

Д.И. ТРУХАН, д.м.н., профессор, Е.Н. ДЕГОВЦОВ, д.м.н.
Омский государственный медицинский университет Минздрава России

Выбор анальгетика при травматических повреждениях и воспалительных изменениях опорно-двигательного аппарата на амбулаторном этапе

Одной из наиболее частых причин боли, по поводу которой пациенты на амбулаторном этапе обращаются к хирургу, является боль при травматических повреждениях и воспалительных изменениях опорно-двигательного аппарата. Результаты многочисленных зарубежных и отечественных исследований позволяют рассматривать нимесулид в качестве препарата выбора в группе НПВП для купирования болевого синдрома при травматических и воспалительных заболеваниях мягких околоуставных тканей.

Ключевые слова: боль, амбулаторная хирургия, травматические и воспалительные заболевания мягких околоуставных тканей, нимесулид, Найз®

В современной клинической практике одним из самых распространенных симптомов и одной из наиболее частых причин, по которым люди обращаются за медицинской помощью, является боль.

Боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описанное в терминах такого повреждения [1]. Боль относится к наиболее распространенным субъективным признакам заболевания и подразделяется на острую и хроническую. Под острой (преходящей) болью понимают боль, обусловленную острым заболеванием или травмой, стихающую и исчезающую по мере выздоровления и заживления ран. Хроническая (персистирующая) боль связана с длительно существующим патологическим процессом или посттравматическим состоянием, она продолжается от 1—3 мес. до нескольких лет [2, 3].

Для большинства заболеваний характерна определенная схема воз-

никновения и развития боли, которая часто является патогномоничной. При наличии у пациента болей врач всегда должен анализировать их, учитывая следующие характеристики: начало, развитие, миграцию, характер, интенсивность, локализацию и иррадиацию, продолжительность, причины усиления и облегчения болей [4]. Наиболее часто в клинической практике встречается ноцицептивная боль, связанная с активацией периферических болевых рецепторов вследствие локального повреждения, вызванного травмой, воспалением, отеком или ишемией тканей, стойким спазмом поперечно-полосатых или гладких мышц, предшествующим хирургическим вмешательством и др. [5, 6].

Одной из наиболее частых причин боли, по поводу которой пациенты на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи обращаются к хирургу, является боль при травматических повреждениях и воспалительных изменениях опорно-двигательного аппарата [7—14]. Опорно-двигательный аппарат че-

ловека состоит из скелетной и мышечной систем и представляет собой анатомический комплекс соединенных между собой костей скелета, суставов, мышц, сухожилий и др. [15]. К основным функциональным нарушениям, наблюдающимся при повреждении и заболеваниях опорно-двигательного аппарата, относятся: болевой синдром в области суставов и позвоночника; нарушение локомоторных (ходьба, бег) и опорных (стояние) функций; формирование контрактур (миогенные, десмогенные, тендогенные, артрогенные) в суставах конечностей и позвоночника; ограничение амплитуды активных и пассивных движений (утрата свободы движений в суставах) и нарушение координации движений [3].

Заболевания мягких околоуставных тканей (периартриты) широко распространены и представлены большой группой синдромов, при которых патологический процесс локализован в сухожилиях, сухожильных оболочках, фасциях, мышечно-сухожильных соединениях,

суставных связках, энтезисах, суставных сумках. При описании периапартулярной патологии обычно используют следующие понятия: тендинит — воспаление ткани сухожилия; теносиновит/тендовагинит — воспаление ткани сухожилия и сухожильного влагалища; бурсит — воспаление синовиальных сумок, тонкостенных полостей, выстланных синовиальной оболочкой, которые облегчают движение сухожилий и мышц над костными выступами; энтезит/энтезопатия — воспаление ткани сухожилия в месте прикрепления его к кости [7, 9]. Повреждения мягких тканей в настоящее время лидируют, достигая практически 80—90% всех повреждений вследствие несчастных случаев и чрезвычайных ситуаций. Примерно 50% из них составляют закрытые, без нарушения целостности кожного покрова, повреждения мягких тканей (мышц, сухожилий, жировой клетчатки, сосудисто-нервных структур и суставного связочного аппарата), занимая важное место в практике хирургов и травматологов амбулаторного звена [13]. Травматические поражения мягких тканей часто проявляются в виде ушибов, растяжения и разрывов связок, сухожилий, мышц, вывихов с формированием посттравматических артрита, синовита, бурсита, тендовагинита и миозита.

