



німесулід  
**Німесил**®

30 пакетиків з гранулятом  
для приготування суспензії

100 мг німесуліду у кожному  
пакетику, по 100 мг два рази на  
добу

курс лікування до 15 днів

# Нестероїдний протизапальний засіб<sup>1</sup>



низький ризик гастроінтестинальних  
геморагічних ускладнень у порівнянні з  
іншими НПЗП, що широко застосовуються<sup>2,3,4</sup>

висока антиколагеназна активність<sup>5\*</sup>

інгібує IL-1<sup>6,\*\*</sup>, IL-6<sup>6,\*\*,7</sup> та субстанцію "P"<sup>7</sup>

додаткове інгібування IL-8 та ФНП-α  
(у високих концентраціях)<sup>8\*</sup>

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.  
Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ М01А Х17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг.

Показання: Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.**

Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 днів.

Побічні дії. Анемія, еозинфілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаза, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовивипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астенія, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 02.08.2013 №684. **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Німесил®: Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютікалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

<sup>1</sup> Інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 10.07.2014 №483.

<sup>2</sup> Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.

<sup>3</sup> Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.

<sup>4</sup> MDM Data, Q3-2014. PharmXplorer Data, YTD/07/2014.

<sup>5</sup> Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423.

<sup>6</sup> Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

<sup>7</sup> Bianchi M, Broggin M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.

<sup>8</sup> Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

\* Дослідження "in vitro".

\*\* Дослідження на тваринах.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:  
Представництво виробника "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні,  
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**

# Нимесулід — самый эффективный из наиболее безопасных

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) играют фундаментальную роль в лечении широкого спектра состояний, ассоциирующихся с болью, воспалением и повышением температуры тела. Благодаря высокой эффективности при острой и хронической боли различной локализации и происхождения НПВП во всем мире являются одними из наиболее назначаемых препаратов.**

Нимесулід — уникальный представитель класса НПВП, обладающий сбалансированным действием на обе формы циклооксигеназы (ЦОГ) с преимущественным ингибированием ЦОГ-2 (соотношение ЦОГ-2/ЦОГ-1 = 0,19) и относительно высокой константой диссоциации ( $pK_a=6,5$ ). Благодаря этому, с одной стороны, значительно снижается риск развития гастроинтестинальных осложнений по сравнению с таковым на фоне приема неселективных НПВП, а с другой — отсутствует значимая кардиоваскулярная токсичность, свойственная высоко-селективным ингибиторам ЦОГ-2 — коксибам. Помимо действия на ЦОГ, нимесулід ингибирует хематоксис и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов; подавляет продукцию свободных радикалов, фактора некроза опухоли и провоспалительных цитокинов; предотвращает апоптоз хондроцитов, т.е. оказывает хондротекторное действие (рис.). Нимесулід также подавляет центральные механизмы боли, чем может объясняться его более выраженное анальгетическое действие по сравнению со многими другими НПВП.

с остеоартритом уменьшалась быстрее всего при назначении нимесулида, при этом преимущество последнего по выраженности анальгетического действия над препаратами сравнения становилось достоверным уже через 15 мин после приема и сохранялось до конца наблюдения (Bianchi, Brogini, 2003).

**Основные показания к назначению нимесулида включают воспаление суставов, боль при остеоартрите, лихорадку, мышечно-скелетные заболевания, а также острую боль различной локализации и этиологии (дисменорея, боль после операции и др.).**

## Безопасность НПВП

НПВП различаются по профилю переносимости, что необходимо учитывать при назначении препарата конкретному пациенту. Частое и/или длительное применение НПВП может приводить к развитию опасных осложнений. К наиболее частым побочным эффектам НПВП относятся гастроинтестинальные нарушения, гепато- и нефротоксичность, астма, аллергическая сыпь и нарушения гемопоэза. В эпидемиологических исследованиях также были получены

## Преимущества нимесулида

Нимесулід обычно хорошо переносится, в том числе пожилыми больными, которые часто принимают несколько препаратов разных групп. Нимесулід редко вступает в лекарственные взаимодействия, и частота побочных эффектов при его применении у пациентов пожилого возраста сопоставима с таковой у более молодых лиц.

