DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-38-42

BY-NC-ND

Обзор

«Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога

Г.Ю. Кнорринг, А.Л. Вёрткин

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

Цель обзора: рассмотреть результаты исследований фармакокинетики нимесулида с улучшенными характеристиками дезинтеграции, вносящими существенный вклад в реализацию лечебного эффекта.

Основные положения. К преимуществам нимесулида относятся высокая биодоступность, эффективное обезболивание, мощный противовоспалительный эффект. Высокая скорость реализации анальгетического эффекта препарата Найз обусловлена так называемым 3D-эффектом, который заключается в быстрой дезинтеграции таблетки. Быстрый и продолжительный анальгетический эффект нимесулида связан с широким спектром воздействий, не связанных с ингибированием циклооксигеназы 2.

Заключение. Перечисленные свойства позволяют считать нимесулид предпочтительным анальгетическим и противовоспалительным препаратом в широкой медицинской практике.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, циклооксигеназа, дезинтегрант, нимесулид, Найз.

Вклад авторов: Кнорринг Г.Ю. — обработка источников литературы, подготовка рукописи, проверка критически важного содержания; Вёрткин А.Л. — разработка концепции статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кнорринг Г.Ю., Вёрткин А.Л. «Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 38–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-38-42

Review

‘Correct’ Nimesulide: A Pharmacologist's Opinion

G.Yu. Knorring, A.L. Vyortkin

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

Objective of the Review: To discuss the results of pharmacokinetic studies of nimesulide with improved disintegration parameters, which significantly contribute to its therapeutic effect.

Key Points: The advantages of nimesulide include high bioavailability, effective pain relief, and a powerful anti-inflammatory effect. The rapid onset of Nise’s analgesic action is due to a so-called 3D-effect, which is a high rate of tablet disintegration. The rapid and prolonged pain relief provided by nimesulide is explained by a wide range of effects not related to cyclooxygenase-2 inhibition.

Conclusion: These properties of nimesulide make it the analgesic and anti-inflammatory medication of choice in broad clinical practice.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase, disintegrant, nimesulide, Nise.

Contribution: Knorring, G.Yu. — thematic publications reviewing, manuscript preparation, review of critically important material; Vyortkin, A.L. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interes: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Knorring G.Yu., Vyortkin A.L. ‘Correct’ Nimesulide: A Pharmacologist's Opinion. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 38–42. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-38-42

Согласно медицинской статистике, более 90% заболеваний сопровождается болевым синдромом, поэтому НПВП и ненаркотические анальгетики относятся к наиболее востребованным лекарствам. НПВП — универсальные анальгетики, которые с успехом используются во всех областях медицины для борьбы с острой или хронической болью.

НПВП оказывают анальгетическое и противовоспалительное действие, что в сочетании с удобством применения и эффективностью сделало их незаменимым инструментом и для ургентной аналгезии в стоматологии, хирургии, гинекологии и ряде других областей медицины, и для длительного контроля симптомов при хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата [1].

Яркий представитель селективных ингибиторов ЦОГ-2 нимесулид применяется уже более 35 лет и является одним из наиболее широко используемых НПВП в целом более чем в 50 странах мира [2, 3].

Вёрткин Аркадий Львович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9605-9117. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8975-8608. E-mail: kafedrakf@mail.ru

Кнорринг Герман Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1674-4747. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4391-2889. E-mail: knorring@mail.ru

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

Основные ЦОГ-опосредованные механизмы действия нимесулида, среди которых преимущественное подавление ЦОГ-2 играет, несомненно, главную роль, неоднократно обсуждались в литературе. Мы не будем на этом детально останавливаться в данной статье, а сделаем акцент на не менее важных характеристиках нимесулида, отличающихся от подавления ЦОГ, а также на нюансах фармакокинетики и технологических особенностях одного из препаратов нимесулида — Найза (Dr. Reddy's Laboratories). Именно эти характеристики позволяют сделать правильный клинический выбор в зависимости от цели и условий назначения.