Степень выраженности болевого синдрома при периапартуритах может варьировать от незначительной, когда пациент ощущает боль только при нагрузке на пораженные структуры, до выраженной, упорной, длительной боли, резистентной к лечению. Дифференциально-диагностические критерии поражения суставов и периапартулярных тканей представлены в *таблице*.

Своевременное и правильное этиотропное или патогенетическое лечение в большинстве случаев способно устранить боль. Вместе с тем существуют ситуации, при которых показана симптоматическая терапия боли: при выраженном болевом синдроме, требующем немедленного лечения, или в случаях, когда причину боли устранить невозможно. Несвоевременное, недостаточно анальгезирующее и противовоспалительное лечение повышает дискомфорт пациента как в ранний посттравматический период, так и в более отдаленный, осложняет восстановление.

Важность адекватного обезболивания в данных ситуациях заключается не только в оказании помощи при возникновении острой боли, но и в предупреждении запуска патологического каскада для развития хронического болевого синдрома и формирования пост-

травматических воспалительных дисфункций поврежденной области (посттравматические синовиты, остеоартриты) [2, 3, 5, 13].

Одним из наиболее перспективных и действенных патогенетических средств защиты периферических болевых рецепторов (ноцицепторов) являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [16, 17]. Основным механизмом действия НПВП — ингибирование синтеза простагландинов и тромбоксанов за счет блокирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ) метаболизма арахидоновой кислоты. Существуют 2 изофермента ЦОГ, ингибируемые НПВП: ЦОГ-1 контролирует выработку простагландинов, регулирует целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток; ЦОГ-2 участвует в синтезе простагландинов при воспалении. Предполагается, что противовоспалительное действие НПВП обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции — ингибированием ЦОГ-1 [5, 17, 18]. Анальгетическое действие НПВП обусловлено подавлением активности ЦОГ и снижением продукции простагландинов E2 и F2α, повышающих чувствительность ноцицепторов как при воспалении, так и при повреждении тканей. Более выраженным анальгетичес-

ТАБЛИЦА. Дифференциально-диагностические критерии поражения суставов и периапартулярных тканей

Критерий	Артрит (поражение сустава)	Периапартит (поражение мягких околосуставных тканей)
Характер боли	Постоянная, при движении и в покое	Непостоянная, возникает при определенных движениях
Локализация боли	Разлитая, по всей проекции сустава	Локальная, можно определить точку максимальной боли
Изменение объема активных и пассивных движений	Ограничен объем активных и пассивных движений	Ограничен объем активных движений, сохранен объем пассивных движений
Характер отечности области сустава	Равномерная, по всей проекции сустава. Могут определяться утолщение синовиальной оболочки и выпот в суставе	Неравномерная, часто отмечается асимметрия, отечность связана с конкретным сухожильным влагалищем, бурсой

ким, чем противовоспалительным эффектом обладают те НПВП, которые вследствие своей химической структуры нейтральны, меньше накапливаются в воспалительной ткани, быстрее проникают через гематоэнцефалический барьер и подавляют ЦОГ в центральной нервной системе, а также влияют на таламические центры болевой чувствительности. Эти препараты выделены в отдельную группу — ненаркотические анальгетики. Наряду с центральным анальгетическим эффектом НПВП отмечается и их периферическое действие, связанное с антиэкссудативным эффектом, который приводит к снижению накопления медиаторов боли и уменьшению механического давления на болевые рецепторы в тканях [5, 10, 19]. Результаты многочисленных зарубежных [19—27] и отечественных [28—34] исследований позволяют рассматривать нимесулид в качестве препарата выбора в группе ненаркотических анальгетиков для купирования болевого синдрома при костно-мышечных повреждениях (травмы, растяжения связок и вывихи суставов) и воспалительных изменениях (тендиниты, бурситы). В этих исследованиях отмечены эффективность и безопасность нимесулида при лечении болевого синдрома при периартикулярной патологии в сравнении с плацебо и другими НПВП: напроксеном, кетопрофеном, диклофенаком [21—25, 35—37]. Нимесулид относится к классу сульфонамидов. Оказывает обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Нимесулид действует как ингибитор фермента ЦОГ, отвечающего за синтез простагландинов, и ингибирует главным образом ЦОГ-2. После приема внутрь препарат хорошо всасывается из ЖКТ, достигая C_{\max} в плазме крови через 2—3 ч. Связывание с белка-

