

Безопасность лечения пациента со скелетно-мышечным болевым синдромом

П.Р. Камчатнов, д.м.н., проф., А.В. Чугунов, к.м.н., А.А. Кабанов, к.м.н.,
А.Ю. Казаков, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Павел Рудольфович Камчатнов, pavkam7@gmail.com

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Кабанов А.А., Казаков А.Ю. Безопасность лечения пациента со скелетно-мышечным болевым синдромом // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 38. С. 32–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-38-32-38

Проблема скелетно-мышечных болевых синдромов, в частности поясничной боли, остается крайне актуальной вследствие широкой распространенности, значительного негативного влияния на качество жизни пациентов, существенных затрат на лечебные и реабилитационные мероприятия. В статье рассматриваются вопросы эффективности и безопасности применения препарата Нимесил (нимесулид) у пациентов с поясничной болью. Представлены современные данные о назначении нестероидных противовоспалительных препаратов в период пандемии COVID-19, проанализированы положительные эффекты и потенциальные риски, обусловленные их использованием.

Ключевые слова: поясничная боль, дорсалгия, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид, Нимесил, COVID-19, лечение

Скелетно-мышечные болевые синдромы, в частности поясничная боль (ПБ), широко распространены в различных популяциях, что обусловлено ограничениями повседневной активности, материальными затратами на лечение и реабилитационные мероприятия, значительным снижением качества жизни пациентов.

В настоящее время предложены рациональные подходы к ведению пациентов с ПБ, сформулированы клинические рекомендации по диагностике, лекарственному и немедикаментозному лечению [1–4]. Вместе с тем серьезной проблемой остается не только раннее купирование болевого синдрома, но и обеспечение безопасности лечебного процесса, снижение контролируемого риска побочных эффектов применяемых препаратов, развития лекарственных взаимодействий. Достижению этой цели могут способствовать понимание особенностей фармакологических свойств назначаемого лекарственного средства, профиль оказываемых им побочных эффектов, прогнозирование реакции организма пациента на проводимую терапию.

Наиболее широкое распространение в лечении пациентов с ПБ получили нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), подавляющее большинство из которых характеризуются

сопоставимой противоболевой и противовоспалительной активностью, хотя и разной степени выраженности, но отличаются спектром связанных с их применением побочных эффектов.

Одним из наиболее широко назначаемых НПВП считается нимесулид (Нимесил) – селективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) 2. Препарат, синтезированный в 1971 г., впервые поступил на фармацевтический рынок Италии в 1985 г. Механизм действия нимесулида выходит за рамки ингибирующей активности в отношении ЦОГ-2. Особенности фармакологического профиля препарата обусловлены присущими ему специфическими молекулярными механизмами, в частности регулирующими эффектами в отношении метаболизма простагландинов [5]. Высказывается предположение, что этими механизмами могут объясняться как противоболевой и противовоспалительный эффекты препарата, так и высокая степень его гастробезопасности. Противовоспалительный эффект нимесулида также может быть обусловлен его взаимодействием с рядом иммунокомпетентных клеток, важной ролью в регуляции обмена циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), воздействием на аденозиновый рецептор A2A. Кроме того, в условиях эксперимента с раз-

личными моделями воспалительного процесса показано, что нимесулид в разных дозах уменьшает выраженность воспаления, что сопровождается угнетением образования фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, интерлейкина (ИЛ) 1-бета и ИЛ-6 [6].

