**СОДЕРЖАНИЕ**

Введение

. Краткая характеристика

. Способы получения

. Реакции идентификации

. Количественное определение

. Применение и безопасность использования

Выводы

Список использованной литературы

**ВВЕДЕНИЕ**

Открытие и синтез нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), способных вызывать аналгезию, ослаблять воспаление и снижать гиперпирексию, относятся к выдающимся достижениям медицинской науки. По масштабам и частоте применения НПВП занимают 1-е место в мире. Они являются самыми популярными препаратами среди населения при лечении боли, воспаления и гипертермии. Более 30 млн. людей в мире применяют НПВП, причем в возрасте после 60 лет - более 40%.

Большинство НПВП являются производными карбохолиновой кислоты: салициловой кислоты (ацетилсалициловая кислота, неацетилированные салицилаты и др.), сульфонанилидов (нимесулид) уксусной кислоты (индометацин) и т.д. Указанные препараты обладают выраженной противовоспалительной активностью, но у некоторых из них в большей мере выражена анальгетическая активность. Ненаркотические анальгетики периферического действия давно используются в медицине благодаря их способности подавлять воспаление, снижать температуру тела и уменьшать интенсивность болей. Они способны оказывать существенное тормозящее влияние не только на ноцицептивную симуляцию, но и сдерживать каскад местной воспалительной реакции

В последние годы внимание специалистов по лечению болевых синдромов привлек новый представитель НПВП - нимесулид. Для нимесулида в таблетированной форме открываются широкие перспективы в лечении болевых синдромов и заболеваний в хирургии, травматологии и ортопедии, невропатологии, терапии, амбулаторной практике.

Положительные фарамакодинамические и фармакокинетические свойства нимесулида также способствуют его применению в практике анестезиолога и реаниматолога в период предоперационной лекарственной подготовки за 20-30 мин. до начала общей или проводниковой анестезии для создания фона аналгезии. В то же время специфика анестезии, интенсивной терапии и реанимации требует применения растворенных форм препаратов, в особенности у больных в состоянии субкомпенсированного и декомпенсированного нарушения функции жизненно важных систем и показателей гомеостаза, для получения быстрого лечебного эффекта.

Таким образом, применение нимесулида в таблетированной лечебной форме в общей медицинской практике для лечения болевых синдромов следует признать целесообразным и весьма перспективным.

**1. Краткая характеристика**

Нимесулид - нестероидный противовоспалительный препарат <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%B8%D0%B4%D0%BD%D1%8B%D0%B5\_%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D1%81%D0%BF%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5\_%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D0%B0%D1%82%D1%8B> (НПВП) из класса сульфонанилидов (рис.1.) Является селективным конкурентным ингибитором <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D0%B1%D0%B8%D1%82%D0%BE%D1%80> циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) - фермента <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82>, участвующего в синтезе простагландинов <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%B3%D0%BB%D0%B0%D0%BD%D0%B4%D0%B8%D0%BD>, медиаторов отёка <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D1%82%D1%91%D0%BA>, воспаления и боли. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Обратимо ингибирует образование простагландина Е2, как в очаге воспаления, так и в восходящих путях ноцицептивной системы, включая пути проведения болевых импульсов спинного мозга <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%BF%D0%B8%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D0%B9\_%D0%BC%D0%BE%D0%B7%D0%B3>. Снижает концентрацию короткоживущего простагландина Н2, из которого под действием простагландинизомеразы образуется простагландин Е2.

Уменьшение концентрации простагландина Е2 ведёт к снижению степени активации простаноидных рецепторов ЕР типа, что выражается в анальгетическом и противовоспалительном эффектах.



Рисунок 1 - Препарат «Нимесулид»

В незначительной степени действует на ЦОГ-1, практически не препятствуя образованию простагландина Е2 изарахидоновой кислоты <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%80%D0%B0%D1%85%D0%B8%D0%B4%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%8F\_%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%B0> в физиологических условиях, благодаря чему снижается количество побочных эффектов препарата.

Препарат также подавляет агрегацию тромбоцитов <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82> путем ингибирования синтеза эндопероксидов и тромбоксана А2, ингибирует синтез фактора агрегации тромбоцитов <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82>/тормозит активацию плазминогена путем увеличения концентрации ингибитора-1. Подавляет высвобождение гистамина <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD>, а также уменьшает степень бронхоспазма, вызванного воздействием гистамина и ацетальдегида <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%86%D0%B5%D1%82%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%B4%D0%B5%D0%B3%D0%B8%D0%B4>. Ингибирует высвобождение фактора некроза опухоли-б <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%BE%D1%80\_%D0%BD%D0%B5%D0%BA%D1%80%D0%BE%D0%B7%D0%B0\_%D0%BE%D0%BF%D1%83%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%B8>, обуславливающего образование цитокинов.

Показано, что нимесулид способен подавлять синтез интерлейкина-6 <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BD%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%BB%D0%B5%D0%B9%D0%BA%D0%B8%D0%BD\_6> и урокиназы <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A3%D1%80%D0%BE%D0%BA%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%B7%D0%BD%D1%8B%D0%B9\_%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%80\_%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D0%B7%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D0%B0>, тем самым препятствуя разрушению хрящевой ткани. Ингибирует синтез металлопротеаз (эластазы, коллагеназы), предотвращая разрушение протеогликанов и коллагена <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D0%BB%D0%BB%D0%B0%D0%B3%D0%B5%D0%BD> хрящевой ткани. Обладает антиоксидантными свойствами, тормозит образование токсических продуктов распада кислорода за счет уменьшения активности миелопероксидазы. Взаимодействует с глюкокортикоидными рецепторами, активируя их путем фосфорилирования, что также усиливает противовоспалительное действие препарата.



Рисунок 2 - Структурная формула 4-нитроанилина



Рисунок 3 - Структурная формула 4-нитро-2-феноксифенилметансульфонанилида (нимесулида)

Нимесулид или 4-нитро-2-феноксифенилметансульфонанилид по химической структуре является производным 4-нитроанилина (рисунок 2, 3). Химическая формула С12H10N2O3. Молекулярная масса - 230,22 а.е.м. Синонимы - 4-нитро-2-феноксифенилметансульфонанилид, флоговиталь, месулид, аулин, R-805.

**2. Способ получения**

Нимесулид синтезировал в 1972 году доктор George G.I. Moore. Как лекарственное средство, его реализуют в Италии с 1985 года [1]. Самый первый способ синтеза нимесулида был основан на нитровании 2-феноксиметансульфонанилида азотной кислотой.

В 2005 году A. Prasad, M.L. Sharma, S. Kanwar, et al. [2] предложили современный метод синтеза нимесулида из 2-хлорнитробензола.

