



# Лечение пациентов со скелетно-мышечным болевым синдромом в период пандемии COVID-19

П.Р. Камчатнов ✉, А.В. Чугунов

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** рассмотреть эффективность и безопасность использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с поясничной болью (ПБ), в том числе при COVID-19.

**Основные положения.** Скелетно-мышечные болевые синдромы, в частности ПБ, широко распространены, негативно влияют на качество жизни больных, приводят к существенным расходам на лечебные мероприятия. У многих пациентов, перенесших COVID-19, ПБ появляется или усиливается. Трудности ведения таких больных обусловлены поражением различных органов и систем организма, необходимостью принимать одновременно большое количество лекарственных препаратов, что увеличивает риск их взаимодействия. В обзоре приведены сведения об эффективности и безопасности применения нимесулида у больных с ПБ. Рассматриваются данные об использовании НПВП у больных COVID-19. Анализируются положительные эффекты нимесулида и возможные риски при его назначении.

**Заключение.** Ведение больных с ПБ в условиях пандемии COVID-19 требует тщательного выбора оптимальной терапии с учетом имеющейся коморбидности и высокого риска лекарственных взаимодействий. Нимесулид является эффективным лекарственным препаратом, обладающим хорошим профилем безопасности и переносимости. Его целесообразно применять при лечении пациентов с ПБ, в том числе перенесших COVID-19. Безопасность проводимой терапии может быть обеспечена тщательным учетом имеющейся сопутствующей патологии и факторов риска развития потенциальных осложнений лечения.

**Ключевые слова:** скелетно-мышечные болевые синдромы, поясничная боль, COVID-19, постковидный синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид, лечение, побочные эффекты.

**Вклад авторов:** Камчатнов П.Р. — создание концепции обзора, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Чугунов А.В. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Др. Редди'с Лабораторис», что не повлияло на собственное мнение авторов.

**Для цитирования:** Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Лечение пациентов со скелетно-мышечным болевым синдромом в период пандемии COVID-19. Доктор. Ру. 2022; 21(4): 36–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-36-42



# Management of Patients with Musculoskeletal Pain Syndrome during COVID-19 Pandemic

P.R. Kamchatnov ✉, A.V. Chugunov

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanov Str., Moscow, 121996, Russian Federation

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To discuss the efficiency and safety of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with low back pain (LBP), also during COVID-19 pandemic.

**Key Points.** Musculoskeletal pain syndromes, including LBP, are common; they affect the quality of patients' life and result in huge medical bills. In a lot of post-COVID-19 patients, LBP appears for the first time or gets worse. Challenges in the management of such patients are caused by involvement of multiple organs and body systems, the need in taking numerous medications at once, which increases the risk of drug interaction. This overview describes the efficiency and safety of nimesulide in patients with low back pain. The use of NSAIDs in patients with COVID-19 is discussed. Beneficial effects and possible risks of nimesulide are analysed.

**Conclusion.** Management of patients with LBP during the COVID-19 pandemic requires thorough selection of an optimal therapy taking into account comorbidities and a high risk of drug-drug interactions. Nimesulide is a potent medication with a favourable safety and tolerability profile. It is advisable to use nimesulide in the management of patients with low back pain, including COVID-19 survivors. Safety of the therapy can be ensured by thorough drug selection taking into account comorbidities and risks of complications.

**Keywords:** musculoskeletal pain syndromes, low back pain, COVID-19, post-COVID syndrome, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide, management, side effects.

**Contributions:** Kamchatnov, P.R. — review concept, collection and processing of data, preparation and editing of the text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Chugunov, A.V. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The article was published with the financial support of Dr. Reddy's Laboratories, which did not affect the author's own opinion.

**For citation:** Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. Management of Patients with Musculoskeletal Pain Syndrome during COVID-19 Pandemic. Doctor.Ru. 2022; 21(4): 36–42. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-36-42

✉ Камчатнов Павел Рудольфович / Kamchatnov, P.R. — E-mail: pavkam7@gmail.com

**П**оясничная боль (ПБ) — один из наиболее распространенных скелетно-мышечных болевых синдромов, он приводит к ограничению повседневной активности, снижению качества жизни больных, значительным материальными затратами на лечение. Несмотря на разработанные подходы к ведению больных с ПБ, которые изложены в соответствующих клинических рекомендациях, число пациентов не уменьшается [1, 2]. Серьезной проблемой остается обеспечение безопасности лечебного процесса. Важная терапевтическая задача — выбор оптимальной тактики лечения для пациентов с ПБ, перенесших COVID-19.

