

Некоторые аспекты противовоспалительной терапии остеоартрита

Ю.С. Филатова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3024-9483>, y.s.filatova@mail.ru

И.Н. Соловьев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9347-1551>, giper75@mail.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² ООО «Центр диагностики и профилактики плюс»; 150003, Россия, Ярославль, проспект Ленина, д. 33

Резюме

Статья посвящена обсуждению вопросов терапии остеоартрита (ОА) как одного из самых распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, приводящих к инвалидизации людей трудоспособного возраста. В статье приведены рекомендации ведущих мировых сообществ (EULAR, ARC OARSI) и заключение резолюции консенсуса экспертов РФ по диагностике и лечению остеоартрита 2022 г. Делая акцент на современных концепциях патогенеза, авторы также обращают внимание на боль и механизмы ее формирования при ОА. Отображены данные исследований и метаанализов, демонстрирующие эффективность НПВП при болях, связанных с ОА, приводятся данные эффективности и безопасности нимесулида, а также его дополнительные свойства, такие как ингибирование пролиферации раковых клеток, нейропротективный и гастропротективный эффекты. В статье приведены заключения консенсусных совещаний 2005 г. и 2014 г., целью которых было обеспечение непрерывной и актуальной оценки клинического профиля и профиля безопасности нимесулида (2005 г.), и ознакомление с современным состоянием патофизиологии и лечения острой боли с особым акцентом на нимесулид (2014 г.). Кроме того, отображены данные безопасности и эффективности нимесулида в терапии ОА в сравнении с такими препаратами, как диклофенак, напроксен и ибупрофен. Одним из малоизученных аспектов терапии боли является предпочтение пациента. Именно поэтому авторы приводят в статье данные исследований эффективности различных форм НПВП и предпочтений пациентов и делают вывод, что наиболее приемлемым с точки зрения эффективности, безопасности, скорости наступления эффекта, а также предпочтений пациентов является нимесулид в виде гранул для приготовления раствора.

Ключевые слова: остеоартрит, боль при остеоартрите, терапия остеоартрита, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид

Для цитирования: Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Некоторые аспекты противовоспалительной терапии остеоартрита. *Медицинский совет.* 2023;17(13):157–164. <https://doi.org/10.21518/ms2023-251>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Some aspects of anti-inflammatory therapy of osteoarthritis

Yulia S. Filatova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3024-9483>, y.s.filatova@mail.ru

Igor N. Solovyov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9347-1551>, giper75@mail.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² "Center for diagnostics and prevention plus" LLC; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia

Abstract

In the article, the authors discuss the therapy of OA as one of the common diseases of the musculoskeletal system, which leads to disability of people of working age. Focusing on modern concepts of pathogenesis, the article draws attention to pain and the mechanisms of its formation in OA. The recommendations of the world's leading communities (EULAR, ARC OARSI) and the conclusions of the consensus resolution of experts of the Russian Federation on the diagnosis and treatment of osteoarthritis 2022 are also given. The article draws attention to some aspects of pain therapy. The data of studies and meta-analyses demonstrating the effectiveness of NSAIDs in pain associated with OA are presented. Among the variety of NSAIDs, the article provides data on the efficacy and safety of nimesulide, as well as its additional properties such as inhibition of cancer cell proliferation, neuroprotective and gastroprotective effects. The conclusions of the consensus meetings of 2005, the purpose of which was to provide a continuous and up-to-date assessment of the clinical profile and safety profile of nimesulide, and 2014, the purpose of which was to familiarize with the current state of pathophysiology and treatment of acute pain with a special focus on nimesulide, are presented. The article also provides data on the safety and efficacy of nimesulide in the treatment of OA in comparison with drugs such as diclofenac, naproxen and ibuprofen. One of the little-studied aspects of pain therapy is the patient's preference. The article presents data from studies of the effectiveness of various forms of NSAIDs and patient preferences in therapy. The authors of the article conclude that the most acceptable from the point of view of efficacy, safety, the rate of onset of the effect, as well as the preferences of patients is nimesulide in the form of granules for the preparation of a solution.

Keywords: osteoarthritis, osteoarthritis pain, osteoarthritis therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide

For citation: Filatova Yu.S., Soloviev I.N. Some aspects of anti-inflammatory therapy of osteoarthritis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):157–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-251>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – это дегенеративное заболевание суставов, одним из главных симптомов которого является боль [1]. По данным последних эпидемиологических исследований, общая заболеваемость ОА, по сравнению с 1990 г., выросла на 102% в 2017 г. [2] и на 113,25% – в 2019 г. [3]. Таким образом, ОА становится все более распространенным заболеванием в мире, оказывающим влияние на основные показатели здоровья. В последние годы появляется все больше доказательств, что ожирение и травмы суставов являются ведущими факторами риска возникновения ОА. Именно поэтому необходимо предпринимать определенные меры для снижения подобных рисков как на клиническом уровне, так и на уровне общественного здравоохранения [4].

ПАТОГЕНЕЗ ОСТЕОАРТРИТА

В настоящее время изменился взгляд на проблему патогенеза ОА. Если раньше остеоартрит рассматривался как заболевание, связанное со старением, то теперь ОА все чаще характеризуется как комплексный воспалительный и метаболический синдром, поражающий всю ткань сустава [5, 6]. Суставной хрящ при ОА претерпевает наиболее значительные изменения. Хондроциты в разрушающемся суставном хряще подвергаются более активной гибели клеток, чем в нормальном суставном хряще, что приводит к синовиту, который способствует выработке металлопротеиназ и факторов воспаления, синовиальному ангиогенезу, что еще больше усугубляет разрушение хряща [7]. Кроме того, большое значение имеет локальное воспаление, а ключевая роль в патогенезе ОА отводится дисбалансу цитокинов в пользу провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкин (IL)-1 и IL-6, запускающих порочный круг, приводящий к активации катаболических ферментов и дезинтеграноподобной металлопротеиназы с тромбоспондиновым мотивом (ADAMTS), и, как результат, к повреждению хряща [5, 8]. Боль при ОА является основным симптомом заболевания, но ее настоящая причина неизвестна. Несмотря на то что отличительной патологией ОА является поражение суставного хряща, в нем отсутствуют нервы и кровеносные сосуды, таким образом, хрящ не может непосредственно вызывать боль при ОА [9]. Однако окружающие сустав ткани, включая синовиальную оболочку, связки, капсулу сустава и субхондральную кость, в высокой степени иннервируются богатыми сенсорными и симпатическими нервами и могут быть источником ноцицептивной боли. Тем не менее исследования показали, что боль при ОА связана с синовитом [10]. Остеокласты также индуцируют иннервацию чувствительного нерва