В доступной литературе имеются данные о получении активных метаболитов нимесулида путем восстановления ароматической нитрогруппы и ее ацетилирования.

Второй синтез основан на восстановлении нимесулида оловом в хлороводородной кислоте. Синтез идет с количественным выходом. Т.И. Давиденко, И.И. Котляр, Г.И. Бондаренко и др. [3] проводят восстановление производных 4-нитроанилина E. Сoli, на твердых носителях.

**3. Реакции индентификации**

Европейская фармакопея предлагает обнаруживать нимесулид в субстанции в ацетоне при 450 нм [4]. Фотометрируют окрашенные продукты ароматических аминосоединений и 4-нитроанилина после реакции с диазотированным анилином или с соединением, имеющим фенольный гидроксил (β-нафтол или 8-гидрокси-хинолин-5-сульфоновая кислота). Реакцию с β-нафтолом проводят в водно-щелочной или этанольной среде в присутствии натрия карбоната. В последнем случае чувствительность возрастает в четыре раза. Перед азосочетанием замещенные ароматические амины подвергают гидролизу.

После взаимодействия с гексадецилтриметиламмония бромидом нимесулид идентифицировали в хлороформном экстракте при 404 нм.

Нимесулид после восстановления обнаруживали с 3-метилбензо-тиазолинонгидразоном в присутствии железа (III) хлорида при 600 нм или с 4-N,N-диметилфенилендиамином и хлорамином «Т» при 560 нм.

ИК-спектрофотометрию применяли в качестве подтверждающего метода для идентификации нимесулида и 4-А-2-ФФМСА. Имеются данные о попытке идентификации нимесулида спектрофотометрией в ближней ИК-области спектра (4000-10000 см-1).

Предлагаемые варианты идентификации сложно адаптировать к анализу образцов из биологического материала, так как необходима дополнительная разработка схем очистки извлечений.

Для предварительной идентификации и дополнительной очистки образцов используют хроматографические методы .

Нимесулид идентифицируют в подвижных фазах хлороформ-толуол (9:1), хлороформ-метанол-толуол (6:1:1,5), толуол-метанол (4:1) пластины Merck® 60 F254, толуол-этилацетат (4:1) на силикагеле марки «G», а также в подвижной фазе циклогексан-этилацетат (3:2).. Carini, G. Aldini, R. Stefani, et al [5] проводили обнаружение нимесулида и пяти его метаболитов в моче человека на пластинах Kieselgel®. Анализ нимесулида в плазме крови человека проводили на пластинах Merck® 60 F254 в подвижной фазе толуол-ацетон (10:1).

Идентифицировали нимесулид в биологических тканях (трупная печень) и биожидкостях (кровь, моча) методом ТСХ на пластинах Sorbfil® в подвижных фазах ацетон, хлороформ-ацетон (9:1), толуол-ацетон-этанол-аммиак 25% (5:5:1:0,2), хлороформ-этанол-аммиак 25% (20:5:1). Пластины проявляли в УФ-свете или проводили детекцию реактивом Бушарда - желто-оранжевая окраска, с 10% раствором натрия гидроксидом - желто-лимонная, с сульфатом ртути - белая, при последующем проявлении хлороформным раствором дифенилкарбазона наблюдалась розово - голубая окраска [6,7].

В качестве подвижных фаз для разделения и идентификации нимесулида и близких по структуре соединений в обращено-фазовой ВЭЖХ использовали разбавленные растворы буферных систем или электролитов в смеси с метанолом или ацетонитрилом. При этом использовали фотометрические, диодно-матричные, масс-селективные и вольтамперометрические детекторы. Идентифицировали по времени удерживания.

Для идентификации нимесулида и близких структур методом ВЭЖХ применяли монолитные обращенно-фазовые колонки с силикагелем марок «FastGradient» и «Chromolith» различной длины (50 и 100 мм). Нимесулид обнаруживали с помощью ОФ-ВЭЖХ в биожидкостях кролика УФ-детекцией при 300 нм, подвижная фаза - ацетонитрил с 1% водным раствором триэтиламина с ортофосфорной кислотой до рН 3,2.

M.C. Carrasco-Portugal, V. Granados-Soto, G.A. Camacho-Vieyra, et al. [100] анализировали нимесулид в плазме крови крыс методом ВЭЖХ. Идентификацию нимесулида и его метаболитов в моче и плазме крови человека проводили на обращено-фазовом силикагеле [7]. Анализировали нимесулид в сыворотке и плазме крови человека УФ-детекцией при длинах волн 230 и 240 нм. В сыворотке и плазме крови человека диодно-матричной детекцией обнаруживали нимесулид и его метаболиты при 230 и 300 нм.

Идентификацию нимесулида газо-жидкостной хроматографией с фотоионизационной детекцией проводили на металлической колонке длиной 3м с неподвижной фазой ChromoSorb WAW 10% SE-30 с размером частиц 150-180 мкм и подвижной фазой - азотом [8].

**4. Количественное определение**

Классическим количественным химическим методом является титрование. Европейская фармакопея предлагает титриметрическое определение нимесулида в субстанции раствором натрия гидроксида в водно-ацетоновой среде. Конечную точку титрования определяют потенциометрически. I.C. Constantinescu, M. Florea, C.-C. Aramă, et al. [9] титровали нимесулид тетрадецилтриметиламмония бромидом (цетримидом). Титрование сложно адаптировать к образцам биоматериала.

Нимесулид определяли спектрофотометрически в УФ-области спектра. В средах метанол-фосфатный буфер с рН 7,4 в соотношении 9:1 (при 396 нм), смесь ацетонитрил-натрия гидроксид 2н. в соотношении 1:1 (при 399 нм, предел определения 5 мкг/мл), смесь ацетонитрил-вода в соотношении 1:1 (при 300 нм, предел обнаружения 0,46 мкг/мл), водный раствор натрия гидроксида (при 395 нм, предел обнаружения 1 мкг/мл) и ацетонитрил (при 300 нм, предел обнаружения 1,04 мкг/мл [10].

Определяют нимесулид восстановлением цинком в соляной кислоте и диазотированием натрия нитритом. Затем проводят азосочетание с крезоловым фиолетовым, 4-N,N-диметилфенилендиамина дигидрохлоридом и хлорамином «Т», 3-метилбензотиазолинон гидразона гидрохлоридом и железа (III) хлорида, 4-метиламинофенолсульфатом с калия бихроматом или N-(1-нафтил)-этилендиамина дигидрохлоридом.

