

Комментарий

Острая боль: многофакторная проблема – роль нимесулида

H.G. Kress, A. Baltov, A. Basiński, F. Berghea, J. Castellsague, C. Codreanu, E. Copaciu, M.A. Giamberardino, M. Hakl, L. Hrazdira, M. Kokavec, J. Lejčko, L. Nachtnebl, R. Stančík, A. Švec, T. Tóth, M.V. Vlaskovska и J. Woroń

H.G. Kress, Медицинский университет/Общесоматическая больница АХН Vienna - Отделение специализированной анестезии и терапии боли, Вена, Австрия.

A. Baltov, Больница экстренной травматологической помощи им. Н. И. Пирогова – Отделение травматологии, София, Болгария.

A. Basiński, Медицинский университет Гданьска, Клиническое отделение неотложной помощи Университетского клинического центра, Гданьск, Польша.

F. Berghea, Клиническая больница Святой Марии, Медицинский университет Карол Давила, Отделение ревматологии, Бухарест, Румыния.

J. Castellsague, некоммерческая организация RTI Health Solutions International, Барселона, Испания.

C. Codreanu, Центр ревматических заболеваний "Dr. Ion Stoia", Медицинский университет Карол Давила, Отделение ревматологии, Бухарест, Румыния.

E. Copaciu, Университетская больница неотложной помощи, Медицинский университет Карол Давила – Отделение анестезии и интенсивной терапии, Бухарест, Румыния.

M.A. Giamberardino, Университет Г. Д'Аннунцио Кьети-Пескара – Кафедра медицины и гериатрии, Кьети, Италия.

M. Hakl, Университетская больница Святой Анны Масарикова Университета - Отделение анестезиологии и интенсивной терапии, Брно, Чешская Республика.

L. Hrazdira, Факультет спортивных наук Масарикова Университета – Кафедра поддержания здоровья, Брно, Чешская Республика.

M. Kokavec, Отделение ортопедии Детской факультетской клиники, Братислава, Республика Словакия.

J. Lejčko, Университетская больница Пльзень – Отделение анестезиологии и интенсивной терапии, Пльзень, Чешская Республика.

L. Nachtnebl, Университетская больница Святой Анны Масарикова Университета – 1-е ортопедическое отделение, Брно, Чешская Республика.

R. Stančík, Научно-исследовательский институт ревматических заболеваний в Пьештяны - Национальный институт ревматических заболеваний, Пьештяны, Республика Словакия.

A. Švec, Университетская больница Братиславы – Первое отделение ортопедии и травматологии, Братислава, Республика Словакия.

T. Tóth, Поликлиника MÁV – Отделение ревматологии, Дебрецен, Венгрия.

M.V. Vlaskovska, Медицинский университет Софии – Кафедра фармакологии и токсикологии, София, Болгария.

J. Woroń, Медицинский колледж Ягеллонского университета – Кафедра клинической фармакологии и Кафедра терапии боли и паллиативной терапии, Краков, Польша.

Корреспонденцию направлять: H.G. Kress, профессор медицины, доктор наук, научный сотрудник Факультета терапии боли (FFPMCAI), Медицинский университет/Общесоматическая больница АХН Vienna - Отделение специализированной анестезии и терапии боли, Верингер Гюртель 18-20, Вена 1090, Австрия.

Телефон: +43 1 4040041440; Факс: +43 1 40400664220; hans-georg.kress@meduniwien.ac.at

Для цитирования этой статьи: H.G. Kress, A. Baltov, A. Basiński, F. Berghea, J. Castellsague, C. Codreanu, E. Copaciu, M.A. Giamberardino, M. Hakl, L. Hrazdira, M. Kokavec, J. Lejčko, L. Nachtnebl, R. Stančík, A. Švec, T. Tóth, M.V. Vlaskovska и J. Woroń (2016). Острая боль: многофакторная проблема – роль нимесулида, *Current Medical Research and Opinion*, 32:1, 23–36, DOI: 10.1185/03007995.2015.1100986.

Для добавления ссылки на эту статью: <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2015.1100986>

Утверждена: 11 сентября 2015 г.; опубликована онлайн: 14 октября 2015 г.

Цитирование: *Curr Med Res Opin* 2016; 32:23–36

Ключевые слова: Острая боль – нимесулид – безопасность НПВП

Резюме

Основная информация:

В данной статье приведены результаты международного совещания, которое проходило в Вене 4 ноября 2014 г.

Цель:

Целью данного совещания было представление современных данных о патофизиологии и терапии острой боли, при этом особое внимание было уделено нимесулиду, нестероидному противовоспалительному препарату (НПВП), показанному для лечения острой боли и первичной дисменореи. Кроме данных по механизму развития острой воспалительной боли и эффективности

и безопасности нимесулида у пациентов с различными формами острой боли, обсуждался клинический опыт присутствующих экспертов на основании отдельных сообщений о случаях.

Результаты:

Члены этой группы ученых признали, что нимесулид является высокоэффективным НПВП в терапии различных состояний, сопровождающихся болью, с острым воспалительным компонентом, в том числе, первичной дисменореей. Хотя проблемы, связанные с безопасностью нимесулида, возникали в последние годы, устойчивые новые эпидемиологические данные и клинический опыт подтверждают положительный профиль польза/риск нимесулида при применении для лечения различных форм острой боли.

Выводы:

Члены этой международной совещательной группы пришли к заключению, что при надлежащем применении нимесулид остается чрезвычайно важным и безопасным вариантом терапии различных состояний, характеризующихся наличием острой воспалительной боли, в связи с быстрым началом обезболивающего действия и основанным на научных доказательствах положительным профилем польза/риск.

Введение

Боль является одной из основных причин обращения за первичной медицинской помощью. В то время как острая боль является предупреждающим сигналом о заболевании или угрозе для организма при повреждающем воздействии и, как ожидается, разрешится в течение нормального предполагаемого периода выздоровления, хроническая боль сохраняется, несмотря на то, что первоначальное повреждение, – если оно было, – разрешилось. Однако не устраненная или недолеченная острая боль может привести к хронической боли.

Фармакологическая терапия является фундаментальным элементом терапии острой и хронической боли. В частности, при лечении острой боли нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее часто применяемых обезболивающих препаратов. НПВП представляют собой различную по химическому составу группу препаратов, которые объединяют более или менее сходные терапевтические противовоспалительные, обезболивающие, жаропонижающие свойства и, – за исключением селективных ингибиторов ЦОГ-2, – способность к ингибированию тромбоцитов. В связи с тем, что основным механизмом их действия является не зависящее от опиоидных рецепторов ингибирование ЦОГ, эти препараты обладают некоторыми преимуществами, однако они также вызывают в большей или меньшей степени сходные побочные эффекты, которые преимущественно являются дозозависимыми. Даже при применении в терапевтических дозах они могут вызывать цереброваскулярные и желудочно-кишечные расстройства, в том числе, язвообразование и кровотечение, а в высоких дозах они могут вызывать повреждения сердца, почек и печени¹⁻³.

Неселективный НПВП нимесулид является преимущественно ингибитором ЦОГ-2 с мощным обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием, которые было подтверждено в многочисленных клинических исследованиях и при широком спектре состояний, сопровождающихся болью. За тридцать лет клинического применения нимесулида было продемонстрировано его быстрое и стойкое действие в отношении устранения воспаления и боли, а также благоприятный профиль безопасности, особенно в отношении пониженной склонности к развитию нежелательных желудочно-кишечных эффектов.

Однако во время терапии нимесулидом были зарегистрированы редкие и непрогнозируемые случаи поражения печени, и в январе 2010 г. Комитетом по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP) Европейского

агентства лекарственных средств была проведена полная оценка риска и пользы нимесулида. В 2012 г. СМРП пришел к заключению, что польза системных препаратов, содержащих нимесулид, продолжает превышать риски при проведении терапии у пациентов с острой болью и первичной дисменореей⁴. Кроме того, продолжительность терапии была ограничена только 15 последовательными днями.

Повреждение печени является редким нежелательным явлением, известным для всего класса НПВП; в недавно проведенных фармакоэпидемиологических исследованиях был сделан вывод, что проблемы, связанные с безопасностью, при применении нимесулида не превышают таковые при применении других НПВП, и что профиль польза/риск в отношении побочных эффектов со стороны печени сопоставим с таковым других препаратов этого класса⁵⁻⁷.

Целью настоящего комментария является предоставление современных доказательств эффективности и, в особенности, безопасности нимесулида при проведении терапии различных клинических состояний, характеризующихся наличием острой воспалительной боли.

Острая боль

Французский философ 17 века Рене Декарт был первым, кто описал острую боль как феномен головного мозга. Однако он был прав лишь отчасти, поскольку боль не является "жесткой" прямой передачей болевых сигналов в мозг, как он предполагал, но является сложным феноменом. Процесс восприятия острой боли, вызванной болевым раздражителем, опосредован специализированной ноцицептивной системой с высоким пороговым уровнем⁸. Эта сенсорная система распространяется от периферических нервов через спинномозговой ганглий в спинной мозг, ствол мозга и таламус до коры головного мозга, где ощущение – вместе с одновременно генерируемыми эмоциональными компонентами – в конечном итоге воспринимается как боль. Острая боль является нормальным ответом на повреждение тканей, и передача сигнала и проведение всегда происходят по классическим ноцицептивным путям (Рисунок 1). Окончательное восприятие интенсивности и характера боли является конечным результатом баланса между афферентными путями возбуждения и нисходящими путями ингибирования, вовлеченными на различных уровнях центральной нервной системы.

