



Выбор патогенетической терапии для пациента с дорсалгией

П.Р. Камчатнов^{✉1,2}, Р.А. Черемин³, Л.А. Скипетрова³, А.В. Чугунов¹, С.В. Приказчиков⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Скелетно-мышечные болевые синдромы – одна из распространенных причин временной утраты трудоспособности, связанная со снижением качества жизни пациентов. Дорсалгия (ДА) – наиболее частая форма таких синдромов. В настоящее время в качестве одного из основных механизмов возникновения ДА рассматривается остеоартрит дугоотростчатых суставов. В статье рассматриваются основные причины развития ДА, отмечается важная роль воспалительного процесса в ее формировании. Обсуждаются вопросы лечения пациентов с ДА. Приводятся сведения об эффективности и безопасности применения препарата Найз® (нимесулид).

Ключевые слова: поясничная боль, воспаление, остеоартрит, скелетно-мышечные болевые синдромы, нимесулид, Найз, Найз Активгель, лечение

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Черемин Р.А., Скипетрова Л.А., Чугунов А.В., Приказчиков С.В. Выбор патогенетической терапии для пациента с дорсалгией. Consilium Medicum. 2023;25(11):775–782. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202285

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

The choice of pathogenetic therapy for a patient with dorsalgia: A review

Pavel R. Kamchatnov^{✉1,2}, Roman A. Cheremin³, Liudmila A. Skipetrova³, Alexandr V. Chugunov¹, Sergei V. Prikazchikov⁴

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Center for the Dissemination of Speech and Neurorehabilitation, Moscow, Russia;

⁴Scientific Research Institute of Health and Medical Management, Moscow, Russia

Abstract

Musculoskeletal pain syndromes are one of the common causes of temporary disability associated with a decrease in the quality of life of patients. Dorsalgia (DA) is the most common form of these syndromes. Currently, osteoarthritis of the facet joints has been replaced as one of the main mechanisms for the occurrence of DA. The article discusses the main causes of DA development, important inflammatory processes in its symptoms. The issues of treatment of patients with DA are discussed. Information about the efficacy and safety of the use of Nise® (nimesulide) is given.

Keywords: low back pain, inflammation, osteoarthritis, musculoskeletal pain syndromes, nimesulide, Nise, Nise Activegel, treatment

For citation: Kamchatnov PR, Cheremin RA, Skipetrova LA, Chugunov AV, Prikazchikov SV. The choice of pathogenetic therapy for a patient with dorsalgia: A review. Consilium Medicum. 2023;25(11):775–782. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202285

Дорсалгия (ДА) – скелетно-мышечный болевой синдром (БС), широко распространенный в популяции, связанный со значительными ограничениями в повседневной активности пациентов и снижением качества их жизни. Считается, что ДА представляет одну из наиболее частых

причин обращения за медицинской помощью [1]. ДА является одной из наиболее распространенных причин временной утраты трудоспособности и количества лет, прожитых с заболеванием [2]. Совершенствование современных способов диагностики и лечения пациентов с ДА не привело к

Информация об авторах / Information about the authors

✉Камчатнов Павел Рудольфович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова». E-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6747-3476

Черемин Роман Авенирович – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ ЦПРИН. ORCID: 0000-0001-6018-6327

Скипетрова Людмила Александровна – зам. глав. врача ГБУЗ ЦПРИН. E-mail: lski@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6019-4981

Чугунов Александр Вильмирович – канд. мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: warmtree@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7700-884X

Приказчиков Сергей Владимирович – гл. специалист организационно-методического отд. по неврологии ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0009-0009-7475-2743

✉Pavel R. Kamchatnov – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Buyanov City Clinical Hospital. E-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6747-3476

Roman A. Cheremin – Cand. Sci. (Med.), Center for the Dissemination of Speech and Neurorehabilitation. ORCID: 0000-0001-6018-6327

Liudmila A. Skipetrova – Deputy Chief doctor, Center for the Dissemination of Speech and Neurorehabilitation. E-mail: lski@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6019-4981

Alexandr V. Chugunov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: warmtree@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7700-884X

Sergei V. Prikazchikov – Chief Specialist, Scientific Research Institute of Health and Medical Management. ORCID: 0009-0009-7475-2743

существенному уменьшению числа пациентов и снижению материальных затрат, связанных с данным состоянием, что требует разработки новых терапевтических подходов.

Основные причины возникновения ДА

Существующие в настоящее время данные позволяют рассматривать острую ДА как скелетно-мышечный БС, который в ряде случаев сопровождается локальным мышечным напряжением с ограничением объема активных движений и изменением осанки. В подавляющем большинстве случаев в основе развития БС при острой ДА лежит локальный процесс воспаления. Как справедливо признается большинством исследователей, в реальных условиях далеко не всегда возможно установить истинную причину имеющегося БС и выделить наиболее значимый патогенетический механизм его формирования. В значительной степени именно этим обусловлено появление самого термина «дорсалгия», обеспечивающего выявление наиболее характерных для данного состояния клинических проявлений (боли в спине), но не возможных причин ее появления. Такого рода подход может быть актуальным на сегодняшний день при отсутствии доступных для широкого применения методов диагностики причин боли, а также сочетании у одного пациента нескольких возможных источников БС. Вполне вероятно, что расширение диагностического инструментария в последующем сможет обеспечить качество установления причин и характера заболевания за счет использования визуализационных и биохимических маркеров.

В клинической практике широко применяется термин «неспецифическая боль в спине». Несомненным его достоинством является возможность отграничить истинно скелетно-мышечные синдромы, для устранения которых применяются в целом сопоставимые терапевтические подходы. Это создает несомненные удобства для ведения пациентов с ДА врачами общей практики, специалистами семейной медицины. Установление «неспецифического» характера ДА подразумевает исключение достаточно широкого спектра патологических состояний, одним из проявлений которых может являться боль в спине, однако требующих специфического лечения (травма позвоночника, первичные и метастатические новообразования, воспалительные заболевания, в том числе туберкулез). С другой стороны, значимым недостатком этого термина является невозможность точно определения причины и источника БС.