Одна из характеристик, объясняющая степень безопасности нимесулида, — кислотность. Если кислотность (т. е. pKa) препарата низкая (как, например, у НПВП с карбоксильной группой), то происходит его накопление в высокой концентрации внутри клеток слизистой и подслизистой оболочек желудка, где среда экстрацеллюлярного пространства и так отличается низкой pH, что вызывает сильное раздражение слизистой оболочки ЖКТ [4].

Нимесулид же, являясь единственным представителем производных сульфонанилидов, обладает относительно высоким уровнем pKa — 6,5 (практически нейтральным) — и при хорошей абсорбции меньше ионизируется, благодаря чему он не удерживается в слизистой оболочке и не захватывается митохондриями, а это означает меньшую частоту развития НПВП-гастропатии при приеме нимесулида [4, 5].

Важным преимуществом нимесулида как препарата для купирования острой боли является быстрое достижение пиковой концентрации в крови благодаря хорошему всасыванию из пищеварительного тракта [6]. После приема препарата в стартовой дозе через 30 мин достигается 55–80% его максимальной концентрации, в это же время в среднем наступает аналгезия, однако в ряде работ отмечено и более быстрое действие — уже в течение 15–20 мин после приема [7, 8]. Анальгетический эффект нимесулида развивается быстро, в том числе благодаря хорошему проникновению в синовиальную жидкость [9].

Однако скорость развития анальгетического эффекта зависит и от эффективности высвобождения лекарственного вещества из таблетки, которая тесно связана со скоростью распада (дезинтеграции) таблетки, и последующего растворения и/или всасывания. Разработчики рецептур таблетированных форм стараются оптимизировать этот показатель, применяя различные дезинтегранты или их комбинации.

Дезинтегрант — вспомогательное вещество, способствующее более быстрому распаду лекарственной формы и высвобождению активного вещества. Дезинтеграция таблеток реализуется двумя основными механизмами: капиллярным эффектом и набуханием [10]. Одним из самых широко применяемых дезинтегрантов с капиллярным эффектом является крахмал.

Ключевая задача для увеличения скорости действия препаратов при обезболивании — ускорение дезинтеграции. Поэтому постоянно ведутся поиск и разработка веществ с улучшенными дезинтеграционными свойствами — супердезинтегрантов [11]. Один из представителей данной группы — натрия крахмал гликолят, обладающий выраженным эффектом набухания [12]. По механизму дезинтеграции, скорости и степени набухания он значимо отличается от других применяемых супердезинтегрантов, например кроскармеллозы, имеющей капиллярный эффект (*рис. 1*).

Очень важно, что отличия натрия крахмала гликолята от других супердезинтегрантов по скорости поглощения и объему связываемой жидкости не зависят от pH среды (*рис. 2, 3*). Так, в среде, близкой по кислотности к содержимому кишечника (pH = 6,8), натрия крахмал гликолят в первые 3–5 мин набухает примерно в 3 раза быстрее, чем кроскармеллоза, и быстрее достигает максимального объема, в 3–4 раза большего (до 15 мл/г), чем у кроскармеллозы (до 3,5 мл/г) и других супердезинтегрантов [12, 13] (см. *рис. 2*).

Комбинирование различных дезинтегрантов дает еще более интересные эффекты, например комбинирование крахмала и супердезинтегранта натрия крахмала гликолята,

Рис. 1. Различия механизмов действия супердезинтегрантов — натрия крахмала гликолята и кроскармеллозы [12]