Рисунок 1. Острая боль. Многофакторная проблема



Температурные, механические или химические стимулы активируют периферические окончания высокоспециализированной подгруппы первичных сенсорных нейронов, ноцицепторов, которые, как правило, реагируют только на интенсивные высокопороговые стимулы⁸. После регистрации болевого стимула первичным афферентным нервным волокном информация преобразовывается в язык нервной системы, а именно, в электрический ток или потенциалы действия, которые передают ноцицептивные сигналы в синапсы в задние рога спинного мозга⁹.

Любое повреждение тканей приводит к глубоким изменениям в химической среде периферических ноцицепторов¹⁰. Поврежденные клетки высвобождают внутриклеточные факторы, такие как аденозинтрифосфат (АТФ) и ионы, активированные клетки воспаления мигрируют в область повреждения, где они производят цитокины, хемокины и факторы роста⁹. Все вместе они производят так называемый "воспалительный" или "сенсibiliзирующий бульон", который состоит из широкого спектра сигнальных молекул и медиаторов, в том числе, нейромедиаторов и пептидов (субстанция Р, кальцитонин-ген связанный пептид (КГСП), брадикинин), производных эйкозаноидов (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, эндоканнабиноиды) и связанных с ними липидов в месте повреждения тканей. Этот сенсibiliзирующий бульон изменяет чувствительность трансдукции ноцицепторов на периферии посредством снижения порога высокопороговых и неактивных ноцицепторов. Этот процесс называется периферическая сенсibilизация и также происходит в суставах, где повреждение тканей суставов изменяет свойства стимул-реакция афферентных ноцицепторов тем же путем¹¹. Эти провоспалительные медиаторы не только усиливают повреждение, они также индуцируют синовит и внутрикостное воспаление, что в результате приводит к острому артриту^{12,13}.

Центральную сенсibilизацию инициирует высвобождение медиаторов из центральных ноцицептивных нервных окончаний, что приводит к изменениям плотности, порога, кинетики и активации синаптических рецепторов, тем самым значительно увеличивая синаптическую передачу ноцицептивных сигналов, в итоге воспринимаемых как боль⁸. Существует зависящее от активности увеличение возбудимости нейронов задних рогов, что означает активацию при воздействии входящих стимулов, которые обычно являются подпороговыми, и усиление ответа на надпороговые входящие стимулы. Центральная сенсibilизация проявляется в виде уменьшения порога для обычно не вызывающих боль стимулов, которые теперь вызывают боль – аллодиния, – либо в виде преувеличенного или усиленного ответа на болевые стимулы – гипералгезия, - либо в виде распространения гиперчувствительности на неповрежденные поля иннервации – вторичная гипералгезия¹⁴.

Обобщенный постулат

Центральная и периферическая сенсibilизация играет фундаментальную роль в развитии гипералгезии, связанной с острой воспалительной болью.

НПВП и острая боль

Сенсibilизация играет важную роль в развитии острой боли, а также в переходе к хронической боли¹⁵. Поэтому желательно прервать цепь событий как можно раньше посредством применения препаратов, которые уменьшают не только периферическую сенсibilизацию в ноцицепторах, но также и процессы центральной сенсibilизации на уровне спинного мозга. НПВП способны функционально модифицировать эти ноцицептивные пути в периферических и центральных участках нервной системы.

Самым важным свойством НПВП является снижение биосинтеза и накопления простагландинов (ПГ) в месте повреждения или воспаления посредством ингибирования циклооксигеназ (ЦОГ-1 и индуцибельной ЦОГ-2). НПВП обычно нормализуют

пониженный болевой порог, связанный с воспалением, за счет воздействия на циклооксигеназы, в частности на индуцибельную ЦОГ-2¹⁵. Некоторые НПВП необратимо инактивируют ЦОГ (например, аспирин) или являются обратимыми конкурентными ингибиторами ЦОГ (например, ибупрофен)¹⁶.

Обобщенный постулат

Простагландины участвуют в развитии сенситизации нейронов и гипералгезии. НПВП ингибируют образование простагландинов. По этим причинам они высокоэффективны в лечении острой воспалительной боли.

С фармакологической точки зрения, НПВП представляют собой гетерогенную группу по селективности в отношении ЦОГ-2, а также различающуюся по химическому составу группу веществ, общее антиноцицептивное действие которых на периферических и центральных участках зависит от места доставки препарата (например, системный кровоток, препарат местного - периферического действия, эпидуральное пространство, спинной мозг, желудочки головного мозга) и скорости всасывания в ЖК тракте, а также поглощения клетками воспаления, синовиальными тканями или спинномозговой жидкостью, которые определяются физическими и химическими свойствами препарата, специфическими транспортными механизмами, местным и системным кровотоком и тканевыми барьерами на пути проникновения препарата, такими как гематоэнцефалический барьер^{16,17}.

НПВП отличаются не только по своим фармакокинетическим характеристикам и фармакологическим свойствам, но также и по клинической эффективности. Разница в клинической эффективности и переносимости может быть связана с разной селективностью в отношении ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2¹⁸. Основное клиническое различие заключается во времени до начала и продолжительности облегчения боли. По сравнению с другими НПВП для приема внутрь нимесулид обладает более быстрым началом обезболивающего действия, а именно через 15 минут после приема внутрь^{19,20,21}, также следует отметить, что быстрое начало действия было отмечено у пациентов с воспалительной гипералгезией, связанной с хроническим болевым синдромом.

Обобщенный постулат

Различия по селективности в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2 могут объяснять разные профили польза/риск в группе НПВП.

Боль и сопутствующие заболевания

Множественные сопутствующие острые и хронические заболевания у пациента с болью все чаще встречаются в клинической практике, в частности в связи с прогрессирующим старением населения²². Множественная заболеваемость наблюдается у 55%-98% людей пожилого возраста²³. В большинстве случаев у пациента с множественными заболеваниями также наблюдается одно или более заболевание, которое сопровождается болевым синдромом. Например, синдромы миофасциальной боли часто возникают совместно с головной болью, фибромиалгией и различными типами висцеральной боли²⁴. Различные синдромы висцеральной боли очень часто сочетаются у одного и того же пациента, например, ишемическая болезнь сердца и желчнокаменная болезнь, и острые болевые синдромы, связанные с различными органами малого таза²⁵.

Головная боль, затрагивающая практически половину взрослого населения мира, часто сочетается с фибромиалгией, дисменореей, эндометриозом или синдромом раздраженного

кишечника; эпидемиологические данные свидетельствуют, что сопутствующие болевые синдромы могут активировать переход эпизодической головной боли в хроническую²⁶⁻²⁸.

Эти состояния, сопровождающиеся болью, могут оказывать значимое влияние друг на друга, например, являться стимулами, усиливающими головную боль и фибромиалгию, или два типа висцеральной боли могут усиливать друг друга, если их возникновение связано с органами с совпадающей, по крайней мере, частично центральной сенсорной проекцией (висцеро-висцеральная гипералгезия).

При сопутствующих заболеваниях, которые не обязательно сопровождаются болью, может наблюдаться важное взаимное влияние симптомов и осложнения диагностики и терапии²². Нарушения сердечной проводимости или аритмии могут ограничить применение терапии первой линии нейропатической боли, а сопутствующее сердечно-сосудистое заболевание может оказать влияние на терапевтический подход к лечению мигрени вазоактивными препаратами. Ожирение является важным фактором риска головной боли или других состояний, сопровождающихся болью, таких как остеоартрит и боль в пояснице. Сопутствующее заболевание у пациентов с болевым синдромом, таким образом, может не только привести к ослаблению или усилению восприятия боли, но также может оказывать значимое влияние на терапию пациента и выбор обезболивающих препаратов. Наконец, аффективные расстройства, такие как депрессия и тревожность, часто сопровождаются различными формами боли, требующими тщательной оценки для диагностики их первичного или вторичного характера и для подбора комплексной терапии²⁹.

Обобщенный постулат

Головная боль часто сочетается с фибромиалгией и различными формами висцеральной боли, включая дисменорею.

Нимесулид для лечения острой боли

Фармакологические свойства

Нимесулид является преимущественно ингибитором ЦОГ-2 с широким диапазоном дополнительного биологического действия, что помогает объяснить его специфическую противовоспалительную и обезболивающую активность (Таблица 1).

Таблица 1. Основные ингибирующие механизмы, участвующие в многофакторном действии нимесулида в отношении воспалительной боли

Ингибирование:

- ✓ Изоферментов ЦОГ
- ✓ Агрегации и миграции нейтрофилов
- ✓ Образования и высвобождения гистамина
- ✓ Образования токсичных метаболитов кислорода
- ✓ Активности синтазы оксида азота (NOS)
- ✓ Образования фактора активации тромбоцитов (PAF)
- ✓ Синтеза металлопротеиназ (MMP)
- ✓ Высвобождения цитокина (ИЛ-6)
- ✓ Синтеза и высвобождения субстанции P (SP)
- ✓ Транслокации протеинкиназы C-эпсилон в сенсорных нейронах

На основании данных из списка литературы³⁰⁻⁴³.