Вопрос о способности нимесулида подавлять не только синтез медиаторов воспаления, в частности ФНО-альфа, но и ряда других веществ, участвующих в процессах передачи и обработки болевого сигнала (субстанция Р, простагландин Е2, протеинкиназа С ϵ), вызывает значительный интерес [7]. Указанные механизмы существенно расширяют точки приложения эффектов препарата, включая регуляцию процессов нейропластичности. Вполне вероятно, что действие нимесулида направлено на снижение риска формирования генератора боли, формирования хронического болевого синдрома как за счет подавления очага воспаления на периферии, так и вследствие нормализации функционирования системы проведения болевых сигналов [8]. Несомненный интерес представляют результаты экспериментального исследования влияния нимесулида на модели артериальной гипертензии (АГ) [9]. На модели у крыс со спонтанной АГ дополнительное повышение артериального давления (АД) вызывалось системным введением сердечного гликозида убаина. Применение убаина сопровождалось повышением тонуса сосудов резистивного русла (оценивался по состоянию артерий брыжейки методом плетизмографии) вследствие повышения образования тромбоксана А2 и усилением экспрессии цитоплазматической тирозинкиназы. При этом естественные вазодилататоры, в частности оксид азота, эффекта не оказывали. Введение животным нимесулида на протяжении пяти недель сопровождалось подавлением сосудосуживающего действия убаина и нормализации системного АД. Полученные результаты позволяют говорить о неоднозначном влиянии ингибиторов ЦОГ-2, в частности нимесулида, на уровень АД у пациентов с АГ. Требуют обсуждения и вопросы выбора медикаментозной коррекции АД.

Установлено, что нимесулид, обладая свойствами ингибитора ЦОГ-2, оказывает выраженный антиоксидантный эффект [10]. В условиях эксперимента *in vivo*, проведенного на самках крыс-альбиносов Вистар, показано, что в некоторых тканях (матка, яичники) на фоне применения индуктора перекисного окисления (кетамин) снижается концентрация глутатиона и супероксиддисмутазы, в то время как содержание малонового диальдегида и миелопероксидазы повышается. Эти соотношения приобретают обратный характер при использовании нимесулида, что свидетельствует о его способности активизировать естественную систему антиоксидантной защиты, хотя возможность реализации данного эффекта в настоящее время не вполне понятна.

Нимесулид у пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами

Нимесулид – один из наиболее часто применяемых НПВП в странах Евросоюза и за его пределами. Нимесулид часто используют пациенты старших возрастных групп, имеющие множество сопутствующих заболеваний и вынужденные принимать одновременно несколько лекарственных препаратов разных фармакологических групп. В опубликованном в 2018 г. когортном исследовании (Италия, Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly, I-GrADE, 2008–2011 гг.), результаты которого основаны на анализе медикаментозного лечения 511 989 пациентов в возрасте старше 65 лет [11], в зависимости от региона проживания респондентов распространенность потребления НПВП колебалась от 48 до 21%, среднее потребление препаратов составило от 30 до 67 стандартных суточных доз (СДД)/1000 пользователей в сутки. Чаще пациенты принимали нимесулид (9,6%) и диклофенак (7,5%). При этом количество СДД нимесулида составило 10,6 на 1000 пользователей в сутки, что оказалось существенно выше других препаратов данного класса.

Эффективность нимесулида у пациентов с ПБ хорошо изучена. В двойном слепом рандомизированном исследовании ($n = 104$) пациенты основной группы в течение десяти дней получали нимесулид 100 мг два раза в сутки, пациенты группы сравнения – ибупрофен 600 мг три раза в сутки. Установлено, что нимесулид чаще оказывал выраженный противоболевой эффект и купировал болевой синдром в более короткий срок [12]. Восстановление болевого синдрома сопровождалось восстановлением привычного уровня повседневной двигательной активности, нормализацией нарушенного двигательного стереотипа. Нежелательные явления, в основном нетяжелые гастроинтестинальные, чаще наблюдались в группе сравнения (21 и 13% случаев соответственно). Результаты отечественных исследований по всесторонней оценке эффективности и безопасности нимесулида также подтвердили его эффективность у пациентов с дорсалгией как в сочетании с корешковым синдромом, так и без него.

В несравнительном открытом исследовании 54 пациента с ПБ в течение десяти дней получали Нимесил 200 мг в сутки [13]. Лечение способствовало статистически значимому уменьшению выраженности болевого синдрома, снижению интенсивности болевого синдрома в пораженном отделе позвоночника как в покое, так и при движении. Клинически значимый противоболевой эффект наблюдался уже с пятых суток лечения, впоследствии его выраженность возрастала. Наряду с купированием локального болевого синдрома имело место уменьшение интенсивности корешкового синдрома, что может быть обусловлено как фармакологическими особенностями нимесулида,

так и многочисленными патогенетическими механизмами формирования радикулопатии.

