

М.Л. МАКСИМОВ, д.м.н., профессор, С.С. СОЛогова, к.м.н.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра фармакологии фармацевтического факультета

# НАЗНАЧЕНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА:

## ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Нестероидные противовоспалительные препараты – одна из наиболее часто назначаемых групп лекарственных препаратов. Селективный ингибитор ЦОГ-2 нимесулид является препаратом выбора для купирования острого болевого синдрома, особенно у пожилых пациентов. В статье представлены и обсуждены результаты клинических исследований нимесулида и декскетопрофена в неврологической и терапевтической практике.

### Ключевые слова:

НПВП, противовоспалительные средства  
обезболивающие препараты  
болевой синдром  
нимесулид, декскетопрофен  
эффективность, безопасность  
пожилые пациенты

**В**оспаление относится к числу наиболее распространенных типовых патологических процессов и одновременно представляет собой важную защитно-приспособительную реакцию. Клиническими признаками воспаления являются *rubor* – покраснение (гиперемия); *calor* – местное повышение температуры (гипертермия); *tumor* – тканевой отек (следствие гиперемии); *dolor* – боль (гипералгия); *functio laesa* – нарушение функции, а также местный ацидоз. Боль – важнейший сигнал о повреждении ткани и развитии патологического процесса – наиболее частая и сложная по субъективному восприятию жалоба пациентов. Проблема боли из-за большой распространенности и многообразия форм является настолько важной и значимой, что во многих странах для лечения больных с острыми и хроническими болевыми синдромами созданы специализированные противоболевые центры и клиники [1].

Правильное и своевременное этиотропное или патогенетическое лечение способно в большинстве случаев устранить боль, однако многие острые и хронические заболевания, медицинские вмешательства и травмы сопряжены с болью, требующей применения анальгетических средств [2, 3, 4].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одна из наиболее широко применяемых групп лекарственных препаратов, значительная часть из кото-

рых за счет преимущественно обезболивающего эффекта может быть отнесена к ненаркотическим анальгетикам. Более 30 млн людей в мире ежедневно принимают НПВП, причем 40% этих пациентов имеют возраст старше 60 лет.

Более 20% пациентов старше 60 лет страдают хронической болью, сохраняющейся более 6 мес., а в возрасте старше 75 лет хроническая боль отмечается более чем у половины мужчин и почти у 90% женщин. Отмечено, что наиболее частыми причинами боли у пожилых являются дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, заболевания суставов (остеоартроз, ревматоидный артрит, другие артропатии, стеноз позвоночного канала, ревматическая полимиалгия), переломы позвонков или костей конечностей, связанных с остеопорозом, онкологические заболевания и осложнения их лечения, длительная иммобилизация и связанные с ней контрактуры и пролежни, заболевания периферических сосудов.

**В клинической практике у пациентов, принимающих НПВП, отмечается поражение не только верхних отделов ЖКТ, но и кишечника в целом. При этом гастро- и энтеротоксичность могут иметь место при любом пути введения НПВП**

Относительно часто у пожилых встречаются и невропатические болевые синдромы, вызванные диабетической невропатией, постгерпетической невралгией, невралгией тройничного нерва, инсультом, которые изначально плохо поддаются лечению. Тем не менее нередко развитие хронической боли невозможно объяснить каким-то определенным патологическим процессом и правильнее рассматривать как мультифакториальный процесс, включающий как физиогенные, так и психогенные факторы [5–13].

В амбулаторной и стационарной практике широкое распространение получили НПВП, это объясняется тем, что они, оказывая противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действия, приносят облегчение пациентам с симптомами (воспаление, боль, лихорадка), которые встречаются при многих заболеваниях [14–17].