в субхондральной кости, что тоже является причиной боли при ОА [11, 12]. Кроме того, дефекты хряща и микротрещины субхондральной кости, синовит, образование остеофитов и внутрикостная гипертензия связаны с болью при ОА [13, 14]. Нервные окончания ноцицепторов являются ключевыми молекулярными преобразователями этих стимулов, которые экспрессируют различные ионные каналы. Таким образом, сенсбилизация нервов является одной из составляющей процесса передачи боли у пациентов с ОА, которая может способствовать диссонансу между болью и патологией суставов [15].

ТЕРАПИЯ ОСТЕОАРТРИТА

Современные подходы к лечению, направленные на облегчение боли и восстановление двигательной функции, включают фармакотерапию, немедикаментозное лечение, обучение пациентов [16]. На ранних этапах заболевания ведущую роль играют немедикаментозные методы лечения (обучение, лечебная физкультура, ортезирование). На этапах прогрессирования заболевания показана фармакотерапия для облегчения боли, улучшения функции сустава и качества жизни, а на более поздних стадиях возникает необходимость в эндопротезировании, являющемся наиболее эффективным методом лечения пациентов с терминальной стадией ОА [17]. Недостатком медикаментозной терапии можно назвать то, что пациентам необходимо длительное время принимать препараты, представляющие высокий риск для желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой систем, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [18]. Хотя хирургическое лечение может значительно улучшить функцию суставов, но послеоперационные осложнения, а также травматические повреждения, вызванные хирургическим вмешательством, все еще вызывают озабоченность. В связи с этим терапевтический принцип терапии ОА сместился на раннюю терапию и профилактику [19]. А учитывая высокую частоту коморбидности у пациентов с ОА, особое внимание должно быть уделено безопасности назначаемой терапии [20].

НПВП В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА

Основной целью фармакологической терапии ОА является облегчение симптомов заболевания. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее часто назначаемыми препаратами этой категории. НПВП обычно рекомендуются для лечения ОА (местные и пероральные НПВП при ОА коленного сустава; пероральные НПВП при ОА тазобедренного сустава) из-за их документально подтвержденной эффективности, с некоторыми оговорками в отношении пероральных НПВП

из-за их потенциального развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек и сердечно-сосудистой системы (ССС).

Рекомендации Американского колледжа ревматологии (ACR) настоятельно советуют применение пероральных и местных НПВП в качестве начальной фармакологической терапии [21]. Рекомендации Европейской лиги борьбы с ревматизмом (EULAR) советуют применение НПВП после ацетаминофена, но отмечают, что пациентам с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта следует ограничить прием ЦОГ-2-селективных НПВП или неселективных НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы [22]. Ацетаминофен был условно не рекомендован Международным обществом по исследованию остеоартрита (OARSI), и, подобно EULAR, даны условные рекомендации относительно применения НПВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В рекомендациях OARSI также отмечалось, что НПВП любого класса не рекомендуются пациентам с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями из-за доказательств, связывающих применение НПВП с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [23]. А по мнению экспертов РФ по диагностике и лечению ОА, терапия НПВП находится на втором этапе алгоритма назначения лекарственной терапии. Эксперты пришли к выводу, что применение того или иного препарата также должно рассматриваться сквозь призму коморбидных заболеваний: при повышенном риске осложнений со стороны ЖКТ назначаются селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, при повышенном риске сердечно-сосудистых осложнений продолжительность приема стандартных НПВП составляет не более 7 дней, а при серьезных нарушениях функции почек они вообще не рекомендованы [24].

Эффективность НПВП при болях, связанных с ОА, была продемонстрирована в нескольких метаанализах [25, 26]. Например, в одном сетевом метаанализе 76 исследований плацебо, ацетаминофена и пероральных НПВП у 58 451 пациента с ОА коленных и тазобедренных суставов большинство исследованных НПВП способствовали уменьшению боли и улучшали функцию суставов [25]. Хотя ответ варьировался в зависимости от НПВП и дозы, показатель эффективности для многих групп (особенно при более высоких дозах) превышал установленный автором порог минимальной клинически значимой разницы как для боли, так и для функции суставов [25]. Следует отметить, что многие опубликованные исследования НПВП у пациентов с ОА длятся менее 3 мес., и лишь немногие – более 6 мес., что затрудняет выводы о долгосрочной эффективности НПВП. Это отражено в рекомендациях по лечению, в которых говорится о пероральном применении НПВП в минимально возможных дозах и в кратчайшие сроки [21].

Несмотря на то что пероральные НПВП, как правило, хорошо переносятся большинством пациентов (распространенные побочные эффекты включают боль в животе/желудке, диарею, диспепсию, сыпь, тошноту и отеки), серьезные долгосрочные риски включают изъязвление

желудочно-кишечного тракта/кровотечение, сердечно-сосудистые тромботические явления и потенциальную хроническую почечную недостаточность [27, 28]. В результате все НПВП противопоказаны после операции аортокоронарного шунтирования и должны применяться с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями желудочно-кишечного тракта или почечной недостаточностью или с риском их развития^{1,2}. Эти серьезные побочные эффекты обусловлены экспрессией ЦОГ и ролью ЦОГ-опосредованной сигнализации в различных процессах, включая выработку/защиту слизистой оболочки желудка (преимущественно ЦОГ-1), агрегацию тромбоцитов (преимущественно ЦОГ-1) и почечный гомеостаз (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) [29]. Данные побочные эффекты применимы ко всем препаратам НПВП, но предполагается, что препараты для местного применения имеют более благоприятный профиль безопасности, чем пероральные препараты, из-за локализованного применения и, как следствие, низких концентраций в сыворотке крови [30].