Результаты анализа серии клинических исследований продемонстрировали эффективность нимесулида у пациентов с ПБ и дорсалгиями иной локализации, способность препарата в более короткий срок устранять болевой синдром, расширять режим двигательной активности и сокращать тем самым продолжительность лечения, несущего в себе риск развития нежелательных явлений [14].

COVID-19 и НПВП

Несомненный интерес представляет применение НПВП в условиях COVID-19. Установлено, что COVID-19 проявляется широким спектром респираторных синдромов, различающихся степенью выраженности, включая легкие поражения верхних дыхательных путей, острый респираторный дистресс-синдром и пневмонию (нередко вследствие вторичной инфекции). Коморбидные заболевания и патологические состояния, такие как сердечно-сосудистые и цереброваскулярные, хронические заболевания сердца, почек, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, заболевания печени, ожирение, ассоциированы с более тяжелым течением COVID-19, длительным пребыванием в условиях стационара, в том числе отделении интенсивной терапии, и высокой летальностью [15, 16].

Результаты гистологических, вирусологических и иммуногистохимических исследований тканей больных, умерших от COVID-19, позволяют говорить о том, что воспалительные изменения тканей и дисфункция органов не соответствуют распространению в клетках и тканях человеческого организма коронавируса SARS-CoV-2 даже у пациентов с наиболее тяжелым течением COVID-19 [17]. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что более тяжелое течение COVID-19 с риском наступления летального исхода обусловлено не патоген-опосредованным воспалением и повреждением органов, а иммуноопосредованными процессами. Следовательно, перспективным представляется не только поиск противовирусных препаратов для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией, но также разработка методов лечения, позволяющих контролировать воспалительную и иммунную реакции организма больных COVID-19.

Пандемия COVID-19 потребовала поиска потенциально эффективных препаратов для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией. С учетом роли воспалительного и иммуновоспалительного компонентов патогенеза заболевания понятен интерес, связанный с использованием НПВП.

К настоящему времени проведен ряд исследований, в которых оценивали связь между приемом НПВП и особенностями течения COVID-19. Надо отметить, что дизайн исследований (как правило,

открытые одноцентровые нерандомизированные, не обладающие достаточной мощностью) не позволяет однозначно подтвердить эффективность НПВП и рекомендовать их для лечения больных COVID-19. Вместе с тем накопленные сведения позволили установить ряд положительных эффектов НПВП у пациентов с COVID-19 и определить направление дальнейших исследований. Так, показано, что НПВП способны снижать риск развития некоторых вариантов COVID-19, прежде всего тяжелых форм заболевания [18]. Авторы обзора также продемонстрировали снижение случаев прогрессирующего течения заболевания, ухудшения состояния больных с необходимостью пребывания в условиях палаты интенсивной терапии. Указанные эффекты могут быть связаны с ограничением поступления вируса в клетки и замедлением его репликации, угнетением активации ядерного фактора каппа В и синтеза провоспалительных цитокинов, подавлением активности клеток Th1/Th17, ингибированием функциональной активности моноцитов, макрофагов и нейтрофилов [19, 20]. Среди потенциальных факторов, ограничивающих применение НПВП у больных COVID-19, обсуждаются органоспецифические лекарственные осложнения и лекарственные взаимодействия при одновременном назначении большого количества лекарственных препаратов (ульцерогенный и гепатотоксический эффекты, непереносимость препарата, ухудшение течения бронхиальной астмы и проч.), активация цитокинового шторма, повышение риска тромботических осложнений. В целом спектр возможных побочных эффектов НПВП у пациентов с COVID-19 сопоставим с таковым у пациентов, нуждающихся в их применении, но не инфицированных SARS-CoV-2. Дальнейшие исследования помогут определить истинное место НПВП в схеме лечения пациентов с разными формами COVID-19, различными заболеваниями и факторами риска поражения внутренних органов.