Основной механизм проявления анальгетического (обезболивающего) действия данных средств, так же как и у большинства НПВП, связан с подавлением активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и снижением продукции простагландинов  $E_2$  и  $F_{2\alpha}$ , повышающих чувствительность ноцицепторов, как при воспалении, так и при повреждении тканей. Простагландины имеют разнонаправленную биологическую активность: являются медиаторами воспалительной реакции, сенсибилизируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности, повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (ИЛ-1 и др.), образование которых индуцируют микроорганизмы и токсины [1, 4, 18]. Более выраженным анальгетическим, чем противовоспалительным, эффектом обладают те НПВП, которые вследствие своей химической структуры нейтральны, меньше накапливаются в воспалительной ткани, быстрее проникают через гематоэнцефалический барьер и подавляют ЦОГ в ЦНС, а также влияют на таламические центры болевой чувствительности. Отмечая центральный анальгетический эффект НПВП, нельзя исключить и периферического их действия, связанного, с антиэкссудативным эффектом, который приводит к снижению накопления медиаторов боли и уменьшению механического давления на болевые рецепторы в тканях [14, 16].

**Таблица 1. Классификация НПВП по механизму действия [14, 17–19]**

Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-1	ацетилсалициловая кислота в низких дозах (75–150 г/сут)
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	ацетилсалициловая кислота индометацин кетопрофен пироксикам напроксен
Неселективные ингибиторы ЦОГ	ацетилсалициловая кислота в высоких дозах (1,0–3,0 г/сут и более) ибупрофен декскетопрофен лорноксикам диклофенак ацеклофенак и ряд других НПВП
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	нимесулид мелоксикам набуметон
Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2	целекоксиб эторикоксиб
Селективные ингибиторы ЦОГ-3 (?)	ацетаминофен метамизол натрия

В практике чаще используют клиническую классификацию НПВП, основанную на селективности действия препаратов в отношении ЦОГ (табл. 1). Неселективные в одинаковой степени подавляют оба изофермента, селективные – преимущественно угнетают ЦОГ-1 или ЦОГ-2. Ингибция ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, а ЦОГ-1 – развития побочных эффектов [17–19].

**Селективные НПВП более безопасны, чем неселективные НПВП, в плане развития осложнений со стороны ЖКТ. Они реже вызывают желудочно-кишечные кровотечения и перфорации язв (примерно на 50%), язвы желудка и 12-перстной кишки, поражение тонкого кишечника**

Было показано, что ЦОГ-2 экспрессируется и участвует не только в патологических процессах. В некоторых тканях ЦОГ-2 синтезируется постоянно, т. е. является «конstitutивным» ферментом. В то же время установлено, что два изофермента циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), которые ингибируются НПВП, определяют их фармакодинамические эффекты. Первый (ЦОГ-1) контролирует выработку простагландинов, регулирующих целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток. ЦОГ-1 принимает участие в развитии воспаления на ранних стадиях [18, 19]. Второй (ЦОГ-2), участвующий в синтезе простагландинов при воспалении, усиленно образуется под действием ряда тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины и др.). В связи с этим отмечено, что противовоспалительное действие НПВП обусловлено в основном ингибированием ЦОГ-2, а гастро- и энтеротоксические нежелательные реакции – ингибированием ЦОГ-1 [4, 9, 14, 15].

Побочные эффекты (нежелательные лекарственные реакции – НЛР) нестероидных противовоспалительных средств наблюдаются достаточно часто, т. к. они широко применяются при различных патологических состояниях, причем нередко бесконтрольно в качестве жаропонижающих и обезболивающих средств, и многие из них можно купить без рецепта. В мировой медицинской литературе представлено огромное количество данных по побочным эффектам терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, прежде всего – по токсическому влиянию этой группы лекарственных средств на желудочно-кишечный тракт. У 30–40% больных, получающих НПВП, отмечаются диспептические расстройства, у 10–20% – эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, у 2–5% – кровотечения и перфорации. НПВП-гастродуоденопатия лишь отчасти связана с локальным повреждающим влиянием НПВП (большинство из них – органические кислоты) на слизистую и в основном обусловлена ингибированием изофермента ЦОГ-1 в результате системного действия препаратов. Поэтому гастротоксичность может иметь место при любом пути введения