### COVID-19 И ПОЯСНИЧНАЯ БОЛЬ

Актуальность проблемы поиска эффективных и безопасных подходов к лечению больных с COVID-19 не вызывает сомнений. Клиническая картина заболевания характеризуется полиморфными проявлениями, в том числе со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем организма. Наряду с хорошо известными острым респираторным синдромом, обусловленным вирусом SARS-CoV-2, поражением сердечно-сосудистой системы, расстройствами гемостаза, частым проявлением COVID-19 является поражение различных суставов и периартикулярных тканей.

Помимо непосредственного воздействия COVID-19 на течение скелетно-мышечных болевых синдромов, увеличение числа больных связано с изменением доступности и характера медицинской помощи в период пандемии. Исследователи из ряда стран отмечают, что пандемия COVID-19 привела к сокращению расходов на здравоохранение, не связанных с данным заболеванием, к обусловленным карантинными ограничениями доступности медицинской помощи, в том числе для больных с хроническими болевыми синдромами, вызванными скелетно-мышечной патологией [3, 4].

Результаты многих исследований показали, что перенесенный COVID-19 оказывает существенное влияние на состояние здоровья пациентов даже при относительно нетяжелом течении острой стадии заболевания [5]. Предложенный несколько позже термин «постковидный синдром» достаточно удачно описывает многообразие персистирующих длительное время клинических проявлений у пациента, перенесшего инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2. Он включает целый ряд таких состояний, как повышенная утомляемость, одышка, боль в груди, нарушения памяти и концентрации внимания, бессонница, учащенное сердцебиение, головокружение, головная боль, депрессия, боли в суставах [6].

По данным масштабного когортного исследования, 57% выживших после COVID-19 имели постковидный синдром, а общая частота болевых синдромов (любого характера и локализации) составила 34,2% [7]. Результаты других исследований свидетельствуют, что различные болевые синдромы, в том числе скелетно-мышечные, являются частым компонентом постковидного синдрома [8].

Для изучения связи перенесенного COVID-19 и риска развития ПБ проведено исследование типа «случай — контроль» (есть/нет COVID-19) с участием 878 пациентов в возрасте старше 18 лет [9]. Оказалось, что ПБ значимо чаще наблюдалась у лиц, перенесших COVID-19, чем у респондентов группы сравнения (24,4 против 15,7%,  $p = 0,001$ ).

Регрессионный анализ позволил установить, что перенесенный COVID-19 был независимо связан с возникновением или обострением ПБ (скорректированное ОШ = 1,837; 95% ДИ: 1,253–2,692). Умеренная тяжесть перенесенного

COVID-19 оказалась статистически значимым предиктором возникновения ПБ (скорректированное ОШ = 1,754; 95% ДИ: 0,984–3,126). Авторы также выявили, что бо́льшая распространенность ПБ наблюдалась у людей с низким уровнем образования и низким доходом, проживающих в сельской местности, а также у пациентов с АГ.

Интересно, что сходные сведения о факторах риска развития ПБ отмечались и ранее, до пандемии COVID-19. Так, установлена связь вероятности развития ПБ с возрастом: по мере увеличения возраста ПБ встречалась чаще, наиболее часто — у пациентов старше 60 лет [10]. При обследовании различных этнических популяций установлена более высокая распространенность ПБ среди малообразованных и малообеспеченных групп населения [11]. При прочих равных условиях вероятность появления различных скелетно-мышечных болевых синдромов, в частности ПБ, существенно выше у женщин, перенесших COVID-19 [12].

Высказываются различные предположения, позволяющие объяснить высокую частоту развития ПБ у пациентов в острой стадии COVID-19 или с постковидным синдромом. Предполагается роль иммуносупрессии, системного воспаления, активации процессов катаболизма, способных изменять функционирование рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), который, как считается, принимает участие в процессах воспаления и связанного с ними болевого синдрома [13].

Сама по себе воспалительная реакция также может быть ассоциирована с возникновением и поддержанием стойкого скелетно-мышечного болевого синдрома.

Значительный интерес представляет роль нарушений нормальной двигательной активности у больных с COVID-19, в частности нарушение функций позвоночника, связанное с ПБ [14, 15]. Обусловленная COVID-19 мышечная слабость, в том числе мышц позвоночника, может быть ассоциирована с увеличением нагрузки на фасеточные суставы, что, в свою очередь, способно привести к усилению болевого синдрома вследствие остеоартрита.

Следует также принимать во внимание резкое изменение двигательного режима пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу COVID-19. Несомненно, оно тоже могло стать важной причиной возникновения и усиления ПБ.

У пациентов с постковидным синдромом важными факторами трансформации острой или подострой ПБ в хроническую являются депрессия и тревожное расстройство [16, 17]. Отечественные исследования, посвященные изучению заболеваний периферической нервной системы, в том числе скелетно-мышечных болевых синдромов, у пациентов с COVID-19, свидетельствует о многообразии механизмов их формирования [18, 19]. На разных этапах заболевания разнообразные патогенетические механизмы могут иметь различную патогенетическую значимость, важной представляется возможность сочетания механизмов формирования скелетной мышечной боли.

