

Лечение острой боли в общей врачебной практике

О.В. Воробьева✉, ORCID: 0000-0001-5070-926X, ovvorobeve@mail.ru

Т.Е. Морозова, ORCID: 0000-0002-3748-8180, morozova_t_e@staff.sechenov.ru

А.А. Герцог, ORCID: 0000-0002-3324-5472, aamaam.ap@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Треть пациентов, наблюдающихся в общей врачебной практике, имеют какую-либо медицинскую проблему, ассоциированную с болью. Наиболее частыми типами острой боли у пациентов, которые консультируются с терапевтом, являются мышечно-скелетные боли в области шеи и поясницы с и без иррадиации в конечности и суставные боли. Первичный источник боли весьма сложно установить в условиях обычного поликлинического приема. Однако терапевтические стратегии напрямую не зависят от первичного источника боли, а основываются на патогенетических механизмах боли. Острая ноцицептивная боль часто сопровождается воспалением, которое является ключевым компонентом перехода острой боли в хроническую фазу, что необходимо учитывать при выборе терапевтических стратегий. На сегодняшний день механизмы, связанные с хронизацией боли, полностью не изучены из-за их сложной природы и вовлечения как периферических, так и центральных механизмов. Кроме того, сложно взаимодействующие между собой индивидуальные физические (возраст, женский пол и избыточный вес) и психологические факторы также влияют на переход от острой боли к хронической. Клиническое лечение острой боли требует оптимального баланса между эффективным обезболиванием и сопутствующими рисками безопасности. Нестероидные противовоспалительные препараты являются наиболее эффективными препаратами для облегчения воспалительной боли. Для достижения оптимальных результатов необходим персонализированный подход, чтобы обеспечить наилучшее соответствие свойств препаратов характеристикам пациента. Благодаря многофакторному механизму анальгетического действия нимесулид представляет собой привлекательный терапевтический выбор для лечения пациентов с острой болью.

Ключевые слова: острая ноцицептивная боль, воспаление, факторы хронизации боли, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид

Для цитирования: Воробьева О.В., Морозова Т.Е., Герцог А.А. Лечение острой боли в общей врачебной практике. *Медицинский совет*. 2021;(10):42–50. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-42-50>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of acute pain in general medical practice

Olga V. Vorob'eva✉, ORCID: 0000-0001-5070-926X, ovvorobeve@mail.ru

Tatiana E. Morozova, ORCID: 0000-0002-3748-8180, morozova_t_e@staff.sechenov.ru

Anna A. Gertsog, ORCID: 0000-0002-3324-5472, aamaam.ap@gmail.com

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

One-third of patients attending a general practitioner's office have some type of medical problem associated with pain. The most common types of acute pain in patients who consult a general practitioner are musculoskeletal pain in the neck and lower back with or without irradiation to the extremities and joint pain. The primary source of pain is very difficult to ascertain in the usual outpatient setting. However, therapeutic strategies do not directly depend on the primary source of pain, but are based on the pathogenetic mechanisms of pain. Acute nociceptive pain is often accompanied by inflammation, which is a key component of the transition of acute pain to the chronic phase, which should be taken into account when choosing therapeutic strategies. To date, the mechanisms associated with chronic pain are not fully understood due to their complex nature and the involvement of both peripheral and central mechanisms. In addition, complex interacting individual physical (age, female gender and overweight) and psychological factors also affect the transition from acute to chronic pain. The clinical management of acute pain requires an optimal balance between effective pain relief and the associated safety risks. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are the most effective drugs for the relief of inflammatory pain. To achieve optimal results, a personalized approach is needed to ensure that the properties of the drugs best match the patient's characteristics. Because of its multifactorial mechanism of analgesic action, nimesulide is an attractive therapeutic choice for the treatment of patients with acute pain.

Key words: acute nociceptive pain, inflammation, pain chronicity factors, non-steroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide

For citation: Vorob'eva O.V., Morozova T.E., Gertsog A.A. Treatment of acute pain in general medical practice. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-42-50>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Боль является наиболее частой причиной обращения к врачу общей практики [1]. Бесспорно, болевые синдромы значительно обременяют систему здравоохранения. Анализ распространенности болевых синдромов показывает, что около 1/3 пациентов, наблюдающихся в общей врачебной практике, имеют какую-либо медицинскую проблему, ассоциированную с болью [2]. Около 1/2 этих пациентов среди назначений имеют обезболивающие препараты. Среди госпитализированных пациентов болевые ощущения встречаются у 50%, и около 35% пациентов беспокоят сильные боли [3]. Диагностика боли на уровне первичной медико-санитарной помощи показала преобладание скелетно-мышечной боли [2]. Среди пациентов 37% имели острую боль, 37% страдали хронической болью, 13% имели промежуточную продолжительность боли 1–3 мес. Считается, что острая боль обычно длится менее 7 дней, но часто в реальной клинической практике боль сохраняется до 30 дней [4]. Неадекватный контроль острой боли способствует ее пролонгированию и переходу в хроническую фазу. Хроническая боль оказывает наибольшее давление на общественное здравоохранение.

Оценки распространенности хронической боли среди населения широко варьируют: от 8 до 45% населения сообщают о хронической боли и от 10 до 15% населения обращаются к своему терапевту [5]. Пациенты с хронической болью посещают терапевта в 2 раза чаще, чем пациенты без хронической боли [6]. О чрезмерной потребности этой категории больных в ресурсах здравоохранения также свидетельствует значительно более высокий уровень использования экстренной и внеплановой помощи пациентами с хронической болью по сравнению с пациентами без боли [7, 8]. Это приводит к неадекватной коррекции плана лечения, продиктованной краткосрочным принятием решений, а не длительным всесторонним наблюдением за болезнью пациента в целом. В отличие от острой боли, которая является симптомом конкретного заболевания или травмы, хроническая боль признается самостоятельным заболеванием [9]. Почти все случаи хронической боли начинаются с острой боли. Как клиницисты, так и нейробиологи признают, что переход от острой боли к хронической может начаться в течение нескольких минут после первичного травматического воздействия, что делает различие между ними несколько искусственным [10, 11]. При этом у 1/3 пациентов наблюдается траектория прогрессивного нарастания интенсивности боли в процессе хронизации. Многие модели предполагают, что длительное воздействие острой боли приводит к структурным изменениям в центральной нервной системе, которые превращают это состояние в синдром хронической боли [12]. На основе популяционных данных предполагают, что лучший контроль острой боли для некоторых пациентов может снизить риск того, что боль станет хронической [13]. Успешный фармакологический контроль острой боли зависит от адекватного воздействия на генератор боли и этиопатогенетические механизмы ее формирования. Самые распространенные виды острых и хро-