**Таблица 2. Сравнительный риск возникновения эрозивно-язвенных поражений при приеме различных НПВП: данные метаанализа [22]**

Препарат	Число работ, взятых для метаанализа	Относительный риск (M ± m)
Ибупрофен	11	1,0 ± 0
Диклофенак	8	2,3 ± 0,5
Дифлунизал	2	3,5 ± 0,5
Фенопрофен	2	3,5 ± 1,2
Ацетилсалициловая кислота	6	4,8 ± 0,5
Сулиндак	5	6,0 ± 0
Напроксен	10	7,0 ± 0
Индометацин	11	8,0 ± 0
Пироксикам	10	9,0 ± 0
Кетопрофен	7	10,3 ± 0,5

НПВП. Повреждение чаще локализуется в желудке, преимущественно в антральном или препилорическом отделе. Наибольшей гастротоксичностью обладают кеторолак [70, 71], индометацин, пироксикам и кетопрофен [1, 2, 3, 4, 18–21] (табл. 2).

Показано, что около 25% случаев экстренной госпитализации пожилых так или иначе связаны с побочными эффектами НПВП. Распространенность наиболее частого побочного эффекта НПВП – гастропатии – увеличивается с возрастом, а также с увеличением дозы препарата и длительности его приема. Особая осторожность необходима при комбинации НПВП и ацетилсалициловой кислоты, который часто применяется пожилыми для профилактики сердечно-сосудистых осложнений [23, 24].

В клинической практике у пациентов, принимающих НПВП, отмечается поражение не только верхних отделов ЖКТ, но и кишечника в целом. Причем гастро- и энтеротоксичность могут иметь место при любом пути введения НПВП. НПВП-энтеропатия характеризуется нарушением проницаемости кишечной стенки с экссудацией белка и диапедезом эритроцитов (приводящих к железодефицитной анемии и гипоальбуминемии), нарушением процессов переваривания и всасывания пищи, а также повреждением слизистой оболочки с развитием эрозий, язв и их осложнений – кровотечения, перфорации, появления циркулярных стриктур, нарушения кишечной проходимости. Поражение слизистой кишечника отмечается у 8,6% больных, принимавших НПВП. При исследовании тощей и подвздошной кишок изъязвления отмечаются у

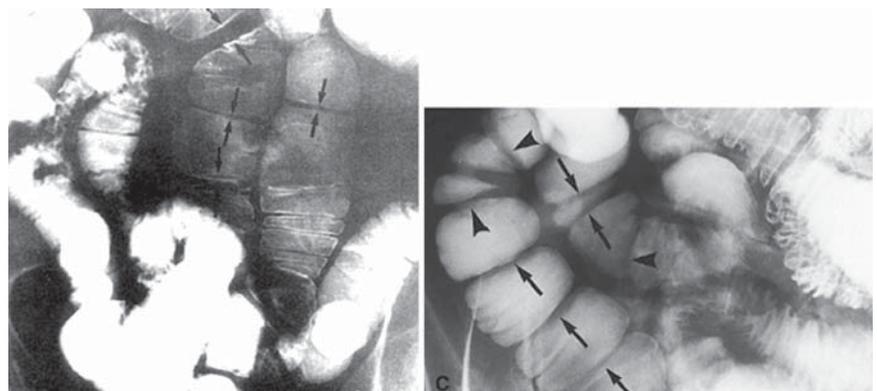
47% больных ревматоидным артритом, принимавших НПВП. Ретроспективные исследования, проведенные в США, связывают до 4% всех резекций тонкой кишки с осложнениями НПВП-терапии. По данным капсульной и двухбаллонной энтероскопии, поражения слизистой кишечника при приеме НПВП встречаются у 16–88% больных [25–33] (рис. 1).