M. Florea, C.-M. Monciu, A.M. Laura, B.L. Gabriela [11] определяли нимесулид экстракционной фотометрией. При 404 нм измеряли оптическую плотность хлороформного слоя, содержащего продукт взаимодействия с гексадецилтриметиламмония бромидом в щелочной среде. Предел определения составил 0,137 мкг/мл, предел обнаружения - 0,045 мкг/мл..K. Prasad, R. Sharma [12] определяли нимесулид производной спектрофотометрией при 331,5 нм в метаноле. Предел определения составил 0,190 мкг/мл, предел обнаружения - 0,063 мкг/мл. Определение нимесулида проводили после последовательного восстановления, диазотирования, и сочетания с N-(1-нафтил)-этилендиамина дигидрохлоридом, измеряя флюоресценцию при 427 нм. Определение концентраций проводили в интервале 0,55-2,75 мкг/мл.

Возможно определение нимесулида ИК-спектрофотометрией в ближней области спектра (4000-10000 см-1). Относительная ошибка 4%. А.М. Доброриз проводил определение нимесулида в ткани трупной печени, крови и моче человека при 392 нм в среде натрия гидроксида. Определение возможно в интервале концентраций 2-25 мкг/мл [6].

Предлагаемые варианты фотометрического определения сложно адаптировать к анализу образцов из биологического материала, так как необходима дополнительная очистка извлечений.

Денситометрическое определение нимесулида проводили в метаноле при аналитических длинах волн 270, 295, 300 и 324 нм. Предел обнаружения нимесулида при длине волны 324 нм составил 0,26 мкг/мл. B. Miljkovic, B. Brzakovic, I. Kovacevic, et al. [13] денситометрически определяли нимесулид в плазме крови человека при длине волны 310 нм. Чувствительность методики составила 0,1 мкг/мл.

В настоящее время наиболее популярным методом количественного определения является обращено-фазовый вариант высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) [155, 187, 233]. Содержание нимесулида методом ОФ-ВЭЖХ в лекарственных препаратах проводят при 210, 215, 230 и 254 нм..S. Zarapkar, N.P. Bhandari, U.P. Halkar [14] определяли нимесулид в лекарственных препаратах методом ВЭЖХ с использованием раствора фосфорной кислоты рН 3,5 - ацетонитрил (2:3) при 240 нм. Относительная ошибка при этом составила 4%, а предел обнаружения - 300 нг/мл. Содержание нимесулида в лекарственных формах проводили методом ВЭЖХ при 239 и 276 нм. Предел обнаружения - 26,56 и 50 нг/мл.

A. Panusa, G. Multari, G. Incarnato, L. Gagliardi [15] количественно определяли нимесулид методом ОФ-ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией. Предел обнаружения составил 0,18 нг/мл.

Применение монолитных колонок с силикагелем в экспресс-анализе ВЭЖХ нимесулида сокращает время анализа до нескольких секунд. P.D. Tzanavaras, D.G. Themelis [16] использовали монолитные обращеннофазовые колонки (Chromolith®, Merck) длиной 50 мм и внутренним диаметром 4,6 мм. Время удерживания нимесулида - 60 сек.

Для определения нимесулида A. Alvarez-Lueje, P. Vasquez, L.J. Nunez-Vergara, J.A. Squella [17] использовали обращеннофазовый вариант ВЭЖХ с электрохимической детекцией в пульсовом режиме при 1200 мВ. ВЭЖХ применялась для анализа нимесулида в биожидкостях теплокровных животных и человека. Нимесулид определяли ОФ-ВЭЖХ в биожидкостях кролика при 300 нм в элюенте содержащем 1% триэтиламина, раствор ортофосфорной кислоты с рН 3,2 и ацетонитрил. Предел обнаружения - 50 нг/мл. Время удерживания - 4,5 мин.. Castoldi, V. Monzani, O. Tofanetti [18] определяли нимесулид и 4'-гидроксинимесулид в моче и плазме крови человека методом ОФ-ВЭЖХ при 240 нм. Подвижная фаза - фосфатный буфер с рН 5,0 - метанол (1:1). Относительная ошибка - 4%, предел обнаружения соединений по 50 нг/мл.

M. Carini, G. Aldini, R. Stefani, et al. [5] определяли нимесулид и его метаболиты в моче человека при 230 нм в градиентном режиме смесью ацетонитрил - фосфатный буфер с рН 3,0. Предел обнаружения - 10 нг/мл. Методом ОФ-ВЭЖХ после пробоподготовки в сыворотке и плазме крови человека определяли нимесулид при 230 нм. Предел обнаружения в плазме крови составил от 30 нг/мл. Нимесулид количественно определяли в плазме крови человека и крыс при детектирующих длинах волн 235 и 240 нм соответственно.. Ptacek, J. Macek, J. Klima [19] определяли нимесулид методом ВЭЖХ в плазме крови человека при 404 нм. Предел обнаружения 80 нг/мл.. Sora, T. Galaon, V. David, A. Medvedovici [20] определяли нимесулид и 4'-гидроксинимесулид в плазме крови человека используя диодно-матричную детекцию при 300 нм. Пределы обнаружения нимесулида и 4'-гидроксинимесулида - 19,3 и 12,3 нг/мл соответственно.

Нимесулид в плазме крови человека определяли ОФ-ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией. Предел определения составил 10 нг/мл. Н.А. Заздравных, И.В. Стаценко, Л.Г. Воронкова [7] определяли нимесулид в трупной печени, используя длины волн 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280 и 300 нм. Открываемый минимум - 400 нг в 1 г печени.

Методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором определяли ароматические амины в воздухе и воде после получения их метилированных производных. Предел обнаружения - 16,6 нг/г. Нимесулид методом газовой хроматографии определяли в лекарственных препаратах, используя металлическую колонку длиной 3 м, и пламенно-ионизационный детектор. Предел обнаружения - 500 нг/мл [8].

Вольтамперометрическое определение нимесулида на стеклянном углеродном электроде позволяет обнаружить 9,28 нг/мл. Возможно определение нимесулида методом капиллярного зонного электрофореза. Предел обнаружения составляет от 6,17 мкг/мл.

Мицеллярная электрокинетическая капиллярная хроматография позволяет обнаружить ароматические нитро- и аминосоединения в моче человека в концентрации от 1-5 мкг/мл. Нимесулид определяли, используя в качестве подвижной фазы смесь ацетонитрила, буферного раствора с рН 9,5-9,7 и некоторого количества анионного детергента натрия додецилсульфата. Предел обнаружения составил от 0,25-1,6 мкг/мл.

**5. Применение**

Нимесулид является одним из широко распространенных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Принадлежность нимесулида к группе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), обусловливающая хорошую гастроэнтерологическую переносимость, обеспечивает ему явные преимущества перед другими НПВП и объясняет растущую популярность препарата. При этом более высокая эффективность нимесулидов как жаропонижающего средства по сравнению с традиционно применяющимися при гипертермии парацетамолом и ибупрофеном, доказанная в ходе многочисленных контролируемых клинических испытаний, а также опыт практического использования препаратов этой группы, накопившийся за последние годы, привели к тому, что многие практикующие врачи стали отдавать предпочтение нимесулидам по сравнению с другими НПВП.