Распространение COVID-19 обусловило поиск эффективных препаратов для лечения таких больных. Внимание исследователей привлекли НПВП, поскольку патогенез указанного заболевания имеет иммуновоспалительный компонент. Закончен ряд исследований, проведенных с целью определить влияние НПВП на течение COVID-19.

Накопленные данные позволили выявить положительные эффекты назначения НПВП пациентам с COVID-19. Установлено, что применение НПВП у таких больных ассоциировано со снижением риска развития тяжелых форм

заболевания [20]. Отмечено уменьшение количества случаев прогрессирования заболевания, необходимости пребывания в условиях блока интенсивной терапии.

Есть как минимум две причины, по которым применение НПВП у пациентов с COVID-19 представляет значительный интерес: во-первых, они воздействуют на системный воспалительный процесс, во-вторых, увеличивается число пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами и с обострениями таких синдромов. Особое значение имеет проблема безопасности лечения больных COVID-19 с болевыми синдромами, так как им необходимо принимать одновременно много лекарственных препаратов.

Проблема выбора оптимальной терапии для больных с COVID-19 оставалась актуальной, исследования в этом направлении продолжались, и в 2022 г. были опубликованы результаты многоцентрового ретроспективного когортного исследования, в котором использовались данные заполненных стандартизованных медицинских карт Национальной когорты COVID Collaborative [21]. Оно проводилось в 38 центрах США, всего в нем приняли участие 19 746 больных с COVID-19, проходивших стационарное лечение и получавших в составе комплексной терапии НПВП (основная группа), и 857 061 пациент с COVID-19, не получавший НПВП (группа сравнения).

Группы были стандартизированы по основным клиническим и демографическим показателям. Оценивались тяжесть COVID-19 (классифицировалась как умеренная, тяжелая или летальный исход/потребность в постоянном уходе); частота острого повреждения почек (ОПП), экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), инвазивной вентиляции легких и смертность от всех причин в любое время после установления диагноза COVID-19. Результаты проанализированы при помощи логистического регрессионного анализа.

Применение НПВП не было связано с увеличением тяжести COVID-19 (ОШ = 0,57; 95% ДИ: 0,53–0,61). Анализ вторичных исходов показал, что прием НПВП не ассоциировался с повышенным риском смерти от всех причин (ОШ = 0,51; 95% ДИ: 0,47–0,56), инвазивной вентиляции легких (ОШ = 0,59; 95% ДИ: 0,55–0,64), ОПП (ОР = 0,67; 95% ДИ: 0,63–0,72) или ЭКМО (ОР = 0,51; 95% ДИ: 0,36–0,7). Напротив, полученные значения ОШ могли свидетельствовать о снижении риска указанных исходов, однако проведенный авторами исследования количественный анализ смещения свидетельствует о невозможности полностью устранить потенциальное влияние конфаундеров.

Интересно, что сложности интерпретации полученных результатов авторы связывают и с тем, что назначение НПВП не всегда вносится врачами в медицинскую карту больного, что искажает итоговые результаты. Запись об использовании НПВП, возможно, была неполной. В любом случае итоги этого масштабного исследования говорят по меньшей мере о том, что применение НПВП не связано с увеличением тяжести течения COVID-19 и развитием неблагоприятных исходов заболевания.

Особенности связи течения COVID-19 и приема НПВП объясняются не только непосредственным влиянием препаратов на организм пациента, но и другими факторами, в частности наличием и характером сопутствующих заболеваний. Так, результаты анализа большого массива сведений (медицинские карты больных с COVID-19), выполненного на платформе анализа данных Open SAFELY (Великобритания), не продемонстрировали никаких значимых различий в риске летального исхода, связанного с COVID-19, у пациентов, получавших или не получавших НПВП [22].

В данное исследование включены 2 463 707 больных, из которых 536 423 принимали НПВП. Вместе с тем результаты того же исследования показали, что при наличии хронических соматических воспалительных заболеваний (ревматоидного артрита/остеоартрита у 1 708 781 пациента с COVID-19, из них 175 495 получали НПВП) назначение НПВП является важным фактором снижения летальности, связанной с COVID-19.

Имеются результаты исследований, показавших изменение течения COVID-19 при назначении определенных НПВП, в частности нимесулида [23]. Одним из мембранных белков человека, связывающихся с вирусом SARS-CoV-2, является АПФ2, позволяющий вирусу проникать в клетки. Рецептор, связывающийся с вирусом SARS-CoV-2, — это суперкомплекс, состоящий из димера АПФ2-ВОАТ1, в котором ВОАТ1 выполняет функции стабилизатора. Нимесулид ингибирует ВОАТ1, что позволяет рассматривать его как средство для лечения пациентов с COVID-19. Показана также возможность взаимодействия ряда лекарственных препаратов, включая нимесулид, с 193 генами, потенциально активными в отношении вируса SARS-CoV-2 [24].

