

1. Martindale – The Extra Pharmacopoeia 31 st Ed., p. 36–37. The Royal Pharmaceutical Society, London, 1996.
2. Todd P.A., Sorkin E.M. Diclofenac sodium: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 35, 244 regulations for continuing clinical trials. *Pharmacol Res* 1998; 37: 321.
3. Shah V.P., Midha K.K., Dighe S. et al. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. *J Pharm Sci* 1992; 81: 309.
4. Marzo A. Pharmacokinetic analysis, bioavailability and operating guidelines. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 1259.
5. Marzo A., Ceppi Monti N. Acceptable and unacceptable procedures in bioavailability and bioequivalence trials. *Pharmacol Res* 1998; 38: 401.
6. Anonymous. CPMP. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP / EWP / QWP / 1401 /98 draft. December 1998.
7. Anonymous. In vivo Bioequivalence Guidelines/General Information. United States Pharmacopoeia 1998; 23: (suppl. 8): 4382.
8. Schuimann D. 1, A comparison of the two onedided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1987; 15: 657.
9. Riess W., Stierlin H., Degen P. et al. Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent voltaren. *Scand J Rheumatol* 1978; (suppl. 22): 17.
10. Derendorf H., Mullersman G., Bart J. et al. Pharmacokinetics diclofenac sodium after intramuscular administration in combination with triamcinolone acetate. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 263.
11. Davies H.M., Anderson K.E. Clinical pharmacokinetic of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls *Clin Pharmacokinetic* 1997; 33: 184.
12. McNeely W., Goa K.L. Diclofenac-potassium in migraine. A review *Drugs* 1999; 57: 991.

Таблетки Вольгарена пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, выпускались в упаковке 30 штук по 100 мг. Теперь доступна новая упаковка препарата – 10 таблеток по 100 мг для длительного применения 1 раз в день во время еды.

Применение нимесулида в ревматологии

А.Е. Ильина, В.Г. Барскова, Ф.М. Кудаева

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Представлены данные об основных механизмах действия нимесулида – нестероидного противовоспалительного препарата, обладающего противовоспалительной, анальгетической и антипиретической активностью при широком спектре болезненных состояний. Показана скорость наступления эффекта после приема различных форм нимесулида при подагрическом артрите, а также рассмотрены аспекты его безопасности и переносимости при ревматических заболеваниях.

Use of nimesulide in rheumatology

A.E. Ilyina, V.G. Barskova, F.M. Kudayeva

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper gives data on the basic mechanisms of action of nimesulide, a nonsteroidal anti-inflammatory drug that has anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic activities in a broad spectrum of morbid states. It shows the rate of effect occurrence after administration of different nimesulide formulations in gouty arthritis and considers the aspects of its safety and tolerability in rheumatic diseases.

Нимесулид – нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), селективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ 2), оказывающий выраженное противовоспалительное, обезболивающее, жаропонижающее действие. Нимесулид широко используется в различных областях медицины: при головной и зубной боли, боли при заболеваниях ЛОР-органов и онкологической патологии, гинекологических и урологических заболеваниях, инфекциях дыхательных путей, в послеоперационном периоде, при флебитах и тромбозах [1]. В ревматологической практике нимесулид наиболее широко применяется в лечении остеоартроза (ОА), а также подагрического и ревматоидного артрита (РА).

В ряде исследований, выполненных при ОА, на основании анализа динамики болезненных симптомов и оценки побочных реакций было показано, что оптимальная доза нимесулида составляет 100 мг 2 раза в сутки [2, 3]. При сравнении эффективности и безопасности различных доз нимесулида (50; 100; 200 мг) и плацебо продемонстрирована практически равная эффективность 100 и 200 мг нимесулида в отношении показателей, отражающих боль и функциональную способность суставов. Частота развития побочных реакций при приеме 100 мг не отличалась от таковой при приеме плацебо [4].