Обобщенный постулат

Способность нимесулида влиять на различные медиаторы и внутриклеточные пути, участвующие в возникновении воспалительной боли, обеспечивается уникальным многофакторным механизмом действия этого НПВП.

Что касается фармакокинетики, нимесулид быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта после приема внутрь и распределяется преимущественно во внеклеточной жидкости, его объем распределения небольшой и составляет 0,18-0,39 л/кг. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 2-3 часа после применения. Концентрация в плазме крови снижается моноэкспоненциально, период полувыведения составляет примерно 4 часа⁴⁴. В исследованиях у пациентов с остеоартритом (ОА) было продемонстрировано, что относительно высокие концентрации нимесулида также быстро достигаются в синовиальной жидкости, что указывает, что нимесулид может также регулировать медиаторы воспаления на уровне суставов⁴⁵. Нимесулид подвергается активному метаболизму, и метаболиты выделяются с мочой ($\approx 70\%$) и калом ($\approx 30\%$)⁴⁶. Как и в случае других препаратов, печеночная недостаточность может в значительной степени нарушать выведение этого НПВП.

У пациентов с нарушением функции почек умеренной степени фармакокинетические профили нимесулида не изменяются.

Обобщенный постулат

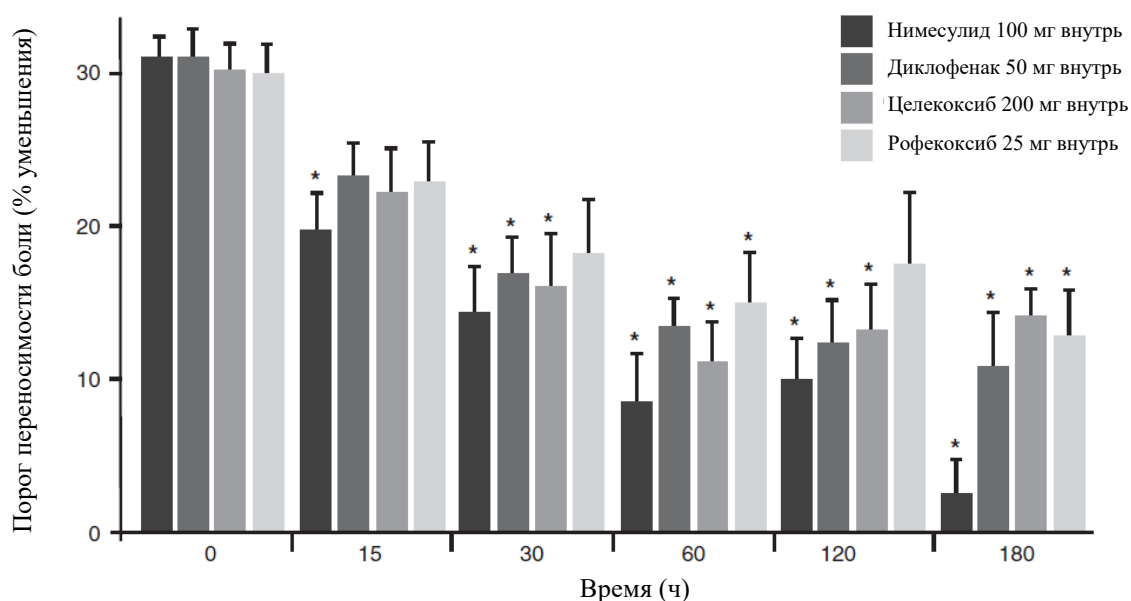
Фармакокинетические свойства нимесулида согласуются с быстрым началом его обезболивающего действия.

Клинические данные у пациентов с различными типами острой воспалительной боли

Более чем в 200 клинических исследованиях была проведена оценка эффективности нимесулида при применении при широком спектре воспалительных и болевых синдромов. В этих исследованиях нимесулид систематически демонстрировал уменьшение воспалительной боли, значимо превосходящее таковое при применении плацебо и, как минимум, равное таковому, или в некоторых случаях даже более эффективное, чем у других НПВП^{17,47}.

Нимесулид, в частности, показан для лечения острой боли, при которой воспаление является преобладающим компонентом. Гипералгезия является характерной чертой воспалительной боли. Направленное против гипералгезии действие нимесулида, диклофенака, целекоксиба и рофекоксиба было изучено у пациентов с ревматоидным артритом, страдающих от острой воспалительной гипералгезии, связанной с их хроническим ревматическим заболеванием, сопровождающимся болью²¹. После приема внутрь одной дозы все НПВП уменьшали воспалительную гипералгезию в ответ на механическую стимуляцию. Однако при применении нимесулида начало действия было более быстрым, чем при применении других исследуемых препаратов, и только у пациентов, получивших нимесулид, эффект был замечен уже через 15 минут после применения (Рисунок 2). Такое быстрое начало обезболивающего действия может быть достигнуто при применении других НПВП только в виде специальных форм с быстрым высвобождением^{48,49}.

Рисунок 2. Направленное против гипералгезии действие нимесулида в сравнении с диклофенаком, целекоксибом и рофекоксибом у пациентов с воспалением суставов: процент уменьшения порога переносимости боли. С разрешения Bianchi and Broggin, 2002²¹



* $p < 0,05$ при сравнении с исходными данными

Эффективность нимесулида (100 мг 2 р/сут) в отношении уменьшения послеоперационной боли после ортопедического хирургического вмешательства была сравнена с эффективностью напроксена (500 мг 2 р/сут) в многоцентровом, двойном слепом, плацебо контролируемом, рандомизированном исследовании в параллельных группах⁵⁰. Девяносто четыре пациента с, по меньшей мере, умеренной послеоперационной болью после артроскопии и менискэктомии были рандомизированы на получение нимесулида, напроксена или плацебо в течение, максимум, 3 дней. Нимесулид был значительно более эффективен, чем плацебо при лечении послеоперационной боли при определении основной переменной эффективности, разницы по суммарной интенсивности боли в течение 6 часов после первой терапии. Кроме того, нимесулид также обеспечивал значительно более эффективное уменьшение боли, чем напроксен в этой конечной точке. Через 1 час после терапии более 70% получавших нимесулид пациентов отметили 50% уменьшение интенсивности боли по сравнению с менее 50% получавших напроксен пациентов и 40% получавших плацебо пациентов. В целом, нимесулид продемонстрировал более высокую обезболивающую активность по сравнению с напроксеном и плацебо по большинству вторичных показателей эффективности. Хотя можно ожидать, что напроксена натриевая соль будет характеризоваться более быстрым началом действия по сравнению с составом, использованным в этом исследовании, эти результаты продемонстрировали, что нимесулид является эффективным быстродействующим противовоспалительным препаратом для приема внутрь с хорошей переносимостью и выраженным обезболивающим действием при применении у пациентов, которым было проведено ортопедическое хирургическое вмешательство.

Боль в суставах является основной жалобой у пациентов с остеоартритом (ОА). Обезболивающая эффективность нимесулида (100 мг) была сравнена с эквивалентными дозами целекоксиба (200 мг) и рофекоксиба (25 мг) в проспективном, рандомизированном, двойном слепом исследовании интраиндивидуального типа, проведенном с участием 30 пациентов с ОА коленного сустава⁵¹. Результаты этого

краткосрочного исследования продемонстрировали, что однократная доза нимесулида обеспечивала более высокую эффективность и более быстрое начало обезболивающего действия, чем сопоставимые однократные дозы целекоксиба и рофекоксиба.

В проспективном, рандомизированном, двойном слепом исследовании межиндивидуального типа было проведено сравнение обезболивающего действия нимесулида и целекоксиба при применении в рекомендованных для симптоматической терапии ОА коленного сустава дозах⁴¹. Первичной конечной точкой эффективности была интенсивность боли в суставе во время ходьбы, измеренная с помощью 100 мм ВАШ (визуальная аналоговая шкала). У пациентов с суставным выпотом эффекты нимесулида были более выражены, чем эффекты целекоксиба, и начало обезболивающего действия нимесулида было более быстрым. При применении однократных и многократных доз (14 дней) нимесулид значительно уменьшал концентрацию субстанции Р (SP) и провоспалительного цитокина ИЛ-6 в синовиальной жидкости, в то время как целекоксиб не изменял концентрации SP и значительно уменьшал концентрации ИЛ-6 только на 14 день. Такое влияние нимесулида на медиаторы воспалительной боли согласуется с его быстрым обезболивающим действием.

Было также доказано, что нимесулид очень эффективен при лечении острой боли в пояснице. В проспективном, рандомизированном, двойном слепом, сравнительном исследовании всего 104 пациента с болью в пояснично-крестцовой области были рандомизированы на получение нимесулида для приема внутрь (100 мг два раза в сутки в течение 10 дней) или ибупрофена для приема внутрь (600 мг три раза в сутки в течение 10 дней)⁵². С третьего дня терапии и далее было отмечено явное улучшение всех измеряемых параметров боли и функционирования при применении обоих исследуемых препаратов. Было продемонстрировано улучшение способности пациентов к выполнению повседневной деятельности в обеих группах терапии ($p < 0,001$), однако после 10 дня было обнаружено статистически значимое различие между группами, свидетельствующее о более высокой эффективности нимесулида ($p < 0,05$). Применение нимесулида и ибупрофена приводило к похожему улучшению результатов модифицированных тестов Шобера, однако, в целом, желудочно-кишечные нежелательные явления регистрировали чаще при применении ибупрофена.