Одной из наиболее частых причин возникновения ДА на сегодняшний день считается остеоартрит (ОА) унковертебральных (дугоотростчатых) суставов. В целом на протяжении последних десятилетий отмечается тенденция к увеличению числа пациентов с ОА различной локализации [3]. В этой связи широко обсуждаются вопросы оперативного лечения пациентов с поражением крупных суставов (коленные, тазобедренные), возможности применения иммуноактивных препаратов. Авторы исследования также отмечают значимость проблемы ОА суставов позвоночника. Имеются убедительные подтверждения роли ОА унковертебральных суставов в формировании ДА. В результате клинических и секционных исследований установлена высокая частота ОА унковертебральных суставов, отмечена возможная связь их изменений с БС при ДА [4, 5].

Показано, что ОА представляет собой прогрессирующий патологический процесс, течение которого характеризуется чередованием периодов активации воспалительного процесса и формированием дегенеративного поражения хрящевой ткани [6]. Результаты экспериментальных исследований, которые проведены с оценкой объема хрящевой ткани и особенностей ее структуры, показали, что на ранних стадиях развития ОА имеет место увеличение объема хрящевой ткани, связанное в первую очередь с ее отеком [7].

Структурные изменения костной и хрящевой ткани при ОА дугоотростчатых суставов, выявляемые при использовании радиологических методов (рентгеновская компьютерная томография – КТ, рентгенография) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), подробно описаны, хорошо систематизированы, широко используются в повседневной клинической практике. Применение методов визуализации позволяет выявить изменения суставов, оценить степень их выраженности и в ряде случаев обеспечивает возможность установления причины БС при ДА. Особый интерес как исследователей, так и клиницистов вызывает возможность выявления при использовании современных диагностических инструментов признаков компрессии медиальной ветви нерва, которая зачастую является основной причиной специфического БС при изменении фасеточных суставов.

В то же время исключительное значение для понимания причин ДА, в частности установления роли воспалительного процесса, имеют методы визуализации с использованием радиофармпрепаратов. Так, интересные результаты получены при использовании однофотонной эмиссионной КТ (ОФЭКТ) – метода, который обладает очень высокой чувствительностью в отношении выявления очага воспаления, в том числе при ОА и воспалении [6]. К сожалению, ОФЭКТ обладает низкой специфичностью в отношении выявления данного процесса, в связи с чем у многих пациентов с положительными результатами визуализации (накопление радиофармпрепарата в области воспаления) отсутствуют клинические проявления поражения сустава в виде БС. Вследствие этого, а также достаточно высокой стоимости и трудоемкости исследования ОФЭКТ не рекомендована в качестве рутинного метода диагностики ОА и установления причины развития ДА.

Несомненным достоинством исследований, проведенных при помощи ОФЭКТ, является установление у значительной части пациентов признаков острого воспалительного процесса (что крайне сложно сделать при использовании радиологических методов диагностики или МРТ) [8]. Основным результатом данных исследований оказалось выявление значительного усиления локального кровотока, что является отражением повышенной потребности в кислороде и глюкозе для реализации воспалительного процесса. Показано, что применение ОФЭКТ в комбинации с рентгеновской КТ обладает способностью точно локализовать сустав с наиболее активными воспалительными изменениями, что может обеспечить значительное повышение качества диагностики и лечения пациентов (в частности, в отношении применения методов локального введения лекарственных препаратов при лечении больных с фасеточным синдромом) [9].

Наличие структурных признаков воспалительного поражения дугоотростчатых суставов подтверждено и результатами биохимических исследований, в ходе которых установлено повышение содержания в периферических суставах и суставных тканях таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин (ИЛ)-1 β , 6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α). Значимость установления этих фактов состоит в том, что позволяет объяснить возникновение боли, исходящей из дугоотростчатого сустава, местными изменениями в синовиальной оболочке (вследствие раздражения локальных нервных окончаний) без вовлечения в патологический процесс суставной сумки [10]. В этой ситуации эффективность различных методов денервации суставов может оказаться недостаточно эффективной, и улучшение может быть достигнуто за счет применения препаратов с выраженным противовоспалительным действием. Более того, в ряде случаев наличие локального повышения концентрации провоспалительных цитокинов способно объяснить не только причины БС, но и недостаточную эффективность проведенной денервации. В дополнение к суставной капсуле в синовиальной оболочке также имеются нервные волокна. Также

показано, что активация воспалительного процесса сопровождается активным локальным неангиогенезом, способным поддерживать воспаление и персистенцию БС. Наряду с увеличением содержания фактора роста нервов это может вести не только к формированию ноцицептивного БС, связанного с воспалением, но и изменению структуры периферической нервной системы. В свою очередь, это способно вызывать стойкую стимуляцию афферентных путей проведения болевой чувствительности и поддержание болевых ощущений [11]. Подтверждением такой возможности перестройки нервной ткани может служить значительное усиление экспрессии рецепторов ФНО- α в нейронах ганглиев заднего корешка, иннервирующих соответствующий пораженный дугоотростчатый сустав [12].

Не менее интересные результаты получены и при проведении радионуклидной скintiграфии костей с использованием бисфосфонатов, меченных препаратами технеция ^{99m}Tc [13]. Авторы исследования смогли не только установить связанную с процессом воспаления гиперемию, но и продемонстрировать структурные изменения синовиальной оболочки, а также повышение активности остеобластов. Указанные изменения свидетельствуют о наличии выраженных изменений, связанных с ремоделированием костной ткани, что может иметь существенное прогностическое значение, позволяя предположить последующее формирование в области поражения остеофитов [9].