нических типов боли в зависимости от этиологии и клинической картины включают ноцицептивные, воспалительные и невропатические синдромы. Ноцицептивная боль часто сопровождается воспалением.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НОЦИЦЕПТИВНОЙ, ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БОЛИ

По патогенетическим механизмам формирования болевые синдромы подразделяются на ноцицептивные и невропатические. Ключевым фактором этого разделения является вовлеченность в патологический процесс периферических болевых рецепторов. Ноцицептивная боль – это послание в мозг периферических болевых (ноцицептивных) рецепторов об угрожающем целостности ткани организма повреждающем факторе. Ноцицептивная боль формируется благодаря активации периферических болевых рецепторов и передаче сигнала через неповрежденные структуры нервной системы, а невропатическая боль – за счет генерации первичного сигнала поврежденной нервной системой, при этом периферические болевые рецепторы неактивны. Экзогенные или эндогенные факторы (травма, растяжение ткани, ишемия, метаболические и дегенеративные изменения и др.) повреждают ткани организма. В фокусе повреждения происходит синтез «медиаторов воспаления, альгогенов». Медиаторы воспаления подкисляют внеклеточную среду, при этом активируются первичные ноцицептивные афферентные нейроны и снижаются пороги передачи сигналов. Альгогены активируют «спящие» болевые рецепторы, повышают чувствительность рецепторов к химическим и механическим стимулам, развивается первичная гипералгезия, характеризующаяся снижением порога болевой чувствительности в зоне повреждения ткани. В условиях гипералгезии незначительные механические и термические стимулы начинают восприниматься как болевые.

Одним из ключевых медиаторов боли являются простагландины – модуляторы активности болевых рецепторов. Также они облегчают проведение болевого стимула и усиливают продукцию других альгогенов: субстанции Р, брадикинина, окиси азота. Сложный скоординированный каскад воспалительных альгогенов в ответ на вредные раздражители представляет собой адаптивный ответ на патогенное событие, способствуя восстановлению поврежденной ткани [14]. В то же время воспалительный ответ может сам по себе повреждать ткани и вызывать дисфункцию органа [15, 16]. В связи с этим фундаментальная проблема воспалительного каскада не в том, как часто он сопровождает повреждение, а в том, насколько часто воспаление не утихает и приобретает хроническое течение [17].

Хроническое воспаление принимает участие в патогенезе многих хронических заболеваний [18]. Воспаление особенно коварно при совместном с нервной системой вовлечении в патологический процесс (нейровоспаление), играя важную роль в патогенезе острой и хронической боли [19]. Современные исследования убедительно доказывают, что простагландины не только драматиче-

ским образом влияют на первичную гипералгезию, но и принимают участие во вторичной гипералгезии. Избыточная продукция простагландинов в спинном мозге усиливает центральную сенситизацию и в конечном итоге влияет на интенсивность и продолжительность чувства боли [20]. Более того, избыточная продукция простагландинов под воздействием повреждающего фактора на периферии и в ЦНС может быть одной из причин нейрорепластических изменений, которые лежат в основе прогрессирования боли от острой фазы к хронической.

Термин «нейрогенное воспаление» используется для обозначения воспалительной реакции, наблюдаемой после высвобождения провоспалительных медиаторов из терминалей активированных первичных (афферентных) сенсорных нейронов [21]. В результате локальной деполяризации ноцицептивные сенсорные нейроны выделяют провоспалительные посредники на периферии, которые могут рекрутировать и активировать адаптивные иммунные клетки, которые вместе с провоспалительными медиаторами участвуют в феномене нейрогенного воспаления [21, 22]. Связанный с геном кальцитонина пептид, вещество Р и некоторые другие нейропептиды являются основными медиаторами, ответственными за последовательность патогенных событий, приводящих к нейрогенному воспалению [23]. Обычно этот тип воспаления не сопровождается характерными для острого воспаления симптомами и не ощущается индивидуумом. Активация глиальных клеток и нейровоспаление все чаще рассматриваются как одна из основных причин хронической боли и многих из сопровождающих ее синдромов, включая депрессию, усталость, бессонницу [24, 25]. Активированная микроглия и астроциты могут продуцировать такие цитокины, как фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β). Эти цитокины могут непосредственно модулировать синаптическую передачу в спинном и головном мозге, благодаря чему формируется центральная сенситизация и происходит усиление боли. Также высокий уровень ИЛ-1 β , ФНО- α и других провоспалительных агентов опосредованно повышает возбудимость нейронов ЦНС посредством усиления трансмиссии глутамата. Значительное присутствие глутамата в ЦНС запускает каскадные процессы, инициирующие и поддерживающие центральную сенситизацию и параллельно приводящие к центральной дезингибиции (ослабление контроля над болью) [26]. Таким образом, многочисленные механизмы, касающиеся хронификации, включают участие рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), системы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и микроглии [11]. Значительную роль в этих процессах играет основной фермент синтеза простагландинов – ЦОГ-2 [27]. Синтез ЦОГ-2 в ЦНС индуцируется периферическими воспалительными реакциями. В ЦНС простагландины усиливают основные компоненты воспалительной гиперчувствительности к боли, влияя на увеличение возбуждения нейронов и снижение тормозных реакций. Учитывая ведущую роль провоспалительных альгогенов, в патогенезе ноцицептивной боли основным принципом обезболивания является подавление синтеза и секреции альго-

генов. Этому требованию наиболее отвечают ненаркотические анальгетики (класс нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП).