НИМЕСУЛИД

Нимесулид относится к классу сульфонамидов и представляет собой слабокислую молекулу (рКа = 6,4). Одной из важных особенностей фармакокинетики нимесулида является его значительная биодоступность. Максимальная концентрация в плазме крови достигается за два часа, терапевтически значимая – через полчаса [31, 32]. Нимесулид – относительно селективный ингибитор ЦОГ-2: соотношение ингибируемых ЦОГ-2/ЦОГ-1 составляет 0,038 [33].

Разрешение на продажу нимесулида было получено в Италии в 1985 г. Результаты первых исследований продемонстрировали низкую частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [34, 35]. Кроме того, в дальнейшем было установлено, что в отличие от других НПВП, в т. ч. селективных ЦОГ-2-ингибиторов – коксибов, нимесулид обладает дополнительными фармакологическими свойствами [36–38], такими как ингибирование пролиферации раковых клеток, нейропротективный эффект при церебральной ишемии [39].

При изучении нейропатической боли на модели животных было показано, что введение нимесулида уменьшало выраженность боли вследствие уменьшения воспаления нерва, одновременно с этим снижалась концентрация IL-6 в сыворотке крови [40]. В частности, нимесулид высокоэффективен в уменьшении ишемического повреждения головного мозга. Эта нейропротекторная эффективность была продемонстрирована на животных моделях транзиторной и постоянной фокальной ишемии головного мозга, глобальной ишемии головного мозга, эмболического инсульта и хронической гипоперфузии головного мозга. Было показано, что нимесулид уменьшает вероятность инфаркта миокарда, улучшает неврологическую функцию, уменьшает разрушение гематоэнцефалического

¹ CELEBREX® (celecoxib) US prescribing information [Internet]. New York, NY: Pfizer Inc. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020998s050lbl.pdf.
² Voltaren® (diclofenac sodium enteric-coated tablets) US prescribing information [Internet]. Parsippany, NJ: novartis Consumer Health, Inc. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/019201s039s040lbl.pdf.

барьера и отек, а также уменьшает инфильтрацию лейкоцитов в ишемизированный мозг. Эти благоприятные эффекты наблюдались даже при проведении первой терапии через несколько часов после начала ишемии, демонстрируя широкий терапевтический временной интервал для нейропротекции нимесулидом. Кроме того, нимесулид обеспечивает длительную нейропротекцию [39]. Использование нимесулида у пациентов пожилого возраста продемонстрировало улучшение когнитивной функции за счет снижения трансформирующего фактора роста $\beta 1$, интерлейкинов (IL) 1β и 6 [41].

В исследовании N. Vunnam было продемонстрировано, что нимесулид усиливает TRAIL-индуцированный апоптоз в резистентных раковых клетках поджелудочной железы [42]. В ряде исследований было доказано, что нимесулид оказывает подавляющее действие на раковые клетки и антипролиферативное действие [43–45], способен ингибировать пролиферацию клеток рака легкого [46], стимулировать апоптоз в клетках рака молочной железы [47] и подавлять канцерогенез желудка, связанный с *Helicobacter pylori* [48]. Кроме того, этот НПВП может замедлять прогрессирование поражений – предшественников рака поджелудочной железы, ингибировать пролиферацию и индуцировать апоптоз [49]. Нимесулид является селективным ингибитором ЦОГ-2, который продемонстрировал противоопухолевое действие на неопластические клетки поджелудочной железы. Этот препарат действует путем повышения уровней экспрессии PTEN и ингибирования пролиферации и апоптоза [50].

В 2008 г. H. Suleyman et al. сделали обзор литературы, в котором показано, что нимесулид, селективный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), отличается от других селективных ингибиторов ЦОГ-2 и классических нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Механизм противовоспалительного действия нимесулида (ингибирование медиаторов воспаления) аналогичен другим классическим НПВП, но защитный эффект нимесулида при язвах, вызванных классическими НПВП, объясняет разницу между нимесулидом и этими другими препаратами. Известно, что селективный ингибитор ЦОГ-2 нимесулид предотвращает язвы, вызванные НПВП, в то время как целекоксиб, который является более селективным к ЦОГ-2, не смог предотвратить эти язвы. Нимесулид оказывает гастропротективное действие по совершенно другому механизму. Кроме того, в то время как селективные ингибиторы ЦОГ-2 повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний, нимесулид не оказывает значительной кардиотоксичности. Эти данные свидетельствуют о том, что желудочно-кишечные побочные эффекты классических НПВП не могут быть связаны только с ингибированием ЦОГ-1, а также предполагают, что нимесулид является атипичным НПВП, отличающимся как от неселективных, так и селективных ингибиторов ЦОГ-2 [46].

Этот факт был подтвержден С. Mattia et al., которые в своем обзоре отмечали, что нимесулид является единственным НПВП, принадлежащим к классу арилсульфонамидов, и относится к «НПВП, предпочитаемым ЦОГ-2», поскольку, несмотря на преобладающее действие на ЦОГ-2,

оказывает сбалансированное действие на обе циклооксигеназы. Всасывание в желудочно-кишечном тракте – быстрое и полное, что объясняет короткое начало действия. Также авторы продемонстрировали, что нимесулид быстро распределяется в синовиальной жидкости, где он сохраняется дольше, чем в крови, что способствует эффективности препарата в борьбе с болью. По данным этого обзора, с точки зрения безопасности нимесулид является НПВП с меньшим риском кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта благодаря его преимущественному действию на ЦОГ-2. В отношении риска тяжелых реакций со стороны печени профиль пользы/риска нимесулида рассматривался европейскими регулирующими органами аналогично другим НПВП. Соблюдая международные рекомендации, применение нимесулида для обезболивания, как и других НПВП, следует рассматривать в качестве альтернативной терапии, когда парацетамол неэффективен или когда боль вызвана и/или поддерживается воспалительным процессом [51].