На сегодняшний день не получено однозначного объяснения феномена формирования остеофитов, хотя имеются основания предполагать компенсаторный характер такой реакции соединительной ткани на воспаление. Происходящие изменения могут быть направлены на обеспечение морфологической целостности выстилки суставной поверхности и поддержание ее функциональных свойств. В дальнейшем по мере снижения активности острого воспалительного процесса наблюдаются истончение хряща, нарушение структуры хрящевой ткани и преобладание дегенеративных изменений [14]. Одновременно возможно возникновение и прогрессирование изменений связочного аппарата. В этой связи несомненный интерес представляют результаты исследований, которые продемонстрировали развитие остеопении периартикулярной костной ткани уже на ранних стадиях ОА, предшествующих процессам остеосклероза [15]. Наряду с этим даже при умеренно выраженных явлениях ОА наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани. Выявление этого состояния может иметь определенную диагностическую значимость, позволяет оценить выраженность патологического процесса и эффективность проводимой терапии [14].

Причиной развития ДА также могут быть изменения замыкающих пластинок позвонков и межпозвонковых дисков (МПД). На протяжении длительного периода времени изменения МПД рассматривались только в контексте компрессии спинальных корешков, при этом выполнение диагностических мероприятий сводилось, по сути дела, к поиску диско-радикулярного конфликта. Отсутствие механического воздействия грыжи МПД на невральные структуры представлялось важным свидетельством отсутствия связи выявленной грыжи и возникновения ДА. Напротив, выявление грыжи МПД, в особенности крупной, без учета особенностей клинической картины нередко приводило к проведению оперативного вмешательства по ее удалению. Несмотря на технически безукоризненно выполненное вмешательство, у определенной части пациентов БС оставался прежней выраженности или уменьшался незначительно, что привело к появлению термина «синдром неудачной операции на позвоночнике» (синдром оперированного позвоночника) [16, 17].

На протяжении последних лет получены исключительно ценные сведения о формировании локального воспалительного процесса в области измененных позвонков и МПД. Так, при исследовании материала МПД, полученного

при оперативном лечении пациентов с поражением шейного или пояснично-крестцового отделов позвоночника ($n=45$), установлено, что в МПД оказалось увеличено содержание макрофагов, при этом у значительной части пациентов имело место увеличение экспрессии М2-фенотипа, что свидетельствовало о повышении локальной противовоспалительной активности [18]. Одновременно авторы отметили увеличение продукции оксида азота. Общее количество макрофагов статистически значимо коррелировало с выраженностью изменений замыкательных пластинок, оцениваемой в соответствии со шкалой Модика. Полученные результаты позволили подтвердить наличие воспалительного компонента возникновения ДА и радикулопатии и явились основанием для продолжения исследований, направленных на уточнение роли воспаления в данной клинической ситуации.

Инфильтрация поврежденной ткани МПД является ожидаемой реакцией, цель которой – устранение поврежденных клеток и некротического материала за счет процессов фагоцитоза и стимуляции процессов репарации [19]. Если процесс носит самоограничивающийся характер, течение заболевания приобретает благоприятный характер, и через некоторое время (4–8 мес) наблюдается полное исчезновение грыжи МПД и купирование БС. С другой стороны, активированные лейкоциты являются источником образования большого количества провоспалительных цитокинов, которые способны поддерживать процессы локального воспаления, стимулируют в области поражения неангиогенез, образование новых отростков чувствительных нейронов, способствующих увеличению рецепторного поля, а также сенситизации нейронов заднего корешка и изменению функционального состояния заднего рога [20]. Совокупность указанных изменений приводит не к устранению очага поражения и выздоровлению, а напротив, дальнейшему изменению тканей и персистенции БС. Примечательно, что в данной ситуации имеются предпосылки формирования уже нейропатического БС, в основе которого лежит воспалительный процесс.

Местные изменения МПД могут сопровождаться и генерализованной воспалительной реакцией организма. Так, ценные результаты получены при выполнении клинического исследования в группе молодых пациентов, страдающих ДА, которым проведено оперативное лечение (дискэктомия) по поводу грыжи МПД [21]. В ткани полученного материала МПД и периферической крови проводилось определение концентрации провоспалительных цитокинов и соответствующих им мРНК, выраженность изменений МПД оценивалась по результатам МРТ по классификации Модика. Авторами установлено повышение экспрессии в ткани МПД ФНО- α и ИЛ-17 ($p<0,01$). Имела место тесная статистически значимая корреляционная связь уровня указанных провоспалительных цитокинов и тяжести поражения МПД ($r=0,301$ и $0,37$; $p<0,05$). Одновременно наблюдалась системная реакция: в лейкоцитах имело место повышение экспрессии ИЛ-1 β и 6 по сравнению со здоровыми добровольцами ($p<0,01$), а концентрация ИЛ-6 имела отрицательную корреляционную связь с выраженностью дегенеративных изменений позвонков ($r=-0,31$; $p<0,05$); концентрация в сыворотке крови ИЛ-17 была тесно связана с наличием грыжи МПД в комбинации с эрозией замыкательных пластинок позвонков ($r=0,401$; $p<0,05$). Как оказалось, концентрация эндотелиального ростового фактора А в МПД и лейкоцитах имела статистически значимую обратную корреляционную связь с выраженностью дегенеративного поражения МПД ($r=-0,85$; $p<0,001$). Указанная зависимость свидетельствовала о снижении активности неангиогенеза и уменьшении васкуляризации по мере прогрессирования дегенеративного процесса. Обнаруженные изменения свидетельствуют о роли местного воспаления низкой интенсивности, связанного

с усилением васкуляризации МПД на ранних стадиях его поражения и процессами реактивного воспаления тел позвонков. Результаты исследования подтверждают роль воспалительных процессов в МПД и, вероятно, прилежащих тканях в формировании ДА. Кроме того, имеются основания предполагать стадийность течения патологического процесса, о чем свидетельствует изменение синтеза эндотелиального ростового фактора А. Полученные данные могут служить основанием для создания новых подходов к проведению противовоспалительной и репаративной терапии, направленность которой может определяться в зависимости от стадии патологического процесса и выраженности дегенеративного поражения МПД.