Нимесулид применяется, если имеются следующие состояния:

Ш Заболевания суставов, как воспалительного, так и дегенеративного характера (ревматоидный артрит <http://www.womenhealthnet.ru/rheumatology/1266.html>, остеоартроз);

Ш Миалгии (боли в мышцах);

Ш Воспаление сухожилий (тендиниты);

Ш Подагра;

Ш Альгодисменорея (боли внизу живота во время менструации);

Ш Зубная боль;

Ш Головная боль;

Ш Воспалительные процессы и боли в послеоперационном периоде и после травм;

Ш Лихорадка любого происхождения.

Но нельзя забывать о тех заболеваниях, при которых этот препарат принимать запрещается. Нимесулид противопоказан при:

ь Повышенной чувствительности к препарату, а также к другим НПВС, в том числе и к ацетилсалициловой кислоте;

ь Язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в период ее обострения;

ь Воспалительных заболеваниях кишечника (болезни Крона, неспецифического язвенного колита);

ь Остром кровотечении из сосудов желудка или кишечника;

ь Гемофилии, а также при других нарушениях свертываемости крови;

ь Хронической сердечной недостаточности, когда появляются признаки ее декомпенсации (нарастают одышка, отеки, слабость);

ь Выраженных нарушениях функции почек и печени;

ь Беременности, кормлении грудью;

ь Алкоголизме, наркомании;

ь Одновременном приеме препаратов, которые неблагоприятно влияют на работу печени;

ь Возрасте до двенадцати лет.

Препарат уменьшает боль и воспаление только на время его использования. Он не влияет на течение заболеваний, при которых применяется. Нимесулид с особой осторожностью следует применять людям, которые имеют заболевания сердечно-сосудистой системы и сахарный диабет <http://www.womenhealthnet.ru/endocrinology/573.html> второго типа.

Имеются данные о применении нимесулида в виде натриевой соли или комплексов с аргинином, лизином и циклодекстринами [21]. Отмечается наличие нейропротективной и антиоксидантной активности нимесулида у теплокровных животных и человека [22]. Антиоксидантной активностью обладают и его метаболиты. Сообщается о противоопухолевой активности нимесулида в отношении некоторых штаммов раковых клеток. В США зарегистрирован патент о лечении нимесулидом катаракты глаза человека.

Нимесулид очень удобен для купирования острой боли, поскольку имеет высокую биодоступность - уже через 30 мин. после приема внутрь достигается значимая концентрация препарата в крови, не менее 25% от максимальной. Поэтому уже спустя полчаса нимесулид обеспечивает ощутимое облегчение боли, а его максимальное терапевтическое действие проявляется через 1-3 ч. Кроме этого, нимесулид проявляет ряд фармакологических эффектов, не зависимых от класс-специфического влияния на ЦОГ-2. Так, этот препарат подавляет синтез основных провоспалительных цитокинов, снижает активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при остеоартрозе), обладает антигистаминным действием. Одним из наиболее интересных «не-ЦОГ-2-ассоциированных эффектов» нимесулида является его способность подавлять активность фермента фосфодиэстеразы IV, стимулирующей макрофаги и нейтрофилы - клетки, имеющие принципиальное значение для развития острого воспаления [26].

Высокий терапевтический потенциал нимесулида доказан большим числом хорошо организованных работ, и в частности рандомизированными контролируемыми исследованиями (РКИ), считающимися наиболее высоким уровнем получения медицинской информации. В частности, есть данные по применению нимесулида для послеоперационного обезболивании - такие, как работа Binning A. и сотр. В этом исследовании 94 пациентам, перенесшим артроскопическую операцию, в качестве анальгетика на 3 дня получали нимесулид 200 мг, напроксен 1000 мг или плацебо. Согласно результатам исследования, оба НПВП демонстрировали превосходство над плацебо. При этом, в отличие от препарата контроля, обеспечивал более высокий обезболивающий эффект в первые 6 ч после операции.

Нимесулид демонстрирует столь же выраженный (или даже несколько более высокий) эффект в отношении купирования боли и восстановления функции опорно-двигательной системы при острой патологии околосуставных мягких тканей - энтезитах, бурситах и тендинитах, - как диклофенак и напроксен. Примером этого является работа Wober W., в которой 122 больных с субакромиальным бурситом и тендинитом в течение 2 недель получали нимесулид 200 мг/сутки или диклофенак 150 мг/сутки. На фоне этого лечения «хороший» или «отличный» эффект несколько чаще отмечался в группе нимесулида - 82,3%, в сравнении с 78,0% в группе диклофенака. Субъективная оценка переносимости терапии также показала преимущество нимесулида - 96,8% больных оценили ее как «хорошую» или «отличную». Аналогичную оценку диклофенаку дали только 72,9% больных (р<0,05).

Нимесулид также показал высокий эффект при такой распространенной патологии [25], как неспецифическая боль в нижней части спины (БНЧС), что было подтверждено работой Pohjolainen T. и сотр. В этом исследовании 102 больных с отрой БНЧС в течение 10 дней получали нимесулид 100 мг 2 раза/сутки или ибупрофен в дозе 600 мг 3 раза/сутки. К концу периода наблюдения нимесулид показал более чем двукратное улучшение функциональной активности и выраженное уменьшение боли, превосходя препарат контроля. Среди пациентов, принимавших нимесулид, индекс Остверсти снизился в среднем с 38 до 15 балов (-23), что достоверно отличалось от ибупрофена - с 35 до 20 (-15), р = 0,02. При этом нимесулид существенно реже вызывал побочные эффекты со стороны ЖКТ - их частота составила 7 и 13% соответственно.

Нимесулид был эффективен при лечении псориатического артрита (ПА), что было показано в исследовании итальянских ученых Sarzi-Puttini P. В ходе этого 4-недельного двойного слепого РКИ 80 больных ПА получали нимесулид в дозе 100, 200 и 400 мг/сутки, или плацебо. Оказалось, что нимесулид в дозе 200 и 400 мг/сутки обеспечивал значимое - в сравнении с плацебо уменьшение выраженности боли, а также утренней скованности. Правда, нимесулид 100 мг/сутки не обеспечивал такого эффекта. Переносимость нимесулида была достаточно хорошей и в целом не отличалась от плацебо.