Открытое клиническое исследование, проведенное во Франции у больных ОА, показало, что терапия гранулированным нимесулидом снижала боль на 54% по ВАШ, и в 77% случаев результаты лечения оценивались врачами как отличные и хорошие [5].

В ряде работ продемонстрировано преимущество нимесулида перед другими НПВП в отношении быстроты наступления эффекта и безопасности применения. Так, при сравнении с рофекоксибом нимесулид оказывал больший анальгетический эффект в отношении уменьшения боли и показал преимущество по влиянию на качество жизни [4].

В другом двойном слепом исследовании нимесулид оказался эффективнее диклофенака при гонартрозе и коксартрозе и при этом отличался меньшим, чем диклофенак, числом побочных эффектов [6].

Интересные данные получены при сравнении влияния нимесулида и целекоксиба на боль и концентрацию некоторых цитокинов и медиаторов воспаления (ИЛ 6 и ИЛ 8, субстанции Р) в синовиальной жидкости у больных ОА коленных суставов. При хорошей переносимости обоих препаратов нимесулид оказался более эффективным в отношении анальгезии и скорости ее наступления. Более того, уже после

первого приема нимесулида значительно снизилась концентрация субстанции Р и ИЛ 6, а после использования цефекоксиба — только уровень ИЛ 6 и лишь на 14-й день терапии [7].

Применение нимесулида при псориатическом артрите показало, что анальгетический эффект после приема препарата в дозе 200 мг оказался выше, чем при лечении дозой 100 мг или при приеме плацебо [8]. Важно, что дозозависимый эффект в отношении частоты развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в этом исследовании не был отмечен.

По данным многоцентрового исследования, проведенного в России, гранулированная форма нимесулида оказывала выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие у больных РА. Побочные эффекты наблюдались лишь у 15,3% больных, были обратимы и не зависели от дозы препарата [9].

В Институте ревматологии проводился ряд исследований по изучению эффективности и безопасности применения гранулированной формы нимесулида при подагрическом артрите. В одном из них сравнивали скорость наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта при назначении различных форм нимесулида и диклофенака. Исследование включало 90 больных подагрой, рандомизированных на 3 группы (по 30 пациентов в каждой) [10]. Пациенты 1-й группы получали гранулированный нимесулид (Нимесил®) в саше по 100 мг 2 раза в сутки, 2-й — таблетированный нимесулид также по 100 мг 2 раза в сутки, 3-й — диклофенак по 75 мг 2 раза в сутки. Длительность приема препаратов составляла 7 дней. Важно, что в исследовании включали пациентов, у которых ранее применявшаяся терапия НПВП была неэффективна.

Оценка скорости наступления анальгетического эффекта в течение первых 3 ч показала явное преимущество нимесулидов перед диклофенаком. Тем не менее, лишь больные, принимавшие гранулированный нимесулид, отметили уменьшение боли уже на 20-й минуте после приема первой дозы препарата.

Оценка динамики боли и воспаления показала существенную разницу между нимесулидами и диклофенаком, а также между различными формами нимесулидов, что проявлялось в течение как первых 3 ч после приема первой дозы препарата, так и 7 дней терапии. Наиболее значимая положительная динамика отмечалась только в группе больных, принимавших гранулированную форму нимесулида. В итоге в течение 7 дней терапии приступ подагрического артрита был купирован у 24 (80%) больных, получавших гранулированный нимесулид, у 11 (36%) — таблетированный нимесулид и у 4 (13%) — диклофенак. Побочных эффектов, требующих отмены препарата, не зарегистрировано.

Рассмотрим некоторые особенности фармакокинетики препарата. Нимесулид по химической структуре представляет собой 4-нитро-2-феноксифенилметансульфонанилид и является практически нейтральным НПВП (рКа около 6,5), производится в виде таблетированной и гранулированной форм, назначаемых по 100 мг дважды в день, или в виде суппозиториев по 200 мг. После перорального приема быстро абсорбируется независимо от приема пищи и, на 99% связываясь с альбумином крови, распределяется в организме [11, 12]. При повторных приемах происходит аккумуляция препарата и увеличение концентрации свободного нимесулида в крови, а также в очаге воспаления, характеризующемся более низким рН [13].