В двойном слепом многоцентровом исследовании было продемонстрировано, что нимесулид был, по крайней мере, так же эффективен, как и диклофенак при проведении краткосрочной терапии острой боли в плече (острый бурсит поддельтовидной сумки и тендинит двуглавой мышцы плеча)⁵³. Более 82% пациентов оценили нимесулид как хороший/очень хороший по сравнению с 78% пациентов, которые оценили диклофенак как хороший/очень хороший. Общая переносимость была оценена исследователями как хорошая/очень хорошая у 96,8% пациентов в группе нимесулида и у 72,9% пациентов в группе диклофенака, при проведении оценки пациентами результаты составили 96,8% и 78,0%, соответственно. Оба различия были статистически значимыми.

В нескольких менее крупных исследованиях применение нимесулида было изучено в качестве варианта терапии при остром приступе подагры⁵⁴⁻⁵⁷. Во всех исследованиях нимесулид вызывал быстрое уменьшение воспалительной боли. В одном исследовании эффективность нимесулида была выше эффективности диклофенака⁵⁷.

Обобщенный постулат

Было доказано, что нимесулид очень эффективен при лечении острой боли в суставах.

Модели боли на фоне хирургического вмешательства в полости рта, такие как удаление третьих моляров, рассматриваются как особенно полезные при оценке обезболивающей

активности НПВП. В месте экстракции происходит сопутствующее образование простагландина E_2 ($ПГЕ_2$), брадикинина и других провоспалительных медиаторов. Интересно отметить, что образование $ПГЕ_2$ в месте хирургической экстракции в полости рта ингибируется НПВП параллельно с уменьшением боли⁵⁸. В значительном количестве исследований была продемонстрирована эффективность нимесулида в отношении контролирования послеоперационной боли после стоматологического хирургического вмешательства. Среди ранних исследований в исследовании Cornaro⁵⁹ было проведено сравнение эффектов нимесулида и плацебо у 49 пациентов, которым было проведено хирургическое вмешательство в полости рта по различным причинам. В целом, уменьшение боли, оцененное как "прекрасное" или "хорошее", было отмечено у 64% пациентов, получавших нимесулид, и у 25% пациентов, получавших плацебо. Нимесулид 100 мг при применении 2 р/сут значительно превосходил плацебо по обезболивающей и противовоспалительной активности. Salvato и коллеги⁶⁰ сравнили эффекты 6-дневной терапии нимесулидом в дозе 200 мг/сутки, серратиопептидазой в дозе 15 мг/сутки и отсутствия терапии у 100 пациентов, которым была проведена экстракция зуба или хирургическое вмешательство по поводу остеолитиза. Уменьшение боли и воспаления было оценено как "прекрасное" или "хорошее" у 95% пациентов, которые получали нимесулид, 65% пациентов, которые получали препарат пептидазы, и 25% пациентов из группы отсутствия терапии. У нимесулида начало обезболивающего действия было более быстрым по сравнению с другими вариантами терапии. Наконец, при использовании модели хирургического вмешательства на третьем моляре Ragot и коллеги⁶¹ продемонстрировали в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием 134 пациентов, что разница в интенсивности боли (PID) и оценки уменьшения боли (PAR) после применения 100 или 200 мг нимесулида или 250 мг нифлумовой кислоты были значимо больше, чем при применении плацебо в течение 6-часового периода исследования. Это исследование было особенно важным в отношении нимесулида, поскольку в нем было продемонстрировано отсутствие преимуществ при применении более высокой дозы 200 мг по сравнению с дозой препарата 100 мг.

В другом крупномасштабном рандомизированном, многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием 469 пациентов, которым была проведена экстракция моляра, было проведено сравнение эффектов однократных доз нимесулида 100 мг или 200 мг и мефенамовой кислоты 500 мг⁶². Было разрешено применение резервного препарата (парацетамола), и количества, примененные в разных группах, были зафиксированы. Процент пациентов с ответом на терапию в группах 100 и 200 мг нимесулида составил 77,7% и 74,5%, соответственно, в то время как в группах мефенамовой кислоты и плацебо он составил 43,4% и 16,5%, соответственно. По значениям PID на протяжении периода 0,5-6 часов исследования и значениям совокупной или суммарной разницы в интенсивности боли (SPID) было продемонстрировано наиболее выраженное уменьшение боли при применении нимесулида в дозах 100 и 200 мг, при этом какой-либо разницы между двумя дозами отмечено не было. Прекрасное или хорошее уменьшение боли было достигнуто у 87/110 (79,1%) пациентов, получивших 100 мг нимесулида, у 91/112 (81,3%) пациентов, получивших 200 мг нимесулида, у 51/98 (52%) пациентов, получивших мефенамовую кислоту, у 33/103 (32%) пациентов, получивших плацебо. Процент пациентов, которым потребовалось дополнительное применение парацетамола, составил 27% в группах нимесулида, 57% в группе мефенамовой кислоты и 70% в группе плацебо. В этих сравнительных исследованиях было продемонстрировано, что нимесулид был также эффективен, как нифлумовая кислота и более эффективен, чем мефенамовая кислота при применении для терапии послеоперационной зубной боли, при этом обладал быстрым началом обезболивающего действия (очевидным уже в течение первых 30 минут). Levrini и коллеги⁶³ провели

наблюдательное, многоцентровое, проспективное исследование для оценки особенностей применения НПВП у 616 пациентов, которым была проведена экстракция ретинированного третьего моляра. Целью этого исследования также являлся сбор информации по эффективности, началу и продолжительности обезболивающего действия обычно назначаемых НПВП. Нимесулид являлся наиболее часто применяемым препаратом (68%), затем следовали диклофенак, кетопрофен и ибупрофен. Нимесулид был более эффективен, чем другие НПВП в уменьшении интенсивности боли, увеличении времени до достижения максимальной интенсивности боли и в обеспечении полного купирования боли в день хирургического вмешательства, особенно при применении до появления боли, у пациентов после хирургического вмешательства. В день 1 72,6% пациентов, получавших нимесулид, и 54,7% пациентов, получавших другие НПВП, отметили полное купирование боли. Кроме того, нимесулид обеспечивал быстрое начало обезболивающего действия, заметное через 15 минут примерно у 70% пациентов. Результаты этого наблюдательного исследования подтверждают, что нимесулид является особенно эффективным НПВП при применении для лечения острой послеоперационной боли, вызванной стоматологическим хирургическим вмешательством.

Простагландины играют важную роль в патогенезе первичной дисменореи. Эти медиаторы воспаления стимулируют сокращение миометрия, вызывают ишемию и индуцируют периферическую сенсibilизацию нервных окончаний. Боль возникает за счет этих трех механизмов. Кроме того, проникновение простагландинов в общий кровоток вызывает ряд возможных системных симптомов дисменореи (тошноту, утомляемость, лихорадку, головную боль). Таким образом, большинство симптомов первичной дисменореи может быть объяснено действием маточных простагландинов, а именно ПГФ2 α . Это объясняет пользу НПВП при проведении терапии этого сопровождающегося болевым синдромом состояния. В многочисленных клинических исследованиях с участием пациенток с дисменореей было продемонстрировано, что нимесулид более эффективен, чем плацебо и так же или более эффективен, чем другие НПВП, такие как диклофенак, напроксен и мефенамовая кислота¹⁷. В частности, данные продемонстрировали активность нимесулида в отношении внутриматочного давления и уменьшения концентрации ПГФ2 α , которые играют важнейшую роль в этом типе перименструальной боли⁶⁴. Как и в случае боли в суставах, нимесулид также продемонстрировал более быстрое уменьшение боли по сравнению с широко применяемым НПВП диклофенаком⁶⁵.

Обобщенный постулат

Применение нимесулида особенно целесообразно при проведении терапии первичной дисменореи.

Примерно 60% всех случаев головной боли у женщин связано с менструальным циклом. А точнее, 25% случаев мигрени возникает исключительно во время перименструального периода (менструальная мигрень), 75% случаев возникает во время этого периода, а также в другое время цикла (связанная с менструацией мигрень)⁶⁶. НПВП часто применяют в качестве острой терапии первой линии при мигрени в амбулаторных и стационарных условиях, а также для профилактической терапии менструальной мигрени⁶⁷. Нимесулид обладает хорошо документально подтвержденной эффективностью в отношении облегчения симптомов, связанных с мигренью и немигренозной головной болью¹⁷.

В контролируемом, двойном слепом клиническом исследовании 30 женщин с менструальной мигренью были рандомизированы на получение нимесулида в форме гранул или плацебо⁶⁸. Начиная с дня появления симптомов мигрени, каждый вариант

терапии продолжали в течение 10 дней и повторяли в течение двух следующих менструальных циклов. Общая эффективность была оценена с помощью самостоятельной оценки боли пациентками каждый час в каждый день исследования. У пациенток, получавших нимесулид, интенсивность боли и продолжительность были значимо меньше по сравнению с плацебо ($p=0,0001$).