Несомненный интерес представляют результаты лабораторных исследований недавно установленных эффектов нимесулида [21]. Показано, что одним из мембранных белков человека, связывающихся с вирусом SARS-CoV-2, является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), обеспечивающий проникновение вируса в клетки-мишени. Анализ трехмерной структуры АПФ2 позволил установить его взаимодействие с фрагментом В0АТ1 (SLC6A19), переносчиком плазматической мембраны, участвующим в транспорте аминокислот в клетках. Рецептор, с которым связывается SARS-CoV-2, представляет собой суперкомплекс, образованный димером АПФ2-В0АТ1, в котором АПФ2 связывает вирусный белок, а В0АТ1 стабилизирует гетеродимер. Оказалось, что нимесулид подавляет функцию В0АТ1, что дает основания рассматривать его как потенциальное средство для лечения больных COVID-19.

Данное предположение подтверждается результатами анализа продуктов экспрессии генов, связанных с АПФ2, а также взаимодействия вовлеченных в эти процессы и коэкспрессируемых с АПФ2 белковых структур (сведения получены из баз данных The Cancer Genome Atlas, Gene Expression Omnibus, Genotype-Tissue Expression, Gene Ontology) [22]. Оказалось, что эти гены и продукты их экспрессии в значительной степени вовлечены в процессы биосинтеза стеролов, активности ряда гидролаз (аденозилгомоцистеиназа, арилдиалкилфосфатаза и пр.) и лигаз, определяющих активность коэнзима А. Авторы установили 193 гена, 222 потенциальных взаимодействия между ними и 36 потенциально активных в отношении вируса SARS-CoV-2 лекарственных препаратов, включая нимесулид.

Вопросы безопасности применения нимесулида

Как продемонстрировали итоги многочисленных клинических исследований и ретроспективный анализ результатов применения лекарственных препаратов в условиях реальной клинической практики, большинство представителей НПВП существенно не отличаются по противовоспалительной и противовоспалительной активности. В то же время профили переносимости и безопасности этих препаратов различны, что имеет принципиальное значение для начала лечения или его продолжения. Наиболее характерны для всего класса НПВП гастроинтестинальные и сердечно-сосудистые осложнения, нефро- и гепатотоксический эффекты.

Пероральное введение 100 мг/кг/сут нимесулида крысам Вистар в течение пяти дней способствовало повышению концентрации желчных кислот в плазме крови, умеренному повышению активности щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы [23]. Наряду с этим в гепатоцитах крыс (*in vitro*) как собственно нимесулид, так и его активный метаболит М1 (4'-гидроксинимесулид) снижали экскрецию с желчью d8-таурохолевой кислоты, что, по мнению исследователей, свидетельствовало об угнетении активности переносчиков оттока транспортеров солей желчных кислот и замедлении их выведения, причем эффект носил дозозависимый характер.

Ингибирующий эффект нимесулида и М1 на функционирование переносчиков желчных кислот человека также подтвержден в эксперименте на культуре гепатоцитов человека *in vitro*. Вероятно, ингибирование переносчиков желчных кислот как самим нимесулидом, так и его активным метаболитом – один из биологических механизмов холестаза.

Имеются сведения о неодинаковой представленности случаев острой гепатотоксичности в различных популяциях. Вопросу отличий частоты вызванных лекарственными препаратами поражений

печени (drug induced liver injury, DILI) в различных популяциях был посвящен опубликованный в 2020 г. метаанализ, а также систематизированный обзор [24]. Всего проанализировано 6914 работ, из которых отобраны 12 (n = 33 294), выполненных в странах Азии, и 16 (n = 26 069), проведенных в государствах Европы и Северной Америки на Западе и посвященных оценке распространенности DILI. Оказалось, что в азиатских государствах гепатотоксические осложнения нередко ассоциировались с приемом противотуберкулезных препаратов (26,6%), растительных средств и препаратов, применяемых в народной медицине (25,3%), антибиотиков (15,7%). В то же время в странах Запада с указанными осложнениями часто были связаны прием антибиотиков (34,9%), препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (17,3%), реже – НПВП (12,5%). В Азии наибольшая распространенность DILI объяснялась приемом комбинации изониазид/рифампицин/пиразинамид (25,4%). При этом для всех НПВП данный показатель составил 4,8%. Суммарная распространенность DILI при приеме нимесулида достигла 3,5% (0,6–8,2), ибупрофена – 2,9% (0,0–10,1), комбинации амоксицикла и клавуланата – 25,4% (8,3–47,7).