ми плазмы — 97,5%. $T_{1/2}$ составляет 3,2—6 ч. Легко проникает через гистогематические барьеры. Метаболизируется в печени при помощи изофермента цитохрома P450 (CYP) 2C9. Основным метаболитом является фармакологически активное парагидроксипроизводное нимесулида — гидроксинимесулид. Гидроксинимесулид выводится с желчью в метаболизированном виде (обнаруживается исключительно в виде глюкуроната — около 29%). Нимесулид выводится из организма в основном почками (около 50% от принятой дозы). Фармакокинетический профиль нимесулида у лиц пожилого возраста не изменяется при назначении однократных и многократных/повторных доз. По данным экспериментального исследования, проводившегося с участием пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности (КК 30—80 мл/мин) и здоровых добровольцев, C_{\max} нимесулида и его метаболита в плазме больных не превышала концентрации нимесулида у здоровых добровольцев. АУС и $T_{1/2}$ у пациентов с почечной недостаточностью были выше на 50%, но в пределах фармакокинетических значений. При повторном приеме препарата кумуляции не наблюдается [38]. Достаточная для обезболивания концентрация нимесулида достигается быстро (в течение 15—30 мин), а пик концентрации в крови (2,86—6,5 мг/л) отмечается через 1,2—2,8 ч после перорального приема препарата. При этом период полураспада нимесулида колеблется в интервале от 1,8 до 4,7 ч, но при этом ингибция ЦОГ-2 сохраняется до 8 ч, а в синовиальной жидкости — до 12 ч после недельного перорального приема в суточной дозе 200 мг [39]. Нимесулид может проникать и накапливаться в очагах воспаления (где рН среды более низкий) в более высокой концентрации, чем в

плазме крови [40], что обуславливает его преимущество при купировании болевого синдрома у пациентов с закрытыми повреждениями суставов и мягких тканей [10, 13]. Скорость абсорбции разных оральных форм нимесулида считается одинаковой, для достижения максимальной концентрации в плазме крови при использовании таблетированной формы требуется 2—3 ч, в то время как при использовании суппозитория пик плазменной концентрации наступает позже (в среднем через 4 ч) [41]. Дополнительным эффектом, выгодно отличающим нимесулид от других НПВП, является хондропротективный эффект препарата. В исследованиях *in vitro* нимесулид демонстрирует высокую способность к снижению уровня матриксных металлопротеиназ [42, 43]. Нимесулид и его основной метаболит 4-гидроксинимесулид обладают и выраженной антиоксидантной активностью, действуя как акцепторы на свободные радикалы кислорода, формирующие в результате воспаления и перекисного окисления липидов [44]. Кроме этого, нимесулид ингибирует свободные радикалы, сформированные хондроцитами во время артритического процесса [45], а также интерлейкин-1, -5, -6 и фактор апоптоза хондроцитов [46], что в совокупности и определяет выраженное протективное действие нимесулида в отношении хрящевой ткани. К сожалению, наряду с высокой фармакотерапевтической эффективностью по основным показаниям, с приемом НПВП ассоциируется целый спектр различных, иногда фатальных осложнений. Так, при использовании пероральных и парентеральных НПВП возможны развитие поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушение агрегации тромбоцитов,

функции почек и печени, негативное влияние на систему кровообращения [47, 48].

Неблагоприятные побочные эффекты характерны практически для всех представителей группы НПВП (с разной частотой), независимо от их химического строения, лекарственной формы и способа введения. Данная проблема актуальна не только в медицинском, но и в социально-экономическом аспекте, значительно увеличивая количество госпитализаций и летальных исходов [49].

Международная группа экспертов, всесторонне изучив эпидемиологические данные и клинический опыт применения нимесулида, отмечает позитивный профиль соотношения польза / риск нимесулида в лечении острой боли [27]. Перечисленные негативные эффекты, связанные с приемом НПВП (особенно в отношении ЖКТ), по мнению многих исследователей, отмечаются в более низком проценте случаев при использовании нимесулида, чем других НПВП, что отмечено в большом числе обзоров, посвященных вопросам безопасности нимесулида [50—56].