Через 30 мин после приема концентрация препарата в крови достигает 80%. В среднем через 20–30 мин развивается

анальгетический эффект, что подтверждено в ряде исследований, проводившихся при челюстно-лицевых операциях, а также у пациенток с дисменореей [14]. Быстрое обезболивающее действие, особенно выраженное у гранулированной формы нимесулида, крайне важно как при лечении головной и зубной боли, так и для купирования острого подагрического артрита. Максимальная концентрация в крови быстрее достигается при использовании гранулированной формы и суспензии (менее 2 ч), несколько медленнее — таблетированной формы (2–3 ч) и еще медленнее — свечей (в среднем 4 ч) [12, 13].

Устойчивая концентрация нимесулида определяется в течение 24–48 ч при пероральном приеме препарата 2 раза в сутки. Период полувыведения в среднем равен 1,8–4,7 ч, но двукратный прием нимесулида приводит к продолжительному облегчению боли и ингибированию ЦОГ 2 как минимум на 8 ч [12, 15]. Более того, при приеме нимесулида 2 раза в сутки в течение недели препарат задерживается в синовиальной жидкости на 12 ч. Элиминация происходит в основном за счет метаболической трансформации при минимальной экскреции в неизменном виде с мочой и калом.

Приведем некоторые механизмы действия, обуславливающие эффективность и безопасность нимесулида. Известно, что ЦОГ 2 участвует в синтезе простагландинов (ПГ) в очаге воспаления, приводя к вазодилатации и повышению болевой чувствительности, в то время как конституциональная ЦОГ 1 формирует в организме протективные ПГ, позволяющие поддерживать нормальный кровоток в тканях, в том числе в слизистой оболочке желудка и почках. Формируемые ЦОГ 1 ПГ также могут участвовать в воспалении. В результате исследований установлено, что нимесулид оказывает преимущественное действие на ЦОГ 2 [16, 17]. Тем не менее, благодаря своей умеренной селективности нимесулид способен ингибировать ЦОГ 1 в очаге воспаления, слабо влияя на продукцию ПГ в слизистой оболочке и подслизистом слое желудка, и это обуславливает отсутствие его гастротоксичности [18].

При применении нимесулида в терапевтических концентрациях преобладает ингибция лейкоцитарной ЦОГ 2, при этом влияние на тромбоцитарную ЦОГ 1 минимально, что подтверждается отсутствием значительного эффекта на гемостаз [15, 19–21]. Нимесулид способен не только подавлять активность ЦОГ 2, но и уменьшать ее образование [22].

В результате исследований получены данные о влиянии нимесулида на концентрацию ряда цитокинов. В частности, показана его способность ингибировать синтез фактора некроза опухоли (ФНО) α , ИЛ 6 и урокиназы, что является уникальным для НПВП [23, 24].

Повреждение тканей токсичными кислородными агентами и ферментами является причиной боли и воспаления. Назначение нимесулида перорально в дозе 200 мг добровольцам приводило к значительному снижению *ex vivo* продукции супероксидных анионов фагоцитами [25]. В терапевтических концентрациях нимесулид снижает высвобождение лизозимов и β -глюкуронидазы [26].

В синовиальной жидкости, полученной из воспаленного сустава, нимесулид в низкой концентрации снижал уровень коллагеназы, вызывающей деградацию коллагена и протеогликанов, в среднем на 63% [27]. В отличие от индометацина, значительно повреждающего хрящ, нимесулид *in vitro* даже в высоких дозах не нарушал синтез протеогликана хрящевой ткани [28, 29].