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ СВЯЗАННЫЕ С НОЦИЦЕПТИВНОЙ, ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БОЛЬЮ

Наиболее частыми типами боли у пациентов, которые консультируются с терапевтом (врачом общей практики), являются мышечно-скелетные боли в области шеи и поясницы с и без иррадиации в конечности и суставные боли. Подвергаясь старению, позвоночник приспосабливается к износу под действием силы тяжести и биомеханической нагрузки за счет компенсаторных структурных и нейрохимических изменений, некоторые из которых могут быть дезадаптивными и вызывать боль, функциональные нарушения. Некоторые компенсаторные реакции доброкачественные; однако некоторые из них разрушительны и мешают организму функционировать и справляться с проблемами. Исследования показывают, что от 1/3 до 1/4 пациентов в учреждениях первичной медико-санитарной помощи могут все еще страдать от боли через 1 год после появления первых симптомов.

Боль в позвоночнике многогранна и включает структурные, биомеханические, биохимические и психосоциальные факторы, которые приводят к дилеммам такой сложности, что лечение часто бывает трудным или неэффективным. Более чем 85% пациентов, испытывающих персистирующую боль в спине, невозможно установить конкретное заболевание или специфическое нарушение структур позвоночного столба [28]. В связи с трудностью идентификации первичного источника боли в обыденной клинической практике в отношении таких болевых феноменов принято использовать термин «неспецифические боли в спине». Первичным источником такой боли могут служить различные структуры позвоночного столба и окружающих его тканей, например капсулы суставов, связки и фасции, межпозвоночный диск (болевые рецепторы обнаружены в наружной трети кольца), позвонки (ноцицепторы обнаружены в надкостнице и кровеносных сосудах), мышцы.

Часто предполагается, что причиной хронической боли в спине являются дегенеративные, связанные с возрастом состояния позвоночника. Однако контролируемые исследования показали, что корреляция между клиническими симптомами и радиологическими признаками дегенерации минимальна или отсутствует [29]. Хотя грыжа диска широко известна как причина боли, бессимптомные грыжи диска при компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии являются обычным явлением [29, 30]. Кроме того, нет четкой взаимосвязи между степенью протрузии диска и степенью клинических симптомов [31]. В целом строго механическое или патоанатомическое объяснение боли в спине оказалось недостаточно аргументированным. В настоящее время получила признание концепция, что боль в спине связана с констелляцией многих факторов, важную роль среди

которых играет активность воспалительных реакций, ассоциированных с дегенерацией структур, связанных с позвоночным столбом. Считается, что обычная микро-травматизация приводит к повышенной локальной экспрессии провоспалительных молекул, таких как ИЛ-1 β , которые способствуют нарушению архитектоники диска. Эти изменения более часты на уровнях L4/L5 и L5/S1, чем на других уровнях [32, 33], что позволяет предположить, что локальное биомеханическое напряжение предрасполагает к травматизации.

Локальное воспаление с преобладающей ролью воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ФНО- α , способствует разрушению хрящевого внеклеточного матрикса, а также неоваскуляризации и неоиннервации внутри дегенерированных дисков [34, 35]. Неваскуляризация и неонейрогенез считаются прямыми причинами дискогенной боли [36]. В основе морфологических изменений межпозвоночных суставов и ассоциированной с ними боли также лежат воспалительные реакции, включая синовит, остеохондральный неоваскуляризм, воспаление околоуставных мягких тканей. К счастью, современные подходы к эффективной терапии боли в спине не требуют специфического патоанатомического диагноза. В то же время важно на ранних этапах идентифицировать возможные барьеры редукции болевого синдрома.

Остеоартрит и ревматоидный артрит – два самых частых заболевания, приводящих к суставным болям. Для остеоартрита характерно прогрессирующее повреждение суставного хряща, связанное с образованием новых остеофитов, воспалением синовиальной оболочки [16]. Если ранее приоритет отдавался поражению суставного хряща, а сужение суставной щели с сопутствующими изменениями в субхондральной кости рассматривалось как вторичный процесс, то сегодня изменениям субхондральной кости отводится иницирующая роль в эволюции заболевания [37, 38]. Так же как и в случае с болью в спине, боль, ассоциированная с остеоартритом, коррелирует не с морфологическими изменениями, а с периферической и центральной болевой сенсibilizацией [39].

ВОЗМОЖНЫЕ БАРЬЕРЫ РЕДУКЦИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Хотя острая боль и хроническая боль имеют заметные различия, у них также много общего. Например, оба состояния имеют общие факторы риска, такие как генетическая предрасположенность, психосоциальная предрасположенность (например, тревожность, катастрофизация) и болевой порог. Сложно взаимодействующие между собой физические и психологические факторы влияют на переход от острой боли к хронической. Среди персональных и медицинских факторов с хроническим течением болевых синдромов ассоциированы возраст, женский пол, никотиновая зависимость и избыточный вес [40]. С высоким уровнем доказательности высокий индекс массы тела является предиктором хронической боли [41], так же как и малоподвижный образ жизни [42].

Влияние избыточного веса на боль объясняет воспалительная теория. Одной из функций жировой ткани является выработка цитокинов и адипокинов. У метаболически здоровых пациентов и лиц с нормальным/низким весом адипоциты, M2-макрофаги и CD4+ Т-клетки присутствуют в жировой ткани и секретируют противовоспалительные цитокины (адипонектин и ИЛ-10) [43]. Когда избыток жира накапливается в организме, провоспалительные иммунные клетки (макрофаги M1 и CD8+ Т-клетки) инфильтрируют жировую ткань метаболически дисфункциональными адипоцитами [44]. При избыточной массе тела и ожирении в жировой ткани начинают преобладать дисфункциональные адипоциты, продуцирующие провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β и лептин) [45]. Так как провоспалительные цитокины циркулируют в системном кровотоке, это провоцирует развитие подострого воспалительного процесса у людей с ожирением. Более того, провоспалительные цитокины могут влиять на активность нейронов как в периферической нервной системе, так и ЦНС. Например, ФНО- α вызывает гиперчувствительность к механической или термической стимуляции [46]. Также есть исследования, которые показывают, что повышенный уровень лептина связан с болью в суставах у людей с остеоартритом [47]. Несмотря на то, что в современных классификациях нет специальной категории «боль в спине, связанная с профессиональной деятельностью», исключая специфические ситуации, тем не менее роль профессионального фактора признается большинством экспертов. Подъем и/или перенос тяжести, а также вибрация являются наиболее изученными биомеханическими факторами риска хронизации боли [40].

