scafuro E, Scaricabarozzi I. A Comparison of Nimesulide vs Paracetamol in the Treatment of Pyrexia in the Elderly. *Drugs.* 1993;46(Suppl. 1):124–126. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00026>.
31. Cappella L, Guerra A, Laudizi L, Gavazzyti GV. Efficacy and tolerability of nimesulide and lysine-acetylsalicylate in the treatment of paediatric acute upper respiratory tract inflammation. *Drugs.* 1993;46(Suppl. 1):222–225. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00057>.
32. Corli O, Cozzolino A, Scaricabarozzi I. Nimesulide and diclofenac in the control of cancer-related pain. *Drugs.* 1993;46(Suppl. 1):152–155. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00036>.
33. Facchinetti F, Piccinini F, Sgarbi L, Renzetti O. Nimesulide in the treatment of primary dysmenorrhea: a double blind study versus diclofenac. *Drugs Today.* 2001;37(Suppl. B):39–45.
34. Sengupta S, Velpandian T, Kabir SR, Gupta SK. Analgesic efficacy and pharmacokinetics of topical nimesulide gel in healthy human volunteers: double-blind comparison with piroxicam, diclofenac and placebo. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54(7):541–547. <https://doi.org/10.1007/s002280050510>.
35. Ramella G, Costagli V, Vetere M, Capra C, Casella G, Sogni A, Scaricabarozzi I. 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. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00038>.
36. Rainsford KD. Nimesulide: overview of properties and applications. *Drugs Today.* 2001;37(Suppl. B):3–7.
37. Rossoni G, Berti F, Buschi A, Villa LM, Bella DD. New data concerning the antianaphylactic and antihistaminic activity of nimesulide. *Drugs.* 1993;46(Suppl. 1):S22–S28. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00006>.
38. Ward A, Brogden RN. Nimesulide. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammation and pain states. *Drugs.* 1988;36(6):732–753. <https://doi.org/10.2165/00003495-198836060-00004>.
39. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acutelow back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine.* 2000;25(12):1579–1585. <https://doi.org/10.1097/00007632-200006150-00019>.
40. Toscani F, Gallucci M, Scaricabarozzi I. Nimesulide in the treatment of advanced cancer pain: double-blind comparison with naproxen. *Drugs.* 1993;46(Suppl. 1):156–158. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00037>.

41. Fossaluzza V, Montagnani G. Efficacy and tolerability of nimesulide in elderly patients with osteoarthritis: double-blind trial versus naproxen. *J Int Med Res.* 1989;17(3):295–303. <https://doi.org/10.1177/030006058901700313>.
42. Kriegel W, Kor KJ, Ehrlich JC, Lehnhardt K. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract.* 2001;55(8):510–514. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2001.tb11112.x>.
43. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ, Мартынов АИ, Яхно НН, Арутюнов ГП и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(Прил. 1):1–29. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
44. Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(Suppl. 1):1–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
45. Scheinberg M, Pott Júnior H, Macêdo EA, Bocchi de Oliveira MF, Ecclissato C, Amazonas RB. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of nimesulide/pantoprazole compared to naproxen/esomeprazole for pain relief in patients with osteoarticular diseases and dyspeptic symptoms. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:2775–2783. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S172068>.
46. Ward A, Brogden RN. Nimesulide. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammation and pain states. *Drugs.* 1988;36(6):732–753. <https://doi.org/10.2165/00003495-198836060-00004>.
47. Каратеев АЕ. Нимесулид: достоинства превышают недостатки. *Трудный пациент.* 2012;10(4):42–49. Режим доступа: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/nimesulid-dostoinstva-prevyshayut-nedostatki.pdf>
48. Каратеев АЕ. Nimesulide: advantages overcomes shortcomings. *Trudnyi Patsient.* 2012;10(4):42–49. (In Russ.) Available at: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/nimesulid-dostoinstva-prevyshayut-nedostatki.pdf>
49. Boelsterli U. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf.* 2002;25(9):633–648. <https://doi.org/10.2165/00002018-200225090-00003>.
50. Kulkarni S. On the safety of nimesulide, a preferential COX-2 inhibitor. *Curr Sci.* 2002;83:1442–1443.
51. Rainsford K. An analysis from clinico-epidemiological data of the principal adverse events from the COX-2 selective NSAID, nimesulide, with particular reference to hepatic injury. *Inflammopharmacology.* 1998;6(3):203–221. <https://doi.org/10.1007/s10787-998-0020-6>.
52. Каратеев АЕ, Насонова ВА. НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида. *Научно-практическая ревматология.* 2003;41(4):87–91. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1342>.
53. Karateev AV, Nasonova VA. NSAID-associated gepathopathy: nimesulid problem. *Rheumatology Science and Practice.* 2003;41(4):87–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1342>.
54. Zhou L, Pang X, Xie C, Zhong D, Chen X. Chemical and Enzymatic Transformations of Nimesulide to GSH Conjugates through Reductive and Oxidative Mechanisms. *Chem Res Toxicol.* 2015;28(12):2267–2277. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.5b00290>.
55. Сатырова ТВ. Ацетиляторный статус: современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии.* 2009;(4):32–36. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2009-6-4-5>.
56. Satyrova TV. The acetylated status: present-day point of view on the subject (references review). *Health and Ecology Issues.* 2009;(4):31–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2009-6-4-5>.
57. Zhou L, Pang X, Jiang L, Zhong D, Chen X. Nimesulide and 4'-Hydroxynimesulide as Bile Acid Transporters Inhibitors Are Contributory Factors for Drug-Induced Cholestasis. *Drug Metab Dispos.* 2017;45(5):441–448. <https://doi.org/10.1124/dmd.116.074104>.
58. Хлынова ОВ, Маев ИВ, Тарасова ЛВ, Долгушина АИ, Барановский АЮ, Минушкин ОН и др. *Лекарственные поражения печени: клинические рекомендации.* 2019.
59. Li F, Chordia M, Huang T, Macdonald TL. In vitro nimesulide studies toward understanding idiosyncratic hepatotoxicity: diiminoquinone formation and conjugation. *Chem Res Toxicol.* 2009;22(1):72–80. <https://doi.org/10.1021/tx800152r>.
60. Афанасьев ВВ, Баранцевич ЕР, Вишневецкая ТП. *Азбука нейроцитопroteкции.* СПб.: Стелла; 2016. 279 с.

#### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

#### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

#### Информация об авторах:

**Афанасьев Василий Владимирович**, д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; [sobaka\\_liza@mail.ru](mailto:sobaka_liza@mail.ru)

**Пугачева Екатерина Леонидовна**, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; [fiakinsky@mail.ru](mailto:fiakinsky@mail.ru)

**Искра Дмитрий Анатольевич**, д.м.н., профессор, профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; [iskradm@mail.ru](mailto:iskradm@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Vasily V. Afanasyev**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Emergency Medicine, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 197376, Russia; [sobaka\\_liza@mail.ru](mailto:sobaka_liza@mail.ru)

**Ekaterina L. Pugacheva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; [fiakinsky@mail.ru](mailto:fiakinsky@mail.ru)

**Dmitrii A. Iskra**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia; [iskradm@mail.ru](mailto:iskradm@mail.ru)