Последним из числа крупных РКИ, в которых оценивалась эффективность нимесулида, стала работа сербских ученых Konstantinovic L. Эта работа посвящена применению низкоэнергетической лазерной терапии при острой боли в спине, сопровождающейся компрессией седалищного нерва (люмбоишалгия). Однако авторы оценивали эффективность лазеротерапии у больных, которые одновременно принимали НПВП - нимесулид в дозе 200 мг/сутки. Всего в исследование были включены 546 больных, которые составили три группы. В первой пациенты получали нимесулид и настоящую лазеротерапию, во второй - только нимесулид, а в третьей - сочетание этого препарата и ложной лазеротерапии (плацебо). Согласно данным исследования, в первой группе эффект был максимальным - здесь уровень обезболивания достоверно превосходил результаты, полученные в двух контрольных группах. Тем не менее весьма интересно отметить тот факт, что нимесулид и сам по себе (вторая группа), и в комбинации с плацебо лазера давал весьма существенно облегчение не только «механической» боли в спине, но и радикулярной (нейропатической) боли. Так, боль в спине уменьшилась в среднем в каждой из групп на 44, 18 и 22 мм, а в ноге - на 33, 17 и 20 мм. При этом переносимость терапии оказалась весьма хорошей - авторы не сообщили ни об одном случае серьезных осложнений, связанных как с использованием лазера, так и нимесулида.

Нимесулид прекрасно работает не только при острой, но и при хронической боли, которая связана с ревматическими заболеваниями. Так, имеется серьезный опыт длительного применения этого препарата при остеоартрозе. В частности, Locker P. и сотр. провели сравнение нимесулида 200 мг или этодолака 600 мг у 199 больных остеоартрозом в ходе 3-месячного исследования. Лечебное действие нимесулида оказалось более высоким - его оценили как «хорошее» или «превосходное» 80% больных, и лишь 68% дали аналогичную оценку этодолаку. В более длительном, 6-месячном, исследовании Huskisson E. нимесулид в дозе 200 мг/сутки сравнивался с диклофенаком 150 мг/сутки у 279 больных остеоартрозом. Лечебное действие исследуемых препаратов, которое оценивалось по динамике самочувствия больных и функциональному индексу Лекена, практически не различалось. Однако переносимость нимесулида была достоверно лучше - в частности, осложнения со стороны ЖКТ возникли у 36 и 47% больных соответственно (p<0,05).

Наиболее масштабным из длительных исследований нимесулида стала работа Kriegel W., которые оценивали эффективность и безопасность этого препарата в сравнении с напроксеном 750 мг, у 370 больных остеоартрозом в течение 1 года. Аналогично результатам, полученным Huskisson E., эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, правда, с некоторым преимуществом нимесулида. Так, изменение суммарного индекса WOMAC ко времени завершения работы составило 22,5 и 19,9%. При этом суммарная частота побочных эффектов при использовании нимесулида была достоверно ниже. нестероидный противовоспалительный болевой нимесулид

Необходимо отметить, что в этих работах при длительном использовании нимесулида не было зафиксировано значимого увеличения частоты серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и печени[26].

Однако главным достоинством нимесулида следует признать хорошую переносимость и относительно низкий риск серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Ведь именно патология ЖКТ, которая относится к числу «класс-специфических» осложнений НПВП - один из основных фактором, определяющих соотношение риск/польза для этого класса лекарственных препаратов. Данные, демонстрирующие благоприятную переносимость нимесулида, были получены в результате большого числа клинических исследований и эпидемиологических работ [24].

Так, ирландский ученый Bradbury F. провел оценку частоты ЖКТ-осложнений при назначении диклофенака (n=3553), нимесулида (n=3807) и ибупрофена (n=1470), в реальной клинической практике. Общее число гастроинтестинальной патологии, которая возникла на фоне приема нимесулида, была существенно меньше по сравнению с диклофенаком - 12,1%, хотя и не отличалась от ибупрофена - 8,1 и 8,6%.Работа итальянских эпидемиологов Conforti A. и сотр. также подтверждает относительно низкий риск развития ЖКТ-осложнений при использовании нимесулида. Они провели анализ 10 608 спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах (1988-2000), связанных с приемом различных НПВП. В сравнении с другими НПВП, нимесулид в 2 раза реже был причиной развития тех или иных осложнений со стороны ЖКТ. Так, число спонтанных сообщений о гастроинтестинальных проблемах при использовании нимесулида составило лишь 10,4% от их общего числа. Диклофенак при этом оказался причиной ЖКТ-осложнений в 21,2%, кетопрофен - в 21,7%, а пироксикам - в 18,6% случаев.J. и сотрудники оценили опасность развития ЖКТ - кровотечения на фоне приема различных НПВП в реальной клинической практике. Это было масштабное эпидемиологическое исследование: авторы провели анализ причин 2813 эпизодов ЖКТ-кровотечения, при этом 7193 пациентов составили необходимый контроль. Согласно полученным данным, нимесулид оказался более безопасен, чем многие другие популярные в Европе НПВП: относительный риск кровотечения для нимесулида составил 3,2, для диклофенака - 3,7, мелоксикама - 5,7, а рофекоксиба - 7,2.Для нашей страны важную информацию по вопросу переносимости нимесулида дало многоцентровое исследование эффективности и безопасности одного из наиболее популярных генериков этого препарата (Найз®).

Найз был использован у 600 пациентов в течение 1-3 месяцев в дозе 200 мг/сутки. Какие-либо ЖКТ-осложнения были отмечены только у 9% больных. Важно отметить, что, хотя >10% больных имели язвенный анамнез, не было отмечено ни одного эпизода ЖКТ-кровотечения или перфорации язвы.Относительно небольшую частоту ЖКТ-осложнений при использовании нимесулида показали результаты исследования, в котором изучалась эффективность высоких доз НПВП при раннем артрите. На фоне приема нимесулида 200-400 мг/сутки язвы и множественные эрозии желудка или 12-перстной кишки были выявлены лишь у 2 больных (1,3%). В контрольной группе на фоне приема диклофенака 100-200 мг/сутки такие осложнения были выявлены у 7 пациентов (5,9%).

Другая работа определяла частоту рецидивов НПВП-индуцированных язв у пациентов, использовавших нимесулид. Он был назначен 20 больным, закончившим непосредственно перед этим успешный курс противоязвенной терапии по поводу язвы или множественных эрозий желудка и/или ДПК, которые были выявлены при использовании других НПВП. Соответствующий по полу, возрасту и диагнозу основного заболевания контроль составили 20 больных, которым после заживления НПВП-гастропатии были назначены ректальные свечи, содержащие диклофенак (100 мг/сутки). Через 2 мес. наблюдения рецидив язвы возник только у 1 пациента, получавшего нимесулид (5,6%), а на фоне применения свечей с диклофенаком - у 33,3% больных (р<0,05).