Еще в 2005 г. в Риме было проведено первое консенсусное совещание, целью которого было обеспечить непрерывную и актуальную оценку клинического профиля и профиля безопасности нимесулида и его роли в лечении воспалительной боли в свете существующих терапевтических альтернатив путем пересмотра и критического обсуждения имеющейся информации о препарате среди авторитетных экспертов в различных областях медицинской науки. Члены группы консенсусного отчета по нимесулиду (CRGN) признали, что нимесулид является НПВП, который проявляет свою анальгетическую, противовоспалительную и жаропонижающую активность благодаря уникальным химическим и фармакокинетическим характеристикам и многофакторному механизму действия, который выходит за рамки его преимущественной ингибирующей активности в отношении фермента ЦОГ-2. Было установлено, что нимесулид по меньшей мере столь же эффективен или превосходит плацебо и другие НПВП с особенно быстрым началом обезболивающего действия. Профиль безопасности соответствует ожидаемому от данного класса препаратов с доказательствами лучшего профиля безопасности для желудочно-кишечного тракта. Основываясь на имеющихся данных, CRGN пришла к выводу, что нимесулид остается эффективным и безопасным терапевтическим средством выбора для лечения различных болезненных воспалительных состояний с быстрым проявлением анальгетической активности и общим положительным профилем пользы/риска [52].

В Вене 4 ноября 2014 г. состоялась вторая международная встреча по достижению консенсуса, целью которой было ознакомление с современным состоянием патофизиологии и лечения острой боли с особым акцентом на нимесулид. Члены этой консенсусной группы признали, что нимесулид является НПВП, высокоэффективным при лечении нескольких болезненных состояний с острым воспалительным компонентом, включая первичную дисменорею. Несмотря на опасения по поводу безопасности нимесулида, члены этой международной консенсусной группы пришли к выводу, что нимесулид при

надлежащем применении остается особенно ценным и безопасным средством для лечения ряда состояний, характеризующихся наличием острой воспалительной боли, из-за быстрого начала обезболивающего действия и положительного профиля пользы/риска, основанного на фактических данных [53].

Нимесулид активно и широко используется в терапии ОА. Его применение сопровождается низкими сердечно-сосудистыми рисками и рисками со стороны ЖКТ по сравнению с другими НПВП. Это подтверждают данные многочисленных клинических исследований. Так, V. Fossaluzza et al. было проведено двойное слепое исследование для оценки терапевтической эффективности и переносимости нимесулида в сравнении с **напроксеном** при лечении пожилых пациентов с остеоартритом. В исследование были включены в общей сложности 40 пожилых пациенток женского пола с остеоартритом коленных и/или тазобедренных суставов, которые получали либо 200 мг в сутки нимесулида, либо 500 мг в сутки напроксена в течение 28 дней. Оба метода лечения были очень эффективны в облегчении спонтанной боли, боли при движении, утренней скованности и подвижности суставов. Переносимость нимесулида была лучше, чем напроксена, при этом сообщалось о меньшем количестве менее серьезных побочных эффектов. Результаты этого исследования показывают, что нимесулид эффективен и хорошо переносится при лечении пожилых пациентов с остеоартритом [54]. Спустя несколько лет, эти данные подтвердились в аналогичном многоцентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании, где сравнили 2 нед. планового лечения плюс 5,5 мес. лечения по требованию у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов с умеренной или сильной болью без каких-либо серьезных сопутствующих патологий. Лечение состояло из нимесулида или напроксена. Через 2 нед. наблюдалось эквивалентное уменьшение боли при движении по сравнению с исходным уровнем в 2 группах лечения. Результаты свидетельствуют о том, что нимесулид обеспечивает такое же облегчение боли, как напроксен, при лечении ОА коленных и тазобедренных суставов и связан с меньшим количеством побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Авторы исследования пришли к выводу, что дозирование по требованию может быть эффективным и хорошо переносимым режимом приема низких доз нестероидных противовоспалительных препаратов в целом и нимесулидом в частности для поддержания контроля боли при ОА в среднесрочной перспективе [55].

В исследовании эффективности нимесулида при ОА, длительность которого составила 12 мес., препаратом сравнения был напроксен в дозе 750 мг. Была продемонстрирована эффективность обоих препаратов, хотя нимесулид показал некоторое преимущество в снижении суммарного индекса WOMAC к моменту окончания исследования. Также было отмечено, что в сравнении с напроксеном частота осложнений на фоне приема нимесулида была ниже – 54,5 и 47,5% соответственно. Исследователи пришли к выводу, что при использовании нимесулида не было выявлено серьезных кардиоваскулярных осложнений [56].

Нимесулид продемонстрировал преимущество в эффективности и безопасности в сравнении с парацетамолом в рамках российского исследования ДИНАМО. В ходе исследования в течение 1 года пациенты с ОА принимали нимесулид 100–200 мг в сутки и **парацетамол** 3 г в сутки. Нимесулид оказался значительно эффективнее [57].

W. Wober et al. провели исследование, в ходе которого 122 пациента с субакромиальным бурситом и тендинитом в течение 14 дней принимали нимесулид 200 мг в сутки или диклофенак 150 мг в сутки. При этом «хороший» или «отличный» ответ на лечение несколько чаще отмечался у лиц, принимавших нимесулид, – 82,3% в сравнении с 78,0% в группе диклофенака. Субъективная оценка переносимости использованных лекарств демонстрировала еще более значимое преимущество нимесулида: 96,8% больных оценили его переносимость как «хорошую» или «отличную», в то время как аналогичные оценки диклофенаку дали лишь 72,9% ($p < 0,05$) [58].