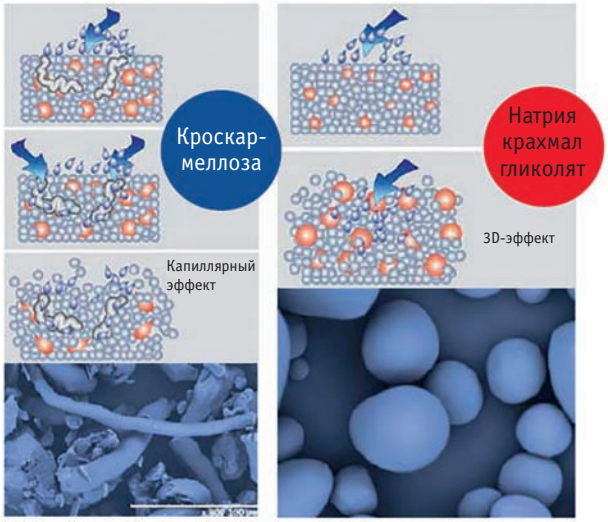


Рис. 2. Увеличение объема (набухание) натрия крахмала гликолята (Эксплозол), кроскармеллозы и других супердезинтегрантов при добавлении жидкостей, имитирующих по pH содержимое желудка (pH = 1,0) и кишечника (pH = 6,8) [13]

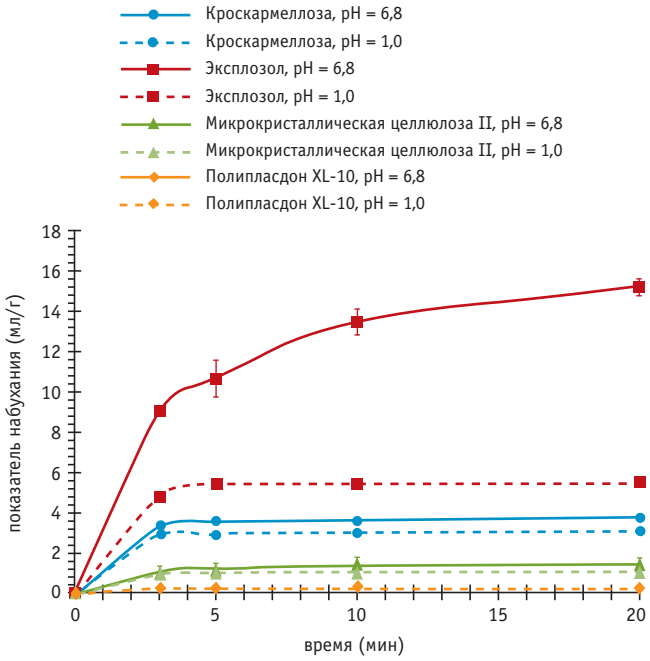
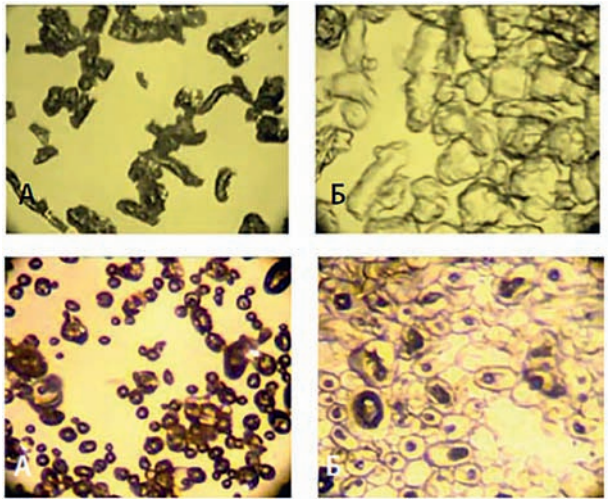


Рис. 3. Морфология частиц дезинтегрантов до (А) и через 5 с после (Б) добавления жидкости (увеличение в 700 раз) к натрия крахмалу гликоляту (вверху) и кроскармеллозе (внизу) [13]



реализованное в препарате Найз. Крахмал обеспечивает хороший капиллярный эффект и быстрое проникновение жидкости внутрь таблетки, а натрия крахмал гликолят усиливает их значительным набуханием и стремительным увеличением объема (при экспериментальных работах его объем увеличивался в 100 раз!) [10]. Быстро сорбируя большой объем жидкости, супердезинтегрант «взрывает» таблетку изнутри, способствуя ее трехмерному расширению во всех направлениях, так называемому 3D-эффекту [11, 12].