Побочные реакции при приеме нимесулида встречаются

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

ся крайне редко и не отличаются от таковых при лечении другими НПВП с той лишь разницей, что побочные эффекты со стороны ЖКТ и почек при приеме нимесулида наблюдаются реже. Это доказали Е.С. Huskisson и соавт., которые на примере ОА продемонстрировали равную эффективность нимесулида и диклофенака в отношении анальгезии, при этом профиль ЖКТ-безопасности у нимесулида был лучше [30].

Одной из причин низкой гастротоксичности нимесулида является его слабая кислотность (препарат практически нейтрален). Большинство НПВП отличаются большей кислотностью, в связи с чем накапливаются в высокой концентрации внутри клеток слизистой оболочки и в подслизистом слое желудка. Происходит это вследствие преимущественной абсорбции препаратов в желудке на фоне низкого рН [31, 32]. В кислой среде НПВП ионизируются, что приводит к их удержанию. Ингибция супероксидных анионов и отсутствие разобщения оксидативного фосфорилирования при приеме нимесулида способствуют уменьшению поражения слизистой оболочки желудка [33].

Масштабное популяционное исследование, проведенное в Финляндии (33 309 эпизодов острого инфаркта миокарда, контроль составили 138 949 лиц без этой патологии), показало, что на фоне приема нимесулида риск кардиоваскулярных катастроф не выше, чем при использовании мелоксикама, набуметона и этодалака, коксибов и неселективных НПВП [34]. По нашим данным, у больных подагрой, в том числе у лиц страдающих артериальной гипертензией, при использовании нимесулида не возникало значимого повышения АД [35].

Следует подробнее остановиться на вопросе, касающемся гепатотоксичности нимесулида, поскольку ему в последние годы уделяется большое внимание. Имеющиеся данные литературы не подтверждают мнение некоторых авторов о более высокой частоте развития гепатопатий, возникающих при приеме нимесулида по сравнению с другими НПВП [36, 37].

С 1985 по 2000 г. для нимесулида было зафиксировано всего 192 значимых осложнения со стороны печени, причем серьезным был признан лишь 81 эпизод. Учитывая, что к этому времени нимесулидом было пролечено 280 млн больных, суммарная частота опасных гепатотоксических реакций составляет 0,1 на 100 тыс. курсов терапии [38]. В одном крупном исследовании по изучению гепатотоксических реакций, возникающих на фоне приема НПВП, была оценена частота данных осложнений с 1997 по 2001 г., которая составила 29,8 на 100 тыс. человеко-лет. Относительный риск развития патологии печени составил 1,4 по сравнению с таковым у пациентов, не принимавших НПВП более 12 мес. Частота гепатотоксических реакций, связанных с приемом нимесулида, составила 35,3 на 100 тыс. человеко-лет, что было ниже, чем на фоне приема диклофенака, кеторолака и ибупрофена (39,2; 66,8; 44,6 на 100 тыс. пациентов-лет соответственно) [39].

При изучении безопасности нимесулида у больных подагрой не было отмечено увеличения уровня печеночных ферментов при 2- и 3-недельных курсах лечения, хотя у обследованных отмечалась склонность к избыточному употреблению алкоголя и в начале исследования у 1/4 из них фиксировался 2-кратный подъем уровней АЛТ, АСТ и γ -ГТП [35].

В 2003 г. в связи с появившимися сообщениями о развитии серьезных побочных реакций со стороны печени медицинские контролирующие органы ряда европейских стран заявили о приостановке продаж нимесулида. Однако ЕМЕА (Общеввропейский орган по надзору за лекарственными средствами), рассмотрев вопрос о безопасности препарата, пришел к выводу, что гепатотоксичность нимесулида не выше, чем других НПВП, и счел возможным продолжение его использования в странах Европы [40]. Материалы пресс-релиза ЕМЕА были рассмотрены в ноябре 2007 г. на Ежегодной научно-практической конференции Института ревматологии, проходившей при поддержке Российской ассоциации ревматологов, а также в феврале 2008 г. на специализированной комиссии ФГУ НЦЭСМП по препаратам, используемым в ревматологии (под председательством акад. РАМН проф. Е.Л. Насонова). В результате было принято решение о необходимости дальнейшего использования нимесулида у больных ревматическими заболеваниями.