В 6-месячном исследовании E. Huskisson et al. нимесулид в дозе 200 мг в сутки сравнивался с **диклофенаком** в дозе 150 мг в сутки у 279 больных ОА. В данном исследовании эффективность изучаемых препаратов была сопоставима, но переносимость нимесулида была значительно лучше. Так, ЖКТ-осложнения были отмечены у 36% больных, получавших нимесулид, и у 47% принимавших диклофенак ($p < 0,05$) [59].

T. Pohjolainen et al. провели проспективное рандомизированное двойное слепое исследование применения нимесулида (100 мг 2 раза в сутки) у больных с острой неспецифической болью в нижней части спины (включено 104 пациента в возрасте 18–65 лет, получавших лечение на протяжении 10 дней) [60]. Больные группы сравнения получали **ибупрофен** по 600 мг 3 раза в сутки. Оба препарата продемонстрировали достоверно выраженный положительный эффект к окончанию курса терапии, но прием нимесулида вызывал более выраженное купирование болевого синдрома, которое сопровождалось увеличением объема движений в нижней части позвоночника и восстановлением нормальной осанки. Побочные эффекты, в т. ч. гастроинтестинальные, чаще наблюдались в группе больных, получавших ибупрофен (21%), тогда как среди принимавших нимесулид они имели место только в 13%. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о возможности и целесообразности применения нимесулида у пациентов с болью в нижней части спины и об относительной безопасности лечения.

Среди работ, подтверждающих хорошую переносимость нимесулида, следует выделить исследование F. Bradbury. Он оценил частоту ЖКТ-осложнений при использовании диклофенака ($n = 3553$), нимесулида ($n = 3807$) и ибупрофена ($n = 1470$) в реальной клинической практике. Общая частота этой патологии на фоне приема нимесулида была значительно ниже, чем при приеме диклофенака, – 12,1%, но не отличалась от таковой при использовании ибупрофена – 8,1 и 8,6% [61]. Conforti et al. провели анализ 10 608 спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах (1988–2000 гг.), связанных с приемом различных НПВП. Нимесулид становился

причиной развития тех или иных осложнений со стороны ЖКТ в 2 раза реже, чем другие НПВП. Число спонтанных сообщений о проблемах, связанных с этим препаратом, составило лишь 10,4% от их общего числа. При этом доля сообщений об осложнениях при использовании диклофенака составила 21,2%, кетопрофена – 21,7%, а пироксикама – 18,6% случаев. Таким образом, нимесулид продемонстрировал достаточно низкий риск ЖКТ-осложнений [62].

ФОРМЫ НПВП

При назначении НПВП можно выделить четыре основных критерия, которые лежат в основе выбора лекарственной формы препарата – эффективность, безопасность, удобство применения и стоимость. Эти характеристики взаимосвязаны и во многом обусловлены фармакокинетикой лекарственного препарата [63]. Многие российские врачи считают, что внутримышечное введение НПВП обеспечивает значительное преимущество в сравнении с их пероральным приемом как по низкой частоте развития побочных эффектов, так и по выраженности обезболивания. Однако это представление опровергается данными клинических исследований [64–66]. Так, имеется систематический анализ данных 26 РКИ (n = 2225), в котором сопоставлялись результаты различных способов введения НПВП: внутривенных и внутримышечных инъекций, применение ректальных свечей, а также пероральный прием этих препаратов. Показания для назначения НПВП были различны: заболевания опорно-двигательной системы, послеоперационные боли, почечная колика, дисменорея. Согласно полученным данным, существенной разницы по эффективности между различными лекарственными формами НПВП обнаружено не было [67].

Внутримышечный путь введения НПВП имеет преимущества в ургентной ситуации (например, при острых травмах и хирургических операциях), когда использование пероральных НПВП затруднено или недостаточно эффективно, в частности при наличии выраженного возбуждения, или, напротив, заторможенности пациента, а также при нарушениях функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сопровождающихся тошнотой, рвотой или парезом кишечника [68–70]. Кроме того, установлено, что парентеральное использование НПВП обеспечивает более быстрый анальгетический эффект в первые же сутки, чем их пероральный прием [71].

Сегодня терапия хронических заболеваний, в т. ч. и заболеваний опорно-двигательного аппарата, опирается не только на достижение цели (купирование болевых синдромов, стабилизация показателей), но и на качество жизни пациентов. Большое внимание в последнее время уделяется приверженности терапии пациентами и их предпочтениям [72]. Пациенты подчас предъявляют не очевидные для врача требования к препаратам, например форма и размер [73]. Назначение НПВП всегда вызывает много вопросов и страхов. Доступность медицинской информации в большинстве своем вызывает тревожное отношение к назначениям этой группы препаратов. В последние годы все большую популярность приобрета-

ют формы для приготовления суспензий. Гранулы для приготовления суспензии (препарат Нимесил) в виде светло-желтого зернистого порошка с апельсиновым запахом способствуют большей приверженности терапии со стороны пациента по сравнению с приемом таблетированных форм. Очень важным и определяющим фактором эффективности терапии является скорость достижения клинического эффекта за счет немедленного высвобождения лекарственного средства и повышения биодоступности. Так, максимальная концентрация в плазме крови после перорального приема однократной дозы нимесулида (препарат Нимесил), составляющей 100 мг, достигается в среднем через два-три часа³. Таким образом, Нимесил может применяться в качестве НПВП для достижения быстрого обезболивающего эффекта, обладая при этом удобной и безопасной формой использования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеоартрит – достаточно распространенная патология среди заболеваний опорно-двигательного аппарата, частота которой, по данным последних эпидемиологических исследований, постоянно растет. Патогенез боли при ОА регулярно обсуждается, и, опираясь на данные исследований последних лет, можно говорить о том, что большая роль в этом процессе отведена воспалению и нервной сенсibilизации. В настоящее время терапия ОА регламентируется клиническими рекомендациями нескольких ассоциаций, в каждой из которых отдельное место отведено назначению НПВП как препаратов, купирующих основной симптом заболевания, – боль. Среди огромного ассортимента международных непатентованных наименований этой группы особое место занимает нимесулид как относительно селективный ингибитор ЦОГ-2, обладающий дополнительными фармакологическими свойствами: ингибирование пролиферации раковых клеток, нейропротективный и гастропротективный эффект. Именно нейропротективное свойство нимесулида может оказать большое влияние на купирование боли при ОА. Согласно данным приведенных клинических исследований, можно сделать вывод о его безопасности и эффективности в сравнении с другими НПВП, такими как ибупрофен, напроксен и диклофенак. Учитывая современные тенденции в медицине на пациент-ориентированный подход, в котором учитываются предпочтения пациентов, наиболее оптимальная форма нимесулида – гранулы для приготовления порошка, представленные на отечественном фармацевтическом рынке в виде препарата Нимесил. Таким образом, использование нимесила в терапии ОА может способствовать не только эффективной терапии и приверженности к ней пациентов, но и ряду дополнительных специфических эффектов, свойственных этому препарату. 