Кардиоваскулярный риск при использовании нимесулида оценивался, по всей видимости, лишь в одном масштабном популяционном исследовании, проведенной финскими учеными Helin-Salmivaara A. и сотр. Эта работа была основана на анализе причин 33 309 эпизодов инфаркта миокарда (138 949 лиц составили соответствующий контроль). Относительный риск развития этого опасного осложнения для нимесулида составил 1,69, что примерно соответствовало аналогичному риску для н-НПВП и мелоксикама. Немаловажное значение для оценки риска развития кардиоваскулярных катастроф, ассоциированных с применением НПВП, может иметь дестабилизация артериальной гипертензии - серьезный фактор риска и «суррогатный маркер» ССО.

Поэтому изучение действия нимесулида на артериальное давление являлось предметом особого интереса. В этом плане большое значение имеют данные, полученные В.И. Мазуровым и сотр. Они определяли динамику артериального давления (АД; по данным суточного мониторирования) у 40 больных с ОА, имевших артериальную гипертензию, на фоне приема нимесулида или диклофенака. Через 1 месяц в группе нимесулида дестабилизации АД не отмечалось. В то же время в группе диклофенака динамика оказалась отчетливо негативной - так, если у получавших нимесулид среднее систолическое давление изменилось с 143 до 140 мм рт. ст., то у получавших диклофенак оно повысилось с 147 до 156 мм рт. ст. (p<0,05).

Отсутствие значимого отрицательного воздействия нимесулида на АД было показано также в работе Барсковой В.Г. и сотр., где исследуемую группу составляли мужчины с хроническим ПА. Особую ценность эти данные представляют из-за того, что большинство из этих больных имели повышенный риск ССО. Обсуждая вопрос безопасности нимесулида, конечно, следует особое внимание уделить теме гепатотоксичности [25].

Как известно, серьезное поражение печени при использовании НПВП возникает очень редко (в сравнении с другими класс-специфическими осложнениями) и представляет собой проявление метаболической идиосинкразии. Согласно многолетней статистике, клинически выраженная гепатопатия, сопровождающаяся внутрипеченочным холестазом или острой печеночной недостаточностью, отмечается при регулярном использовании НПВП примерно у 1 из 10 тыс. больных в течение 1 года.За 15-летний период (1985-2000) применения нимесулида в 50 различных странах было отмечено лишь 192 случая серьезных осложнений со стороны печени. Принимая во внимание, что к 2000 г. нимесулидом было пролечено 280 млн больных, суммарная частота опасных гепатотоксических реакций составляла менее 1 случая на миллион проведенных терапевтический курсов.

Но в начале XXI в. отношение к вопросу гепатотоксичности нимесулида полностью изменилось. Ряд европейских стран, последней из которых была Ирландия, прекратили использование этого препарата на своей территории, основываясь на статистике отдельных сообщений о тяжелых гепатотоксических реакциях. Так, контролирующий орган Ирландии (IMB) обосновал свое решение данными по 53 эпизодам серьезных осложнений со стороны печени, отмеченных за 12 лет использования нимесулида в этой стране. Девять подобных осложнений привели к развитию острой печеночной недостаточности, которая в 4 случаях закончилась летальным исходом [24].

Несмотря на решение Ирландии, основной регулирующий орган Европейского Союза, обеспечивающий фармакологический надзор - EMEA (European Medicines Agency), после тщательного изучения вопроса не нашел оснований для прекращения использования нимесулида (Пресс-релиз от 21.09.07). В итоге EMEA приняла компромиссное решение - рекомендовать ограничить использование нимесулида в странах Европы курсом не более 15 дней и в дозе, не превышающей 100 мг/сутки. Для исполнения этого решения странам - членам Евросоюза было рекомендовано изъять из аптечной сети упаковки, которые содержат более 30 стандартных доз нимесулида.

В течение минувшего 2010 г. были опубликованы несколько обзоров, в которых рассматривался вопрос гепатотоксичности нимесулида. Принципиально важно, что эти работы были написаны представителями тех стран, где нимесулид широко использовался на протяжении многих лет - Италии, Бразилии и Аргентины. Хотя оценка частоты гепатопатии, по данным разных авторов, существенно отличается, они сходятся в одном - нет четких доказательств, что на популяционном уровне риск развития гепатопатии при использовании нимесулида существенно выше, чем у других НПВП. Дело в том, что мнение о «высокой» гепатотоксичности этого препарата основывается на анализе спонтанных сообщений - прямо скажем, не слишком надежном источнике медицинской информации. Ведь их число весьма сильно зависит от колебания мнения медицинского сообщества и внешних информационных воздействий. Блестящей иллюстрацией этого положения стала работа итальянских ученых Motola D. и сотр., которые провели анализ изменения числа спонтанных сообщений о побочных эффектах различных препаратов в зависимости от действий контролирующих органов. Так, едва в Италии были ограничены затраты на использование ингибиторов АПФ, как число спонтанных сообщений о кашле, связанном с использованием этих препаратов, возросло в 5 раз. После запрета на использование церивастатина (из-за относительно высокого риска рабдомиолиза) количество сообщений о побочных эффектах статинов увеличилось в 4 раза. Аналогичная ситуация возникла в Италии и в 2002 г., когда Финляндия и Испания сообщили о прекращении продажи нимесулида.

Выводы, которые можно получить при анализе спонтанных сообщений, могут носить достаточно спорный характер. Так, одним из наиболее часто цитируемых источников, используемых в качестве доказательства большей (в сравнении с другими НПВП) гепатотоксичности нимесулида, является работа Sanchez-Matienzo D. и сотр. Они проанализировали число спонтанных сообщений о побочных эффектах различных НПВП, полученных FDA и ВОЗ на 1-3-й квартал 2003 г. (соответственно 158 539 и 185 253). Из всех сообщений они выделили те, в которых говорилось о каком-либо значимом поражении печени, уделяя особое внимание эпизодам острой печеночной недостаточности. Затем авторы рассчитали пропорцию - отношение гепатотоксических осложнений ко всем остальным. Суммарно их было немного - 3 и 2,7% (по данным FDA и ВОЗ соответственно). Однако нимесулид имел значительно худшую пропорцию - 16,7 и 14,4%, - т.е. число спонтанных сообщений о поражении печени при использовании этого препарата было гораздо выше среди всех возможных осложнений, в сравнении с другими НПВП (за исключением заведомо «гепатотоксичных» НПВП - сулиндака и бромфенака). Формально, можно заключить, что нимесулид обладает сравнительно высокой гепатотоксичностью [24].