Факторы, связанные с болевыми симптомами и их коррекцией, являются наиболее значимыми в отношении прогноза перехода из острой фазы боли в хроническую. Более высокая интенсивность боли увеличивает риск хронической боли согласно пяти исследованиям, в которых была достигнута статистическая значимость [48–52]. Более длительная продолжительность острой боли (более 6 нед.) также может рассматриваться как симптом, прогнозирующий хроническое течение боли [50]. Таким образом, неадекватная коррекция боли в острый период – важнейший фактор хронизации боли, который может подвергаться коррекции.

Среди психологических факторов наиболее часто выделяют следующие группы:

- 1) катастрофические представления о причине боли (например, ожидание, что боль – симптом опасного заболевания и потенциально может привести к инвалидизации; настрой на пассивное противостояние боли);
- 2) неадекватное болевое поведение (например, избегание каких-либо нагрузок, редукция уровня активности);
- 3) связанные с профессиональной деятельностью проблемы или желание получить компенсацию (например, неудовлетворенность работой);
- 4) эмоциональные проблемы (такие как депрессия, тревога, стресс, дисфория, ограничение социальных контактов). Депрессия – наиболее изученный фактор, предсказывающий хроническое течение боли [40].

В случае идентификации одного или нескольких из этих факторов необходимо обсудить с пациентом возможности когнитивно-поведенческой психотерапии. Нет доказательств эффективности психотерапевтических методов воздействия на редукцию острой боли, но высока вероятность, что эти воздействия препятствуют хронизации боли. Согласно результатам проведенного анализа факторы, связанные с образом жизни, такие как курение и ожирение, а также неадекватная коррекция боли в острый период и неадаптивное поведение являются основными модифицируемыми факторами риска хронизации боли.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ НОЦИЦЕПТИВНОЙ, ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БОЛИ

Фармакологическое лечение боли комплексное и требует специальной клинической подготовки. Для достижения оптимальных результатов необходим персонализированный подход, чтобы обеспечить наилучшее соответствие свойств препаратов характеристикам пациента. Применяемые в настоящее время анальгетики боли делятся на четыре основные категории:

- 1) слабые анальгетики;
- 2) НПВП;
- 3) опиоиды;
- 4) адъювантные препараты.

Разные препараты с разными механизмами действия могут быть использованы совместно для повышения эффективности лечения. Парацетамол – яркий представитель и наиболее широко используемый препарат из «слабых анальгетиков». Обезболивающее и жаропонижающее действия парацетамола сопоставимы с аспирином, но парацетамол лишен противовоспалительной активности. Некоторое время назад парацетамол считался болеутоляющим первого выбора, но сегодня все больше фактов свидетельствуют, что использование для обезболивания НПВП предпочтительнее [53]. Многие исследования показали, что парацетамол менее эффективен в обезболивании по сравнению с НПВП у пациентов с остеоартритом [54]. Кроме того, недавний систематический обзор литературы, специально разработанный для оценки безопасности, показал небезопасный профиль длительного приема парацетамола, в частности парацетамол демонстрирует повышенную дозозависимую токсичность в стандартных анальгетических дозах [55].

НПВП считаются препаратами первого выбора и наиболее эффективными препаратами для облегчения воспалительной боли. НПВП сочетают в себе: 1) анальгетическое, 2) жаропонижающее, 3) противовоспалительное и 4) антиагрегантное действие. Все клинические эффекты НПВП опосредованы одним и тем же механизмом действия: они блокируют синтез простагландинов путем ингибирования обеих форм циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), необходимых для синтеза простагландинов. Торможение синтеза простагландинов на периферическом и центральном уровнях связано с нормализацией порога боли, который повышается из-за воспаления. Этот

класс препаратов включает в себя множество соединений с клинически значимыми различиями по эффективности и безопасности. При выборе подходящего НПВП необходимо учитывать спектр эффективности против различных типов боли, фармакокинетические свойства препарата и факторы, связанные с пациентом (сопутствующие заболевания, факторы риска потенциальных побочных эффектов).

Среди множества НПВП ибупрофен, диклофенак и нимесулид остаются наиболее часто используемыми препаратами, в первую очередь благодаря оптимальному соотношению эффективность/безопасность. Основные показания к лечению НПВП включают послеоперационную боль, травматическую боль, остеоартрит, ревматоидный артрит, неспецифическую острую и хроническую боль в спине. Нимесулид (4-нитро-2-феноксиметансульфонанилид) – один из первых представителей класса селективных ингибиторов ЦОГ-2 на мировом рынке. Нимесулид используется в клинической практике с 1985 г. и зарегистрирован более чем в 50 странах мира. Нимесулид является наиболее часто выписываемым НПВП в Италии, Португалии, Франции. Нимесулид используется в отечественной клинической практике более 20 лет. За эти годы нимесулид прошел всестороннюю проверку в ходе многочисленных клинических испытаний и доказал свою эффективность и хорошую переносимость [56].

Нимесулид наряду с его преимущественной активностью в отношении ЦОГ-2 и коротким периодом полувыведения, который коррелирует с быстрым началом анальгетического действия, действует также посредством различных ЦОГ-независимых путей, что способствует его мощной противовоспалительной и анальгетической активности. Пути воздействия нимесулида включают ингибирование высвобождения ФНО- α , высвобождение гистамина, продукцию активных форм кислорода [57]. Кроме того, использование нимесулида было связано со снижением уровней матриксных металлопротеиназ и других биомаркеров разрушения суставов, что позволяет предположить, что он может иметь защитный эффект против прогрессирования суставных болевых синдромов. То есть в отличие от классических НПВП нимесулид не оказывает отрицательного влияния на суставной хрящ. Нимесулид влияет на продукцию и действие окислительных радикалов и других компонентов нейтрофильной активации, что усиливает противовоспалительный и анальгетический эффект и снижает вероятность гастроинтестинальной ulcerогенности [58]. Таким образом, нимесулид – ингибитор ЦОГ-2 с антиоксидантным и противовоспалительным действием. С целью повышения эффективности НПВП создаются специальные лекарственные формы. Так, например, Нимесил® (нимесулид) выпускается в гранулированной форме, обеспечивающей оптимальное всасывание препарата и быстроту развития эффекта.