В недавно проведенной ретроспективной оценке медицинских записей по 741 пациенту с мигренью (137 мужчин и 604 женщины, возраст 18-76 лет), которые применяли, по крайней мере, один тип НПВП по поводу приступов мигрени в течение 3 месяцев, предшествующих первому визиту в Центр изучения головной боли в Италии, нимесулид являлся наиболее часто применяемым НПВП (55%), затем следовали кетопрофен (18%), ибупрофен (17%) и парацетамол (11%)⁶⁹. При применении нимесулида у 72% пациентов было достигнуто полное купирование болевого синдрома, у 28% было отмечено частичное купирование. Эти предварительные результаты более обширного исследования свидетельствуют о хорошей эффективности нимесулида при проведении терапии приступов мигрени, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований в масштабе страны^{70,71}, в которых нимесулид являлся наиболее часто применяемым препаратом при лечении приступов мигрени.

Обобщенный постулат

Нимесулид эффективен при лечении различных форм острой головной боли, включая мигрень.

Профиль безопасности нимесулида

В клинической практике спектр нежелательных эффектов часто является основным фактором при выборе определенного НПВП¹⁷. В целом, применение любого НПВП, включая нимесулид, рекомендуется в течение наиболее короткого периода времени, необходимого для разрешения симптомов воспаления, также необходимо соблюдать осторожность, чтобы обеспечить безопасность у пациентов, которые являются более уязвимыми, таких как лица пожилого возраста и лица с сопутствующим нарушением функции органов.

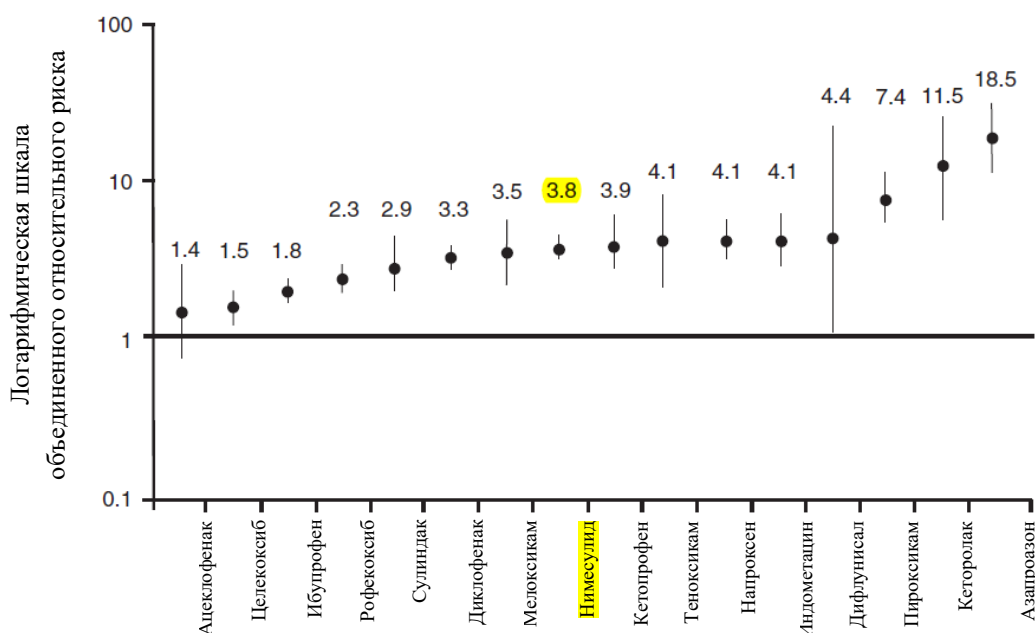
Обобщенный постулат

Как и в случае других НПВП, рекомендуется применять нимесулид в наименьшей эффективной дозе и в течение минимально возможного периода времени, необходимого для устранения симптомов.

Желудочно-кишечная безопасность

Частое возникновение желудочно-кишечных (ЖК) нежелательных явлений является основной проблемой при применении НПВП. Для количественной оценки риска осложнений со стороны верхних отделов ЖК тракта (ОВОЖКТ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, перфорация, обструкция и кровотечение) Castellsague и коллеги провели систематический обзор и мета-анализ опубликованных наблюдательных исследований⁶. Наиболее высокий относительный риск (ОР) был обнаружен при применении пироксикама, кеторолака и азапропазона (Рисунок 3).

Рисунок 3. Объединенные относительные риски осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ОВОЖКТ), связанных с применением отдельных НПВП. Данные Castellsague et al., 2012⁶



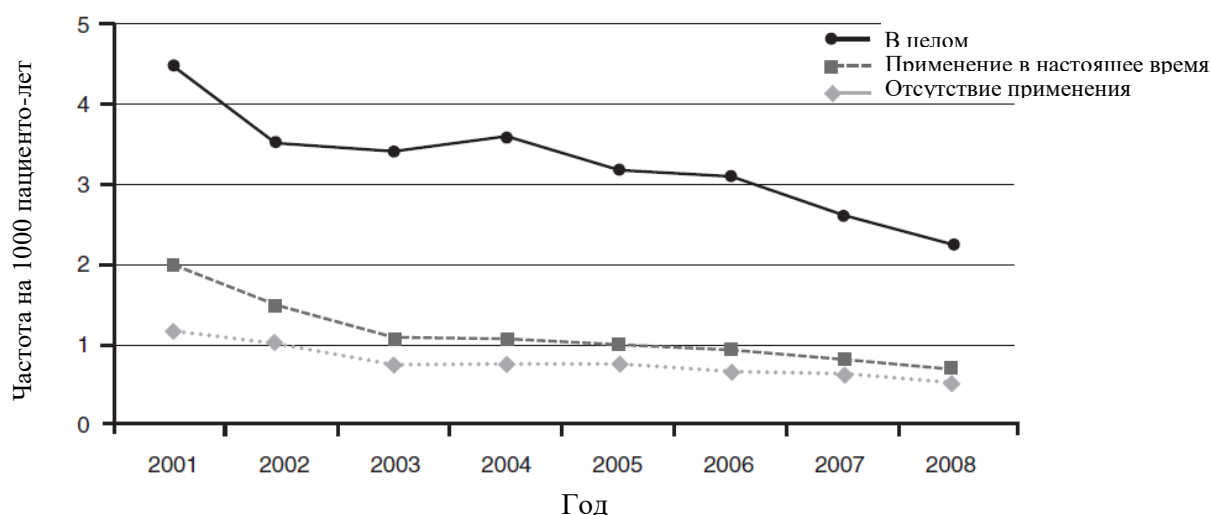
Вертикальные линии обозначают 95% ДИ

Применение высоких суточных доз было связано со значимым увеличением относительного риска ОВОЖКТ по сравнению с низкими/средними дозами отдельных НПВП (например, напроксен 3,2 в сравнении с 6,4, диклофенак 2,5 в сравнении с 4,2, пироксикам 6,9 в сравнении с 20,3).

В недавно проведенном ретроспективном когортном исследовании риск ОВОЖКТ у применяющих нимесулид лиц был оценен и сравнен с риском, связанным с применением других НПВП⁵. В анализ были включены данные за 2001-2008 гг. из региональных баз данных по здравоохранению Фриули-Венеции-Джулии (ФВД, Италия), содержащих данные по 588 827 лицам, применяющим НПВП, и 3031 случаю ОВОЖТ. Применение различных НПВП в настоящее время сравнивали с отсутствием применения с помощью анализов логистической регрессии.

Среди лиц, применяющих препараты в настоящее время, частота случаев (ЧС) на 1000 пациенто-лет уменьшилась с 4,45 случаев в 2001 г. до 2,21 случаев в 2008 г. Этот результат согласуется с повышением частоты применения ингибиторов протонной помпы в этот же период (Рисунок 4).

Рисунок 4. Динамика частоты встречаемости осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ОВОЖКТ), применение одного препарата в настоящее время по сравнению с отсутствием применения. Данные использованы с разрешения Castellsague et al., 2013⁵



Как указано в Таблице 2, относительный риск (ОР), связанный с диапазоном низких/средних доз нимесулида, привел к общему ОР 1,53% по сравнению с ОР 2,83% у лиц, применяющих один НПВП.

Таблица 2. Относительный риск осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ОВОЖКТ), связанных с применением различных НПВП: данные Castellsague et al., 2013⁵

Применение препарата	Случаи (n=2735)		Контроли (n=27 011)		Скорректированный относительный риск*
	n	%	n	%	
Отсутствие применения	1357	49,6	17 215	63,7	1,00
Применение одного препарата в настоящее время	353	12,9	1510	5,6	2,83
Рофекоксиб	10	0,4	109	0,4	0,84
Целекоксиб	24	0,9	170	0,6	1,38
Нимесулид	42	1,5	412	1,5	1,53
Напроксен	8	0,3	39	0,1	2,74
Ибупрофен	24	0,9	84	0,3	3,04
Диклофенак	81	3,0	271	1,0	3,24
Эторикоксиб	16	0,6	55	0,2	3,27
Мелоксикам	13	0,5	36	0,1	4,47
Кетопрофен	30	1,1	72	0,3	5,45

Применение препарата	Случаи (n=2735)		Контроли (n=27 011)		Скорректированный относительный риск*
	n	%	n	%	
Пироксикам	37	1,4	100	0,4	5,70
Кеторолак	47	1,7	26	0,1	21,76

* С поправкой на возраст, пол и факторы риска.