Основные направления лечения пациентов с ДА

Ключевой задачей лечения пациента с острой или подострой ДА представляется не просто купирование БС, а возвращение пациента к уровню повседневной активности, максимально близкому к исходному. Такой подход позволяет обеспечить вовлечение самого пациента в реабилитационные мероприятия, сокращение сроков временной нетрудоспособности и снижение риска формирования длительной нетрудоспособности, что в итоге способно привести к восстановлению сниженного вследствие заболевания качества жизни. Для лечения больных с ДА целесообразно применение разнообразных нелекарственных методов лечения, включая различные модальности рефлексотерапии, воздействие физических факторов (ультразвук, электрический ток), мануальную терапию [22, 23]. Обязательным, наряду с применением различных методов физиотерапии, является проведение лечебной гимнастики, желательна максимально индивидуализированная с учетом характера БС, выраженности структурных и функциональных изменений позвоночника, степени подготовленности к занятиям самого пациента [24]. В случае формирования хронического БС, повышенного риска его развития (рецидивирующая ДА, сопутствующие эмоциональные нарушения, диссомнические расстройства) хорошо зарекомендовало себя применение когнитивно-поведенческой терапии [25].

Основным направлением лекарственной терапии пациентов с ДА является применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В основе фармакологических эффектов НПВП лежит их способность ингибировать активность циклооксигеназы 1 и 2-го типов (ЦОГ-1 и ЦОГ-2 соответственно), обеспечивающих метаболизм арахидоновой кислоты. Назначение НПВП угнетает синтез простагландинов и некоторых других медиаторов воспаления, приводит к снижению чувствительности ноцицепторов к гистамину, брадикинину, оксиду азота, накапливающимся в тканях при воспалении. Исходя из имеющихся на сегодняшний день сведений о роли воспаления в формировании клинических проявлений ДА, важным фактором, определяющим выбор того или иного НПВП, является способность препарата не только устранять болевые ощущения, но и оказывать противовоспалительное действие. Вполне вероятно, что дальнейшие исследования позволят установить прогностические маркеры эффективности этого класса препаратов у конкретного пациента. Помимо достижения обезболивающего и противовоспалительного эффектов при назначении НПВП особого внимания требует обеспечение безопасности лечебного процесса [26, 27]. Особенности фармакологических эффектов данного класса препаратов способны вызвать поражения ряда органов и систем организма (ультцерогенный и гепатотоксический эффекты, негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему и гемостаз) или привести к ухудшению течения имеющихся у больного заболеваний, в том числе не диагностированных ранее [28]. Тщательный выбор препарата с оптимальным для конкретного пациента соотношением противовоспалительного и противовоспалительного эффектов, учет факторов риска

развития нежелательных явлений (НЯ) и лекарственных взаимодействий в случае, если имеется необходимость применения лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний, позволяют добиться эффективности и безопасности лечения.

Следует отметить, что на протяжении последних лет имеет место тенденция к снижению частоты применения НПВП при лечении пациентов с некоторыми скелетно-мышечными БС, в частности обусловленными ОА. Так, проанализированы результаты 51 исследования, результаты опубликованы в период с 1989 по 2022 г.; в исследованиях в общей сложности приняли участие 6 494 509 пациентов, средний возраст участников составил 64,7 года (95% доверительный интервал – ДИ 62,4–67,0) [29]. Основная часть исследований проведена в странах Европы и Центральной Азии (23 исследования) и Северной Америки (12 исследований). Большинство (75%) исследований оценены как имеющие низкий риск системной ошибки. Неоднородность устранена путем исключения из анализа исследований с высоким риском предвзятости с целью достижения объективности объединенной оценки назначения НПВП пациентам с ОА. Метарегрессионный анализ позволил установить, что назначение НПВП связано со временем проведения исследования (на протяжении периода анализа отмечено снижение количества назначений; $p=0,05$) и географическим регионом (данные препараты чаще назначались в странах Европы и Центральной и Южной Азии, чем в Северной Америке; $p=0,03$). Связи с клиническими характеристиками пациентов не установлено. В определенной степени тенденция к снижению частоты назначения НПВП при ОА обусловлена применением новых поколений лекарственных препаратов для лечения пациентов со скелетно-мышечными заболеваниями, широким применением новых стратегий ведения пациентов с хроническими БС (назначение антидепрессантов, противоэпилептических препаратов), активным применением нелекарственных методов лечения.

На протяжении длительного времени в клинической практике широко используется селективный ингибитор ЦОГ-2 Найз® (нимесулид) – широко применяемый специалистами различного профиля НПВП. Особенностью фармакологического эффекта препарата является способность подавлять синтез простагландинов, что наряду с минимальной ингибирующей активностью в отношении ЦОГ-1, вероятно, обуславливает низкий риск поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки [30]. Показана способность препарата замедлять синтез ФНО- α , ИЛ-1 β и 6, что может объяснить его мощный противовоспалительный эффект. Важным представляется отсутствие повреждающего воздействия нимесулида на хрящевую ткань, что наблюдается при применении некоторых других НПВП.

Эффективность применения нимесулида у пациентов с ДА изучена достаточно подробно. Как показали результаты рандомизированного контролируемого двойного слепого исследования, в ходе которого пациенты ($n=104$) основной группы на протяжении 10 сут получали нимесулид по 100 мг 2 раза в сутки, а в группе сравнения – ибупрофен (600 мг 3 раза в сутки), нимесулид статистически значимо чаще позволял купировать ДА, сроки купирования БС оказались короче, пациенты реже нуждались в дополнительном приеме противовоспалительных препаратов [31]. Более быстрое купирование ДА у пациентов основной группы сопровождалось ранним возвращением к привычному уровню повседневной активности. Нетяжелые гастроинтестинальные НЯ реже регистрировались в основной группе (13 и 21% соответственно).