При кратковременном использовании (менее 15 дней) нимесулид не отличается по безопасности от плацебо. Эндоскопические исследования демонстрируют низкую гастротоксичность нимесулида [59]. Нимесулид обладает относительной специфичностью к ЦОГ-2, благодаря чему

препарат безопасен в отношении гастропатий. Желудочно-кишечная безопасность нимесулида обеспечивается также химическими свойствами препарата. Нимесулид по химической структуре представляет собой основание, которое не аккумулируется в слизистой оболочке желудка и кишечника. Напротив, большинство традиционных НПВП по химической структуре представляют собой кислоты. Они повышают проницаемость тонкого кишечника, что является дополнительным, не связанным с подавлением синтеза простагландинов механизмом развития гастропатии [60]. Кроме того, нимесулид снижает продукцию окислительных радикалов и лейкотриенов, а также выброс гистамина из тучных клеток, что создает дополнительную протекцию против повреждения слизистой [61]. В многочисленных клинических исследованиях при различных мышечно-скелетных заболеваниях было доказано, что подавляющее большинство побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта транзиторны, слабо выражены и имеют низкую корреляцию с ulcerогенным эффектом [60]. В последнее время в специализированных медицинских изданиях часто обсуждается вопрос влияния нимесулида на печень. Повышение печеночных ферментов является класс-зависимым побочным эффектом НПВП. Но в целом риск гепатопатий среди пациентов, принимающих НПВП, крайне мал. Подсчитано, что риск серьезных желудочно-кишечных осложнений (кровотечение и перфорации) в 10 раз выше, чем гепатотоксичность. Анализ спонтанных извещений о случаях гепатотоксических реакций, зафиксированных по 2003 г., на основе базы данных по безопасности FDA (FDA/FOI) и Всемирной организации здравоохранения (WHO/UMC) также свидетельствует, что профили гепатотоксической безопасности селективных и неселективных НПВП между собой не различаются [62]. Для ограничения рисков побочных эффектов нимесулида,

влияющих на печень, существует несколько ограничений: использование самой низкой эффективной дозы и максимальной продолжительности лечения (15 дней) при острой боли. Фармакокинетические взаимодействия между нимесулидом и другими лекарственными средствами, назначаемыми в комбинации, отсутствовали или не имели клинического значения [63].

Адьювантная терапия включает препараты разных классов: антидепрессанты, противоспазмолитические препараты (габапентиноиды), преднизолон, центральные миорелаксанты, витамины группы В. Адьювантные препараты обычно применяются для лечения острой боли, связанной с мышечно-скелетными и/или суставными нарушениями, с целью сокращения сроков применения и дозы НПВП и коррекции индивидуальных факторов риска хронизации боли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезненные состояния опорно-двигательного аппарата составляют более 2/3 болезненных состояний в первичной медико-санитарной помощи. Раннее применение НПВП не только облегчает острую боль, но также блокирует переход от острой боли к хронической. Благодаря многофакторному механизму и быстрому развитию анальгетического действия нимесулид представляет собой привлекательный терапевтический выбор для лечения пациентов с острой болью. Важно выявить людей с повышенным риском развития хронических болевых синдромов, которым может быть полезно раннее комплексное вмешательство.



Поступила / Received 11.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2021

Принята в печать / Accepted 09.06.2021

Список литературы

- Henschke N., Kamper S.J., Maher C.G. The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(1):139–147. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.09.010>.
- Hasselström J., Liu-Palmgren J., Rasjö-Wrååk G. Prevalence of pain in general practice. *Eur J Pain.* 2002;6(5):375–385. [https://doi.org/10.1016/S1090-3801\(02\)00025-3](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(02)00025-3).
- Gregory J., McGowan L. An examination of the prevalence of acute pain for hospitalised adult patients: a systematic review. *J Clin Nurs.* 2016;25(5–6):583–598. <https://doi.org/10.1111/jocn.13094>.
- Kent M.L., Tighe P.J., Belfer I., Brennan T.J., Bruehl S., Brummett C.M. et al. The ACTTION-APS-AAPM Pain Taxonomy (AAAPT) multidimensional approach to classifying acute pain conditions. *Pain Med.* 2017;18(5):947–958. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx019>.
- McQuay H.J.K.E., Moore R.A. (eds). *Epidemiology of chronic pain*. Seattle: IASP Press; 2008.
- Andersson H.I., Ejlertsson G., Leden I., Schersten B. Impact of chronic pain on health care seeking, self care, and medication. Results from a population-based Swedish study. *J Epidemiol Community Health.* 1999;53(8):503–509. <https://doi.org/10.1136/jech.53.8.503>.
- Eriksen J., Sjøgren P., Ekholm O., Rasmussen N.K. Health care utilisation among individuals reporting long-term pain: an epidemiological study based on Danish National Health Surveys. *Eur J Pain.* 2004;8(6):517–523. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2003.12.001>.
- Cordell W.H., Keene K.K., Giles B.K., Jones J.B., Jones J.H., Brizendine E.J. The high prevalence of pain in emergency medical care. *Am J Emerg Med.* 2002;20(3):165–169. <https://doi.org/10.1053/ajem.2002.32643>.
- Tracey I., Bushnell M.C. How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease? *J Pain.* 2009;10(11):1113–1120. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.09.001>.
- Young Casey C., Greenberg M.A., Nicassio P.M., Harpin R.E., Hubbard D. Transition from acute to chronic pain and disability: a model including cognitive, affective, and trauma factors. *Pain.* 2008;134(1–2):69–79. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.03.032>.
- Voscopoulos C., Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth.* 2010;105(1 Suppl):i69–i85. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq323>.
- Ung H., Brown J.E., Johnson K.A., Younger J., Hush J., Mackey S. Multivariate classification of structural MRI data detects chronic low back pain. *Cereb Cortex.* 2014;24(4):1037–1044. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs378>.
- May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain.* 2008;137(1):7–15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.02.034>.
- Machelska H., Schopohl J.K., Mousa S.A., Labuz D., Schaefer M., Stein C. Different mechanisms of intrinsic pain inhibition in early and late inflammation. *J Neuroimmunol.* 2003;141(1–2):30–39. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(03\)00213-3](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(03)00213-3).
- Castellheim A., Brekke O.L., Espevik T., Harboe M., Mollnes T.E. Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Scand J Immunol.* 2009;69(6):479–491. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2009.02255.x>.
- Fusco M., Skaper S.D., Coaccioli S., Paladini A., Varrassi G. Degenerative joint diseases and neuroinflammation. *Pain Pract.* 2017;17(4):522–532. <https://doi.org/10.1111/papr.12551>.
- Nathan C., Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell.* 2010;140(6):871–882. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.029>.
- Varrassi G., Fusco M., Coaccioli S., Paladini A. Chronic pain and neurodegenerative processes in elderly people. *Pain Pract.* 2015;15(1):1–3. <https://doi.org/10.1111/papr.12254>.