Оценке риска гепатотоксичности нимесулида был посвящен метаанализ, в который изначально вошло 265 публикаций из наиболее обширных баз данных медицинской литературы (PubMed, EMBASE, Cochrane, Research Information Sharing Service, ClinicalTrials.gov, глубина поиска составила 19 лет – 1998–2017 гг.). После анализа были отобраны 25, по качеству соответствовавшие поставленной задаче [25]. Всего выявлено 33 случая острой гепатотоксичности, зарегистрированных в 12 странах. Авторы отметили, что в 2/3 наблюдений имела место связь риска развития осложнений и длительности лечения, осложнение чаще наблюдалось у женщин. Однако установление факторов риска поражения печени, в том числе генетически обусловленных, на сегодняшний день требует уточнения.

Нимесулид характеризуется относительно низким риском развития желудочно-кишечных осложнений. Считается, что препарат имеет средний риск развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, включая перфорацию стенки желудка, развитие кишечной непроходимости или кровотечения. Вместе с тем имеются сообщения, что нимесулид не только не способствует развитию язвы желудка и кровотечения, а наоборот, оказывает защитный эффект в отношении развития НПВП-индуцированной язвы [26]. Данный эффект нимесулида в настоящее время изучается, предложен ряд объяснений, в частности угнетение активности фосфолипазы А2, уменьшение образования лейкотриенов активированными нейтрофилами, взаимодействие с аденозиновыми А2А-рецепторами [27]. В любом случае низкий риск развития гастроин-

тестинальных осложнений при приеме нимесулида не может быть связан исключительно с его селективностью по отношению к ЦОГ-2, а объясняется особенностями его воздействия на другие метаболические процессы в организме [5].

Результаты клинических исследований подтвердили экспериментальные данные о низком риске гастроинтестинальных осложнений на фоне применения нимесулида. Так, проведено наблюдение за 122 больными (50 мужчин и 72 женщины) в возрасте 42–64 лет с остеоартритом и хроническим гастритом, которые получали нимесулид ($150,3 \pm 14,91$ мг/сут) или мелоксикам ($12,5 \pm 1,39$ мг/сут) [28]. Ни у одного из больных не наблюдалось серьезных гастроинтестинальных осложнений, хотя прием НПВП сопровождался более частым появлением субъективной симптоматики (ощущение тяжести в животе, диспепсия) при сопоставлении с группой сравнения (больные остеоартритом без гастроинтестинальных заболеваний в анамнезе).

Один из наиболее крупных систематизированных обзоров и метаанализ рандомизированных сравнительных клинических исследований, посвященных оценке риска поражения желудочно-кишечного тракта вследствие приема НПВП, включал 2984 публикации, из которых для анализа были отобраны 28 как соответствовавшие критериям включения в исследование [29]. Показано, что прием нимесулида сопровождается относительно невысоким риском развития гастроинтестинальных осложнений по сравнению с рядом широко применяемых НПВП (в два раза ниже, чем у пироксикама, и в три раза ниже, чем у кеторолака), а вероятность поражения слизистой оболочки желудка носит дозозависимый эффект и увеличивается при длительном приеме и назначении высоких суточных доз препарата.

Результаты отечественного исследования эффективности и безопасности длительного применения нимесулида показали, что прием препарата на протяжении 12 месяцев характеризуется относительно невысокой частотой серьезных нежелательных явлений [30].

С учетом того что гастроинтестинальные осложнения при использовании НПВП, как правило, возникают у пациентов, имеющих факторы риска (предшествующее поражение слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки, инфицирование *Helicobacter pylori*, прием препаратов, оказывающих повреждающее действие на стенку желудка или кишечника), оправданно одновременное применение гастропротекторов, в частности ингибиторов протонной помпы – омепразола, пантопразола и т.д. [31]. Вероятность развития тяжелых осложнений при этом снижается. Между тем сведений о риске лекарственных взаимодействий между нимесулидом и гастропротекторами не получено. Длительность приема гастропротекторов и кратность повторения таких курсов лече-

ния следует определять совместно с терапевтом (гастроэнтерологом).