Как и ожидалось, в этом исследовании также было продемонстрировано, что у пациентов старше 65 лет значительно более высокий риск ОВОЖКТ при применении НПВП по сравнению с пациентами более молодого возраста.

Обобщенный постулат

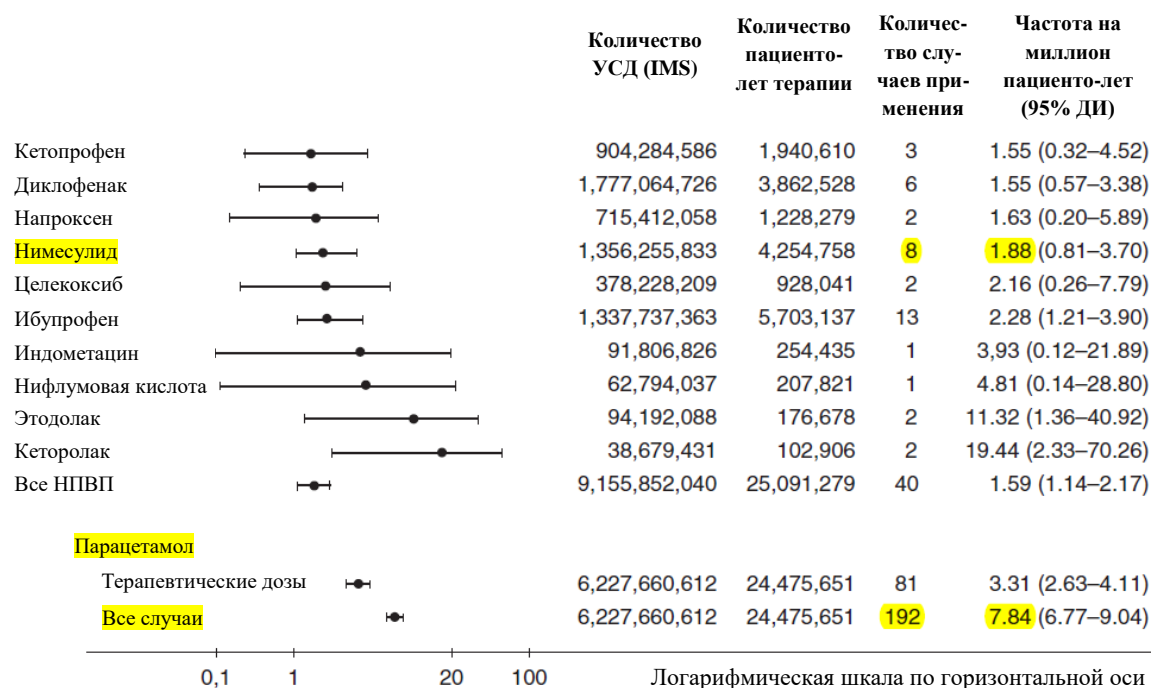
Риск осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при применении нимесулида меньше, чем для многих других НПВП, широко применяемых у пациентов с острой болью.

Безопасность для печени

НПВП вызывали поражения печени, и нежелательные реакции со стороны печени были зарегистрированы при применении большинства препаратов этого семейства⁷²⁻⁷⁶. Некоторые НПВП (бромфенак, ибупрофен, беноксапрофен и недавно лумиракоксиб) были изъяты из клинического применения в связи с их гепатотоксичностью. Что касается относительно слабого обезболивающего препарата парацетамола, у пациентов возможна тенденция к передозировке препарата в случае недостаточного уменьшения боли, что все еще является основной причиной случайной гепатотоксичности и печеночной недостаточности во всем мире.

В международном исследовании SALT⁷ была проведена оценка в популяции частоты случаев связанной с НПВП острой печеночной недостаточности, приводящей к трансплантации печени. В этом неинтервенционном ретроспективном исследовании, согласованном с Европейским агентством лекарственных средств (ЕМА), были получены оценки частоты случаев острой печеночной недостаточности, приводящей к регистрации для трансплантации печени, у пациентов, которые получали НПВП или парацетамол в пределах 30 дней до появления первых клинических симптомов поражения печени. В этом исследовании случай-популяция все взрослые пациенты, которые были зарегистрированы для трансплантации печени во Франции, Греции, Ирландии, Италии, Нидерландах, Португалии и Великобритании, были проанализированы за 3-летний период, 2005-2007 гг. Случаи были подтверждены гепатологом в каждой стране, и объем потребления НПВП и парацетамола в популяции был оценен на основании данных национальных продаж. Анализ продемонстрировал, что острая печеночная недостаточность, приводящая к трансплантации, после применения НПВП является редким явлением, без существенных различий между большинством применяемых в клинической практике НПВП (Рисунок 5). Частота явлений на миллион пациенто-лет терапии составила 1,59 для всех НПВП в целом и 1,88 для нимесулида. Следует отметить, что парацетамол в терапевтических дозах приводил к печеночной недостаточности в два раза чаще, чем НПВП.

Рисунок 5. Частота явлений при применении НПВП или парацетамола в пределах 30 дней до даты появления первых клинических симптомов. Данные использованы с разрешения Gulmez et al., 2013⁷



Сокращения: УСД, установленные суточные дозы; IMS, Intercontinental Medical Services Ltd

Эти результаты подтверждают данные других эпидемиологических исследований, демонстрирующие небольшой риск тяжелых поражений печени у пациентов, получающих нимесулид и другие нестероидные противовоспалительные препараты⁷⁷.

Обобщенный постулат

Общий риск тяжелых реакций со стороны печени, связанных с применением НПВП, является низким. Частота случаев поражения печени, связанного с применением нимесулида, полностью находится в пределах диапазона частот для других НПВП.

Сердечно-сосудистая безопасность

Применение всех НПВП связано с некоторым сердечно-сосудистым риском, и у пациентов с артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями все НПВП следует применять с осторожностью⁷⁸, особенно у лиц пожилого возраста. Риски и пользу следует оценивать в индивидуальном порядке, и наименьшую эффективную дозу следует применять в течение минимального возможного периода времени. Многие данные указывают на то, что нимесулид демонстрирует низкий общий риск сердечно-сосудистых явлений, таких как инфаркт миокарда или застойная сердечная недостаточность^{79,80}.

Краткий обзор безопасности

При правильном применении нимесулид обладает относительно низкой способностью к индукции тяжелых ЖК осложнений по сравнению с другими НПВП. Что касается его гепатотоксичности, ЕМА, а также в нескольких недавно опубликованных отчетах не было обнаружено какого-либо более высокого риска тяжелой гепатотоксичности по сравнению

с другими НПВП. Тяжелые почечные, сердечно-сосудистые и кожные реакции встречаются очень редко у пациентов, получающих терапию нимесулидом.

На основании всестороннего обзора всех доступных данных по безопасности Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP) ЕМА констатировал, что польза системного применения нимесулида превышает риски. С этой точки зрения важно отметить, что регистрационные удостоверения для системных лекарственных форм нимесулида в государствах-членах ЕС были продлены на неограниченный срок посредством процедуры взаимного признания в апреле 2014 г. Однако его применение следует ограничить терапией острой боли и первичной дисменореи с максимальной продолжительностью 15 дней.

Благодаря правильному применению нимесулида в клинической практике, не было выявлено критических проблем, связанных с безопасностью, на основании данных спонтанных сообщений, обзоров или опубликованных исследований. Учитывая это, Периодически обновляемые отчеты по безопасности лекарственного препарата следует представлять на рассмотрение в ЕМА с 3-летней периодичностью, а не каждые 6 месяцев, как ранее⁸¹.

Общие выводы

Пациентам требуется средство для эффективного, быстрого и безопасного облегчения острой боли. Нимесулид является преимущественно ингибитором ЦОГ-2 с уникальным многофакторным механизмом действия. Его противовоспалительные и обезболивающие эффекты были установлены в многочисленных контролируемых исследованиях и в течение 30 лет клинической практики⁸². Следует отметить, что нимесулид характеризуется быстрым началом обезболивающего действия, и значимое уменьшение боли отмечается в течение 15-30 минут после приема препарата.

Применение нимесулида в соответствии с инструкцией сопровождается хорошей переносимостью, и общий профиль безопасности нимесулида аналогичен профилю других НПВП, при этом риск желудочно-кишечной токсичности меньше, чем при применении многих других препаратов этой группы. Частота случаев реакций со стороны печени при применении нимесулида составляет примерно 0,1 на 100 000 получавших лечение пациентов и находится в пределах диапазона частот для других НПВП, широко применяемых в клинической практике. Поэтому нимесулид можно рассматривать как важную альтернативу коксибам в связи с сопоставимой эффективностью и меньшим сердечно-сосудистым риском.

На основании обновленных доступных данных эксперты Совещания по роли нимесулида в терапии острой боли пришли к заключению, что применение этого НПВП особенно целесообразно при проведении терапии различных форм острой воспалительной боли, таких как скелетно-мышечная боль и боль в пояснице, послеоперационная или посттравматическая боль, головная боль и приступы мигрени, в том числе, менструальной мигрени, первичная дисменорея и острый приступ подагры.