Имеется отечественный опыт оценки эффективности и безопасности применения нимесулида. Результаты открытого несравнительного исследования, в котором приняли участие 54 пациента с ДА, в том числе с корешковым син-

дромом, получавших нимесулид по 200 мг/сут на протяжении 10 сут, показали его значительную клиническую эффективность [32]. На фоне проводимой терапии имело место статистически значимое уменьшение выраженности БС как в состоянии покоя, так и при движении. Значительный противоболевой эффект регистрировался начиная с 5-х суток терапии, при последующем лечении его выраженность увеличивалась. Наряду с купированием ДА наблюдалось снижение интенсивности корешкового синдрома. Как продемонстрировали результаты анализа серии клинических исследований, применение нимесулида у больных с ДА различной локализации характеризуется эффективностью, обеспечивает раннее наступление противоболевого эффекта, что дает возможности для своевременного расширения двигательного режима и сокращает необходимость проведения длительной терапии [33].

Многолетний опыт применения нимесулида в клинической практике позволил накопить колоссальный материал, позволяющий объективно оценить его эффективность и безопасность. Необходимо отметить, что нимесулид является одним из наиболее часто назначаемых в государствах Евросоюза представителем НПВП. Широко распространено его назначение пациентам пожилого и старческого возраста, у которых имеются различные сопутствующие заболевания, вызывающие необходимость одновременного приема большого количества лекарственных препаратов. Как продемонстрировали результаты масштабного когортного исследования (511 989 пациентов в возрасте более 65 лет, проживающих в Италии), нимесулид и диклофенак оказались наиболее часто назначаемыми представителями НПВП (9,6 и 7,5% соответственно) [34]. Интересно, что суммарное число средних суточных доз нимесулида составило 10,6/1000 пациентов, что существенно превышало со-

ответствующий показатель для других НПВП. Полученные результаты косвенно свидетельствуют о хорошей переносимости нимесулида, невысокой частоте НЯ, низком риске возникновения случаев лекарственных взаимодействий даже при лечении коморбидных пациентов.

Определенно интерес вызывает проблема гепатотоксичности нимесулида. В экспериментальном исследовании, проведенном на крысах линии Вистар, показано, что применение нимесулида (100 мг на 1 кг в сутки *per os*) на протяжении 5 дней сопровождалось умеренным повышением активности аланин- и аспаргатаминотрансфераз, щелочной фосфатазы, а также увеличением в плазме крови концентрации желчных кислот (ЖК) [35]. Исследование *in vitro* на гепатоцитах крысы продемонстрировало, что нимесулид и его активные метаболиты приводили к замедлению экскреции с желчью d8-таурохолевой кислоты. Данный эффект носил дозозависимый характер и свидетельствовал о подавлении активности транспортеров солей ЖК. Вероятно, снижение активности переносчиков ЖК вследствие применения нимесулида может быть одним из механизмов развития холестаза при назначении препарата.

Анализ сведений о применении нимесулида в клинической практике позволяет говорить об отличиях частоты случаев острой гепатотоксичности в различных популяциях. Оценке частоты случаев развития лекарственно-индуцированного поражения печени (англ.: drug induced liver injury – DILI) посвящен систематизированный обзор и метаанализ большого количества клинических исследований [36]. Всего проанализировано 6914 публикаций, в которых рассматривались различные вопросы эпидемиологии DILI, из которых в полной мере соответствовали установ-

ленным критериям для включения в систематизированный обзор 16 (26 069 пациентов), выполненных в государствах Европы и Северной Америки, и 12 (33 294 пациента) – в государствах Азии. Оказалось, что в азиатских популяциях случаи DILI наиболее часто связаны с приемом противотуберкулезных препаратов (26,6%), средств народной медицины (25,3%) и антибиотиков (15,7%), а в европейских и североамериканских популяциях развитие DILI оказалось ассоциировано с приемом антибиотиков (34,9%), препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (17,3%) и значительно реже – НПВП (12,5%). Суммарная распространенность DILI на фоне применения нимесулида составила 3,5% (ДИ 1,6–8,2), ибупрофена – 2,9% (ДИ 0,0–10,1). Для сравнения: при применении комбинации Амоксициллина и клавуланата данный показатель оказался существенно выше и составил 25,4% (ДИ 8,3–47,7).

Истинное представление о реальной гепатотоксичности нимесулида позволили получить результаты метаанализа, в который включены 265 публикаций из индексируемых в наиболее представительных медицинских базах данных (Cochrane, PubMed, EMBASE, Research Information Sharing Service и ClinicalTrials.gov, глубина поиска составила 19 лет). Из общего числа работ для анализа отобраны 25 публикаций, которые в полной мере соответствовали цели исследования [37]. Оказалось, что в итоге выявлены 33 случая острой гепатотоксичности, которые зарегистрированы в 12 государствах. Следует отметить, что в 2/3 указанных наблюдений существовала установленная связь риска поражения печени и сроков проводимой терапии. Также установлено, что осложнения имели место преимущественно у женщин. По мнению авторов исследования, относительно небольшое число выявленных случаев поражения печени на фоне приема нимесулида требует проведения дальнейших исследований, в том числе с учетом генетических особенностей пациентов. Результаты выполненного Европейским медицинским агентством (включены сведения из 54 специализированных центров трансплантации печени) исследования SALT (Study of Acute Liver Transplant) показали, что распространенность случаев острой печеночной недостаточности на фоне применения диклофенака составила 3,3 случая на 1 млн принимавших препарат, нимесулида – 5,9, тогда как ибупрофена и ацетаминофена – 8,2 и 9,8 случаев соответственно [38]. Таким образом, суммарная распространенность случаев острой гепатотоксичности при приеме нимесулида составила 35,2, кетопрофена – 25,2, диклофенака – 39,2, ибупрофена – 44,6 случая на 100 тыс. пациентов [36]. Полученные результаты свидетельствуют о наличии определенного риска поражения печени при приеме нимесулида, который, однако, существенно не отличается от такового при назначении других НПВП и существенно ниже, чем при применении ацетаминофена.

Отличительной особенностью профиля НЯ при приеме нимесулида является низкий риск осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Препарат характеризуется средним уровнем риска развития таких осложнений, как кишечная непроходимость, перфорация стенки желудка, желудочное кровотечение. Кроме того, имеются сведения о том, что применение нимесулида не только не связано с повышением риска развития язвы желудка, но, напротив, оказывает определенный защитный эффект в отношении возникновения НПВП-индуцированной язвы желудка [39]. Вероятно, такой эффект нимесулида может быть связан с угнетением активности фосфолипазы А₂, взаимодействием с аденозиновыми рецепторами типа А₂A, снижением образования нейтрофилами лейкотриенов [40], хотя возможны и другие механизмы реализации данного эффекта.