Имеются убедительные данные о повышении риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе тромботических событий, на фоне применения ряда НПВП. Напротив, нимесулид не обладает значимой сердечно-сосудистой токсичностью, его применение сопровождается минимальным риском тромботических событий [32].

Изучению риска развития острого инфаркта миокарда вследствие приема различных НПВП (проанализированы результаты исследований безопасности 28 препаратов) посвящено масштабное контролируемое исследование, основанное на анализе шести электронных записей баз данных из четырех европейских государств (Великобритания, Германия, Италия и Нидерланды) [33]. В анализируемую когорту вошли пациенты в возрасте старше 18 лет, впервые начавшие прием НПВП в 1999–2011 гг. Группу сравнения составили отобранные по полу, возрасту и календарному времени лечения респонденты из соответствующих баз данных. Среди 8,5 млн новых потребителей НПВП выявлено 79 553 случая острого инфаркта миокарда. Безопасность нимесулида оценивали в одной из наиболее репрезентативных групп больных ($n = 1652$). Согласно результатам, прием нимесулида в минимальной степени связан с повышением риска развития острого инфаркта миокарда. Безопасность препарата сопоставима с таковой napроксена, который считается наименее опасным в отношении развития острого коронарного синдрома.

В рамках того же проекта SOS (Safety of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs project, <http://www.sosnsaids-project.org/>) изучали безопасность различных НПВП в отношении риска развития ишемического инсульта [34]. Следует отметить, что для ряда НПВП, в том числе нимесулида, такое исследование проводилось впервые. В результате анализа медицинских баз данных из перечисленных выше государств были отобраны 4 593 778 пациентов, из которых 49 170 перенесли ишемический инсульт. Оказалось, что нимесулид относительно безопасен в отношении риска развития острой церебральной ишемии препарат. Его прием ассоциируется с умеренным повышением риска. Следует отметить существенный недостаток данного исследования: не учитывался патогенетический подтип перенесенного инсульта, в связи с чем крайне сложно оценить конкретные механизмы повышения риска развития ишемического инсульта на фоне применения НПВП.

Несомненным преимуществом нимесулида считается отсутствие значимого воздействия на уровень системного АД. Результаты как экспериментальных, так и клинических исследований показали, что в отличие от многих других представителей НПВП нимесулид не вызывает повышения АД даже у пациентов с артериальной ги-



пертензией [35]. Соответственно при назначении нимесулида не требуется более строгого контроля уровня АД и изменения режима приема антигипертензивных препаратов. Имеются данные о том, что указанный эффект может быть обусловлен положительным воздействием препарата на функциональное состояние почек при некоторых патологических состояниях [36].

Одной из частых причин развития боли в спине является остеоартрит, в связи с чем несомненный интерес представляет влияние лекарственных препаратов на состояние хрящевой ткани. Как известно, многие НПВП, особенно при длительном

приеме, оказывают разрушающее воздействие на хрящевую выстилку сустава, одним из маркеров которого является повышение активности матриксных металлопротеиназ. Подобного эффекта при приеме нимесулида не зарегистрировано.

Таким образом, Нимесил представляет собой эффективное лекарственное средство, обладает хорошим профилем эффективности и переносимости. При условии соблюдения правил безопасности применения препарат может назначаться пациентам со скелетно-мышечными болевыми синдромами как в монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. *