Клинически более быстрое анальгетическое действие Найза в сравнении с таковым другого генерика нимесулида и натрия диклофенака доказано и в клиническом исследовании [14]: уже через 20 мин наступил обезболивающий эффект Найза (100 мг/прием), но не другого таблетированного генерика нимесулида (100 мг/прием) и натрия диклофенака (150 мг/сут) (*рис. 4*).

Скорость достижения анальгетического эффекта (подавления гипералгезии) у нимесулида реализуется через 15-20 мин после приема пероральных форм. В большей степени это связано именно с уникальной фармакокинетикой и дополнительными свойствами, отличными от ингибирования ЦОГ-2. Все НПВП уменьшают гипералгезию, однако эффект нимесулида превосходит таковой рофекоксиба при сравнительно одинаковой эффективности с диклофенаком и целекоксибом, но только у нимесулида действие развивается в столь короткие сроки [7].

Рис. 4. Уменьшение боли в течение первого часа после приема нестероидных противовоспалительных препаратов [14]

Самые ранние работы, доказывающие и объясняющие уменьшение гипералгезии, выявили, что, помимо быстрого подавления интратекальной выработки ЦОГ-2, ингибируется NO-синтаза, которая напрямую участвует в механизмах передачи болезненных импульсов. На экспериментальных животных показано, что нимесулид превосходит трамадол, парацетамол, а также их сочетание в подавлении выработки ФНО-α и простагландина E_2 в спинномозговой жидкости в условиях воспалительной гипералгезии (Bianchi M. и соавт., 2007) [15]. Быстрая аналгезия на фоне приема нимесулида (в течение первых 15 мин) зафиксирована и в эксперименте на здоровых добровольцах с изучением ноцицептивной трансмиссии [16].

ЦОГ-НЕЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ НИМЕСУЛИДА

Нимесулид снижает уровень алгогенной субстанции Р [17], ослабляет синтез провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6 [15, 17], ФНО-α [18] и лейкотриена В4 [5, 17], а за счет снижения активности фермента фосфодиэстеразы IV он уменьшает таковую макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, играющих важную роль в патогенезе острой воспалительной реакции. Нимесулид ингибирует и продукцию реактивных кислородных радикалов и лейкотриена С4, продуцируемого эозинофилами [18].

Дополнительные противовоспалительные действия препарата обусловлены повышением чувствительности стероидных рецепторов к эндо- и экзогенным кортикостероидам [5, 19]. Он ингибирует иммунную и неиммунную секрецию гистамина тучными клетками, что также позитивно влияет на выраженность болевого синдрома [4, 20, 21]. Этот уникальный эффект нимесулида имеет значение при оценке потенциальной гастротоксичности, так как спектр действия гистамина чрезвычайно широк и воздействие на его выработку в ряде ситуаций может давать дополнительный эффект.

Показано, что нимесулид ингибировал стимулированную гистамином секрецию соляной кислоты в желудке опытных животных, и, хотя эти данные не проясняют до конца, каким образом ингибируется секреция кислоты в желудке человека, тем не менее возможность реализации подобных воздействий у людей может объяснить хорошую переносимость нимесулида [22]. Блокада выработки гистамина подтверждена еще в одном эксперименте, когда назначение нимесулида добровольцам, которым внутрикожно вводился гистамин, уменьшало реактивную зону на 40% (G. Senna, 1993).

Наконец, еще один важный момент, который нельзя не упомянуть при разговоре об особенностях фармакокинетики нимесулида, — период полувыведения, равный в среднем 2,5 часам. Считается, что столь короткий период полувыведения обеспечивает более быстрый ресинтез ЦОГ-1, что ассоциируется с более высокой безопасностью препаратов [4, 23, 24]. Благодаря этому при использовании нимесулида побочные эффекты встречаются нечасто и выражены слабо, что и объясняет приверженность к препарату врачей различных специальностей [3, 25–33].