19. Myers R.R., Campana W.M., Shubayev V.I. The role of neuroinflammation in neuropathic pain: mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discov Today*. 2006;11(1–2):8–20. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03637-8](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03637-8).
20. Vanegas H., Schaible H.G. Prostaglandins and cyclooxygenases [correction of cyclooxygenases] in the spinal cord. *Prog Neurobiol*. 2001;64(4):327–363. [https://doi.org/10.1016/S0304-0082\(00\)00063-0](https://doi.org/10.1016/S0304-0082(00)00063-0).
21. Severini C., Improta G., Falconieri-Ersparmer G., Salvadori S., Ersparmer V. The tachykinin peptide family. *Pharmacol Rev*. 2002;54(2):285–322. <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.285>.
22. Rosa A.C., Fantozzi R. The role of histamine in neurogenic inflammation. *Br J Pharmacol*. 2013;170(1):38–45. <https://doi.org/10.1111/bph.12266>.
23. Birklein F., Schmelz M. Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS). *Neurosci Lett*. 2008;437(3):199–202. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.03.081>.
24. Walker A.K., Kavelaars A., Heijnen C.J., Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev*. 2013;66(1):80–101. <https://doi.org/10.1124/pr.113.008144>.
25. Ji R.R., Berta T., Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*. 2013;154 Suppl. 1(01):s10–s28. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.022>.
26. Воробьева О.В. Хроническая боль в спине: от патогенетических концепций к терапевтическим стратегиям. *Медицинский совет*. 2017;(17):36–42. <https://doi.org/10.21518/2017-701X-2017-17-36-42>.
27. Давыдов О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):10–16. <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-10-16>.
28. Koes B.W., van Tulder M.W., Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ*. 2006;332(7555):1430–1434. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7555.1430>.
29. Jensen M.C., Brant-Zawadzki M.N., Obuchowski N., Modic MT., Malkasian D., Ross J.S. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med*. 1994;331(2):69–73. <https://doi.org/10.1056/NEJM199407143310201>.
30. Weinreb J.C., Wolbarsht L.B., Cohen J.M., Brown C.E., Maravilla K.R. Prevalence of lumbosacral intervertebral disk abnormalities on MR images in pregnant and asymptomatic nonpregnant women. *Radiology*. 1989;170(1 Pt. 1):125–128. <https://doi.org/10.1148/radiology.170.1.2521192>.
31. Haldeman S. North American Spine Society: failure of the pathology model to predict back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1990;15(7):718–724. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2145646/>.
32. Huang Z.Y., Xu H.C., Lei T., Li Q.L., Wu A.M., Ni W.F. The location of Modic changes in the lumbar spine: a meta-analysis. *Eur Spine J*. 2016;25(11):3746–3759. <https://doi.org/10.1007/s00586-016-4456-x>.
33. Nguyen C., Jousse M., Poiraudou S., Feydy A., Rannou F. Intervertebral disc and vertebral endplate subchondral changes associated with Modic 1 changes of the lumbar spine: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1407-6>.
34. Johnson Z.I., Schoepflin Z.R., Choi H., Shapiro I.M., Risbud M.V. Disc in flames: Roles of TNF- α and IL-1 β in intervertebral disc degeneration. *Eur Cell Mater*. 2015;30:104–116. <https://doi.org/10.22203/ecm.v030a08>.
35. Anderson D.G., Tannoury C. Molecular pathogenic factors in symptomatic disc degeneration. *Spine J*. 2005;15(6S):S260–S266. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2005.02.010>.
36. Navone S.E., Marfia G., Canzi L., Cusani E., Canazza A., Visintini S. et al. Expression of neural and neurotrophic markers in nucleus pulposus cells isolated from degenerated intervertebral disc. *J Orthop Res*. 2012;30(9):1470–1477. <https://doi.org/10.1002/jor.22098>.
37. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И., Насонов Е.Л. Патогенез остеоартроза и обоснование применения стронция ранелата. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):696–702. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-696-702>.
38. Barr A.J., Campbell T.M., Hopkinson D., Kingbury S.R., Bowes M.A., Conaghan P.G. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):228. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0735-x>.
39. Farrell M., Gibson S., McMeeken J., Helme R. Pain and hyperalgesia in osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol*. 2000;27(2):441–447. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10685812/>.
40. Nieminen L.K., Pyysalo L.M., Kankaanpää M.J. Prognostic factors for pain chronicity in low back pain: a systematic review. *Pain Rep*. 2021;6(1):e919. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000919>.
41. Webb R., Brammah T., Lunt M., Urwin M., Allison T., Symmons D. Prevalence and predictors of intense, chronic, and disabling neck and back pain in the UK general population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(11):1195–1202. <https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000067430.49169.01>.