Литература

1. Каратеев А.Е., Лиля А.М., Дыдыкина И.С. и др. Персонификация применения нестероидных противовоспалительных препаратов при скелетно-мышечных заболеваниях. Резолюция по результатам совещания экспертов от 13 декабря 2017 г. // Медицинский совет. 2018. № 18. С. 76–84.
2. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. Т. 10. № 2. С. 4–11.
3. Барулин А.Е., Курушина О.В., Калинин Б.М. Применение миорелаксантов в лечении хронической неспецифической тазовой боли // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 6. С. 45–50.
4. Чугунов А.В., Камчатнов П.П. Применение комбинированных лекарственных препаратов для лечения пациентов с острой дорсалгией // РМЖ. 2021. № 5. С. 50–54.
5. Caiazzo E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: what's going on? // Eur. J. Pharmacol. 2019. Vol. 848. P. 105–111.
6. Yang Z., Ji W., Li M. et al. Protective effect of nimesulide on acute lung injury in mice with severe acute pancreatitis // Am. J. Transl. Res. 2019. Vol. 11. № 9. P. 6024–6031.
7. Vellani V., Franchi S., Prandini M. et al. Nimesulide inhibits protein kinase C epsilon and substance P in sensory neurons – comparison with paracetamol // J. Pain Res. 2011. Vol. 4. P. 177–187.
8. Dean S., Knutson J., Krebs-Kraft D., McCarthy M. Prostaglandin E2 is an endogenous modulator of cerebellar development and complex behavior during a sensitive postnatal period // Eur. J. Neurosci. 2012. Vol. 35. № 8. P. 1218–1229.
9. De Oliveira H.T., Couto G.K., Davel A. et al. Chronic cyclooxygenase-2 inhibition prevents the worsening of hypertension and endothelial dysfunction induced by ouabain in resistance arteries of spontaneously hypertensive rats // Vascul. Pharmacol. 2021. Vol. 139. ID 106880.
10. Turkler C., Onat T., Yildirim E. et al. Can the negative effects of ketamine abuse on female genital organs be prevented by nimesulide? An experimental study // Gen. Physiol. Biophys. 2019. Vol. 38. № 5. P. 427–434.
11. 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 cerebro/cardiovascular disease // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2018. Vol. 74. № 5. P. 637–643.
12. 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. Vol. 25. № 12. P. 1579–1585.
13. Шихкеримов Р.К. Применение нимесулида у пациентов с поясничной болью // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 5. С. 28–32.
14. Камчатнов П.П., Казаков А.Ю., Чугунов А.В. Эффективность и безопасность применения нимесулида для лечения пациентов с дорсопатией // Consilium Medicum. 2016. Т. 18. № 9. С. 116–121.
15. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A. et al. 2020. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study // BMJ. 2020. Vol. 369. ID m1985.
16. Wang B., Li R., Lu Z., Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: Evidence from meta-analysis // Aging. 2020. Vol. 12. № 7. P. 6049–6057.
17. Dorward D.A., Russell C.D., Um I.H. et al. Tissue-specific tolerance in fatal COVID-19 // medRxiv. 2020.
18. Robb C., Goepf M., Rossi A., Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19 // Br. J. Pharmacol. 2020. Vol. 177. № 21. P. 4899–4920.

19. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and COVID-19 // *BMJ*. 2020. Vol. 368. ID m1185.
20. Micallef J., Soeiro T., Jonville-Béra A.P.; French Society of Pharmacology, Therapeutics (SFPT). Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection // *Therapie*. 2020. Vol. 75. № 4. P. 355–362.
21. Scalise M., Indiveri C. Repurposing nimesulide, a potent inhibitor of the B0AT1 subunit of the SARS-CoV-2 receptor, as a therapeutic adjuvant of COVID-19 // *SLAS Discov*. 2020. Vol. 25. № 10. P. 1171–1173.
22. Cava C., Bertoli G., Castiglioni I. In silico discovery of candidate drugs against COVID-19 // *Viruses*. 2020. Vol. 12. № 4. P. 404.
23. 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. Vol. 45. № 5. P. 441–448.
24. Low E.X.S., Zheng Q., Chan E., Lim S.G. Drug induced liver injury: East versus West – a systematic review and meta-analysis // *Clin. Mol. Hepatol*. 2020. Vol. 26. № 2. P. 142–154.
25. Kwon J., Kim S., Yoo H., Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2019. Vol. 14. № 1. P. e0209264.
26. Sileyman H., Demircan B., Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors // *Pharmacol. Rep*. 2007. Vol. 59. № 3. P. 247–258.
27. 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. Vol. 44. P. 419–425.
28. Zak M.Y., Klymenko M.O., Iakovenko N.O., Grischenko G.V. Medico-social value of osteoarthritis. Secondary prevention and treatment of osteoarthritis in comorbidity with chronic gastritis // *Wiad. Lek*. 2019. Vol. 72. № 5 cz 2. P. 1064–1067.
29. 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. Vol. 35. № 12. P. 1127–1146.
30. 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. С. 64–72.
31. Scheinberg M., Pott Júnior H., Macêdo E. et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of nimesulide/pantoprazole compared to naproxen/esomeprazole for pain relief in patients with osteoarticular diseases and dyspeptic symptoms // *Drug Des. Devel. Ther*. 2018. Vol. 12. P. 2775–2783.
32. Fanelli A., Ghisi D., Aprile P.L., 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. Vol. 8. № 6. P. 173–182.
33. Masclee G.M.C., 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. Vol. 13. № 11. P. e0204746.
34. 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. Vol. 13. № 9. P. e0203362.
35. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide // *Inflammopharmacology*. 2006. Vol. 14. № 3-4. P. 120–137.
36. Singla A.K., Chawla M., Singh A. Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects – an update // *J. Pharm. Pharmacol*. 2000. Vol. 52. № 5. P. 467–486.