### НАЗНАЧЕНИЕ НИМЕСУЛИДА БОЛЬНЫМ СО СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫМИ БОЛЕВЫМИ СИНДРОМАМИ

Нимесулид (Найз) — широко применяемый специалистами различного профиля НПВП, селективный ингибитор циклооксигеназы-2. Он имеет ряд особенностей фармакологического профиля, обусловленных присущими ему специфическими молекулярными механизмами, например регулирующим влиянием на метаболизм простагландинов [25]. Вероятно, с ними могут быть связаны не только противоболевой и противовоспалительный эффекты, но и высокая степень гастробезопасности. В эксперименте нимесулид подавлял выработку ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 [26]. Нимесулид оказывает антиоксидантный эффект, увеличивая активность глутатиона и супероксиддисмутазы [27].

Нимесулид — один из наиболее часто применяемых НПВП в странах Евросоюза и за его пределами. Препарат нередко принимают пациенты старших возрастных групп, имеющие многочисленные коморбидные состояния, которым необходимо одновременно много лекарственных препаратов. Данные когортного исследования (Италия), основанные на результатах анализа медицинских карт 511 989 пациентов в возрасте старше 65 лет, показали, что среди прочих НПВП они наиболее часто принимали именно нимесулид (9,6%) и диклофенак (7,5%), тогда как количество средних суточных доз нимесулида составило 10,6 на 1000 пользователей/сутки, что значительно превышало соответствующий показатель для других препаратов [28].

Представленные результаты косвенно свидетельствуют о достаточно хорошей переносимости нимесулида, а также о низком риске лекарственных взаимодействий даже при назначении его пациентам с различными сопутствующими заболеваниями.

Хорошо изучена эффективность нимесулида у пациентов с ПБ. В рандомизированном двойном слепом исследовании 104 участника 10 дней получали нимесулид по 100 мг 2 раза/сут или ибупрофен по 600 мг 3 раза/сут. Нимесулид чаще позволял купировать ПБ в более короткие сроки и чаще оказывал достаточный противоболевой эффект [29]. Купирование ПБ сопровождалось восстановлением привычной повседневной активности. Нетяжелые гастроинтестинальные нежелательные явления несколько чаще наблюдались в группе сравнения (в 21 и 13% случаев соответственно).

Отечественный опыт изучения действенности и безопасности нимесулида подтвердил его эффективность у пациентов с ПБ в сочетании с корешковым синдромом и/или без него (в открытом исследовании 54 пациента с ПБ 10 дней получали нимесулид по 200 мг в сут) [30]. Проводимое лечение привело к значительному уменьшению болевого синдрома как в покое, так и при движении. Выраженный противоболевой эффект отмечался начиная с пятых суток лечения, в дальнейшем его выраженность нарастала. У больных также снизилась выраженность корешкового синдрома, что, вероятно, обусловлено фармакологическими особенностями нимесулида, в частности его возможным воздействием на различные, даже не связанные с системой циклооксигеназы, механизмы генерации и проведения болевых сигналов.

Результаты анализа клинических исследований подтвердили эффективность нимесулида у пациентов с ПБ и дорсалгиями иной локализации, возможность достижения быстрого противоболевого эффекта, увеличение двигательной активности больных, уменьшение потребности в длительном лечении [31].

### ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ НИМЕСУЛИДА

Итоги клинических исследований и ретроспективный анализ результатов применения препаратов в условиях реальной клинической практики показали, что большинство НПВП существенным образом не различаются по выраженности противоболевого и противовоспалительного эффектов. Однако разница в переносимости и безопасности препаратов очень велика, что имеет большое значение для выбора лекарственного средства. Наиболее значимыми при применении НПВП являются гастроинтестинальные и сердечно-сосудистые осложнения, нефро- и гепатотоксические побочные эффекты.

При изучении гепатотоксичности нимесулида установлено, что его пероральное применение (100 мг/кг/сут) у крыс Вистар на протяжении 5 дней приводило к умеренному повышению активности АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы, увеличению концентрации желчных кислот в плазме крови [32]. Исследование на модели гепатоцитов крыс *in vitro* выявило, что и сам нимесулид, и его активный метаболит 4'-гидрокси-нимесулид снижали экскрецию с желчью d8-таурохолевой кислоты, что говорит об угнетении активности переносчиков солей желчных кислот и нарушении их выведения. Данный эффект имеет дозозависимый характер.