Однако если оценить абсолютное число сообщений о гепатотоксичности, то выявляется совсем иная картина. Данные FDA оказываются очень любопытными - этот контролирующий орган имел, оказывается, информацию лишь о 90 случаях каких-либо осложнений на нимесулиде (что не сопоставимо с другими препаратами, здесь речь идет о многих тысячах). Но нимесулид в США не использовался, поэтому речь здесь может идти или о нелегальном применении этого препарата, или случаях, связанных с другими странами (т.е. данными, перекликающимися с данными ВОЗ). По всей видимости, объективное сравнение с другими НПВП следует все же проводить с результатами, полученными ВОЗ. Оказывается, что всего сообщений о нимесулиде было 1057, а значит, абсолютное число гепатотоксических реакций - 152, а больных с печеночной недостаточностью - лишь 4. В то же время сообщений о диклофенаке - 21 082 (абсолютное число гепатопатий - 990, печеночной недостаточности - 21), об ибупрофене - 32 786 (590 и 32), о целекоксибе - 17 748 (372 и 35).Таким образом, напрашиваются два весьма интересных вывода - во-первых, на нимесулид врачи активно «жалуются» достаточно редко (а значит, он хорошо переносится), а во-вторых, мнение о его «высокой» гепатотоксичности обосновывается лишь единичными наблюдениями, если говорить об угрожающей жизни печеночной недостаточности. При этом число спонтанных сообщений об этой патологии для других, «негепатотоксичных» НПВП, оказывается в несколько раз больше.

Объективную информацию о возможности развития тех или иных осложнений дают контролируемые клинические или эпидемиологические исследования (по типу случай-контроль). Такие работы позволяют сопоставить риск побочных эффектов между различными лекарственными препаратами и реально оценить значимость проблемы.

Но, по данным клинических исследований, негативная динамика лабораторных биохимических показателей, свидетельствующая о развитии патологии печени, отмечается при использовании нимесулида с такой же частотой, как и на фоне приема других НПВП. При назначении нимесулида коротким курсом (не более 30 дней) повышение АЛТ и АСТ в 2 и более раз отмечается лишь у 0,4% больных, а при длительном многомесячном приеме частота подобных изменений не превышает 1,5%.

Есть только одно масштабное популяционное исследование, в котором оценивалась сравнительная гепатотоксичность различных НПВП - работа итальянских ученых Traversa G. и сотр. Они провели анализ частоты гепатотоксических реакций у 397 537 больных за период с 1997 по 2001 гг. Суммарная частота осложнений со стороны печени на фоне приема НПВП составила 29,8 на 100 000 пациенто-лет. Соответственно, показатель относительного риска гепатотоксических реакций для всех НПВП составил 1,4. Индивидуальная частота серьезных осложнений со стороны печени при использовании нимесулида составила 35,3 на 100 000 человек-лет - меньше, в сравнении с диклофенаком (39,2), кеторолаком (66,8) и ибупрофеном (44,6).

В нашей стране проведено немало исследований, в которых изучалась безопасность нимесулида. Эти работы показывают отсутствие какой-либо особой гепатотоксичности нимесулида, которая отличала бы его от других НПВП.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В заключение можно сказать, что к началу второго десятилетия XXI в. НПВП как класс сохраняют позицию незаменимого средства для лечения острой и хронической боли. Один из наиболее популярных НПВП в нашей стране является нимесулид, который имеет явные преимущества в сравнении о многими «традиционными» НПВП. Его достоинствами являются быстрый анальгетический и мощный противовоспалительный эффект, хорошая переносимость и низкая стоимость как генерика, делающая его доступным для широких слоев населения с невысоким доходом. Несомненно, что нимесулид принадлежит к числу лекарств, которые будут продолжать активно использоваться в России в ближайшем будущем.

Но самое главное, что в России накоплен огромный опыт реального клинического использования нимесулида. Как было отмечено выше, этот препарат используется в нашей стране в течение 10 лет и является одним из лидеров продаж на рынке НПВП. Следовательно, на сегодняшний день мы можем говорить о миллионах лечебных курсов нимесулида, проведенных жителям России. При этом в Российской медицинской литературе за этот срок не было представлено ни одного документированного случая тяжелых гепатотоксических реакций, связанных с нимесулидом. Конечно, это можно было бы объяснить инертностью российских врачей. Однако на российском фармакологическом рынке между производителями НПВП идет вполне естественная и хорошо заметная конкурентная борьба, и многие крупные фармацевтические компании, чьи препараты конкурируют с нимесулидом, были бы готовы активно поддержать «интерес» общественности к данной проблеме. И хотя ряд экспертов в России высказывают в своих публикациях негативное мнение о нимесулиде, представить свой собственный материал для подтверждения гепатотоксичности нимесулида им до сих пор не удается.

Поэтому, в настоящее время проблема гепатотоксичности нимесулида для нашей страны представляется, по крайней мере, не слишком актуальной - нет четких и объективных данных, которые оправдывали бы ограничение использования этого препарата [26].

Для более четкого представления о сути вопроса оценки «плюсов» и «минусов» нимесулида будет уместно привести данные итальянских исследователей Venegoni M. и сотр., представленные в 2010 г. Они оценили, какой эффект в отношении снижения частоты гепатотоксических реакций в Италии дало бы запрещение нимесулида. Согласно проведенным расчетам, за период с 2006 по 2010 гг. это позволило бы уменьшить число осложнений со стороны печени на 79 случаев. Однако необходимость использовать вместо нимесулида другие НПВП привела бы к увеличению числа ЖКТ-кровотечений - на 859 случаев за аналогичный срок. Поэтому продолжение использования нимесулида более полезно с точки зрения здоровья популяции, даже с учетом его возможной гепатотоксичности, чем возвращение к широкому применению «традиционных» НПВП.

**ВЫВОДЫ**

1. Нимесулид - это 4-нитро-2-феноксифенилметансульфонанилид, по химической структуре является производным 4-нитроанилина.

2. Получают нимесулид путем восстановления ароматической нитрогруппы и ее дальнейшего ацетилирования, а также восстановлением нимесулида оловом в хлороводородной кислоте.

3. Интентифицируют нимесулид различными способами: ИК-спектрофотометрией, хроматографическими методами, газо-жидкостной хроматографией с фотоионизационной детекцией и др.

4. Количественное определение нимесулида возможно различными способами, наиболее точный метод **-** ИК-спектрофотометрией в ближней области спектра (4000-10000 см-1). Относительная ошибка при этом равна 4%.

5. Нимесулид применяется применяется при заболеваниях суставов, как воспалительного, так и дегенеративного характера, миалгиях, воспалениях сухожилий, подагре, альгодисменореи, зубных и головных болях, воспалительных процессах и болях в послеоперационном периоде и после травм, лихорадках любого происхождения и др.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Каратеев, А.Е. Новое в доказательной медицине. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? / А.Е. Каратеев, В.Г. Барскова // Consilium medicum. - 2007. - Т. 9, №2. - С. 60-64.