В 2014 году в Вене в Международном консенсусе эксперты также подтвердили положения о том, что риск связанных с использованием нимесулида тяжелых печеночных реакций является низким и находится в тех же пределах, что и токсичность других НПВП, а польза его применения превышает риски (при использовании в дозе не выше 200 мг/день на протяжении не более 15 дней подряд) [34, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К преимуществам анальгетика Найза (нимесулида) относятся высокая биодоступность, сильное и быстрое обезболивание, хорошее проникновение в синовиальную жидкость, мощный противовоспалительный эффект, низкая частота побочных эффектов.

Высокая скорость реализации анальгетического воздействия при использовании Найза связана с так называемым 3D-эффектом, который заключается в быстрой дезинтеграции таблетки.

Существенную роль в быстром и продолжительном анальгетическом действии нимесулида играет широкий спектр свойств, не связанных с ингибированием ЦОГ-2. Короткий период полувыведения обеспечивает быстрый ресинтез ЦОГ-1 и минимизацию частоты и выраженности побочных эффектов нимесулида.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., ред. Боль. Практическое руководство для врачей. М.: изд-во РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno N.N., Kukushkin M.L., red. Bol'. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei. M.: izd-vo RAMN; 2012. 512 c. (in Russian)]*
2. *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. DOI: 10.2147/DHPS.S76320*
3. *Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Нимесулид в России: казнить нельзя помиловать (поставим запятую правильно). Справочник поликлинического врача. 2007; 12: 39–42. [Nasonov E.L., Karateev A.E. Nimesulid v Rossii: kaznit' nel'zya pomilovat' (postavim zapyatuyu pravil'no). Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2007; 12: 39–42. (in Russian)]*
4. *Барскова В.Г. Значение для клинической практики свойств нимесулида, не связанных с подавлением циклооксигеназы-2. Consilium medicum Ukraina. 2010; 8: 40–4. [Barskova V.G. Znachenie dlya klinicheskoi praktiki svoistv nimesulida, ne svyazannykh s podavleniem tsiklooksigenazy-2. Consilium medicum Ukraina. 2010; 8: 40–4. (in Russian)]*
5. *Котова О.В., Акарачкова Е.С. Нимесулид: эффективность и безопасность применения. Consilium Medicum. 2016; 18(2): 100–103. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. Nimesulid: effektivnost' i bezopasnost' primeneniya. Consilium Medicum. 2016; 18(2): 100–103. (in Russian)]*
6. *Каратеев А.Е. Нимесулид: мифы и реальность. Справочник поликлинического врача. 2013; 7: 40–5. [Karateev A.E. Nimesulid: mify i real'nost'. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2013; 7: 40–5. (in Russian)]*
7. *Bianchi M., Broggini M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. Intern. J. Clin. Pract. Suppl. 2002; 128: 11–19.*
8. *Bianchi M., Broggini 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): S37–46. DOI: 10.2165/00003495-200363001-00006*
9. *Журавлева М.В., Черных Т.М. Опыт применения нимесулида в комплексной терапии при остеоартрозе коленного сустава. Consilium Medicum. 2013; 8: 68–74. [Zhuravleva M.V., Chernykh T.M. Opyt primeneniya nimesulida v kompleksnoi terapii pri osteoartroze kolennogo sustava. Consilium Medicum. 2013; 8: 68–74. (in Russian)]*
10. *Воллмер Р. Быстрая дезинтеграция — одна из основных задач при разработке рецептур. Фармацевт. технологии и упаковка. 2012; 6: 70–1. [Vollmer R. Bystraya dezintegratsiya — odna iz osnovnykh zadach pri razrabotke retseptur. Farmatsevt. tekhnologii i upakovka. 2012; 6: 70–1. (in Russian)]*