Поступила / Received 16.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised 04.07.2023

Принята в печать / Accepted 11.07.2023

³ Нимесил. Официальная инструкция. Режим доступа: <http://www.berlin-chemie.ru/preparats/nimesil/0.html>.

- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745–1759. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9).
- Quicke J.G., Conaghan P.G., Corp N., Peat G. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(2):196–206. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.10.003>.
- Long H., Liu Q., Yin H., Wang K., Diao N., Zhang Y. et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(7):1172–1183. <https://doi.org/10.1002/art.42089>.
- Allen K.D., Thoma L.M., Golightly Y.M. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(2):184–195. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.04.020>.
- Molnar V., Matisiĉ V., Kodvanj I., Bjelica R., Jeleĉ Ž., Hudetz D. et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9208. <https://doi.org/10.3390/ijms22179208>.
- Fioravanti A., Tenti S., Chelieschi S. Editorial: Year 2020: New Trends in Pharmacological Treatments for Osteoarthritis. *Front Pharmacol*. 2022;13:892934. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.892934>.
- Abramoff B., Caldera F.E. Osteoarthritis: Pathology, diagnosis, and treatment options. *Med Clin North Am*. 2020;104(2):293–311. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>.
- Fioravanti A., Tenti S., McAllister M., Chemaly M., Eakin A., McLaughlin J. et al. Exploring the Involvement of NLRP3 and IL-1 β in Osteoarthritis of the Hand: Results from a Pilot Study. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:2363460. <https://doi.org/10.1155/2019/2363460>.
- Salaffi F., Ciapetti A., Carotti M. The sources of pain in osteoarthritis: A pathophysiological review. *Reumatismo*. 2014;66(1):57–71. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2014.766>.
- Zhang Y., Nevitt M., Niu J., Lewis C., Torner J., Guermazi A. et al. Fluctuation of knee pain and changes in bone marrow lesions, effusions, and synovitis on magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):691–699. <https://doi.org/10.1002/art.30148>.
- Morgan M., Thai J., Nazemian V., Song R., Ivanusic J.J. Changes to the activity and sensitivity of nerves innervating subchondral bone contribute to pain in late-stage osteoarthritis. *Pain*. 2022;163(2):390–402. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002355>.
- Zhu S., Zhu J., Zhen G., Hu Y., An S., Li Y. et al. Subchondral bone osteoclasts induce sensory innervation and osteoarthritis pain. *J Clin Invest*. 2019;129(3):1076–1093. <https://doi.org/10.1172/JCI121561>.
- Belluzzi E., Stocco E., Pozzuoli A., Granzotto M., Porzionato A., Vettor R. et al. Contribution of infrapatellar fat pad and synovial membrane to knee osteoarthritis pain. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6390182. <https://doi.org/10.1155/2019/6390182>.
- Belluzzi E., Macchi V., Fontanella C.G., Carniel E.L., Olivotto E., Filardo G. et al. Infrapatellar fat pad gene expression and protein production in patients with and without osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6016. <https://doi.org/10.3390/ijms21176016>.
- Yu H., Huang T., Lu W.W., Tong L., Chen D. Osteoarthritis Pain. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4642. <https://doi.org/10.3390/ijms23094642>.
- Yao Q., Wu X., Tao C., Gong W., Chen M., Qu M. et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):56. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01330-w>.
- Katz J.N., Arant K.R., Loeser R.F. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review. *JAMA*. 2021;325(6):568–578. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22171>.
- Richard M.J., Driban J.B., McAlindon T.E. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023;31(4):458–466. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.11.005>.
- Oo W.M., Yu S.P., Daniel M.S., Hunter DJ. Disease-modifying drugs in osteoarthritis: current understanding and future therapeutics. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018;23(4):331–347. <https://doi.org/10.1080/14728214.2018.1547706>.
- Филатова Ю.С., Ильин М.В., Соловьев И.Н. Остеоартрит: современные возможности терапии. *Амбулаторная хирургия*. 2022;(1):60–67. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-1-60-67>.
- Filatova Yu.S., Ilyin M.V., Soloviev I.N. Osteoarthritis: modern possibilities of therapy. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2022;(1):60–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-1-60-67>.
- Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149–162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>.
- Kloppenborg M., Kroon F.P., Blanco F.J., Doherty M., Dziedzic K.S., Greibrokk E. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213826>.
- Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K. et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>.
- Лила А.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И., Загородный Н.В., Алексеева Л.И., Чичасова Н.В. и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022. *Современная ревматология*. 2022;(6):106–116. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-106-116>.