Подавляющее влияние нимесулида и его метаболитов на работу переносчиков желчных кислот также подтверждено в эксперименте на культуре гепатоцитов человека *in vitro*. Очевидно, подавление активности переносчиков желчных кислот нимесулидом и его активным метаболитом представляет собой один из механизмов развития холестаза.

Имеются данные о неодинаковой частоте случаев острой гепатотоксичности в различных популяциях при применении нимесулида. Изучению распространенности лекарственно-индуцированных поражений печени (drug induced liver injury, DILI) посвящены опубликованные в 2020 г. систематизированный обзор и метаанализ большого числа исследований [33]. Авторы проанализировали 6914 публикаций, посвященных изучению частоты DILI, из которых для систематизированного обзора были отобраны 12 работ (33 294 больных), выполненных в странах Азии, и 16 работ (26 069 больных) — в Европе и Северной Америке.

В азиатских странах наиболее часто DILI были обусловлены приемом противотуберкулезных препаратов (26,6%), рас-

тительных средств народной медицины (25,3%) и антибиотиков (15,7%), тогда как в государствах Европы и Америки с DILI чаще всего был ассоциирован прием антибиотиков (34,9%) и препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (17,3%), а НПВП — существенно реже (12,5%).

В Европе и Северной Америке распространенность DILI при приеме нимесулида составила 6,3% (95% ДИ: 0,87–15,9%), ибупрофена — 6,1% (95% ДИ: 2,8–10,4%), а например, для комбинации амоксициллина и клавуланата — 11,3% (95% ДИ: 8,4–14,8%).

С учетом отдельных сообщений о гепатотоксическом эффекте нимесулида проведен метаанализ, в который включены 265 публикаций из индексируемых в представительных медицинских базах данных (Cochrane, PubMed, EMBASE, Research Information Sharing Service и ClinicalTrials.gov, глубина поиска — 19 лет). После анализа были отобраны 25 работ, соответствующие задаче исследования [34].

В результате выявлены 33 случая острой гепатотоксичности, зарегистрированные в 12 странах. Важно, что в 2/3 указанных наблюдений имела место связь риска развития поражения печени и длительности лечения. Отмечено также, что осложнение наблюдалось преимущественно у женщин, однако, по мнению авторов, установление конкретных причин поражения печени на фоне приема нимесулида, в том числе генетически детерминированных, на сегодняшний день требует уточнения.

По данным исследования Европейского медицинского агентства, основанным на анализе деятельности 54 центров, занимающихся трансплантацией печени (Study of Acute Liver Transplant), распространенность острой гепатотоксичности при приеме диклофенака составила 3,3 случая на 1 млн принимавших его, нимесулида — 5,9, ибупрофена — 8,2, парацетамола — 9,8 [35]. Суммарная частота случаев острой гепатотоксичности, по результатам цитированного ранее исследования, при приеме нимесулида — 35,2 случая на 100 тыс., кетопрофена — 25,2, диклофенака — 39,2, ибупрофена — 44,6 [33]. Полученные данные свидетельствуют о наличии риска поражения печени на фоне приема нимесулида, который, однако, сопоставим с таковым при приеме других НПВП.

Использование нимесулида сопровождается низким риском развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ и средним риском таких гастроинтестинальных осложнений, как перфорация стенки желудка, кишечная непроходимость, желудочное кровотечение. Существуют данные и о том, что применение нимесулида не только не связано с развитием язвы желудка и кровотечения, но и, наоборот, оказывает протективный эффект в отношении НПВП-индуцированной язвы желудка [36]. Высказывается предположение о том, что такой эффект нимесулида может быть обусловлен подавлением активности фосфолипазы A2, взаимодействием с аденозиновыми A2A рецепторами, снижением синтеза лейкотриенов активированными нейтрофилами [37].

Сведения о низком риске гастроинтестинальных осложнений при применении нимесулида, полученные в экспериментальных условиях, получили подтверждение в ходе клинических исследований. Так, наблюдение за 122 больными в возрасте 42–64 лет (50 мужчин и 72 женщины) с остеоартритом и хроническим гастритом, получавшими нимесулид (150,3 ± 14,91 мг/сут) или мелоксикам (12,5 ± 1,39 мг/сут), показало, что ни у одного из них не было серьезных гастроинтестинальных осложнений, несмотря на то что прием обоих препаратов сопровождался возникновением субъективной симптоматики (ощущения тяжести в животе, диспепсии) [38].