НПВП могут вызывать появление эрозий, язв, перфораций и стриктур толстой кишки, а также осложнять течение дивертикулита кишечника. Кроме того, на фоне их приема возможно развитие колита, напоминающего воспалительные заболевания кишечника, и обострение язвенного колита [25–34].

Снижения риска развития поражений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ в клинической практике можно достичь несколькими путями: это использование НПВП с наименьшими побочными эффектами (например, ибупрофен), использование препаратов, обладающих более высокой селективностью в отношении ЦОГ-2 (например, нимесулид), использование комбинации НПВП с гастропротективным антацидом, кишечнорастворимые и шипучие формы, комбинация НПВП с препаратами группы омепразола (ингибиторы протонной помпы) и другими гастропротекторами, а также добавление к НПВП лекарственных препаратов, позволяющих снизить их дозу и/или обладающих гастропротективным эффектом, например релаксанта скелетной мускулатуры центрального действия тизанидин. Важно отметить, что тизанидин усиливает обезболивающее и противовоспалительное действие НПВП (нимесулида, диклофенака, мелоксикама и др.), позволяет снизить их дозу и, обладая гастропротекторной эффективностью, снижает риск возникновения гастропатий, обусловленных НПВП [4, 14, 17, 26, 35–37]. Сравнительный анализ препаратов с гастропротективными свойствами представлен в таблице 3.

Нет достоверных данных, свидетельствующих о существенной разнице в частоте осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема различных селективных НПВП. По результатам ретроспективного анализа, проведенного в ГУ ИР РАМН, частота выявления при эндоскопических исследованиях язв и множественных эрозий у больных ревматическими заболеваниями (n = 810), принимавших нимесу-

**Рисунок 1. НПВП-индуцированная стриктура толстой кишки [34]**



лид, цефеккоксиб и мелоксикам, не различалась. Селективные НПВП более безопасны, чем неселективные НПВП, в плане развития осложнений со стороны ЖКТ (А). Они реже вызывают желудочно-кишечные кровотечения и перфорации язв (примерно на 50%), язвы желудка и 12-перстной кишки, поражение тонкого кишечника (А). Селективные НПВП столь же безопасны в плане развития рецидивов желудочно-кишечного кровотечения, как неселективные НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы (омепразол и др.) (А) [1, 17–20, 39].

Нестероидным противовоспалительным средством с выраженным противовоспалительным и анальгезирующим эффектами является нимесулид (Нимесил). Нимесулид (Нимесил) – селективный конкурентный ингибитор циклооксигеназы-2 из класса сульфонанилидов. По силе противовоспалительной активности Нимесил превосходит большинство НПВП, таких как диклофенак, ибупрофен, лорноксикам и многие другие. Оказывает выраженное жаропонижающее действие. Эффективность нимесулида подтверждена длительным периодом (более 20 лет) клинического использования. Нимесулид зарекомендовал себя как эффективное средство при ревматических заболеваниях, причем важнейшим его достоинством является мощный и быстрый обезболивающий эффект, что было продемонстрировано в нескольких двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). Нимесил (нимесулид) представляется одним из наиболее удачных представителей группы НПВП по соотношению эффективности, хорошей переносимости, являясь одним из наиболее популярных НПВП в России, Восточной и Центральной Европе [14, 17, 39-43].

Интересной особенностью этого препарата является его способность, помимо блокады ЦОГ-2, ингибировать фосфодиэстеразу IV и металлопротеиназы, ферменты, играющие важную роль в процессе активации нейтрофилов и фагоцитов, участвующих в развитии воспаления, что позволяет прогнозировать его высокую эффективность при поражении суставов, сопровождающегося острым синовитом. Нимесулид быстро купирует основные проявления острого подагрического артрита, в т. ч. и при полиартикулярном поражении. Следует отметить, что при затянувшемся артрите этот препарат был эффективен даже у тех больных, у которых использование других НПВП (диклофенак) не привело к значимому улучшению состояния [44, 45].