Еще одним преимуществом при назначении нимесулида является его некислотное происхождение (в молекуле нимесулида карбоксильная группа заменена сульфонанилидом), что обеспечивает дополнительное защитное действие на слизистую оболочку ЖКТ [3]. Нейтральная кислотность нимесулида (рН около 6,5) затрудняет его проникновение в слизистые оболочки органов верхних отделов ЖКТ и существенно снижает риск их возможного поражения [17, 57].

Интересные результаты были получены в экспериментальном исследовании турецких ученых, показавших, что добавление нимесулида оказывает энтеропротек-

тивное действие в отношении развития мукозита тонкого кишечника, индуцированного приемом метотрексата [58].

Риск гепатотоксических реакций при приеме нимесулида не выше, чем при использовании других НПВП (таких как ибупрофен и диклофенак). Так, за более чем 20-летний период применения нимесулида в России (который получили миллионы пациентов) в отечественной медицинской литературе не было зафиксировано ни одного случая опасных осложнений со стороны печени [50—56]. В экспериментальном исследовании японских ученых было продемонстрировано, что нимесулид снижает инсулинорезистентность и подавляет развитие морфологических изменений, характерных для неалкогольной жировой болезни печени, связанных с ожирением [59].

В Российской Федерации среди препаратов с международным непатентованным наименованием «нимесулид» наиболее известным является препарат Найз® (компания «Д-р Редди'с Лаботорис Лтд.», Индия). Найз® можно использовать как для купирования острых болевых синдромов, так и для относительно продолжительной терапии хронической боли.

Найз® выпускается в форме таблеток 100 мг, препарат рекомендуется принимать после еды по 100 мг 2 р/сут. Назначение препаратов нимесулида для купирования острого болевого синдрома в соответствии с современными требованиями Европейского агентства по оценке лекарственных средств (ЕМА) обуславливает высокую эффективность и безопасность лечения.

Гелевая форма нимесулида (Найз® гель), который наносится непосредственно на болезненный участок, быстро впитывается и оказывает хорошее противобо-

левое воздействие, особенно в дебюте заболевания. Периферический антиноцицептивный эффект обусловлен активацией некоторых типов K^+ -каналов мембраны нейрона, вызывающих гиперполяризацию периферических терминалей первичных афферентов. Найз® гель обладает достаточной обезболивающей и противовоспалительной активностью, сочетающейся с хорошей переносимостью и, следовательно, клинической эффективностью [3, 60, 61].

Опыт применения препарата Найз® свидетельствует о его эффективности и безопасности при лечении болевого синдрома не только при периартикулярной патологии [7, 9, 28, 29], но и при острой боли в спине и пояснице [62, 63], остеоартрозе [64—67], ревматоидном [68, 69] и подагрическом артрите [35], анкилозирующем спондилите [70—72]. В настоящее время Найз® широко используется для купирования болевого синдрома в стоматологии [73, 74] и гинекологии [75, 76].

В развитии болевого синдрома при травматических повреждениях и воспалительных изменениях опорно-двигательного аппарата определенное участие может принимать мышечный спазм. В ряде работ отмечены высокая эффективность и безопасность комплексной терапии болевого синдрома с использованием препарата Найз® и миорелаксанта тизанидина (Сирдалуд®) [16, 70].

Таким образом, Найз® является эффективным препаратом для ургентного обезболивания в различных клинических ситуациях. Важнейшим достоинством этого препарата является сочетание быстрого анальгетического действия и высокого противовоспалительного потенциала. Найз® наиболее целесообразно исполь-

зовать в тех клинических ситуациях, когда острая боль сочетается с выраженным локальным воспалением, что характерно для травматических и воспалительных повреждений периартикулярных тканей, а также для обо-

стрения остеоартроза и острого подагрического артрита. Расширение объемов медицинской помощи, оказываемой врачом-хирургом на амбулаторном этапе пациентам при травматических повреждениях и воспали-

тельных изменениях опорно-двигательного аппарата, предполагает включение в арсенал используемых лекарственных средств препарата Найз®.