Масштабный метаанализ и систематизированный обзор серии сравнительных рандомизированных клинических исследований посвящены оценке риска поражения ЖКТ при приеме различных НПВП [39]. Всего были проанализированы результаты 2984 публикаций (для анализа отобраны 28, соответствующие критериям включения в метаанализ). Прием нимесулида сопровождался низким риском гастроинтестинальных осложнений, который оказался намного ниже, чем у многих других часто назначаемых НПВП, при этом риск поражения слизистой желудка был дозозависимым, нарастал при длительном приеме и применении в высоких суточных дозах. Итоги отечественного исследования оценки эффективности и безопасности длительного лечения нимесулидом (12 мес) продемонстрировали невысокую частоту серьезных побочных эффектов проводимой терапии [40].

Хорошо известно, что частота развития гастроинтестинальных осложнений на фоне приема НПВП значимо возрастает у больных с факторами риска (имевшееся ранее поражение слизистой желудка и/или двенадцатиперстной кишки, инфицирование *Helicobacter pylori*, прием препаратов, оказывающих повреждающее действие на стенку желудка или кишечника). У них целесообразно одновременное с НПВП назначение гастропротекторов, в первую очередь ингибиторов протонной помпы (омепрозола, пантопразола и др.) [41].

На фоне комбинированной терапии снижается риск тяжелых осложнений, при этом свидетельства взаимодействий нимесулида и пантопразола, а также других гастропротекторов не получены. Длительность лечения ингибиторами протонной помпы, необходимость повторных курсов терапии определяются в зависимости от состояния больного, с учетом переносимости лечения, его длительности и риска желудочных кровотечений.

Применение многих НПВП, в особенности на протяжении длительного времени, может быть ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистых событий, например артериального тромбоза. Нимесулид не обладает клинически значимой сердечно-сосудистой токсичностью, а также не оказывает протромботический эффект [42]. В ходе крупного контролируемого исследования, проведенного на основании анализа электронных медицинских карт 4 стран Евросоюза (Великобритании, Германии, Италии и Нидерландов), изучалась связь приема различных НПВП и риска острого коронарного синдрома/инфаркта миокарда [43]. В когорту обследованных вошли пациенты старше 18 лет, впервые начавшие прием одного из 28 изучавшихся НПВП в период 1999–2011 гг., в группу сравнения включались респонденты, отобранные по возрастно-половому составу и времени проведения лечения.

Среди 8,5 млн респондентов, впервые начавших прием НПВП, выявлены 79 553 случая острого инфаркта миокарда.

Кардиобезопасность нимесулида изучена в репрезентативной группе из 1652 больных. Оказалось, что прием нимесулида в наименьшей степени связан с повышением риска острого коронарного синдрома/острого инфаркта миокарда, безопасность его применения оказалась сопоставимой с таковой у напроксена, прием которого ассоциируется с минимальным риском острого коронарного синдрома.

В ходе выполнения проекта SOS (Safety of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Project) изучали возможную связь применения НПВП и риска ишемического инсульта [44]. Важно, что для целого ряда НПВП, в частности для нимесулида, такое исследование было проведено впервые. На основании анализа информации из медицинских карт сформирована группа из 4 593 778 больных, среди которых 49 170 перенесли ишемический инсульт. Установлено, что нимесулид представляет собой безопасный в отношении риска развития острой церебральной ишемии препарат, его прием ассоциирован с умеренным повышением риска острых цереброваскулярных заболеваний.

Существенным ограничением указанной работы является отсутствие оценки патогенетического подтипа ишемического инсульта. Поскольку патогенетические механизмы ишемического инсульта разнообразны, трудно оценить конкретные причины повышения риска его развития на фоне приема НПВП.

Важная и практически ценная особенность нимесулида — почти полное отсутствие воздействия на уровень системного АД. Результаты экспериментальных и клинических исследований продемонстрировали, что, в отличие от ряда других НПВП, прием нимесулида не приводит к повышению АД, в том числе у пациентов с АГ [45]. Его прием не требует строгого контроля уровня АД, изменения режима антигипертензивной терапии, и можно не опасаться возможности лекарственных взаимодействий.

Одна из наиболее частых причин ПБ, в том числе у пациентов, перенесших COVID-19, — остеоартрит, интерес представляет влияние препаратов на состояние хрящевой ткани. Многие НПВП, в особенности в условиях длительного приема, способны повреждать хрящевую ткань сустава. Ценным клиническим маркером данного процесса является повышение активности матриксных металлопротеиназ. На фоне приема нимесулида их активность не увеличивалась, что говорит об отсутствии хондротоксического действия препарата [46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие COVID-19, постковидный синдром связаны с повышением риска возникновения скелетно-мышечных болевых синдромов. Ведение таких больных сопряжено со значительными сложностями вследствие одновременного поражения различных органов и систем организма, необходимости одновременного приема большого количества лекарственных препаратов, повышенного риска лекарственных взаимодействий. Безопасность лечения может быть обеспечена выбором препаратов, обладающих достаточной эффективностью при приемлемой частоте побочных эффектов.