**Свидетельством высокой эффективности и безопасности в различных клинических ситуациях как у взрослых, так и у детей является присутствие нимесулида на фармацевтических рынках более чем 50 стран мира в последние 20 лет.**

В многоцентровом исследовании IV фазы, проведенном в 106 клинических центрах Швейцарии, из 2043 пациентов, получавших нимесулід по поводу воспалительных и болезненных состояний, побочные реакции наблюдались у 9,7%. Исследователи пришли к выводу, что общая переносимость нимесулида является хорошей или очень хорошей в большинстве случаев — 90,5% (Pochobradsky et al., 1991).

Результаты итальянского постмаркетингового исследования с участием 22 938 пациентов с остеоартритом, получавших нимесулід в течение 1-3 нед, также показали хороший профиль переносимости препарата (Venegoni et al., 2010).

В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании прием нимесулида, назначаемого в дозе 100 мг 2 раза в сутки, ассоциировался с более низкой частотой гастроинтестинальных побочных реакций по сравнению с применением ибупрофена в дозе 600 мг 3 раза в сутки. По данным спонтанных сообщений, в Италии гастроинтестинальные побочные эффекты таких НПВП, как диклофенак, кетопрофен и пироксикам, регистрировались примерно в 2 раза чаще по сравнению с нимесулидом.

Venegoni и соавт. (2010) выполнили моделирование ожидаемой частоты госпитализаций вследствие гепатопатий и кровотечений из верхних отделов гастроинтестинального тракта в Италии до и после регуляторных мер (2006 г. vs 2009 г.), принимая во внимание изменение назначения нимесулида. Результаты исследования свидетельствуют о том, что гастродуоденальная токсичность нимесулида является ниже средней по сравнению с препаратами класса НПВП (при переходе с нимесулида на другой НПВП количество неблагоприятных событий существенно увеличивалось).

В 2007 г. было выполнено исследование по типу «случай-контроль» с целью изучения гастродуоденальной токсичности НПВП в Финляндии. Среди 6 неселективных и полуселективных НПВП, включенных в анализ

(ибупрофен, кетопрофен, напроксен, диклофенак, мелоксикам и нимесулід), наиболее безопасными были ибупрофен и нимесулід.

Фармакоэпидемиологические исследования указывают на то, что нимесулід является эффективным НПВП с относительно благоприятным профилем безопасности. Необходимо учитывать, что индивидуальные или врожденные факторы риска могут повышать вероятность идиосинкразических реакций при лечении нимесулидом. Такими факторами могут быть специфические генетические нарушения, измененные экспрессии определенных генов, эпигенетические факторы и др.

**Широкая клиническая эффективность в сочетании с уникальными фармакодинамическими свойствами, а также хорошая гастроинтестинальная и респираторная переносимость обеспечивают выгодное соотношение «польза-риск» для нимесулида в долгосрочной перспективе.**

В международном исследовании, в котором приняли участие 300 врачей из европейских стран, оценивали узнавание брендов противовоспалительных препаратов. Нимесулід не только вошел в тройку лидеров по этому показателю, но и, по мнению врачей, являлся самым эффективным из наиболее безопасных препаратов на рынке НПВП (Tan et al., 2007).

Гастроинтестинальные реакции, включая диспепсию и другие незначительные нарушения, относятся к одним из самых распространенных побочных эффектов НПВП как класса. В то же время накоплены доказательства того, что нимесулід обладает лучшей переносимостью по сравнению с другими НПВП, особенно в отношении гастроинтестинальных изъязвлений, кровотечений и перфорации.

**В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях было доказано, что нимесулід ассоциируется с очень низкой частотой кровотечений из верхних отделов гастроинтестинального тракта (Bjarnason et al., 2005; Van Streenbergen, Peters, 1998).**

Благоприятный клинический профиль гастроинтестинальной безопасности нимесулида также подтверждается данными детальных молекулярных и клеточных исследований (Bjarnason et al., 2005). Сочетание факторов, включая физико-химические свойства (почти нейтральный показатель  $pK_a$  в отличие от традиционных НПВП, имеющих кислую реакцию), ЦОГ-1-сберегающий эффект, минимальное ингибирование гастротекторных простагландинов, контроль высвобождения гистамина и подавление продукции активных форм кислорода при воспалении слизистой оболочки (например, при наличии *Helicobacter pylori*), обеспечивает низкий раздражающий

Продолжение на стр. 8.