Повреждение почек при применении нимесулида встречается крайне редко и не бывает тяжелым, так как препарат метаболизируется в основном в печени. Противопоказанием для назначения нимесулида является только тяжелая почечная недостаточность, когда снижается клиренс самого нимесулида, увеличивается период его выведения и, соответственно, происходит аккумуляция препарата. При умеренном нарушении функции почек могут отмечаться 30% снижение клиренса препарата и некоторое увеличение времени его полужизни, однако эти изменения находятся в рамках нормальной фармакокинетики у здоровых добровольцев.

Наиболее частые нежелательные реакции при приеме нимесулида – кожные (в основном зуд и покраснение), однако их частота и тяжесть не отличаются от таковых при применении других НПВП [41].

Особого внимания заслуживает то, что нимесулид могут принимать больные, страдающие бронхиальной астмой, которым противопоказан аспирин или другие НПВП [42].

Таким образом, нимесулид, в частности его гранулированная форма, оказывает многофакторное воздействие на боль и воспаление, отличаясь при этом хорошей переносимостью и безопасностью. Многолетний опыт применения доказал эффективность нимесулида при различных патологических состояниях, в том числе в ревматологии, где его значение трудно переоценить.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ward A., Brogden R.N. Nimesulide. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammation and pain states. *Drugs* 1988; 36 (6): 732–53.
2. Dreiser R.L. Nimesulid in the treatment of osteoarthritis of the hip: a dose-finding study. *Helsinn, Internal Report*, 1991.
3. Bourgeois P.I., Dreiser R.L., Lequesne M.G. et al. Multi-centre double-blind study to define the most favourable dose of Nimesulide in terms of efficacy/safety ratio in the treatment of osteoarthritis. *Eur J Rheum Inflamm* 1994; 14: 39–50.
4. Herrera J.A., Gonzalez M. Comparative evaluation of the effectiveness and tolerability of nimesulide versus rofecoxib taken once a day in the treatment of patients with knee osteoarthritis. *Am J Ther* 2003 Nov-Dec; 10(6): 468–72.
5. Famaey J.P., Vanderkerckhove K., Geczy J. et al. A large, open-label trial of nimesulide in patients with osteoarthritic conditions treated in a general practice setting. *Curr Ther Res* 1998; 59: 467–82.