Нимесулид является эффективным лекарственным препаратом, обладающим хорошим профилем безопасности и переносимости. Его целесообразно применять при лечении пациентов с ПБ, в том числе перенесших COVID-19. Возможно назначение нимесулида как в качестве средства монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными препаратами. Безопасность проводимой терапии может быть обеспечена тщательным учетом имеющейся сопутствующей патологии и факторов риска развития потенциальных осложнений лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каратеев А.Е., Лила А.М., Дыдыкина И.С., Камчатнов П.Р. 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 A.E., Lila A.M., Dydykina I.S., Kamchatnov P.R. 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. *Medical Council*. 2018; 18: 76–84. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-18-76-84
2. Парфёнов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10(2): 4–11. [Parfenov V.A., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V. et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018; 10(2): 4–11. (in Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11
  3. Manchikanti L., Pampati V., Jha S.S., Sanapati M.R. et al. The impact of COVID-19 on interventional pain management practices is significant and long-lasting: an interventional pain management physician survey. *Pain Physician*. 2022; 25(2): 131–44.
  4. Gharaei H., Diwan S. COVID-19 pandemic: implications on interventional pain practice: a narrative review. *Pain Physician*. 2020; 23(4S): S311–18.
  5. Long Q.X., Tang X.J., Shi Q.L., Li Q. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* 2020; 26(8): 1200–4. DOI: 10.1038/s41591-020-0965-6
  6. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27(4): 601–15. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
  7. Taquet M., Dercon Q., Luciano S., Geddes J.R. et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: a 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med.* 2021; 18(9): e1003773. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003773
  8. Bileviciute-Ljungar I., Norrefalk J.R., Borg K. Pain burden in post-COVID-19 syndrome following mild COVID-19 infection. *J. Clin. Med.* 2022; 11(3): 771. DOI: 10.3390/jcm11030771
  9. Ali M., Bonna A.S., Sarkar A.S., Islam M.A. et al. SARS-CoV-2 infection is associated with low back pain: findings from a community-based case-control study. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 122: 144–51. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.05.050
  10. Ali M., Ahsan G.U., Hossain A. Prevalence and associated occupational factors of low back pain among the bank employees in Dhaka City. *J. Occup. Health.* 2020; 62(1): e12131. DOI: 10.1002/1348-9585.12131
  11. Hartvigsen J., Hancock M.J., Kongsted A., Louw Q. et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018; 391(10137): 2356–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X
  12. Fatoye F., Gebrye T., Odeyemi I. Real-world incidence and prevalence of low back pain using routinely collected data. *Rheumatol. Int.* 2019; 39(4): 619–26. DOI: 10.1007/s00296-019-04273-0
  13. Fiala K., Martens J., Abd-Elsayed A. Post-COVID pain syndromes. *Curr. Pain Headache Rep.* 2022; 26(5): 379–83. DOI: 10.1007/s11916-022-01038-6
  14. Mokhtari T., Hassani F., Ghaffari N., Ebrahimi B. et al. COVID-19 and multiorgan failure: a narrative review on potential mechanisms. *J. Mol. Histol.* 2020; 51(6): 613–28. DOI: 10.1007/s10735-020-09915-3
  15. Peiris S., Mesa H., Aysola A., Manivel J. et al. Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: a systematic review. *PLoS One*. 2021; 16(4): e0250708. DOI: 10.1371/journal.pone.0250708
  16. Schiltenswolf M., Akbar M., Neubauer E., Gantz S. et al. The cognitive impact of chronic low back pain: positive effect of multidisciplinary pain therapy. *Scand. J. Pain*. 2017; 17: 273–8. DOI: 10.1016/j.sjpain.2017.07.019
  17. Robertson D., Kumbhare D., Nolet P., Srbely J. et al. Associations between low back pain and depression and somatization in a Canadian emerging adult population. *J. Can. Chiropr. Assoc.* 2017; 61(2): 96–105.
  18. Головачёва В.А., Парфёнов В.А. Лечение скелетно-мышечных болей в период пандемии COVID-19. Клиническая фармакология и терапия. 2022; 31(1): 24–31. [Golovacheva V.A., Parfenov V.A. Treatment of musculoskeletal pain during COVID-19 pandemics. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2022; 31(1): 24–31 (in Russian)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2022-1-24-31
  19. Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Чузунов А.В. Поражение периферической нервной системы при COVID-19. Русский медицинский журнал. 2021; 5: 30–4. [Kamchatnov P.R., Evzelman M.A., Chugunov A.V. Peripheral nervous system disorders in COVID-19. *Russian Medical Journal*. 2021; 5: 30–4. (in Russian)].
  20. Robb C., Goepff M., Rossi A., Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177(21): 4899–920. DOI: 10.1111/bph.15206
  21. Reese J.T., Coleman B., Chan L., Blau H. et al. NSAID use and clinical outcomes in COVID-19 patients: a 38-center retrospective cohort study. *Virol. J.* 2022; 19(1): 84. DOI: 10.1186/s12985-022-01813-2
  22. Wong A.Y., MacKenna B., Morton C.E., Schultze A. et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80(7): 943–51. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219517
  23. Scalise M., Indiveri C. Repurposing nimesulide, a potent inhibitor of the BOAT1 subunit of the SARS-CoV-2 receptor, as a therapeutic adjuvant of COVID-19. *SLAS Discov.* 2020; 25(10): 1171–3. DOI: 10.1177/2472555220934421
  24. Cava C., Bertoli G., Castiglioni I. In silico discovery of candidate drugs against Covid-19. *Viruses*. 2020; 12(4): 404. DOI: 10.3390/v12040404
  25. Caiazzo E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: what's going on? *Eur. J. Pharmacol.* 2019; 848: 105–11. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.01.044
  26. Yang Z., Ji W., Li M., Qi Z. et al. Protective effect of nimesulide on acute lung injury in mice with severe acute pancreatitis. *Am. J. Transl. Res.* 2019; 11(9): 6024–31.
  27. Turkler C., Onat T., Yildirim E., Kaplan S. et al. Can the negative effects of ketamine abuse on female genital organs be prevented by nimesulide? An experimental study. *Gen. Physiol. Biophys.* 2019; 38(5): 427–34. DOI: 10.4149/gpb\_2019023
  28. Roberto G., Bartolini C., Rea F., Onder G. 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; 74(5): 637–43. DOI: 10.1007/s00228-018-2411-y
  29. 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. DOI: 10.1097/00007632-200006150-00019
  30. Шихкеримов Р.К. Применение нимесулида у пациентов с поясничной болью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(5): 28–32. [Shikhkerimov R.K. The use of nimesulide in the treatment of acute low back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016; 116(5): 28–32. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro20161165128-32
  31. Камчатнов П.Р., Казаков А.Ю., Чузунов А.В. Эффективность и безопасность применения нимесулида для лечения пациентов с дорсопатией. *Consilium Medicum*. 2016; 18(9): 116–21. [Kamchatnov P.R., Kazakov A.Yu., Chugunov A.V. Efficacy and safety of nimesulide for the treatment of patients with dorsopathy. *Consilium Medicum*. 2016; 18(9): 116–21. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075-1753\_2016.9.116-121
  32. Zhou L., Pang X., Jiang J., Zhong D. 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
  33. 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
  34. 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; 26(2): 142–54. DOI: 10.3350/cmh.2019.1003
  35. Venegoni M., Da Cas R., Menniti-Ippolito F., Traversa G. et al. 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
  36. Süleyman H., Demircan B., Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol. Rep.* 2007; 59(3): 247–58.
  37. Koizumi S., Odashima M., Otaka M., Jin M. et al. Attenuation of gastric mucosal inflammation induced by indomethacin through