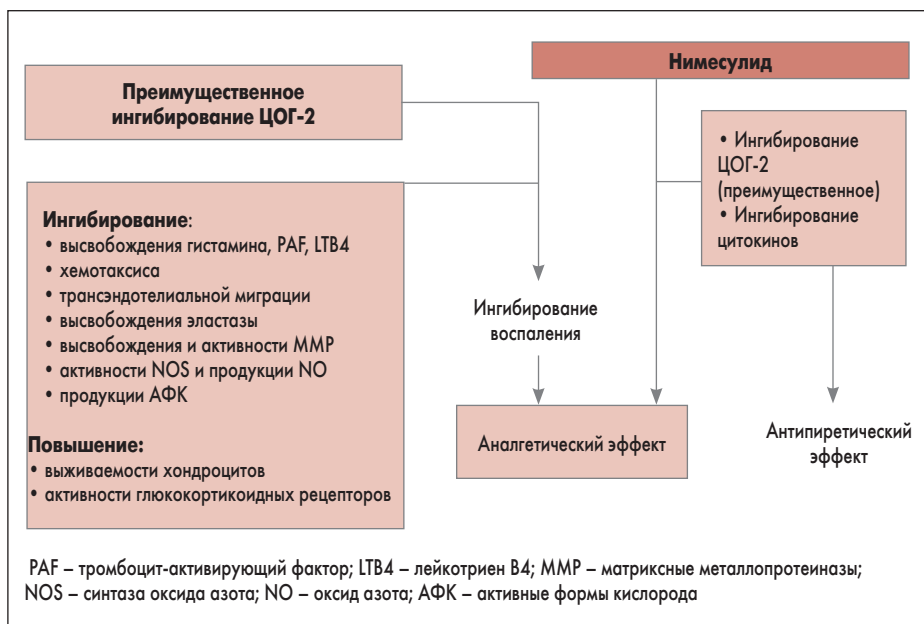


Рис. Мультимодалное действие нимесулида

## Клинический профиль нимесулида

Эффективность и безопасность нимесулида изучались более чем в 200 рандомизированных контролируемых исследованиях с участием >90 тыс. пациентов с различными острыми и хроническими состояниями, сопровождающимися болью и воспалением. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что по анальгетической и противовоспалительной активности нимесулід значительно превосходит плацебо и, как минимум, не уступает другим НПВП (а в некоторых случаях превосходит их). Например, в сравнительном исследовании нимесулида, целекоксиба и рофекоксиба интенсивность боли у пациентов

указания на то, что НПВП могут ассоциироваться с повышенным риском развития кардиоваскулярных событий, включая застойную сердечную недостаточность, артериальную гипертензию и инфаркт миокарда.

**Нимесулід имеет в целом благоприятный профиль безопасности (табл.). Препарат хорошо переносится независимо от пола, возраста пациентов и наличия в анамнезе непереносимости НПВП. По данным литературы, нимесулід является наиболее часто назначаемым анальгетиком, ассоциированным с более низким риском развития гастроинтестинальных осложнений (перфораций, кровотечений и язв) по сравнению с другими НПВП.**



# Нимесулид — самый эффективный из наиболее безопасных

Продолжение. Начало на стр. 3.

потенциал нимесулида для желудка и кишечника (Bjarnason et al., 2005; Van Streenbergen, Peters, 1998).

В многоцентровом популяционном исследовании было установлено, что частота желудочно-кишечных кровотечений при назначении нимесулида — одна из самых низких. По этому показателю нимесулид был сопоставим с ибупрофеном и имел значительные преимущества по сравнению с другими часто назначаемыми НПВП, такими как пироксикам, кетопрофен и кеторолак (последние два препарата отличались плохой гастроинтестинальной переносимостью).

## Отчет Консенсусной рабочей группы

Проанализировав актуальную доказательную базу, Консенсусная рабочая группа по нимесулиду (CRGN) сделала ряд

заклучений по общему соотношению «польза-риск» при использовании данного препарата.

- Терапевтическая польза нимесулида оценивалась в сравнении с плацебо и наиболее широко применяемыми НПВП при основных одобренных показаниях, включая острую боль, боль при остеоартрите и первичную дисменорею. Доказано, что нимесулид является валидной терапевтической альтернативой другим НПВП при сопоставимой или более высокой клинической эффективности, характеризующейся более быстрым началом обезболивающего действия.
- Профиль побочных эффектов нимесулида в целом соответствует таковому НПВП как класса. Тем не менее частота гастроинтестинальных кровотечений, изъязвлений и перфораций при

использовании нимесулида ниже таковой по сравнению с другими НПВП. Частота почечных, тяжелых кожных и печеночных реакций низкая и сопоставима с аналогичным показателем для других НПВП.