Низкий риск гастроинтестинальных НЯ вследствие приема нимесулида подтвержден результатами клини-

ческих исследований. В частности, при наблюдении за 122 больными (42–64 года) с ОА различной локализации и хроническим гастритом, которые получали нимесулид (150,3±14,91 мг/сут) или мелоксикам (12,5±1,39 мг/сут), установлено, что ни у одного из них не развилось ни одного случая серьезных гастроинтестинальных НЯ [41]. Интересно, что прием обоих препаратов сопровождался появлением субъективной симптоматики в виде диспептических нарушений, ощущения тяжести в животе и пр.

Для проведения метаанализа и систематизированного обзора, посвященных изучению риска поражения ЖКТ на фоне применения различных НПВП, из 2984 релевантных публикаций для итогового анализа отобрано 28 работ [42]. Оказалось, что прием нимесулида был связан с низким риском развития гастроинтестинальных НЯ, при этом вероятность их развития оказалась статистически значимо ниже, чем при применении других широко используемых НПВП. Также отмечено, что риск поражения слизистой оболочки желудка носил дозозависимый эффект, увеличивался при длительном приеме препарата и его назначении в высоких суточных дозах. Результаты проведенного в России исследования безопасности длительного (12 мес) лечения нимесулидом также показали низкую частоту развития серьезных НЯ [43].

Прогнозирование вероятности развития НЯ со стороны ЖКТ на фоне применения НПВП возможно при учете имеющихся факторов риска, к которым относятся диагностированное ранее поражение слизистой желудка и/или двенадцатиперстной кишки, инфицирование *Helicobacter pylori*, прием препаратов, обладающих ulcerогенным эффектом, курение. Снижение риска гастроинтестинальных НЯ возможно при одновременном назначении гастропротекторов. Описания случаев лекарственных взаимодействий нимесулида и гастропротекторов не опубликовано.

Применение, в особенности длительное, ряда НПВП способно повышать риск развития сердечно-сосудистых событий, в том числе артериального тромбоза. Нимесулид не оказывает клинически значимых негативных эффектов на состояние сердечно-сосудистой системы и систему гемостаза [44]. Изучению связи приема НПВП и риска развития острого коронарного синдрома/инфаркта миокарда (ИМ) посвящено масштабное контролируемое исследование, в основу которого положен анализ электронных медицинских карт пациентов из ряда стран Евросоюза [45]. В группу исследования включены пациенты старше 18 лет, которые впервые начали прием одного из 28 НПВП в период 1999–2011 гг. Группу сравнения составили респонденты, отобранные по принципу «случай-контроль» по возрастно-половому составу и времени проведения лечения. Оказалось, что среди 8,5 млн включенных в исследование респондентов у 79 553 зарегистрирован острый ИМ. Прием нимесулида (n=1652) оказался в наименьшей степени по сравнению с другими препаратами связан с повышением риска развития острого коронарного синдрома/острого ИМ. Безопасность применения нимесулида была сопоставимой с таковой при назначении напроксена (рассматривается как НПВП с минимальным риском развития тромботических событий и острого коронарного синдрома). Также оценивалась возможная связь назначения НПВП и риска развития ишемического инсульта (ИИ) [46]. Данные анализа сведений из электронных медицинских карт 4 593 778 больных (49 170 перенесли ИИ) показали, что нимесулид – безопасный в отношении развития острой церебральной ишемии препарат, его прием ассоциирован с умеренным повышением риска острых цереброваскулярных заболеваний. Ограничением является отсутствие учета патогенетического подтипа ИИ, в связи с чем трудно оценить конкретные механизмы повышения риска его развития при применении различных НПВП.

Применение нимесулида не связано с воздействием на уровень артериального давления (АД). Результаты клинических исследований показали, что его прием не приводит к повышению АД даже у пациентов с артериальной гипертензией [38]. В связи с этим назначение нимесулида не требует дополнительного контроля АД и коррекции режима антигипертензивной терапии.

У определенной части пациентов с ДА достаточно эффективным может быть применение трансдермальной формы нимесулида – Найз® Активгель. Его применение может быть полезным для пациентов с выраженным локальным БС при назначении наряду с пероральной формой препарата Найз®. Найз® Активгель характеризуется хорошей переносимостью. Его применение не сопровождается значимым повышением концентрации в крови нимесулида, в связи с чем исключается риск системного воздействия препарата и развития НЯ. Локальная терапия поражений опорно-двигательного аппарата является весьма эффективным дополнительным методом лечения, а в ряде случаев имеет некоторые преимущества перед пероральной формой НПВП. Важной особенностью трансдермального введения препарата является отсутствие вероятности его метаболизма в ЖКТ, благодаря чему удается в значительной степени уменьшить дозу вводимого в организм препарата и снизить лекарственную нагрузку на организм. Благодаря такому способу доставки лекарственного средства удается добиться терапевтического эффекта за счет создания эффективной местной концентрации препарата непосредственно в области локального воспаления или травмы [47].

Найз® Активгель является новой лекарственной формой нимесулида для местного применения, эффективного при многих воспалительных заболеваниях, мышечно-скелетных заболеваниях, в том числе и при поясничной боли. В состав препарата Найз® Активгель, помимо основного действующего вещества нимесулида, входит в том числе вспомогательное вещество диметилсульфоксид (ДМСО). Димексид является мощным проводником, который способствует более активному проникновению нимесулида через кожу и подлежащие ткани, непосредственно к очагу боли и воспаления. Кроме того, сам по себе димексид также оказывает противовоспалительное, противомикробное и обезболивающее действия. Найз® Активгель предназначен для наружного применения. Гель наносится на очищенную и сухую кожу равномерным тонким слоем на место поражения, 3–4 раза в день. Не следует интенсивно втирать гель или применять его под окклюзионную повязку*. Найз® Активгель может применяться как в режиме монотерапии, так и в качестве дополнительной терапии к системному применению НПВП.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval

of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Статья опубликована при поддержке компании «Dr. Reddy's Laboratories», что не повлияло на результаты и собственное мнение авторов.