Благодаря гранулированной форме препарат быстро всасывается. Время достижения максимальной концентрации (Т<sub>max</sub>) – 1,5–2,5 ч. Связь с белками плазмы – 95%. Проникает в ткани женских половых органов, где после однократного приема его концентрация составляет около 40% от концентрации в плазме. Хорошо проникает в очаг воспаления (40%), синовиальную жидкость (43%). Легко проникает через гистогематические барьеры. Благодаря своим биохимическим особенностям нимесулид легко попадает в область воспаления (в частности, в пораженные суставы при артрите), накапливаясь в большей концентрации, чем в плазме крови. Через 30 мин после перорального приема концентрация препарата в крови достигает ~50% от пиковой и отмечается отчетливый обезболивающий эффект. Через 1–3 ч наступает пик концентрации препарата и, соответственно, развивается максимальное анальгетическое и противовоспалительное действие. Молекула нимесулида, в отличие от многих других

**Таблица 3.** «Улучшенные» НПВП: достоинства и недостатки [38]

Группа	Механизм гастропротекции	Достоинства	Недостатки	Использование в практике
Селективные ЦОГ-2-ингибиторы	Отсутствие влияния на ЦОГ-1 («физиологический» фермент), не подавляют синтез ПГ в слизистой оболочке желудка	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Не полностью предотвращают риск ЖКТ-осложнений. Повышают риск кардиоваскулярных осложнений (больше для эторикоксиба)	Да
Комбинация НПВП + мизопростол	Мизопростол – гастро-протектор, аналог ПГ	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Плохая переносимость (гастралгии, диарея)	Ограниченное
Комбинация НПВП + ИПП	ИПП – гастропротектор, антисекреторное средство	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Не снижает риск развития НПВП-энтеропатии; побочные эффекты, связанные с ИПП	Да
Комбинация НПВП+ фамотидин	Фамотидин в высокой дозе – гастропротектор, антисекреторное средство	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Не снижает риск развития НПВП-энтеропатии; уступает по безопасности НПВП + ИПП	Да
ЦОГ-2/ЛОГ-2-ингибиторы	Снижение синтеза лейкотриенов в СО	Снижение частоты ЖКТ-осложнений; «базисное» действие при ОА	Недостаточно изучены	Нет
CINOD	Содержат NO-группу, обладают гастропротективными свойствами	Снижение частоты ЖКТ и кардиоваскулярных осложнений	Гастропротективный эффект не доказан	Нет
АМГ	Комплекс гастропротективных свойств, в т. ч. повышение концентрации NO в СО	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Недостаточное число крупных РКИ, подтверждающих безопасность	Да

представителей лекарственной группы НПВП, имеет свойства основания. Это затрудняет ее проникновение в слизистую верхних отделов ЖКТ, тем самым уменьшая возможность контактного раздражения слизистой желудка и развития диспепсии. Нимесулид в целом лучше переносится, чем неселективные НПВП [40–43].

Новой и перспективной областью применения нимесулида может стать лечение и профилактика злокачественных новообразований. Известно, что селективные ЦОГ-2-ингибиторы обладают противоопухолевым действием, связанным с индукцией клеточного апоптоза и способностью подавлять неоангиогенез. В настоящее время имеется обширный экспериментальный материал, подтверждающий антипролиферативный эффект нимесулида. Так, в работе D. Fodera и сотр. (2004) было показано дозозависимое торможение роста культуры клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека под влиянием этого препарата. Данные Y. Pan и сотр. (2003) выявили ингибирующий эффект нимесулида в отношении андроген-индуцированных генов, активно экспрессируемых клетками аденокарциномы предстательной железы – простатспецифического антигена, nK2, FKBP51. Этот механизм, по мнению авторов, позволяет оценивать нимесулид как перспективный агент для химиотерапии рака данной локализации. Интересные результаты были получены в исследовании K. Grimes и сотр. (2006), показавших, что нимесулид способен усиливать антипролиферативный эффект радиотерапии в отношении крупноклеточного рака легких (in vitro и in vivo). Данный эффект связывается не только с влиянием на ЦОГ-2, но в большей степени с подавлением экспрессии цитопротективного гена медиатора NF-КарраВ. Получены также экспериментальные данные о положительном влиянии нимесулида при злокачественных новообразованиях молочных желез, мочевого пузыря, языка и печени [46–54].