- Данные постмаркетингового мониторинга подтвердили отсутствие каких-либо новых сигналов в отношении легких или тяжелых неблагоприятных реакций при использовании нимесулида.

## Нимесулид продолжает широко применяться в Европе

Целью исследования Franchi и соавт. (2015) было изучить вопрос о назначении нимесулида врачами общей практики в 9 странах Европы. Из 1387 опрошенных врачей 1277 (92%) в своей практике использовали нимесулид.

Согласно результатам проведенного исследования нимесулид широко применяется в европейских странах и в большинстве случаев назначается в адекватных дозах и с оптимальной длительностью. В ходе анализа терапевтических показаний было установлено, что чаще всего нимесулид назначался по поводу острой боли различного происхождения. В среднем 72% назначений были осуществлены для симптоматического лечения остеоартрикулярных заболеваний. В целом полученные данные свидетельствуют о том, что в Европе нимесулид по-прежнему занимает значимое место в арсенале противовоспалительных и обезболивающих препаратов.

**В 2015 г. положительное соотношение «польза-риск» для нимесулида было подтверждено Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). Частота предоставления периодических отчетов о безопасности (PSUR) для нимесулида была увеличена с 3 мес до 6 лет, как для большинства препаратов. Основываясь на решении EMA, Итальянское агентство по лекарственным средствам (AIFA) возобновило лицензию с неограниченным сроком действия на продажу нимесулида, что является признаком качества, безопасности и эффективности препаратов, содержащих нимесулид.**

## Выводы

Имеющиеся на сегодня данные позволяют рассматривать нимесулид в качестве оптимального НПВП для лечения различных состояний, сопровождающихся болью и воспалением.

**Высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности нимесулида продемонстрированы более чем в 200 рандомизированных контролируемых исследованиях, включивших >90 тыс. пациентов. По сравнению как с традиционными НПВП (ибупрофеном, напроксеном, кетотифеном), так и с более новыми представителями класса НПВП — коксибами нимесулид обеспечивает как минимум эквивалентную, а в ряде случаев — более высокую эффективность.**

Применение нимесулида ассоциируется с очень низким риском развития аллергических реакций, поэтому назначение данного препарата является безопасным у пациентов с бронхиальной астмой, которые не переносят аспирин. В крупных клинических и постмаркетинговых исследованиях была подтверждена хорошая переносимость нимесулида у пациентов разных возрастных групп, в том числе у детей и у пожилых больных. В целом профиль безопасности нимесулида можно описать следующим образом: развитие побочных эффектов со стороны кожи и печени наблюдается не чаще, чем при использовании других НПВП; почечная токсичность регистрируется очень редко; гастроинтестинальная безопасность значительно выше по сравнению с большинством других НПВП.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

По материалам: Bhagyalakshmi N. et al., Nimesulide: Better than the Best. Specialty Information Booklet. 2015, 13 p.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