ИСТОЧНИКИ

1. IASP Committee on Taxonomy, 2012 Международная ассоциация по изучению боли IASP. www.iasp-pain.org.
2. Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: MEDpress-inform, 2001. 187 с.
3. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И. А. Клиника, диагностика и лечение основных ревматических заболеваний. СПб.: СпецЛит, 2014. 159 с.
4. Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности. *Consilium Medicum*, 2014, 8: 14-9.
5. Максимов М.Л. Современные подходы к терапии болевого синдрома. *РМЖ*, 2013, 34: 1734-6.
6. Деговцов Е.Н., Трухан Д.И., Сулимов А.Ф. Выбор анальгетика в хирургической практике: в фокусе декскетопрофен. *Consilium Medicum. Хирургия (Прил.)*, 2015, 1: 15-21.
7. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. Патология мягких тканей области плечевого и тазобедренного суставов — диагностика и лечение. *Лечащий врач*, 2012, 1: 76-7.
8. Шипков Н.Н., Борисов Е.С. Повреждения голеностопного сустава. *Амбулаторная хирургия*, 2012, 1: 36-44.
9. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Периартикулярная патология стопы: современные подходы к диагностике и лечению. *Consilium Medicum. Неврология*, 2012, 2: 56-7.
10. Левчук И.П., Костюченко М.В., Назаров А.П. и др. Современные аспекты неотложной помощи при закрытых повреждениях суставов на этапах медицинской эвакуации. *Consilium Medicum. Хирургия*, 2013, 1: 9-13.
11. Морозов А.А., Зоря В.И. Травматические вывихи голени (часть 2). *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*, 2013, 4: 76-80.
12. Федотов А.Л., Безгодков Ю.А., Воронцова Т.Н. Современное состояние вопроса оказания помощи пациентам с переломами и переломовывихами в голеностопном суставе. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*, 2014, 3: 107-10.
13. Цеденова Е.А., Костюченко М.В. Повреждение мягких тканей: подходы к лечению острого болевого синдрома. *Справочник поликлинического врача*, 2015, 06-08: 49-51.
14. Трухан Д.И., Деговцов Е.Н. Выбор НПВС для пациента с хроническим послеоперационным болевым синдромом на амбулаторно-поликлиническом этапе: в фокусе — амтолметин гуацил. *Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия*, 2016, 1-2(61-62): 88-92.
15. Михайлов С.С., Чукбар А.А., Цыбулькин А.Г. Анатомия человека. Т.1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 704 с.
16. Имаметдинова Г.Р., Чичасова Н.В., Иголкина Е.В. Подходы к лечению боли с учетом механизмов ее развития. *Современная ревматология*, 2013, 1: 59-65.
17. Каратеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные средства при лечении боли в терапевтической практике. *Справочник поликлинического врача*, 2010, 4: 3-7.
18. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Дорсалгия: актуальные аспекты терапии на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Consilium Medicum*, 2015, 9: 82-7.
19. Трухан Д.И. Дифференциальный диагноз боли в грудной клетке на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: в