Однако основным достоинством нимесулида как препарата из группы селективных НПВП является значительно меньший риск развития серьезных ЖКТ-осложнений (не менее чем в 2 раза) по сравнению с традиционными НПВП. По данным популяционного исследования, проведенного в Северной Италии (анализ 10 608 сообщений о побочных действиях НПВП, произошедших с 1988 по 2000 гг.), показали, что нимесулид был причиной осложнений со стороны ЖКТ в 10,4% случаев, в то время как диклофенак в 21,2%, кетопрофен в 21,7%, а пироксикам в 18,6%. Bradbury F. (2004) проанализировал число сообщений о нежелательных эффектах со стороны ЖКТ на фоне приема нимесулида и диклофенака в клинической практике Ирландии. Анализ включал группы из 3 807 и 3 553 больных, принимавших соответствующие препараты. Оказалось, что нимесулид вызывал подобные осложнения в 1,5 раза реже – 8,0 и 12,1% соответственно ( $p < 0,05$ ). Близкие данные показала работа Минушкина О.Н. (2003), представляющая собой когортное исследование безопасности нимесулида в дозе 200 мг/сут, который в течение 1–3 мес. принимали более чем 600 российских больных. Суммарная частота ЖКТ-осложнений составила лишь 9%, причем не было выявлено ни одного случая

развития желудочно-кишечного кровотечения или перфорации язвы [55–58].

Также клинически надежным и действенным анальгетиком с выраженными противовоспалительными свойствами является декскетопрофен трометамол (Дексалгин), который обладает доказанным терапевтическим потенциалом для купирования болевого синдрома различного генеза, в т. ч. послеоперационных болей, болей при метастазах в кости, посттравматических болей, а также болей при почечных коликах, альгодисменорее, ишиалгии, радикулите, невралгиях, зубной боли. Показанием для назначения декскетопрофена может служить симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата, таких как ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз и остеохондроз [59].

**Основным достоинством нимесулида как препарата из группы селективных НПВП является значительно меньший риск развития серьезных ЖКТ-осложнений (не менее чем в 2 раза) по сравнению с традиционными НПВП**

Декскетопрофен (Дексалгин) – нестероидное противовоспалительное средство, оказывающее анальгезирующее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Механизм действия, наравне с другими НПВП, связан с ингибированием синтеза простагландинов на уровне циклооксигеназы 1 и 2. Анальгезирующее действие наступает через 20 мин после парентерального введения. Продолжительность анальгезирующего эффекта после введения в дозе 50 мг составляет 4–8 ч. Важно подчеркнуть, что при комбинированной терапии с анальгетиками опиоидного ряда декскетопрофен трометамол значительно (до 30–45%) снижает потребность в опиоидах. Характерная особенность декскетопрофена состоит в максимальной анальгетической активности, сопоставимой с трамадолом (наркотическим анальгетиком антагонистом опиоидных рецепторов). Многие клинические, в т. ч. сравнительные, исследования, в которых изучали декскетопрофен при разных болевых синдромах, а также систематический обзор демонстрируют высокую анальгетическую эффективность разовой дозы препарата. Вместе с этим отмечают невысокую частоту побочных эффектов, сопоставимую с другими основными НПВП. Это позволяет рассматривать данное лекарство как средство первой линии в купировании острого болевого синдрома [59–70].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нимесулид может применяться у достаточно широкого круга пациентов, имеет разносторонний спектр показаний и отличается от многих других НПВП низким риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, безопасен у пациентов с артериальной гипертензией, ингибирует ферменты, разрушающие хрящ. Существенным достоинством нимесулида