Funding source. The article was supported by Dr. Reddy's Laboratories, which did not affect the results and the authors' opinion.

Литература/References

- de Luca K, Tavares P, Yang H, et al. Spinal Pain, Chronic Health Conditions and Health Behaviors: Data from the 2016–2018 National Health Interview Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(7):5369. DOI:10.3390/ijerph20075369
- Zemedikun D, Kigozi J, Wynne-Jones G, et al. Methodological considerations in the assessment of direct and indirect costs of back pain: A systematic scoping review. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251406. DOI:10.1371/journal.pone.0251406
- Long H, Liu Q, Yin H, et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(7):1172–83. DOI:10.1002/art.42089
- Suri P, Hunter DJ, Rainville J, et al. Presence and extent of severe facet joint osteoarthritis are associated with back pain in older adults. *Osteoart Cartil*. 2013;21(9):1199–206. DOI:10.1016/j.joca.2013.05.013
- Ko S, Vaccaro AR, Lee S, et al. The prevalence of lumbar spine facet joint osteoarthritis and its association with low back pain in selected Korean populations. *Clin Orthop Surg*. 2014;6(4):385–91. DOI:10.4055/cios.2014.6.4.385
- Du R, Xu G, Bai X, Li Z. Facet Joint Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Pain Res*. 2022;15:3689–710. DOI:10.2147/JPR.S389602
- Calvo E, Palacios I, Delgado E, et al. Histopathological correlation of cartilage swelling detected by magnetic resonance imaging in early experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12(11):878–86. DOI:10.1016/j.joca.2004.07.007
- Perolat R, Kastler A, Nicot B, et al. Facet joint syndrome: from diagnosis to interventional management. *Insights Imaging*. 2018;9(5):773–89. DOI:10.1007/s13244-018-0638-x
- Russo VM, Dhawan RT, Baudracco I, et al. Hybrid bone SPECT/CT imaging in evaluation of chronic low back pain: correlation with facet joint arthropathy. *World Neurosurg*. 2017;107:732–8. DOI:10.1016/j.wneu.2017.08.092
- Giles LG, Taylor JR. Human zygapophyseal joint capsule and synovial fold innervation. *Br J Rheumatol*. 1987;26(2):93–8. DOI:10.1093/rheumatology/26.2.93
- Kim JS, Ali MH, Wydra F, et al. Characterization of degenerative human facet joints and facet joint capsular tissues. *Osteoart Cartil*. 2015;23(12):2242–51. DOI:10.1016/j.joca.2015.06.009
- Sakuma Y, Ohtori S, Miyagi M, et al. Up-regulation of p55 TNF alpha-receptor in dorsal root ganglia neurons following lumbar facet joint injury in rats. *Eur Spine J*. 2007;16(8):1273–8. DOI:10.1007/s00586-007-0365-3
- Gómez Vega JC, Acevedo-González JC. Clinical diagnosis scale for pain lumbar of facet origin: systematic review of literature and pilot study. *Neurocirugia*. 2019;30(3):133–43. DOI:10.1016/j.neucir.2018.05.004
- Bai R, Li Y, Zhang F. Osteopontin, a bridge links osteoarthritis and osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1012508. DOI:10.3389/fendo.2022.1012508
- Dedrick D, Goldstein S, Brandt K, et al. A longitudinal study of subchondral plate and trabecular bone in cruciate-deficient dogs with osteoarthritis followed up for 54 months. *Arthritis Rheumatol*. 1993;36(10):1460–7. DOI:10.1002/art.1780361019
- Никитин А.С. Синдром оперированного позвоночника. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):112–8 [Nikitin AS. Failed back surgery syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(5):112–8 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20161165112-118
- Баранцевич Е.Р., Зевахин С.В., Рачин С.А. Синдром оперированного позвоночника: современное состояние проблемы. *Междисциплинарная неврология*. 2018;1:38–44 [Barantsevich ER, Zevakhin SV, Rachin SA. Operated spine syndrome: the current state of the problem. *Interdisciplinary Neurology*. 2018;1:38–44 (in Russian)].
- Djuric N, Lefeber GCM, Li W, et al. Exploring macrophage differentiation and its relation to Modic changes in human herniated disc tissue. *Brain Spine*. 2022;2:101698. DOI:10.1016/j.bas.2022.101698
- Cunha C, Silva AJ, Pereira P, et al. The inflammatory response in the regression of lumbar disc herniation. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):251. DOI:10.1186/s13075-018-1743-4
- Woods BI, Hillbrand AS. Cervical radiculopathy: epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment. *J Spinal Disord Tech*. 2015;28(5):E251–9.
- Новикова А.В., Правдюк Н.Г., Саклакова В.С., и др. Дегенеративная болезнь диска у молодых: цитокиновый профиль и факторы ангиогенеза. *Вестник РГМУ*. 2021;68:0–7 [Novikova AV, Pravdyuk NG, Saklakova VS, et al. Degenerative disc disease in young people: cytokine profile and angiogenesis factors. *Bulletin of the RSMU*. 2021;68:0–7 (in Russian)]. DOI:10.24075/brsmu.2021.061

*Найз® Активгель. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛП-№(001336)-(ПГ-РУ)-251022. Режим доступа: <https://xn--80aofiofh.xn--p1ai/active-gel/?ysclid=lsblkwb7zu36472638>.