В Таблице 3 приведены примеры клинических случаев, – показания к применению, режимы терапии и исход, - с описанием применения нимесулида для лечения различных типов острой воспалительной боли, которые были представлены и обсуждены группой экспертов во время совещания.

Таблица 3. Примеры клинических случаев, обсуждавшихся группой экспертов во время совещания

Эксперт	Клинический случай	Терапия	Исход
Jarosław Woron	84-летняя женщина с острой болью в суставе, связанной с ОА коленного сустава	Нимесулид в дозе 100 мг два раза в сутки был добавлен к оксикодону в дозе 40 мг два раза в сутки	Оксикодон вызывал уменьшение интенсивности боли (оценка NRS от 7 до 4). Нимесулид обеспечивал дополнительное уменьшение боли: NRS=1 и значительно уменьшал утреннюю скованность и улучшал подвижность суставов.
Roman Stančík	62-летняя женщина с острой болью в пояснице , не проходящей в покое, местные НПВП и парацетамол в дозе 3 г/сутки	Нимесулид в дозе 100 мг два раза в сутки в течение 15 дней плюс рекомендации по физическим упражнениям.	Нимесулид для приема внутрь обеспечивал быстрое уменьшение боли. Пациентка отмечала только легкую боль, побочные эффекты отсутствовали.
Roman Stančík	42-летняя женщина с острой болью в шее , связанной с длительной работой за персональным компьютером	Диклофенак в дозе 50 мг три раза в сутки был неэффективен. Изменение терапии на нимесулид в дозе 100 мг два раза в сутки в течение 15 дней плюс физиотерапия.	Явное уменьшение боли в шее и функциональное восстановление, побочные эффекты отсутствовали.
Marek Hakl	Спортсменка, воспитатель в детском саду в возрасте 43 лет с тяжелой (ВАШ=8) острой болью в пояснице , вызванной занятиями спортом	Отсутствие изменений интенсивности боли после 3 дней применения парацетамола в дозе 3 г/сутки; нарушение сна. Диклофенак вызвал небольшое уменьшение боли, диспепсию и боль в животе. Начата терапия нимесулидом в дозе 100 мг два раза в сутки плюс парацетамол в дозе 3 г/сутки. Алпразолам	Значимое уменьшение интенсивности боли через 5 дней лекарственной терапии. Отсутствие нежелательных явлений или дискомфорта в животе. Через 1 неделю терапии пациентка вернулась к работе без значимых ограничений

Эксперт	Клинический случай	Терапия	Исход
		0,5 мг в качестве снотворного средства.	движения.
Elena Coraciú	29-летняя женщина с острой послеоперационной головной болью после пластики брюшной стенки под общей анестезией	В первые два дня после операции терапию легкой головной боли проводили трамadolом+метамизолом. На третий послеоперационный день: терапию тяжелой головной боли проводили нимесулидом в дозе 100 мг два раза в сутки в течение 3 последовательных дней.	Нимесулид привел к быстрому уменьшению головной боли с высокой удовлетворенностью пациентки с точки зрения качества жизни.
Luboš Nachtnebl	52-летний спортсмен, водитель автобуса с послеоперационной болью после артроскопии коленного сустава по поводу ОА правого коленного сустава II степени и повреждения медиального мениска	Применение ибупрофена перед хирургическим вмешательством переносилось плохо, возникли ЖК расстройства. Терапия послеоперационной боли нимесулидом в дозе 100 мг два раза в сутки в течение 3 дней.	Значимое уменьшение боли сразу после приема первой дозы нимесулида. Резервный препарат не потребовался. Ходьба с костылями, предполагающая физическую реабилитацию, через 1 неделю. Рекомендации SYSADOA-ASU для долгосрочной защиты суставов.
Asen Baltov	24-летний мужчина, пострадавший в дорожно-транспортном происшествии, с острой посттравматической болью , связанной с многоосколочным переломом проксимального отдела правой большеберцовой кости	Терапия предоперационной боли: пакетик нимесулида в дозе 100 мг два раза в сутки. Терапия послеоперационной боли: пакетик нимесулида в дозе 100 мг два раза в сутки в течение 7 дней.	Нимесулид вызывал быстрое и стойкое уменьшение интенсивности боли, проблем, связанных с переносимостью, не было. Нимесулид оказался хорошим вариантом терапии предоперационной боли при ортопедических хирургических вмешательствах.
Terez Tóth	54-летний мужчина с ожирением с приступом подагры ,	Нимесулид в дозе 100 мг два раза в сутки в течение 2 недель плюс Колхикум-	Во время первой недели оценка по ВАШ снизилась до 4, боль в

Эксперт	Клинический случай	Терапия	Исход
	сопровождающимся тяжелой (ВАШ=9) острой болью , без ответа на самолечение ибупрофеном и мазью с НПВП	Дисперт 1 р/сутки в течение 1 недели и Колхикум-Дисперт 1 р/сутки в течение 1 недели.	голеностопном суставе была полностью контролируемой, отек первого пальца левой стопы был минимальным. Во время второй недели оценка по ВАШ уменьшалась до 2, отек первого пальца левой стопы исчез.

Сокращения: ОА, остеоартрит; NRS, цифровая шкала оценки; НПВП, нестероидные противовоспалительные препараты; ЖКТ, желудочно-кишечный тракт; ВАШ, визуальная аналоговая шкала; SYSADOA, симптоматические препараты замедленного действия при остеоартрите; ASU, неомыляемые соединения авокадо и сои.

Финансовая прозрачность

Декларация о финансировании

Настоящая статья основана на результатах Совещания, проведение которого стало возможным за счет средств неограниченного гранта компаний СиЭсСи Анжелини Фарма Австрия и Хелсинн Хелскэр СА Швейцария. Авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, несут полную ответственность за содержание этой публикации и подтверждают, что она отражает их точку зрения и экспертное мнение.

Уведомление о финансовых/других отношениях

Н.Г.К. проинформировал, что он является консультантом в компаниях СиЭсСи Анжелини Фарма Австрия и Хелсинн Хелскэр СА, Грюненталь ГмбХ, Мундифарма Инт., Тева, Филипс, Астеллас Ейсаи, бене Хеми Мюнхен; и входит в Бюро докладчиков компаний СиЭсСи Анжелини Фарма Австрия и Хелсинн Хелскэр СА, Грюненталь ГмбХ, Мундифарма Инт. и Линде групп. А.В. проинформировал, что он является консультантом в компании АПП Фармасьютикалз. А. Вас., F.B., E.C. и J.W. проинформировали, что они являются консультантами в компании Анжелини Фарма Австрия и Хелсинн Хелскэр СА. J.C. проинформировал, что она/он получил спонсорскую помощь для принятия участия в совещании по нимесулиду от компании Хелсинн Хелскэр СА. С.С. проинформировал, что она/он получил гранты, является консультантом и входит в Бюро докладчиков следующих компаний: Амджен, АббВие, МСД, Пфайзер, Рош, Санофи и ЮСБ; является консультантом компаний Эгис и Зентива, а также входит в Бюро докладчиков компаний Анжелини, БМС, Рихтер, Сервье, Тева и Зентива. М.А.Г. проинформировал, что она/он получил гранты и является консультантом в компании Хелсинн Хелскэр СА. М.В.В. проинформировал, что она/он входит в Бюро докладчиков компании Абилис. М.Н., L.H., M.K., J.L., L.N., R.S., A.S. и T.T. проинформировали, что не имеют значимых связей или финансовых интересов в каких-либо коммерческих компаниях, имеющих отношение к этому исследованию или статье.

Эксперты-рецензенты CMRO, рецензировавшие эту статью, получили денежное вознаграждение от CMRO за свою работу. Эксперт-рецензент 1 сообщил, что входит в Бюро докладчиков компании Пфайзер. У эксперта-рецензента 2 отсутствуют значимые финансовые или другие связи, о которых следует сообщить.

Выражение признательности

Авторы благодарят Monika Peretz из Апдейт Юроп, Вена, за редакторскую помощь, которая была оплачена спонсорами.