является сочетание быстрого анальгетического эффекта, хорошего противовоспалительного действия, благоприятной переносимости (в сравнении с «традиционными» НПВП). Риск развития гепатотоксических осложнений при использовании нимесулида не превышает аналогичных показателей для других популярных НПВП. Соотношение польза – риск для нимесулида по-прежнему остается положительным в случае, если данный лекарственный

препарат используется согласно показаниям с учетом безопасной дозировки и продолжительности приема.

В настоящее время нимесулид и декскетопрофен целесообразно рассматривать как препараты выбора для пациентов с острыми болями воспалительного характера, которые показали себя как эффективные и относительно безопасные обезболивающие и противовоспалительные средства.



## ЛИТЕРАТУРА

- Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. Болевой синдром: патогенез, клиника, лечение. Клинические рекомендации. под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. М.: Има-пресс, 2011, 79 с.
- IASP Committee on Taxonomy, 2012 – Международная ассоциация по изучению боли IASP <http://www.iasp-pain.org>.
- Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли. Клинические рекомендации. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравоохранения России», 2010. 67 с.
- Максимов М.Л. Современные подходы к терапии болевого синдрома. *Русский мед. журнал*. 2013. 21, 34: 1734-1736.
- Баринов А.Н., Яхно Н.Н. Лечение невропатической боли. *Русский медицинский журнал*, 2003. 25: 1419-1424.
- Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004. 144 с.
- Левин О.С. Болевой синдром при полиневропатиях. *Справочник поликлинического врача*. 2007. 1: 56-62.
- Яхно Н.Н. (ред.). Боль. Медпресс-информ. 2009. 304 с.
- American Geriatrics Society Panel. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *JAGS*, 2009. 57: 1331-1346.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain*. 2007. 132: 237-251.
- Helme RD, Gibson SJ. The epidemiology of pain in elderly people. *Clin. Geriatr. Med*. 2001. 17: 417-431.
- Miro J et al. *European Journal of Pain*. 2007. 11: 83-92.
- Thomas E, Peat G, Harris L et al. The prevalence of pain and pain interference in a general population of older adults. *Pain*. 2004. 110: 361-368.
- Клиническая фармакология и фармакотерапия. Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. М.: ГЭОТАР-Медиа, (2012) 832 с.
- Champion G.D, Feng P.H, Azuma T. et al. NSAID-induced gastrointestinal damage. *Drugs*, 1997, 53: 6-19.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/npvs>.
- Клиническая фармакология: национальное руководство (Серия «Национальные руководства»). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 976 с.
- Журавлева М.В. Актуальные вопросы применения нестероидных противовоспалительных средств: возможности применения ацеклофенака. *Фарматека*, 2011, 9.
- Laurence DR, Bennett PN. *Clinical Pharmacology* 7th ed. Churchill Livingstone, 1992.
- Нестероидные противовоспалительные средства. (Редакт. статья). *Клин. фармакол. и фармакотер.*, 1994, 3: 6-7.
- Loeb DS, Ahlquist DA, Talley NJ. Management of gastroduodenopathy associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Mayo Clin. Proc.*, 1992, 67: 354-364.
- García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001 Sep. 12(5): 570-6.
- Boers M, Tangelder MJ, van Ingen H et al. The rate of NSAID-induced endoscopic ulcers increases linearly but not exponentially with age: A pooled analysis of 12 randomised trials. *Ann Rheum Dis*. 2007. 66: 417-418.
- Franceschi M, Scarcelli C, Niro V et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: A prospective study of 1756 patients. *Drug Saf*. 2008. 31: 545-556.
- Евсеев М.А. Повреждение кишечной трубки нестероидными противовоспалительными препаратами: клиническое значение, патогенез, возможности профилактики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013. 1: 79-87.