- activation of the A2A adenosine receptor in rats. *J. Gastroenterol.* 2009; 44(5): 419–25. DOI: 10.1007/s00535-009-0028-8
38. 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; 72(5 cz 2): 1064–7.
  39. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C. 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
  40. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С. 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 L.I., Karateev A.E., Popkova T.V., Novikova D.S. et al. Efficacy and safety of nimesulide long term administration in patients with osteoarthritis: results of 12-months open controlled study DINAMO (long term administration of nimesulide in osteoarthritis multifactor assessment). *Rheumatology Science and Practice.* 2009; 4: 64–72. (in Russian)]
  41. Scheinberg M., Pott H. Jr, de Almeida Macêdo E., Bocchi de Oliveira M.F. 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; 12: 2775–83. DOI: 10.2147/DDDT.S172068
  42. 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; 8: 173–82. DOI: 10.1177/2042098617690485
  43. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfè A., Castellsague J. 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
  44. Schink T., Kollhorst B., Varas Lorenzo C., Arfè A. 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
  45. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology.* 2006; 14(3–4): 120–37. DOI: 10.1007/s10787-006-1505-9
  46. Singla A.K., Chawla M., Singh A. Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects-an update. *J. Pharm. Pharmacol.* 2000; 52(5): 467–86. DOI: 10.1211/0022357001774255 ■

Поступила / Received: 01.06.2022

Принята к публикации / Accepted: 24.06.2022

#### Об авторах / About the authors

Камчатнов Павел Рудольфович / Kamchatnov, P.R. — д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 121996, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9240-6754. E-mail: pavkam7@gmail.com

Чугунов Александр Вильмирович / Chugunov, A.V. — д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 121996, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. <https://orcid.org/0000-0003-4506-8095>. E-mail: pavkam7@gmail.com