- Lila A.M., Mazurov V.I., Martynov A.I., Zagorodny N.V., Alekseeva L.I., Chichasova N.V. et al. Resolution of the consensus of the Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis, 2022. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;(6):106–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-106-116>.
- da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N., Nartey L., Wandel S., Jüni P., Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090):e21–e35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31744-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31744-0).
- Osani M.C., Vaysbrot E.E., Zhou M., McAlindon T.E., Bannuru R.R. Duration of Symptom Relief and Early Trajectory of Adverse Events for Oral Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(5):641–651. <https://doi.org/10.1002/acr.23884>.
- Ton J., Perry D., Thomas B., Allan G.M., Lindblad A.J., McCormack J. et al. PEER umbrella systematic review of systematic reviews: Management of osteoarthritis in primary care. *Can Fam Physician*. 2020;66(3):e89–e98. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32165479>.
- Wongrakpanich S., Wongrakpanich A., Melhado K., Rangaswami J.A. Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis*. 2018;9(1):143–150. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306>.
- Sostres C., Gargallo C.J., Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;Suppl 3):S3. <https://doi.org/10.1186/ar4175>.
- Honvo G., Leclercq V., Geerinck A., Thomas T., Veronese N., Charles A. et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(1):45–64. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00661-0>.
- Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. *ПМЖ*. 2001;(15): 636–638. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Effektivnosty_i_perenosimosty_nesteroidnogo_protivovospalitel'nogo_preparata_Nimesulid_novye_dannye/#.
- Nasonov E.L. Efficacy and tolerability of a nonsteroidal anti-inflammatory drug. Nimesulide: new data. *RMJ*. 2001;(15):636–638. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Effektivnosty_i_perenosimosty_nesteroidnogo_protivovospalitel'nogo_preparata_Nimesulid_novye_dannye/#.
- Camu F., Shi L., Vanlersberghe C. The role of COX-2 inhibitors in pain modulation. *Drugs*. 2003;63(1):1–7. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363001-00002>.
- Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I., Bukasa A., Mitchell J.A., Vane J.A. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(13):7563–7568. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.13.7563>.
- Magni E. The effect of nimesulide on prostanoïd formation. *Drugs*. 1993;46(1):10–14. <https://doi.org/10.2165/00003495-199304061-00004>.
- Davis R., Brogden R.N. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1994;48(3):431–454. <https://doi.org/10.2165/00003495-199304061-00004>.
- Shaik M.S., Chatterjee A., Singh M. Effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, nimesulide, on the growth of lung tumors and their expression of cyclooxygenase-2 and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(4):1521–1529. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-0902-03>.
- Liang M., Yang H., Fu J. Nimesulide inhibits IFN γ -induced programmed death-1-ligand 1 surface expression in breast cancer cells by COX-2 and PGE2 independent mechanisms. *Cancer Lett*. 2009;276(1):47–52. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.10.028>.
- Afzal M., Bhardwaj D.P., Khan R., Kazmi I., Saleem S., Al-Abbasi F.A., Anwar F. Antineoplastic influence of nimesulide in chemically induced hepatocellular carcinoma by inhibition of DNA synthesis. *Inflammopharmacology*. 2019;27(1):89–98. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0481-1>.
- Candelario-Jalil E. Nimesulide as a promising neuroprotectant in brain ischemia: new experimental evidences. *Pharmacol Res*. 2008;57(4):266–273. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.03.003>.
- Zanjani T.M., Sabetkasaei M., Karimian B., Labibi F., Farokhi B., Mossafa N. The attenuation of pain behaviour and serum interleukin-6 concentration by nimesulide in a rat model of neuropathic pain. *Scand J Pain*. 2010;1(4):229–234. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2010.08.003>.
- Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Когнитивно-цитокиновый эффект нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии больных пожилого возраста с остеоартрозом. *Успехи геронтологии*. 2017;(3):381–389. Режим доступа: http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2017-30-03.pdf.
- Zolotovskaja I. A., Davydkin I. L. Cognitive-cytokine effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the therapy of elderly patients with osteoarthritis. *Advances in Gerontology*. 2017;(3):381–389. (In Russ.) Available at: http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2017-30-03.pdf.
- Vunnam N., Young M.C., Liao E.E., Lo C.H., Huber E., Been M. et al. Nimesulide, a COX-2 inhibitor, sensitizes pancreatic cancer cells to TRAIL-induced apoptosis by promoting DR5 clustering. *Cancer Biol Ther*. 2023;24(1):2176692. <https://doi.org/10.1080/15384047.2023.2176692>.