- фокусе — заболевания костно-мышечно-суставной системы. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.)*, 2015, 1: 27-33.
19. Schmoekel W, Bisaz E, Schoenle S. Effect of nimesulid suppositories in surgical traumatologic practice. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 1985 Dec 24, 74(52): 1460-3.
20. Magarsh M, Altomonte L, Zoli A et al. Nimesulide in the treatment of osteoarthritis and extra-articular rheumatism. *Minerva Med*, 1989 Sep, 80(9): 1015-8.
21. Dreiser RL, Riebenfeld D. A double-blind study of the efficacy of nimesulide in the treatment of ankle sprain in comparison with placebo. *Drugs*, 1993, 46(Suppl 1): 183-6.
22. Calligaris A, Scaricabarozzi I, Vecchiet L. A multicentre double-blind investigation comparing nimesulide and naproxen in the treatment of minor sport injuries. *Drugs*, 1993, 46(Suppl 1): 187-90.
23. Facchini R, Selva G, Peretti G. Tolerability of nimesulide and ketoprofen in paediatric patients with traumatic or surgical fractures. *Drugs*, 1993, 46(Suppl 1): 238-41.
24. Lecomte J, Buyse H, Taymans J, Monti T. Treatment of tendinitis and bursitis: a comparison of nimesulide and naproxen sodium in a double-blind parallel trial. *Eur J Rheumatol Inflamm*, 1994, 14(4): 29-32.
25. Wober W, Rahlfs VW, Bяchl 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 Apr-May, 52(3): 169-75.
26. Monteforte P, Rovetta G. Changes in size of periarthritis calcifications in patients with painful shoulder treated with injectable disodium-clodronate. *Int J Clin Pharmacol Res*, 2002, 22(1): 7-12.
27. Kress HG, Baltov A, Basi_ski A et al. Acute pain: a multifaceted challenge — the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin*, 2016 Jan, 32(1): 23-36.
28. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. Периартикулярная патология плечевого сустава: диагностика и лечение. *Фарматека*, 2012, 10: 31-4.
29. Олюнин Ю.А. Боль в области шеи и плечевого сустава в практике ревматолога. *Современная ревматология*, 2012, 3: 32-6.
30. Шавловская О.А. Возможности применения препарата найз® (нимесулид) в клинической практике. *РМЖ*, 2013, 10: 512-7.
31. Каратеев А.Е. Нимесулид в российской клинической практике: старый друг лучше новых двух. *Медицинский совет*, 2014, 5: 82-91.
32. Каратеев А.Е. Почему российские врачи используют нимесулид? *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*, 2015, 1-2: 61-7.
33. Греченков А.С., Кондрашенко Е.Н., Бутров А.В. Нимесулид как препарат выбора при лечении боли в амбулаторной практике. *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*, 2016, 3-4: 63-8.
34. Куцемелов И.Б., Касаткин В.Ф., Асеев С.А., Шепетюк Г.Г. Некоторые аспекты лечения боли в неврологической и хирургической практике: применение нимесулида. *Медицинский совет*, 2016, 11: 124-7.
35. Умурова Н.М., Мухаммадова Х.Х. Сравнительная эффективность препарата Найз (нимесулид) и диклофенака натрия при подагрическом артрите. *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*, 2016, 3-3: 168-9.