Таблица. Типичные побочные действия НПВП на различные органы и системы

	Другие НПВП	Нимесулид
Кардиоваскулярная система	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НПВП могут изменять антиромбоцитарное действие аспирина, усугублять сердечную недостаточность, повышать артериальное давление, увеличивать риск развития кардиоваскулярных заболеваний</li> <li>• В метаанализе, включившем 9218 пациентов, оценивали риск развития инфаркта миокарда, обусловленный приемом НПВП. Повышенный риск развития инфаркта наблюдался у пациентов, получавших рофекоксиб, диклофенак и ибупрофен</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Постмаркетинговые данные по нимесулиду показали низкую частоту кардиоваскулярных событий</li> <li>• В европейском исследовании, включившем 3807 пациентов, получавших нимесулид, не зафиксировано ни одного кардиального события (любой степени тяжести)</li> </ul>
Печень	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НПВП могут вызывать широкий спектр повреждений печени — от бессимптомной транзиторной гипертрансаминаземии до фульминантной печеночной недостаточности</li> <li>• Частота развития гепатотоксичности при лечении нимесулидом относительно низкая — 0,1 случая на 100 тыс. пациентов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота повреждения печени, индуцированного НПВП, в клинических исследованиях варьировала от 0,29 до 9 случаев на 100 тыс. пациентов</li> <li>• Traversa и соавт. оценивали риск развития острой гепатотоксичности, ассоциированной с применением нимесулида, по сравнению с другими НПВП. Исследование показало, что риск повреждения печени у пациентов, получающих нимесулид, является низким</li> </ul>
Дыхательная система	<ul style="list-style-type: none"> <li>• У больных астмой аспирин и другие НПВП могут вызывать тяжелую, иногда жизнеугрожающую бронхоконстрикцию</li> <li>• Описаны случаи тяжелой астмы с последующим летальным исходом у пациентов, принявших однократную дозу рофекоксиба</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Большинство пациентов с астмой и/или гиперчувствительностью к аспирину либо другим НПВП хорошо переносят нимесулид</li> <li>• De Lucia оценивали эффекты нимесулида (200 мг/сут в течение 2 нед) по сравнению с плацебо у пациентов с астмой. Было установлено отсутствие какого-либо влияния нимесулида на гиперчувствительные дыхательные пути при провокационных пробах с аллергеном или метахолином</li> </ul>
Почки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НПВП могут вызывать гемодинамически опосредованную почечную недостаточность (из-за снижения синтеза простагландинов) и острый интерстициальный нефрит (вследствие прямой токсичности препарата для почечной паренхимы)</li> <li>• НПВП могут накапливаться в почечных тканях, имеющих низкий pH, что повышает риск развития нефротоксичности</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Побочные эффекты со стороны почек при приеме нимесулида встречаются реже по сравнению с другими НПВП</li> <li>• Более низкая нефротоксичность нимесулида по сравнению с другими НПВП объясняется относительно коротким периодом полужизни в плазме и ЦОГ-1-сберегающим эффектом в почках</li> </ul>
Кожа	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НПВП могут вызывать различные побочные эффекты со стороны кожи, в частности зуд, краснухоподобную сыпь, крапивницу, псевдопорфирию, токсический эпидермальный некроз, синдром Стивена-Джонсона, фиксированную лекарственную сыпь</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Применение препаратов с коротким периодом полужизни в плазме, таких как нимесулид, обычно не повышает риск развития кожных реакций. Однако, как и другие НПВП, нимесулид в редких случаях может вызывать незначительные кожные реакции (эритематозную сыпь, крапивницу и т.д.)</li> </ul>
Кровь	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гематологические побочные эффекты НПВП связаны в основном с антиромбоцитарной активностью. Редким, но тяжелым осложнением, ассоциированным с применением НПВП, является нейтропения</li> <li>• В исследовании по типу «случай-контроль» наблюдался повышенный риск развития нейтропении при лечении НПВП, однако факторы риска возникновения этого осложнения, так же, как и причинно-значимые НПВП, выявлены не были</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нимесулид оказывает незначительное влияние на тромбоциты и имеет короткий период полужизни в плазме, что может объяснять отсутствие сообщений о тяжелых гематологических реакциях при лечении препаратом</li> <li>• В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано, что нимесулид, назначаемый в дозе 200 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней, не увеличивает длительность кровотечения и не изменяет другие показатели гемостаза</li> </ul>
Желудочно-кишечный тракт	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НПВП вызывают эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, которые могут перфорировать и приводить к летальному исходу</li> <li>• Гастроинтестинальные побочные эффекты при лечении традиционными НПВП наблюдаются очень часто (у 60% пациентов, принимающих традиционные НПВП в течение года)</li> <li>• НПВП также могут поражать тонкий кишечник, вызывая различные повреждения от субклинического изменения проницаемости до выраженного воспаления и язвообразования, которые в свою очередь могут приводить к развитию анемии и образованию спаек</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Благодаря слабой кислотности (рКа 6,5) нимесулид не разобщает окислительное фосфорилирование, что способствует хорошей гастроинтестинальной переносимости</li> <li>• Короткий период полужизни в плазме также может играть роль в обеспечении низкой частоты серьезных гастроинтестинальных побочных реакций</li> <li>• Отчет экспертов Консенсусной рабочей группы по нимесулиду показал, что профиль его гастроинтестинальной безопасности лучше по сравнению с другими НПВП и плацебо</li> </ul>