- Максимов М.Л. Место миорелаксантов в лечении болевого синдрома. *Русский медицинский журнал*, 2014, 7: 514-517.
- Morris AJ, Madhok R, Sturrock RD et al. Enteroscopic diagnosis of small bowel ulceration in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1991. 337: 520.
- Kessler WF, Shires GT, Fahey TJ. Surgical complications of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel ulceration. *J. Am. Coll. Surg*. 1997. 185(3): 250-254.
- Graham DY, Opekun AR, Willingham FF et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2005. 3: 55-59.
- Hawkey CJ, Ell C, Simon Beal. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2008. 536.
- Hawkey CJ. NSAIDs, coxibs, and the intestine. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2006. 47 (Suppl. 1): 72-75.
- Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2007. 5: 1040-1045.
- Matsumoto T, Kudo T, Esaki M et al. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study. *Scand. J. Gastroenterol*. 2008. 43: 490-496.
- Abdominal Imaging, January-February 1998, 23, 1: 40-44.
- Парфенов В.А. Диагноз и лечение при острых болях в нижней части спины. *PMЖ*. 2007. 6.
- Berry H, Hutchinson DR. A multicentre placebo-controlled study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain. *J. Int Med Res*. 1988. 16: 75-82.
- Пасечников В.Д. Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные препараты. *Consilium Medicum*. 2013, 9.
- Каратеев А.Е. Амтолметин гуацил: можно ли создать «улучшенный» НПВП? *Медицинский совет*, 2013, 12.
- Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *PMЖ*, 2006, 5.
- Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Лялюкова Е.А. Поражение органов пищеварения у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: факторы риска, тактика ведения. *Лечащий врач*, 2013, 7.
- Каратеев А.Е. Целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам и нимесулид: достоинства и недостатки. *Ревматология. Травматология. Ортопедия*, 2011. 1.
- Rainsford KD. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006, 14(3-4): 120-137.
- Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. *PMЖ*, 2001, 15: 6-8.
- Camu F, Shi L, Vanlesberghe C. The role of COX-2 inhibitors in pain modulation. *Drug*, 2003, 63, suppl. 1: 1-7.
- Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Применение нимесулида при подагрическом артрите. *Тер. Архив*. 2003, 5: 60-64.
- Renard J, Julemont F, de Leval X, Pirote B. The use of nimesulide and its analogues in cancer chemoprevention. *Anticancer Agents Med Chem*. 2006, 6(3): 233-237.
- Masferrer1 J, Leahy K, Koki A et al. Antiangiogenic and Antitumor Activities of Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Cancer Research*. 2000, 60: 1306-1311.
- Fodera D, D'Alessandro N, Cusimano A et al. Induction of apoptosis and inhibition of cell growth in human hepatocellular carcinoma cells by COX-2 inhibitors. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1028: 440-449.
- Pan Y, Zhang J, Gazi M, Young C. The cyclooxygenase 2-specific nonsteroidal antiinflammatory drugs celecoxib and nimesulide inhibit androgen receptor activity via induction of c-Jun in prostate cancer cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003, 12(8): 769-774.
- Grimes K, Warren G, Fang F, Xu Y, St Clair W. Cyclooxygenase-2 inhibitor, nimesulide, improves radiation treatment against non-small cell lung cancer both in vitro and in vivo. *Oncol Rep*, 2006, 16(4): 771-776.
- Nakatsugi S, Ohta T, Kawamori T et al. Chemoprevention by nimesulide, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)-induced mammary gland carcinogenesis in rats. *Jpn. J. Cancer Res*, 2000, 91: 886-892.
- Okajima E, Denda A, Ozono S et al. Chemopreventive effects of nimesulide, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on the development of rat urinary bladder carcinomas initiated by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine. *Cancer Res*, 1998, 58: 3028-3031.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.