36. Алексеева Е.И., Валиева С.И. Оценка эффективности, переносимости и безопасности нимесулида у детей с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии*, 2007, 6: 76-80.
37. Бабикина И.В., Макарова В.И. Возможности применения нимесулида в детской ревматологии. *Научно-практическая ревматология*, 2008, 5: 87-9.
38. Воробьева О.В. Нимесулид: фармакологические свойства и терапевтическая эффективность. *Эффективная фармакотерапия*, 2011, 38: 20-4.
39. Елисеев М.С. Нимесулид: основные механизмы действия и безопасность. *РМЖ*, 2008, 24: 1630-2.
40. 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.
41. Барскова В.Г. Значение для клинической практики свойств нимесулида, не связанных с подавлением циклооксигеназы-2. *Consilium Medicum*, 2009, 9: 96-100.
42. Kullich WC, Niksic F, Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study. *Int J Clin Pract Suppl*, 2002 Jul, 128: 24-9.
43. 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 Aug, 23(8): 1981-6.
44. Bennett A. Nimesulide: a well-established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: Vane JJ, Botting RM eds. *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors*. London: William Harvey Press, 2001: 524-40.
45. Zheng SX, Monithys-Mickalad A et al. In vitro study of the antioxidant properties of nimesulide and 4-OH nimesulide: effects on HRP— and luminal dependent chemoluminescence produced by human chondrocytes. *Osteoarthr Cartil*, 2000, 8: 419-25.
46. Котова О.В. НПВП: в поисках золотой середины — соотношение «безопасность/эффективность». *Справочник поликлинического врача*, 2013, 1: 15-8.
47. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*, 2013, 11: 45-9.
48. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*, 2015, 01: 26-31.
49. Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности. *Consilium Medicum*, 2014, 8: 14-9.
50. Балабанова Р.М., Корешков Г.Г., Егорова О.Н., Запругаева М.Е. Еще раз о безопасности нимесулида. *Современная ревматология*, 2011, 4: 58-60.
51. Котова О.В. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов: соотношение безопасности/эффективность. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология*, 2012, 1: 79-82.
52. Каратеев А.Е. Нимесулид при острой и хронической боли: акцент на вопросах безопасности. *Фарматека*, 2012, 6: 57-65.
53. Каратеев А.Е. Нимесулид: достоинства превышают недостатки. *Трудный пациент*, 2012, 4: 42-9.
54. Котова О.В. Вопросы безопасности длительной терапии нимесулидом. *Фарматека*, 2013, 9: 54-8.
55. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Нимесулид: эффективность и безопасность применения. *Consilium Medicum*, 2016, 2: 100-3.
56. Чичасова Н.В. Проблема оценки эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов. *Современная ревматология*, 2016, 2: 83-8.
57. Каратеев А.Е. Нимесулид: вопросы безопасности и возможность длительного применения. *Фарматека*, 2009, 4: 17-25.
58. Arslan A, Ozsicek A, Suleyman B. et al. Effects of nimesulide on the small intestine mucositis induced by methotrexate in rats. *Exp Anim.*, 2016 Nov 1, 65(4): 329-36.
59. Tsujimoto S, Kishina M, Koda M et al. Nimesulide, a cyclooxygenase-2 selective inhibitor, suppresses obesity-related non-alcoholic fatty liver disease and hepatic insulin resistance through the regulation of peroxisome proliferator-activated receptor α . *Int J Mol Med* 2016 Sep, 38(3): 721-8.
60. Балабанова Р.М., Фебина Т.П., Запругаева М.Е., Степанец О.В. Эффективность локальной терапии гелем найз у больных ревматоидным артритом. *Современная ревматология*, 2008, 2: 79-82.
61. Камчатнов П.Р., Трубецкая Е.А., Умарова Х.Я. Возможность применения геля найз (нимесулид) у больных с поясничной болью. *РМЖ*, 2011, 30: 1890-2.
62. Камчатнов П.Р., Радыш Б.В., Кутенев А.В., Казаков А.Ю. Возможность применения нимесулида (найз) у больных с неспецифической болью в нижней части спины. *РМЖ*, 2009, 20: 1341-4.
63. Доронина О.Б., Доронин Б.М., Доронин В.Б. Боль в спине: применение нестероидных противовоспалительных препаратов (найз, кеторол). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2012, 2: 88-91.
64. Чичасова Н.В., Имаметдинова Г.Р., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л. Найз в лечении хронических заболеваний суставов. *РМЖ*, 2012, 23: 1177-84.
65. Самойлова Н.В., Загоруйко О.И., Гнездилов А.В., Медведева Л.А. Опыт клинического применения препарата найз в комплексной терапии пациентов с болями в коленном суставе. *Фарматека*, 2013, 7: 52-7.
66. Пихлак А.Э., Чурсинова И.И., Логачев В.А. и др. Эффективность и переносимость препарата найз в комплексном консервативном лечении гонартроза. *РМЖ*, 2013, 6: 26-30.
67. Стародубцева И.А. Остеоартроз: новые подходы к терапии. *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*, 2015, 3-4: 66-71.
68. Сизова Л.В., Багирова Г.Г., Чернышева Т.В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности диклофенака и нимесулида у больных ранним ревматоидным артритом. *Клиническая медицина*, 2009, 10: 63-7.
69. Етобаева И.Г., Чукаев С.А., Архипова Э.В. и др. Фармакоэкономические аспекты применения нестероидных противовоспалительных лекарственных средств в терапии ревматоидного артрита. *Фундаментальные исследования*, 2015, 1-4: 740-3.
70. Пирогова О.А., Раскина Т.А., Летаева М.В. Боль — основной компонент качества жизни больных анкилозирующим спондилитом и возможности ее купирования. *Современная ревматология*, 2013, 3: 53-7.
71. Башкова И.Б., Мадьянов И.В. Анкилозирующий спондилит: диагностические аспекты и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в его лечении (в помощь врачу общей практики). *РМЖ*, 2016, 2: 101-8.
72. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Эффективность и безопасность нимесулида в лечении анкилозирующего спондилита. *Эффективная фармакотерапия*, 2016, 17: 12-6.
73. Костина И.Н. Терапия послеоперационной боли в амбулаторной практике стоматолога. *Проблемы стоматологии*, 2011, 2: 27-9.
74. Sidelnikova LF, Kolenko YN. Substantiation of usage of nonsteroidal antiinflammatory drugs on stages of treatment patients with periodontitis diseases. *Новини стоматології*, 2012, 2: 27-31.
75. Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Опыт применения селективного нестероидного противовоспалительного препарата найз в диагностике и лечении дисменореи у девушек. *Фарматека*, 2009, 14: 42-9.
76. Пахомова И.Г. Место нестероидных противовоспалительных средств в гинекологической практике (рациональный выбор препаратов с учетом побочных эффектов). *Фарматека*, 2009, 9: 45-9.