11. *Хесс Т., Морозов А. Быстрая дезинтеграция — задача при разработке рецептур. Фармацевтическая отрасль. 2014; 1: 92–9. [Khess T., Morozov A. Bystraya dezintegratsiya — zadacha pri razrabotke retseptur. Farmatsevticheskaya otrasl'. 2014; 1: 92–9. (in Russian)]*
12. *Хомяк Н., Мамчур В., Хомяк Е. 3D-эффект препарата Найз: как особенности фармакокинетики помогают справляться с болью. Фармацевт практик. 2017; 3: 32–4. [Khomyak N., Mamchur V., Khomyak E. 3-D-effekt preparata Naiz: kak osobennosti farmakokinetiki pomogayut spravlyat'sya s bol'yu. Farmatsevt praktik. 2017; 3: 32–4. (in Russian)]*
13. *Rojas J., Guisao S., Ruge V. Functional assessment of four types of disintegrants and their effect on the spironolactone release properties. AAPS Pharm. Sci. Tech. 2012; 13(4): 1054–62. DOI: 10.1208/s12249-012-9835-y*
14. *Кудаева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите: рандомизированное исследование. Науч.-практ. ревматология. 2008; 1: 55–9. [Kudaeva F.M., Barskova V.G., Nasonova V.A. Sravnenie skorosti nastupleniya protivovospalitel'nogo i anal'geticheskogo effekta tabletirovannykh nimesulidov i diklofenaka natriya pri podagricheskom artrite: randomizirovannoe issledovanie. Nauch.-prakt. revmatologiya. 2008; 1: 55–9. (in Russian)]*
15. *Bianchi M., Martucci C., Ferrario P., Franchi S., Sacerdote P. Increased tumor necrosis factor-α and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: the effects of analgesic drugs. Anesth. Analg. 2007; 104(4): 949–54. DOI: 10.1213/01.ane.0000258060.89380.27*
16. *Sandrini G., Proietti Cecchini A., Alfonsi E., Nappi G. Effectiveness of nimesulide in pain. A neurophysiologicalstudy in humans. Drugs Today. 2001; 37: 21–9.*
17. *Bianchi M., Broggini M., Balzarini P., Franchi S., Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int. J. Clin. Pract. 2007; 61(8): 1270–7. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01453.x*
18. *Tool A.T., Verhoeven A.J. Inhibition of the production of platelet activating factor and of leukotriene B4 in activated neutrophils by nimesulide due to an elevation of intracellular cyclic adenosine monophosphate. Arzneimittelforschung. 1995; 45(10): 1110–14.*
19. *Woron J., Wordliczek J., Dobrogowski J. Факты и мифы о нимесулиде: доказательства и мнение экспертов. Здоров'я України. 2016; 17(390): 3–8. [Woron J., Wordliczek J., Dobrogowski J. Fakty i mify o nimesulide: dokazatel'stva i mnenie ekspertov. Zdorov'ya Ukraïni. 2016; 17(390): 3–8. (in Russian)]*
20. *Casolaro V., Meliota S., Marino O., Patella V., de Paulis A., Guidi G. et al. Nimesulide, a sulfonanilide nonsteroidal anti-inflammatory drug, inhibits mediator release from human basophils and mast cells. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993; 267(3): 1375–85.*
21. *de Paulis A., Ciccarelli A., Marinò I., de Crescenzo G., Marinò D., Marone G. Human synovial mast cells. II. Heterogeneity of the pharmacologic effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs. Arthritis Rheum. 1997; 40(3): 469–78. DOI: 10.1002/art.1780400313*
22. *Tavares I.A., Borelli F., Welch N.J. Inhibition of gastric acid secretion by nimesulide: a possible factor in its gastric tolerability. Clin. Exp. Rheumatol. 2001; 19(1 suppl.22): S13–15.*
23. *Ferreira S.H. The role of interleukins and nitric oxid in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. Drugs. 1993; 46(suppl.1): S1–9. DOI: 10.2165/00003495-199300461-00003*
24. *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. DOI: 10.1007/s10787-006-1505-9