22. Тянь А.А., Чурюканов М.В., Медведева Л.А., Загорюлько О.И. Немедикаментозные методы лечения неспецифической боли в спине. Современное состояние проблемы. *Российский журнал боли*. 2019;18(2):5-13 [Tyan AA, Churyukanov MV, Medvedeva LA, Zagorulko OI. Non-medication methods for treatment of non-specific low back pain. Present condition of the problem. *Russian Journal of Pain*. 2019;18(2):5-13 (in Russian)]. DOI:10.25731/RASP.2019.02.14
23. Sabrina S, Faroouqi S, Khan MA, et al. Effectiveness of Evidence Based Physical Therapy Management Approaches in Sacroiliac Joint Dysfunction: A Meta-analysis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2023;33(5):572-7. DOI:10.29271/jcpsp.2023.05.572
24. Барулин А.Е., Курушина О.В., Пучков А.Е. Комбинированное лечение острой неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(3):38-42 [Barulin AE, Kurushina OV, Puchkov AE. Combination treatment for acute non-specific low back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(3):38-42 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2014-3-38-42
25. Парфенов В.А., Парфенова Е.В. Персонализированный подход к ведению пациентов с хронической неспецифической болью в спине. *Медицинский совет*. 2022;(11):48-53 [Parfenov VA, Parfenova EV. A personalized approach to the management of patients with chronic nonspecific back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(11):48-53 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-11-48-53
26. Каратеев А.Е., Лила А.М., Дыдыкина И.С., и др. Персонализация применения нестероидных противовоспалительных препаратов при скелетномышечных заболеваниях. Резолюция по результатам совещания экспертов от 13 декабря 2017 года. *Медицинский совет*. 2018;(18):76-84 [Karateev AE, Lila AM, Dydykina IS, et al. Personalization of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for musculoskeletal diseases. Resolution on the results of the Meeting of Experts of December 13, 2017. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(18):76-84 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-18-76-84
27. Камчатнов П.Р. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(10):28-33 [Kamchatnov PR. Improving the efficiency and safety of treatment of patients with lumbar pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(10):28-33 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201611610128-33
28. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Ашаламагомедова З.А., Шемшединова А.М. Проблемы безопасности лечения пациентов с дорсалгией. *РМЖ*. 2021;29(6):48-52 [Kamchatnov PR, Chugunov AV, Ashalmagomedova ZA, Shemshedinova AM. Problems of safety in the treatment of patients with dorsalgia. *RMZh*. 2021;29(6):48-52 (in Russian)].
29. Yang Z, Mathieson S, Kobayashi S, et al. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drugs prescribed osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(11):2345-58. DOI:10.1002/acr.25157
30. Caiazza E, Ialenti A, Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on? *Eur J Pharmacol*. 2019;848:10511. DOI:10.1016/j.ejphar.2019.01.044
31. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine*. 2000;25(12):1579-85.
32. Шихкеримов Р.К. Применение нимесулида у пациентов с поясничной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):28-32 [Shikhkerimov RK. The use of nimesulide in patients with lumbar pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(5):28-32 (in Russian)].
33. Камчатнов П.Р., Казаков А.Ю., Чугунов А.В. Эффективность и безопасность применения нимесулида для лечения пациентов с дорсопатией. *Consilium Medicum*. 2016;18(9):116-21 [Kamchatnov PR, Kazakov AY, Chugunov AV. Efficacy and safety of nimesulide for the treatment of patients with dorsopathy. *Consilium Medicum*. 2016;18(9):116-21 (in Russian)].
34. Roberto G, Bartolini C, Rea F, et al. Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly (I-GrADE). NSAIDs utilization for musculoskeletal indications in elderly patients with cerebrovascular disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(5):637-43. DOI:10.1007/s00228-018-2411-y
35. Zhou L, Pang X, Jiang J, et al. Nimesulide and 4'-Hydroxynimesulide as Bile Acid Transporters Inhibitors Are Contributory Factors for Drug-Induced Cholestasis. *Drug Metab Dispos*. 2017;45(5):441-8. DOI:10.1124/dmd.116.074104
36. Kwon J, Kim S, Yoo H, Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(1):e0209264. DOI:10.1371/journal.pone.0209264
37. Low EXS, Zheng Q, Chan E, Lim SG. Drug induced liver injury: East versus West – a systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(2):142-54. DOI:10.3350/cmh.2019.1003
38. Venegoni M, Da Cas R, Menniti-Ippolito F, Traversa G. Effects of the European restrictive actions concerning nimesulide prescription: a simulation study on hepatopathies and gastrointestinal bleedings in Italy. *Ann Ist Super Sanita*. 2010;46(2):153-7. DOI:10.4415/ANN_10_02_08
39. Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep*. 2007;59(3):247-58.
40. Koizumi S, Odashima M, Otaka M, et al. Attenuation of gastric mucosal inflammation induced by indomethacin through activation of the A2A adenosine receptor in rats. *J Gastroenterol*. 2009;44:419-25. DOI:10.1007/s00535-009-0028-8
41. Zak MY, Klymenko MO, Iakovenko NO, Grischenko GV. Medico-social value of osteoarthritis. Secondary prevention and treatment of osteoarthritis in comorbidity with chronic gastritis. *Wiad Lek*. 2019;72(5 cz 2):1064-7.
42. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127-46. DOI:10.2165/11633470-000000000-00000
43. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В., и др. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка). *Научно-практическая ревматология*. 2009;4:64-72 [Alekseeva LI, Karateev AE, Popkova TV, et al. Efficacy and safety of long-term use of nimesulide in patients with osteoarthritis: results of a 12-month open controlled study of DYNAMO (Long-term Use of nimesulide in Arthrosis Multifactorial Assessment). *Rheumatology Science and Practice*. 2009;4:64-72 (in Russian)].
44. Fanelli A, Ghisi D, Aprile PL, Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8:173-82. DOI:10.1177/2042098617690485
45. Masclee GMC, Straatman H, Arfè A, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018;13(11):e0204746. DOI:10.1371/journal.pone.0204746
46. Schink T, Kollhorst B, Varas Lorenzo C, et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203362. DOI:10.1371/journal.pone.0203362
47. Mason L, Moore A, Edwards J, Derry S. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004;5:28. DOI:10.1186/1471-2474-5-28

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2023



OMNIDOCTOR.RU