2.A practical large scale synthesis of nimesulide - A step ahead / A. Prasad,M.L. Sharma, S. Kanwar [et al.] // Journal of Scientific & Industrial Research. - 2005.- Vol. 64. - P. 756-760.

. Восстановление нитропроизводных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-онов иммобилизированными клетками Е. coli / Т.И. Давиденко, И. И. Котляр, Г.И. Бондаренко [и др.] // Хим.-фармацевт. журн.- 1984. - Т. 18, №9. - С. 1105-1110.

. Nimesulide. Substance // European pharmacopoeia 6.0 (Strasbourg). - 2004. - №1548. - P. 2506-2508.

. Mass-spectrometric characterization and HPLC determination of the main urinary metabolites of nimesulide in man / M. Carini, G. Aldini, R. Stefani [et al.] // J. Pharm. Biomed. Anal. - 1998. - Vol. 18, №1/2. - P. 201-211.

. Доброриз, А.М. Обнаружение нимесулида в биологическом материале / А.М. Доброриз // Суд.-мед. экспертиза. - 2009. - Т. 52, №4. - С. 32-34.

. Заздравных, Н.А. Изолирование и идентификация нимесулида в биологическом материале / Н.А. Заздравных, И.В. Стаценко, Л.Г. Воронкова // Актуал. вопр. судеб. медицины и эксперт. практики. - 2008. - №13. - С. 75-78.

8. A gas-chromatographic method for the determination of nimesulide from its pharmaceutical preparation / S.G. Navalgund, D.H. Khanolkar, P.S. Prabhu [etal.] // Indian Drugs. - 1999. - Vol. 36, №3. - P. 173-174.

. Assay of nimesulide by ion association titration / I.C. Constantinescu, M. Florea, C.-C. Aramă [et al.] // Farmacia. - 2009. - Vol. 57, №3. - P. 267-271.

10. Нимесулид. Таблетки 100мг / ЗАО «Березовский фармацевтический завод» (Березовский). - 2007. - ФСП 14758-07. - С. 1-7.

11. Spectrophotometric determination of nimesulide through ion-pair complex formation with hexadecyltrimethylammonium bromide / M. Florea, C.-M. Monciu, A.M. Laura, B.L. Gabriela // Farmacia. - 2008. - Vol. 56, №6. - P. 639-646.

. 205. Prasad, R.K. Spectrofotometric quantitative estimation and validation of nimesulide and drotaverine hydrochloride in tablet dosage form / R.K. Prasad, R. Sharma // Int.J. Pharmaceut. Sci. Drug Res. - 2010. - Vol. 2, №1. - P. 67-70.

. Rainsford, K.D. Nimesulide - a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus / K.D. Rainsford // Curr. Med. Res. Opin. -2006. - Vol. 22, №6. - P. 1161-1170.

. Zarapkar, S.S. Simultaneous determination of nimesulide and chlorzoxazone in pharmaceutical dosage forms by reverse-phase high-performance liquid chromatography / S.S. Zarapkar, N.P. Bhandari, U.P. Halkar // Indian Drugs. - 2000. - Vol. 37, №10. - P. 469-473.

. High-performance liquid chromatography analysis of anti-inflammatory pharmaceuticals with ultraviolet and electrospray-mass spectrometry detection in suspected counterfeit homeopathic medicinal products / A. Panusa, G. Multari, G. Incarnato, L. Gagliardi // J. Pharm. Biomed. Anal. - 2007. - Vol. 43, №4. - P. 1221-1227.

. Tzanavaras, P.D. Validated high-throughput HPLC assay for nimesulide using a short monolithic column / P.D. Tzanavaras, D.G. Themelis // J. Pharm. Biomed. Anal. - 2007. - Vol. 43, №4. - P. 1483-1487.

. HPLC determination of nimesulide in tablets by electrochemical detection / A. Alvarez-Lueje, P. Vasquez, L.J. Nunez-Vergara, J.A. Squella // Anal. Lett. -1998. - Vol. 31, №7. - P. 1173-1184.

. Castoldi, D. Simultaneous determination of nimesulide and hydroxynimesulide in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography / D. Castoldi, V. Monzani, O. Tofanetti // J. Chromatogr., B: Biomed.Appl. - 1988. - Vol. 69, №2. - P. 413-418.

. Ptacek, P. Rapid and simple high-performance liquid chromatographic determination of nimesulide in human plasma / P. Ptacek, J. Macek, J. Klima // J. Chromatogr., B: Biomed. Appl. - 2001. - Vol. 758, №2. - P. 183-188.

. Determination of nimesulide and its active metabolite in plasma samples based on solvent deproteinization and HPLC-DAD analisys / I. Sora, T. Galaon, V. David, A. Medvedovici // Revue Roumaine de Chimie. - 2007. - Vol. 52, №5. - P. 499-507.

21. Пат. 2151764 Российская Федерация, МПК C07C311/08, C07C229/26, C08B37/16, A61K31/63, A61K47/48, A61P29/00. Соль нимесулида и L-лизина, растворимая в воде, способ ее приготовления, композиции на ее основе, водный раствор соли нимесулида, фармацевтическая композиция, обладающая противовоспалительной активностью / Пиротт Бернар, Пиель Жеральдин, Невен Филипп, Дельневий Изабель, Жесзи Жозеф; заявитель и патентообладатель Еурофармасьютикелс С.А. (BE). - №96105706/04; заявл. 16.06.95; опубл. 27.06.00. - 8 с.: ил.

. Antioxidant profile of nimesulide, indomethacin and diclofenac in phosphatidylcholine liposomes (PCL) as membrane model / M.R. Facino, M. Carini, G.A. Aldini [et al.] // Int. J. Tissue React. - 1993. - Vol. 15, №6. - P. 225-234.

23. Муравьев, Ю.В. Почему селективный ингибитор циклооксигеназы-2 нимесулид может снизить функцию почек? / Ю.В. Муравьев, Т.Н. Цапина // Клинич. фармакология и терапия. - 2007. - Т. 9, № 5. - С. 60-61.

. Елисеев, М.С. Нимесулид: основные механизмы действия и безопасность / М.С. Елисеев // Рус. мед. журн. - 2008. - Т. 16, №24. - С. 1630-632.

. Барскова, В.Г. Нимесулид в лечении подагрического артрита / В.Г. Барскова // Consilium med icum. - 2008. - Т. 10, №2. - С. 19-23.

. Ильченко, Л.Ю. Клиническая эффективность, переносимость и безопасность нимесулида. Существует ли проблема его гепатотоксичности? / Л.Ю. Ильченко // Фарматека. - 2009. - №2. - С. 54-58.