43. Catarro M., Serrano J.L., Ramos S.S., Silvestre S., Almeida P. Nimesulide Analogues: From Anti-Inflammatory to Antitumor Agents. *Bioorg Chem.* 2019;88:102966. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102966>.
44. Caiazzo E., Ialenti A., Cicala C. The Relatively Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor Nimesulide: What's Going on? *Eur J Pharmacol.* 2019;848:105–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.044>.
45. Uram L., Filipowicz-Rachwał A., Misiorek M., Winiarz A., Watajtyś-Rode E., Wotowicz S. Synthesis and Different Effects of Biotinylated PAMAM G3 Dendrimer Substituted With Nimesulide in Human Normal Fibroblasts and Squamous Carcinoma Cells. *Biomolecules.* 2019;9(9):437. <https://doi.org/10.3390/biom9090437>.
46. 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(3):278–283. <https://doi.org/10.2174/092986708783497247>.
47. Sengel-Turk C.T., Hascicek C., Bakar F., Simsek E. Comparative Evaluation of Nimesulide-Loaded Nanoparticles for Anticancer Activity Against Breast Cancer Cells. *AAPS PharmSciTech.* 2017;18(2):393–403. <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0514-2>.
48. Nam K.T., Hahm K.B., Oh S.Y., Yeo M., Han S.U., Ahn B. et al. The Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor Nimesulide Prevents Helicobacter Pylori-Associated Gastric Cancer Development in a Mouse Model. *Clin Cancer Res.* 2004;10(23):8105–8113. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0896>.
49. Chu M., Wang T., Sun A., Chen Y. Nimesulide Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis of Pancreatic Cancer Cells by Enhancing Expression of PTEN. *Exp Ther Med.* 2018;16(1):370–376. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6191>.
50. Ferreira R.G., Narvaez L.E.M., Espindola K.M.M., Rosario A.C.R.S., Lima W.G.N., Monteiro M.C. Can Nimesulide Nanoparticles Be a Therapeutic Strategy for the Inhibition of the KRAS/PTEN Signaling Pathway in Pancreatic Cancer? *Front Oncol.* 2021;11:594917. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.594917>.
51. Mattia C., Ciarcia S., Muhindo A., Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later. *Minerva Med.* 2010;101(4):285–293. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21030939>.
52. Rainsford K.D. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1161–1170. <https://doi.org/10.1185/030079906X104849>.
53. Kress H.G., Baltov A., Basiński A., Bergeha 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. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1100986>.
54. Fossaluzza V., Montagnani G. Efficacy and tolerability of nimesulide in elderly patients with osteoarthritis: double-blind trial versus naproxen. *J Int Med Res.* 1989;17(3):295–303. <https://doi.org/10.1177/030006058901700313>.
55. Fioravanti A., Storri L., Di Martino S., Bisogno S., Oldani V., Scotti A., Marcolongo R. A randomized, double-blind, multicenter trial of nimesulide-beta-cyclodextrin versus naproxen in patients with osteoarthritis. *Clin Ther.* 2002;24(4):504–519. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(02\)85127-x](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(02)85127-x).
56. Kriegl W., Korff K.J., Ehrlich J.C., Lehnhardt K., Macciocchi A., Moresino C., Pawlowski C. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract.* 2001;55(8):510–514. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11695069>.
57. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Шарাপова Е.П., Маркелова Е.П., Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка). *Научно-практическая ревматология.* 2009;(4):64–72. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20343992>.
- Alexeeva L.I., Karateev A.E., Popkova T.V., Novikova D.S., Sharapova E.N., Markelova E.P., Nasonov E.L. Efficacy and safety of nimesulide long term administration in patients with osteoarthritis: results of 12-months open controlled study DINAMO (Long Term Administration of Nimesulide in Osteoarthritis Multifactor Assessment). *Rheumatology Science and Practice.* 2009;(4):64–72. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20343992>.
58. Wober W., Rahlfs V.W., Büchl N., Grässle A., Macciocchi A. 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(3):169–175. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9684433/>.
59. Huskisson E.C., Macciocchi A., Rahlfs V., Bernstein R.M., Bremner A.D., Doyle D.V. et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: An active controlled equivalence study. *Curr Ther Res.* 1999;60:253–265. [https://doi.org/10.1016/S0011-393X\(99\)80002-2](https://doi.org/10.1016/S0011-393X(99)80002-2).
60. 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(12):1579–1585. <https://doi.org/10.1097/00007632-200006150-00019>.
61. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int J Clin Pract.* 2004;(144):27–32. https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2004.027_e.x.
62. Conforti A., Leone R., Moretti U., Mozzo F., Velo G. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf.* 2001;24(14):1081–1090. <https://doi.org/10.2165/00002018-200124140-00006>.
63. Данилов А.Б. Алгоритм выбора лекарственной формы нестероидного противовоспалительного препарата. *Лечащий врач.* 2010;(7):74 Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/07/15081982>.
- Danilov A.B. Algorithm for choosing the dosage form of a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Lechaschi Vrach.* 2010;(7):74. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/07/15081982>.
64. Combe B., Vélécitat P., Garzón N., Bluhmki E. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res.* 2001;50(1):10–16. <https://doi.org/10.1007/PL00022374>.
65. Neighbor M.L., Puntillo K.A. Intramuscular ketorolac vs oral ibuprofen in emergency department patients with acute pain. *Acad Emerg Med.* 1998;5(2):92–93. <https://doi.org/10.1007/PL00022374>.
66. Shrestha M., Morgan D.L., Moreden J.M., Singh R., Nelson M., Hayes J.E. Randomized double-blind comparison of the analgesic efficacy of intramuscular ketorolac and oral indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *Ann Emerg Med.* 1995;26(6):682–686. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(95\)70037-4](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(95)70037-4).
67. Tramèr M.R., Williams J.E., Carroll D., Wiffen P.J., Moore R.A., McQuay H.J. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42(1):71–79. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1998.tb05083.x>.
68. Atkinson T.J., Fudin J. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Acute and Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2020;31(2):219–231. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2020.01.002>.
69. Gupta A., Bah M. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(11):62. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0591-7>.
70. Shatsky M. Evidence for the use of intramuscular injections in outpatient practice. *Fam Physician.* 2009;79(4):297–300. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19235496>.
71. Dougados M., Listrat V., Duchesne L., Amor B. Comparative efficacy of ketoprofen related to the route of administration (intramuscular or per os). A double-blind study versus placebo in rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1992;59(11):769–773. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1306600>.
72. Kim C., Armstrong M.J., Berta W.B., Gagliardi A.R. How to identify, incorporate and report patient preferences in clinical guidelines: A scoping review. *Health Expect.* 2020;23(5):1028–1036. <https://doi.org/10.1111/hex.13099>.
73. Дмитриева Е.В., Егорова С.Н. Твердые пероральные лекарственные формы: изучение потребительских предпочтений пациентов (на примере антигипертензивных препаратов). *Медицинский альманах.* 2010;(4):67–70. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15321050>.
- Dmitrieva E.V., Egorova S.N. Hard peroral medical forms: the study of consumer preferences of patients (by the example of antihypertensive preparations). *Medical Almanac.* 2010;(4):67–70. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15321050>.

Информация об авторах:

Филатова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного профессионального образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач-ревматолог, ООО «Центр диагностики и профилактики плюс»; 150003, Россия, Ярославль, проспект Ленина, д. 33; y.s.filatova@mail.ru

Соловьев Игорь Николаевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач – травматолог-ортопед, ООО «Центр диагностики и профилактики плюс»; 150003, Россия, Ярославль, проспект Ленина, д. 33; giper75@mail.ru

Information about the authors:

Yulia S. Filatova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy named after E.N. Dormidontov of the Institute of Continuing Professional Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Rheumatologist, "Center for diagnostics and prevention plus" LLC; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia; y.s.filatova@mail.ru

Igor N. Solovoyov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Orthopedic Traumatologist, "Center for diagnostics and prevention plus" LLC; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia; giper75@mail.ru