Список литературы

1. Sawdy R, Slater D, Fisk N, et al. Use of a cyclo-oxygenase type-2-selective non-steroidal anti-inflammatory agent to prevent preterm delivery. *Lancet* 1997;350:265-6
2. Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res* 1998;47(Suppl 2):S78-87
3. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: what is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol* 2010;16:5651-61
4. European Medicines Agency. Assessment report for nimesulide containing medicinal products for systemic use. Procedure number: EMEA/H/A-31/1261. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC, as amended

5. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal antiinflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:365-75
6. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35:1127-46
7. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case–population SALT study. *Drug Saf* 2013;36:135-44
8. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004;140:441-51
9. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009;139:267-84
10. Dawes JM, McMahon SB. Chemokines as peripheral pain mediators. *Neurosci Lett* 2013;557:1-8
11. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 2007;10:1361-8
12. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet* 2005;365:965-73
13. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain* 2010;149:573-81
14. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152(3 Suppl):S2-15
15. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth* 2010;105(Suppl 1):i69-85
16. Burian M, Geisslinger G. COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacol Ther* 2005;107:139-54
17. Rainsford KD. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclooxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology* 2006;14:120-37
18. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int* 2012;32:1491-502
19. Bennett A, Tavares IA. COX-2 inhibitors compared and contrasted. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1859-76
20. Sandrini G, Proietti Cecchini A, Alfonsi E, et al. Effectiveness of nimesulide in pain. A neurophysiological study in humans. *Drugs Today* 2001;37:21-9
21. Bianchi M, Brogгинi M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. *Int J Clin Pract Suppl* 2002;128:11-19
22. Kress HG, Ahlbeck K, Aldington D, et al. Managing chronic pain in elderly patients requires a CHANGE of approach. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1153-64
23. Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 2011;10:430-9

24. Giamberardino MA, Affaitati G, Fabrizio A, Costantini R. Myofascial pain syndromes and their evaluation. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25: 185-98
25. Giamberardino MA, Costantini R, Affaitati G, et al. Viscero-visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models. *Pain* 2010;151: 307-22
26. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27:193-210
27. Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol* 1996;87:55-8
28. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol* 2008;7:354-61
29. Chai NC, Rosenberg JD, Peterlin BL. The epidemiology and comorbidities of migraine and tension-type headache. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2012;16:4-13
30. Ottonello L, Dapino P, Pastorino G, et al. Nimesulide as a downregulator of the activity of the neutrophil myeloperoxidase pathway. Focus on the histoprotective potential of the drug during inflammatory processes. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):29-33
31. Rossoni G, Berti F, Buschi A, et al. New data concerning the antianaphylactic and antihistaminic activity of nimesulide. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):22-8
32. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Effects of nimesulide and naproxen on the degradation and metalloprotease synthesis of human osteoarthritic cartilage. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):34-9
33. Dapino P, Ottonello L, Dallegri F. The anti-inflammatory drug nimesulide inhibits neutrophil adherence to and migration across monolayers of cytokine-activated endothelial cells. *Respiration* 1994;61:336-41
34. Bevilacqua M, Vago T, Baldi G, et al. Nimesulide decreases superoxide production by inhibiting phosphodiesterase type IV. *Eur J Pharmacol* 1994;268:415-23
35. Pelletier JP, Mineau F, Fernandes J, et al. Two NSAIDs, nimesulide and naproxen, can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:393-8
36. Pelletier JP, Di Battista JA, Zhang M, et al. Effect of nimesulide on glucocorticoid receptor activity in human synovial fibroblasts. *Rheumatology* 1999;38(Suppl 1):11-13
37. Henrotin YE, Labasse AH, Simonis PE, et al. Effects of nimesulide and sodium diclofenac on interleukin-6, interleukin-8, proteoglycans and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes in vitro. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:151-60
38. Zheng SX, Mouithys-Mickalad A, Deby-Dupont GP, et al. In vitro study of the antioxidant properties of nimesulide and 4-OH nimesulide: effects on HRP and luminol-dependent chemiluminescence produced by human chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:419-25
39. Fahmi H, He Y, Zhang M, et al. Nimesulide reduces interleukin-1beta-induced cyclooxygenase-2 gene expression in human synovial fibroblasts. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:332-40
40. Kullich W, Fagerer N, Schwann H. Effect of the NSAID nimesulide on the radical scavenger glutathione S-transferase in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1981-6

41. Bianchi M, Broggin M, Balzarini P, et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int J Clin Pract* 2007;61:1270-7
42. Vellani V, Franchi S, Prandini M, et al. Nimesulide inhibits protein kinase C epsilon and substance P in sensory neurons - comparison with paracetamol. *J Pain Res* 2011;4:177-87
43. Vellani V, Franchi S, Prandini M, et al. Effects of NSAIDs and paracetamol (acetaminophen) on protein kinase C epsilon translocation and on substance P synthesis and release in cultured sensory neurons. *J Pain Res* 2013;6: 111-20
44. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:247-74
45. Bianchi M, Ferrario P, Balzarini P, et al. Plasma and synovial fluid concentrations of nimesulide and its main metabolite after a single or repeated oral administration in patients with knee osteoarthritis. *J Int Med Res* 2006;34:348-54
46. Davis R, Brogden RN. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994;48:431-54
47. Bianchi M, Ehrlich GE, Facchinetti F, et al. Clinical applications of nimesulide in pain, arthritic conditions and fever. In: Rainsford KD (editor). *Nimesulide. Actions and Uses*. Basel: Birkha user, 2005:245-313
48. Hersh EV, Levin LM, Cooper SA, et al. Ibuprofen liquigel in oral surgery pain. *Clin Ther* 2000;22:1306-18
49. Zuniga JR, Noveck RJ, Schmidt WK, et al. Onset of action of diclofenac potassium liquid-filled capsules in dental surgery patients. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1733-9
50. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin J Pain* 2007;23:565-70
51. Bianchi M, Broggin M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs* 2003;63(Suppl 1):37-46
52. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine* 2000;25:1579-85
53. Wober W, Rahlfs VW, Buchl N, et al. Comparative efficacy and safety of the non-steroidal anti-inflammatory drugs nimesulide and diclofenac in patients with acute subdeltoid bursitis and bicipital tendinitis. *Int J Clin Pract* 1998;52:169-75
54. Klumb EM, Pinheiro GRC, Ferrari A, Albuquerque EMN. The treatment of acute gout arthritis. Double-blind randomized comparative study between nimesulide and indomethacin. *Revista Brasileira de Medicina* 1996; 53:540-6
55. Barskova VG, Iakunina IA, Nasonova VA. Nimesil treatment of gouty arthritis. *Ter Arkh* 2003;75:60-4
56. Barskova VG, Nasonova VA, Tsapina TN, et al. The effectiveness and safety of nimesulide (nimesile) in patients with gouty arthritis. *Klin Med (Mosk)* 2004;82:49-54
57. Kudaeva FM, Eliseev MS, Barskova VG, Nasonova VA. Comparison of the time to analgetic and anti-inflammatory effect in the treatment of gouty arthritis with nimesulide and sodium diclofenac. *Ter Arkh* 2007;79:35-40

58. Valanne J, Korttila K, Ylikorkala O. Intravenous diclofenac sodium decreases prostaglandin synthesis and postoperative symptoms after general anaesthesia in outpatients undergoing dental surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31:722-7
59. Cornaro G. A new non steroidal anti-inflammatory drug in the treatment of inflammation due to parodontal surgery. *Curr Ther Res* 1983;33:982-9
60. Salvato A, Zambruno E, Ventrini E, Savio G. Sperimentazione clinica di un nuovo antiedemigeno orale: nimesulide. *Giorn Stomat Ortognat* 1984;3:184-91
61. Ragot JP, Monti T, Macciocchi A. Controlled clinical investigation of acute analgesic activity of nimesulide in pain after oral surgery. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):162-7
62. Ragot JP, Giorgi M, Marinoni M, et al. Acute activity of nimesulide in the treatment of pain after oral surgery – double blind, placebo and mefenamic acid controlled study. *Eur J Clin Res* 1994;5:39-50
63. Levrini L, Carraro M, Rizzo S, et al. Prescriptions of NSAIDs to patients undergoing third molar surgery – an observational, prospective, multicentre survey. *Clin Drug Invest* 2008;28:657-68
64. Pulkkinen MO. Is there a rationale for the use of nimesulide in the treatment of dysmenorrhea? *Drugs Today* 2001;37:31-8
65. Facchinetti F, Piccinini F, Sgarbi L, et al. Nimesulide in the treatment of primary dysmenorrhoea: a double-blind study versus diclofenac. *Drugs Today* 2001;37:39-45
66. Brandes JL, Freitag FG, Zacur HA. Understanding and diagnosing menstrually related migraine. *Adv Stud Med* 2005;5:S774-82
67. Silberstein SD, Stirpe JC. COX inhibitors for the treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1863-74
68. Giacobuzzo M, Gallo MF, Guidi V, et al. Nimesulide in the treatment of menstrual migraine. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):140-1
69. Affaitati G, Fabrizio A, Lopopolo M, et al. Use of NSAIDs for migraine attacks: results from a retrospective analysis in an Italian Headache Center. 15th World Congress of Pain 2014, Abs PT293
70. Motola D, Vaccheri A, Silvani MC, et al. Pattern of NSAID use in the Italian general population: a questionnaire-based survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:731-8
71. Ferrari A, Pasciullo G, Savino G, et al. Headache treatment before and after the consultation of a specialized centre: a pharmacoepidemiology study. *Cephalalgia* 2004;24:356-62
72. Davidson DG, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J* 1966;2:497-9
73. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, et al. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;187:185-94
74. Schapira D, Bassan L, Nahir AM, Scharf Y. Diclofenac-induced hepatotoxicity. *Postgrad Med J* 1986;62:63-5
75. Banks AT, Zimmerman HJ, Ishak KG, Harter JG. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology* 1995;22:820-7

76. Walker AM. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1997;40:201-8
77. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003;327:18-22
78. Farkouh ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol* 2009;103: 1227-37
79. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr Med Chem* 2008;15:278-83
80. Fanelli A, Romualdi P, Vigano R, et al. Non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. *Acta Biomed* 2013;84:1-7
81. Franchi S, Heiman F, Visentin E, Sacerdote P. Survey on appropriateness of use of nimesulide in nine European countries. *Drug Healthc Patient Saf* 2015;7:51-5
82. Mattia C, Ciarcia S, Muhindo A, Coluzzi F. Nimesulide 25 anni dopo. *Minerva Med* 2010;101:285-93