42. Thorbjörnsson C.B., Alfredsson L., Fredriksson K., Michélsen H., Punnett L., Vingård E. et al. Physical and psychosocial factors related to low back pain during a 24-year period. A nested case-control analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(3):369–374. <https://doi.org/10.1097/00007632-200002010-00019>.
43. Crissey J.M., Jenkins N.T., Lansford K.A., Thorne P.K., Bayless D.S., Vieira-Potter V.J. Adipose tissue and vascular phenotypic modulation by voluntary physical activity and dietary restriction in obese insulin-resistant OLETF rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;306(8):R596–606. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00493.2013>.
44. Han J.M., Levings M.K. Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation. *J Immunol*. 2013;191(2):527–532. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301035>.
45. Ronti T., Lupattelli G., Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(6):355–365. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02474.x>.
46. Zhang J.M., An J. Cytokines, inflammation and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45(2):27–37. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e>.
47. Vuolteenaho K., Koskinen A., Moilanen E. Leptin – a link between obesity and osteoarthritis. Applications for prevention and treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(1):103–108. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12160>.
48. Andersen L.L., Clausen T., Persson R., Holtermann A. Perceived physical exertion during healthcare work and risk of chronic pain in different body regions: prospective cohort study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013;86(6):681–687. <https://doi.org/10.1007/s00420-012-0808-y>.
49. Heneweer H., Aufdemkampe G., van Tulder M.W., Kiers H., Stappaerts K.H., Vanhees L. Psychosocial variables in patients with (sub)acute low back pain: an inception cohort in primary care physical therapy in the Netherlands. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(5):586–592. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000256447.72623.56>.
50. Henschke N., Maher C.G., Refshauge K.M., Herbert R.D., Cumming R.G., Bleasel J. et al. Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study. *BMJ*. 2008;337(7662):a171. <https://doi.org/10.1136/bmj.a171>.
51. Smedley J., Inskip H., Cooper C., Coggon D. Natural history of low back pain. A longitudinal study in nurses. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998;23(22):2422–2426. <https://doi.org/10.1097/00007632-199811150-00012>.
52. Wand B.M., McAuley J.H., Marston L., De Souza L.H. Predicting outcome in acute low back pain using different models of patient profiling. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(18):1970–1975. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181afeab7>.
53. Oliveira C.B., Maher C.G., Pinto R.Z., Traeger A.C., Lin C.C., Chenot J.F. et al. Clinical practice guidelines for the management of nonspecific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791–2803. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>.
54. da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N., Nartey L., Wandel S., Jüni P., Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090):e21–e33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31744-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31744-0).
55. Roberts E., Delgado Nunes V., Buckner S., Latchem S., Constanti M., Miller P. et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):552–559. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206914>.
56. Каратеев А.Е. Нимесулид в российской клинической практике: старый друг лучше новых двух. *Медицинский совет*. 2014;(5):82–91. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/573>.
57. Dallegri F., Ottonello L. Are there any Differences among Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs? Focus on Nimesulide. *Clin Drug Invest*. 2007;27(1 Suppl.):15–22. <https://doi.org/10.2165/00044011-200727001-00004>.
58. Bjarnason I., Thjodleifsson B. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(1 Suppl.):24–32. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.suppl.1.24>.
59. Gupta P., Sachdev H.P. Safety of oral use of nimesulide in children: systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatr*. 2003;40(6):518–531. Available at: <http://www.indianpediatrics.net/june2003/june-518-531.htm>.
60. Kowalski M.L., Makowska J. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity: safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Treat Respir Med*. 2006;5(6):399–406. <https://doi.org/10.2165/00151829-200605060-00005>.
61. Rainsford K.D. An analysis from clinico-epidemiological data of the principal adverse events from the COX-2 selective NSAID, nimesulide, with particular reference to hepatic injury. *Inflammopharmacology*. 1998;6(3):203–221. <https://doi.org/10.1007/s10787-998-0020-6>.
62. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R., Abrahá I., Menniti-Ippolito F., Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2003;327(7405):18–22. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7405.18>.
63. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics and metabolism of nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2001;9:81–89. <https://doi.org/10.1163/156856001300248353>.