Safety of Treatment of a Patient with Musculoskeletal Pain Syndrome

P.R. Kamchatnov, PhD, Prof., A.V. Chugunov, PhD, A.A. Kabanov, PhD, A.Yu. Kazakov, PhD, Prof.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Pavel R. Kamchatnov, pavkam7@gmail.com

The problem of musculoskeletal pain syndromes, in particular, lumbar pain (PB) remains extremely relevant due to its widespread prevalence, significant negative impact on the quality of life of patients, significant costs for medical and rehabilitation measures. The article discusses the effectiveness and safety of the use of the drug Nimesil (nimesulide) in patients with PB. The current data on the appointment of nonsteroidal anti-inflammatory drugs during the COVID-19 pandemic are presented, the positive effects and potential risks of their use are discussed.

Key words: lumbar pain, dorsalgia, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide, Nimesil, COVID-19, treatment

нимесулид **Нимесил**®



🌀 Гранулированная форма* – более быстрый результат^{1, **}



🌀 Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}



🌀 Ингибирует ферменты, разрушающие хрящевую ткань^{4,5}

🌀 Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ⁶

Реклама

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Magliavacca C. Clin Ther. 1986; 118 (9): 177-182
2. K. D. Reinsford, Inflammofarmacology 14 (2006): 129-137
3. Bianchi M, Brogгинi M. Drugs 2003; 63 Suppl. 1: 37-46
4. Baracchini, A et al., J. Pharm. Pharmacol. 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

5. Pelletier JP et al., Drugs. 1993; 46 Suppl 1: 34-9 (in vitro)
6. Castellaque J, Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385
* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь
** по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Нимесил®. Показания к применению: острая боль (в т.ч. боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. Нимесулид следует применять в качестве препарата второй линии. **Резюме:** в назначении нимесулида должно приниматься во внимание наличие риска для каждого пациента. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или компонентам препарата; перерогические реакции в анамнезе, связанные с применением АСК или других НПВП; полные или неполные состояния бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух; с непереносимостью АСК и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с ротационной гепатотоксичностью (например, другими НПВП); хроническое воспалительное заболевание кишечника в фазе обострения; период после проведения АКДС вакцинации и/или наличие гриппоподобных симптомов; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение ЖКТ в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; перфорация или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, в том числе связанные с предшествующей терапией НПВП; цереброваскулярные кровотечения или другие активные кровотечения, или заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалиемия; легочная недостаточность или любое активное заболевание легких; детский возраст до 12 лет; беременность и грудное вскармливание; алкоголизм, наркотическая зависимость, наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы/изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы. **С осторожностью:** АТ; сахарный диабет; компенсированная сердечная недостаточность; ИБС; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; заболевания периферических артерий; курение; почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин); инфекция, вызванная H. pylori, в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; тяжелые соматические заболевания. Одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты, антиагреганты, психотропные, глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – диарея, тошнота, рвота; повышение уровня печеночных ферментов.

Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Нимесил® ПНО1439/01-170820.
Информация для специалистов здравоохранения. Отсутствует по рецепту. RU_NM-02-2021-v1-press, Обновлено 01.2021. Срок действия до 01.2023.

ООО «Берлин-Хемм/А.Мексфарм», 123112, г. Москва, Троицкая набережная, дом 10, БЦ «Бизнес на Набережной», Блок Б.
Тел: +7 (495) 785-01-03, факс: +7 (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**