25. *Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: Vein J.R., Botting R.M., eds. Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors. London: William Harvey Press; 2011: 524–40.*
26. *Шавловская О.А. Преимущества НПВП, селективных ингибиторов ЦОГ-2 в терапии болевого синдрома. Справочник поликлинического врача. 2014; 3: 46–9. [Shavlovskaya O.A. Preimushchestva NPVP, selektivnykh ingibitorov TsOG-2 v terapii bolevogo sindroma. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2014; 3: 46–9. (in Russian)]*
27. *Mukherjee P., Rachita C., Aisen P., Pasinetti G.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. Clin. Exp. Rheumatol. 2001; 19(1 suppl.22): S7–11.*
28. *Каратеев А.Е. Почему российские врачи используют нимесулид? Рус. мед. журн. Ревматология. 2013; 22: 1260–8. [Karateev A.E. Pochemu rossiiskie vrachi ispol'zuyut nimesulid? Rus. med. zhurn. Revmatologiya. 2013; 22: 1260–8. (in Russian)]*
29. *Kress H.G., Baltov A., Basi ski A., Berghea F., Castellsague J., Codreanu C. et al Acute pain: a multifaceted challenge — the role of nimesulide. Curr. Med. Res. Opin. 2016; 32(1): 23–36. DOI: 10.1185/03007995.2015.1100986*
30. *Вёрткин А.Л., Каратеев А.Е., Кукушкин М.Л., Парфёнов В.А., Яхно Н.Н., Кнорринг Г.Ю. и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (клинические рекомендации). Терапия. 2018; 2(20): 8–17. [Vertkin A.L., Karateev A.E., Kukushkin M.L., Parfenov V.A., Yakhno N.N., Knorring G.Yu. i dr. Vedenie patsientov s bol'yu v spine dlya terapevtov i vrachei obshchei praktiki (klinicheskie rekomendatsii). Terapiya. 2018; 2(20): 8–17. (in Russian)]*
31. *Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Современные представления о безопасности лечения боли: нестероидные противовоспалительные препараты. Лечебное дело. 2008; 3: 14–16. [Zyryanov S.K., Belousov Yu.B. Sovremennye predstavleniya o bezopasnosti lecheniya boli: nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty. Lechebnoe delo. 2008; 3: 14–16. (in Russian)]*
32. *Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю., Городецкая Г.И., Бердникова Н.Г. Рациональное применение НПВП — баланс эффективности и безопасности (обзор литературы). Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 6–4: 687–96. [Zhuravleva M.V., Kukes V.G., Prokof'ev A.B., Serebrova S.Yu., Gorodetskaya G.I., Berdnikova N.G. Ratsional'noe primenenie NPVP — balans effektivnosti i bezopasnosti (obzor literatury). Mezhdunar. zhurn. prikladnykh i fundamental'nykh issledovanii. 2016; 6–4: 687–96. (in Russian)]*
33. *Аникин Г.С., Стожкова И.В., Кукес В.Г. Нестероидные противовоспалительные препараты: безопасность с позиции доказательной медицины. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.2. Хирургия): 28–32. [Anikin G.S., Stozhkova I.V., Kukes V.G. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty: bezopasnost' s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.2. Khirurgiya): 28–32. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.2.28-32*
34. *Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Клинические рекомендации. М.; 2016. 60 с. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/033/864/original/%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5_%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8_%D0%BE%D0%B1%D0%B5%D0%B7%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%28%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D0%B5%29.pdf?1487064608 (дата обращения — 30.09.2019). [Khronicheskii bolevoi sindrom (KhBS) u vzroslykh patsientov, nuzhdayushchikhsya v palliativnoi meditsinskoi pomoshchi. Klinicheskie rekomendatsii. M.; 2016. 60 s. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/033/864/original/%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5_%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8_%D0%BE%D0%B1%D0%B5%D0%B7%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%28%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D0%B5%29.pdf?1487064608 (data obrashcheniya — 30.09.2019). (in Russian)]*
35. *European Medicines Agency Summary of Product Characteristics. Annex III to the Commision Decision on Article 31 referral for nimesulide-containing medicinal products. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nimesulide/human_referral_000275.jsp (дата обращения — 30.09.2019).* ■