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

6. Omolulu B., Alonge T.O., Ogunlade S.O. et al. Double blind clinical trial comparing the safety and efficacy of nimesulide (100 mg) and diclofenac in osteoarthritis of the hip and knee joints. *West Afr J Med* 2005 Apr-Jun; 24(2): 128–33.
7. Bianchi M., Brogginini M., Balzarini P. et al. Effects of nimesulide on pain and synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int J Clin Pract* 2007 Aug; 61(8): 1270–7.
8. Sarzi-Puttini P., Santadrea S., Boccassini L. et al. The role of NSAID in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (1 suppl. 22): 17–20.
9. Балабанова Р.М. Эффективность и переносимость нимесулида – растворимой формы нимесулида – при ревматоидном артрите (предварительные результаты). *Науч-практич ревматол* 2002; 1: 60–1.
10. Кудява Ф.М., Елисеев М.С., Барскова В.Г. и др. Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите. *Тер арх* 2007; 5: 35–4.
11. Bree F., Nguyen P., Urien S. et al. Nimesulid binding to components within blood. *Drugs* 1993; 46(1): 83–90.
12. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. *Clin Pharm* 1998; 35(4): 247–74.
13. Bunczak-Reeh M.A., Hargreaves K.M. Effect of inflammation on the delivery of drugs to dental pulp. *J Endodontics* 1998; 24: 822–4.
14. Pulkkinen M.O. Nimesulide in dysmenorrhoea. *Drugs* 1993; 46(1): 129–33.
15. Warner T.D., Guiliano F., Vojnovic I. et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7563–8.
16. Barnett J., Chow J., Ives D. et al. Purification, characterization and selective inhibition of human prostaglandin G/H synthase 1 and 2 expressed in the baculovirus system. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1209: 130–9.
17. Famaey J-P. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclo-oxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview. *Inflamm Res* 1997; 46: 437–46.
18. Tavares I.A., Bishai P.M., Bennet A. Activity of nimesulide on constitutive and inducible cyclo-oxygenases. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1995; 45: 1093–6.
19. Shah A.A., Murray F.E., Fitzgerald D.J. The in vivo assessment of nimesulide cyclooxygenase-2 selectivity. *Rheumatology* 1999; 38(1): 19–23.
20. Cryer B., Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104: 413–21.
21. Marbet G.A., Yasikoff Strub M.L., Macciocchi A. et al. The effect of nimesulide versus placebo on hemostasis in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 383–7.
22. Di Battista J.A., Fahmi H., He Y. et al. Differential regulation of interleukin-1 beta-induced cyclooxygenase-2 gene expression by nimesulide in human synovial fibroblasts. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (1 suppl. 22): 3–5.
23. Ferreira S.H. The role of interleukins and nitric oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. *Drugs* 1993; 46(1): 1–9.
24. Pelletier J.P., Mineau F., Fernandes J.C. 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.
25. Ottonello L., Dapino P., Pastorino G. et al. Inhibition of the neutrophil oxidative response induced by the oral administration of nimesulide in normal volunteers. *J Clin Lab Immunol* 1992; 37: 91–6.
26. Capecchi P.L., Ceccatelli L., Beermann U. et al. Inhibition of neutrophil function in vitro by nimesulide. Preliminary evidence of an adenosine-mediated mechanism. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1993; 43: 992–6.
27. Barracchini A., Franceschini N., Amicosante G. et al. Can non-steroidal anti-inflammatory drugs act as metalloproteinase modulators? An in vitro study of inhibition of collagenase activity. *J Pharm Pharmacol* 1998; 50: 1417–23.
28. Hentrotin Y.E., Labasse A.H., Simonis P.E. 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.
29. Sharma S., Rastogi S., Gupta V. et al. Comparative efficacy and safety of nimesulide versus piroxicam in osteoarthritis with special reference to chondroprotection. *Am J Therap* 1999; 6: 191–7.
30. Huskisson E.C., Macciocchi A., Rahlfs V.W. et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res* 1999; 60: 253–65.
31. Brune K., Craf P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: influence of extra-cellular pH on biodistribution and pharmacological effects. *Biochem pharmacol* 1978; 27: 525–30.
32. Rainsford K.D., Schweitzer A., Brune K. Autoradiographic and biochemical observations on the distribution of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Int pharmacodyn Therap* 1991; 250: 180–94.
33. Bjarnason I., Thjodleifsson B. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract. *Rheumatology* 1999; 38 (suppl. 1): 24–32.
34. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Veslainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006; 27: 1657–63.
35. Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н. и др. Эффективность и безопасность применения нимесулида при подагрическом артрите. *Клин мед* 2004; 82 (12): 49–54.
36. Каратеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: «за» больше, чем «против». *Современная ревматология* 2008; 1: 70–8.
37. Каратеев А.Е., Насонова В.А. НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида. *Науч-практич ревматол* 2004; 1: 34–7.
38. Boelsterli U. Nimesulide and hepatic adverse affects: roles of reactive metabolites and host factors. *Int J Clin Pract* 2002; suppl. 128: 30–6.
39. 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.
40. European Medicines Evaluation Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products. Nimesulide containing medicinal products. CPMP/1724/04. <http://www.emea.eu.int>
41. Rainsford K.D. Relationship of nimesulide safety to its pharmacokinetics: assessment of adverse reactions. *Rheumatology* 1999; 38(1): 4–10.
42. Bennett A. The importance of COX-2 inhibition for aspirin-induced asthma. *Thorax* 2000; 2: 54–6.