- Henschke N., Kamper S.J., Maher C.G. The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(1):139–147. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.09.010>.
- Hasselström J., Liu-Palmgren J., Rasjö-Wrååk G. Prevalence of pain in general practice. *Eur J Pain.* 2002;6(5):375–385. [https://doi.org/10.1016/S1090-3801\(02\)00025-3](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(02)00025-3).
- Gregory J., McGowan L. An examination of the prevalence of acute pain for hospitalised adult patients: a systematic review. *J Clin Nurs.* 2016;25(5–6):583–598. <https://doi.org/10.1111/jocn.13094>.
- Kent M.L., Tighe P.J., Belfer I., Brennan T.J., Bruehl S., Brummett C.M. et al. The ACTION-APS-AAPM Pain Taxonomy (AAAPT) multidimensional approach to classifying acute pain conditions. *Pain Med.* 2017;18(5):947–958. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx019>.
- McQuay H.J.K.E., Moore R.A. (eds.). *Epidemiology of chronic pain*. Seattle: IASP Press; 2008.
- Andersson H.I., Ejlertsson G., Leden I., Schersten B. Impact of chronic pain on health care seeking, self care, and medication. Results from a population-based Swedish study. *J Epidemiol Community Health.* 1999;53(8):503–509. <https://doi.org/10.1136/jech.53.8.503>.
- Eriksen J., Sjøgren P., Ekholm O., Rasmussen N.K. Health care utilisation among individuals reporting long-term pain: an epidemiological study based on Danish National Health Surveys. *Eur J Pain.* 2004;8(6):517–523. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2003.12.001>.
- Cordell W.H., Keene K.K., Giles B.K., Jones J.B., Jones J.H., Brizendine E.J. The high prevalence of pain in emergency medical care. *Am J Emerg Med.* 2002;20(3):165–169. <https://doi.org/10.1053/ajem.2002.32643>.
- Tracey I., Bushnell M.C. How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease? *J Pain.* 2009;10(11):1113–1120. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.09.001>.
- Young Casey C., Greenberg M.A., Nicassio P.M., Harpin R.E., Hubbard D. Transition from acute to chronic pain and disability: a model including cognitive, affective, and trauma factors. *Pain.* 2008;134(1–2):69–79. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.03.032>.
- Voscopoulos C., Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth.* 2010;105(1 Suppl):i69–i85. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq323>.
- Ung H., Brown J.E., Johnson K.A., Younger J., Hush J., Mackey S. Multivariate classification of structural MRI data detects chronic low back pain. *Cereb Cortex.* 2014;24(4):1037–1044. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs378>.
- May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain.* 2008;137(1):7–15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.02.034>.
- Machelska H., Schopohl J.K., Mousa S.A., Labuz D., Schaefer M., Stein C. Different mechanisms of intrinsic pain inhibition in early and late inflammation. *J Neuroimmunol.* 2003;141(1–2):30–39. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(03\)00213-3](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(03)00213-3).
- Castellheim A., Brekke O.L., Espevik T., Harboe M., Mollnes T.E. Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Scand J Immunol.* 2009;69(6):479–491. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2009.02255.x>.
- Fusco M., Skaper S.D., Coaccioli S., Paladini A., Varrassi G. Degenerative joint diseases and neuroinflammation. *Pain Pract.* 2017;17(4):522–532. <https://doi.org/10.1111/papr.12551>.
- Nathan C., Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell.* 2010;140(6):871–882. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.029>.
- Varrassi G., Fusco M., Coaccioli S., Paladini A. Chronic pain and neurodegenerative processes in elderly people. *Pain Pract.* 2015;15(1):1–3. <https://doi.org/10.1111/papr.12254>.
- Myers R.R., Campana W.M., Shubayev V.I. The role of neuroinflammation in neuropathic pain: mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discov Today.* 2006;11(1–2):8–20. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03637-8](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03637-8).
- Vanegas H., Schaible H.G. Prostaglandins and cyclooxygenases [correction of cyclooxygenases] in the spinal cord. *Prog Neurobiol.* 2001;64(4):327–363. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(00\)00063-0](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(00)00063-0).
- Severini C., Improta G., Falconieri-Ersparmer G., Salvadori S., Ersparmer V. The tachykinin peptide family. *Pharmacol Rev.* 2002;54(2):285–322. <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.285>.
- Rosa A.C., Fantozzi R. The role of histamine in neurogenic inflammation. *Br J Pharmacol.* 2013;170(1):38–45. <https://doi.org/10.1111/bph.12266>.
- Birklein F., Schmelz M. Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS). *Neurosci Lett.* 2008;437(3):199–202. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.03.081>.
- Walker A.K., Kavelaars A., Heijnen C.J., Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev.* 2013;66(1):80–101. <https://doi.org/10.1124/pr.113.008144>.
- Ji R.R., Berta T., Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain.* 2013;154 Suppl. 1(01):s10–s28. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.022>.
- Vorobieva O.V. Chronic back pain: from pathogenetic concepts to therapeutic strategies. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;17(1):36–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-17-36-42>.
- Davydov O.S. The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain syndrome chronization. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(2):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-10-16>.
- Koes B.W., van Tulder M.W., Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ.* 2006;332(7555):1430–1434. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7555.1430>.
- Jensen M.C., Brant-Zawadzki M.N., Obuchowski N., Modic M.T., Malkasian D., Ross J.S. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med.* 1994;331(2):69–73. <https://doi.org/10.1056/NEJM199407143310201>.
- Weinreb J.C., Wolbarsht L.B., Cohen J.M., Brown C.E., Maravilla K.R. Prevalence of lumbosacral intervertebral disk abnormalities on MR images in pregnant and asymptomatic nonpregnant women. *Radiology.* 1989;170(1 Pt. 1):125–128. <https://doi.org/10.1148/radiology.170.1.2521192>.
- Haldeman S. North American Spine Society: failure of the pathology model to predict back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 1990;15(7):718–724. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2145646/>.
- Huang Z.Y., Xu H.C., Lei T., Li Q.L., Wu A.M., Ni W.F. The location of Modic changes in the lumbar spine: a meta-analysis. *Eur Spine J.* 2016;25(11):3746–3759. <https://doi.org/10.1007/s00586-016-4456-x>.
- Nguyen C., Jousse M., Poiraudou S., Feydy A., Rannou F. Intervertebral disc and vertebral endplate subchondral changes associated with Modic 1 changes of the lumbar spine: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1407-6>.
- Johnson Z.I., Schoepflin Z.R., Choi H., Shapiro I.M., Risbud M.V. Disc in flames: Roles of TNF- α and IL-1 β in intervertebral disc degeneration. *Eur Cell Mater.* 2015;30:104–116. <https://doi.org/10.22203/ecm.v30a08>.
- Anderson D.G., Tannoury C. Molecular pathogenic factors in symptomatic disc degeneration. *Spine J.* 2005;5(6):S260–S266. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2005.02.010>.
- Navone S.E., Marfia G., Canzi L., Ciusani E., Canazza A., Visintini S. et al. Expression of neural and neurotrophic markers in nucleus pulposus cells isolated from degenerated intervertebral disc. *J Orthop Res.* 2012;30(9):1470–1477. <https://doi.org/10.1002/jor.22098>.
- Zaitseva E.M., Alekseeva L.I., Nasonov E.L. Pathogenesis of osteoarthritis and substantiation of the use of strontium ranelate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):696–702. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-696-702>.
- Barr A.J., Campbell T.M., Hopkinson D., Kingbury S.R., Bowes M.A., Conaghan P.G. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):228. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0735-x>.
- Farrell M., Gibson S., McMeeken J., Helme R. Pain and hyperalgesia in osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol.* 2000;27(2):441–447. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10685812/>.
- Nieminen L.K., Pyysalo L.M., Kankaanpää M.J. Prognostic factors for pain chronicity in low back pain: a systematic review. *Pain Rep.* 2021;6(1):e919. <https://doi.org/10.1097/PR.0000000000000919>.
- Webb R., Brammah T., Lunt M., Urwin M., Allison T., Symmons D. Prevalence and predictors of intense, chronic, and disabling neck and back pain in the UK general population. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28(11):1195–1202. <https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000067430.49169.01>.
- Thorbjörnsson C.B., Alfredsson L., Fredriksson K., Michélsen H., Punnett L., Vingård E. et al. Physical and psychosocial factors related to low back pain during a 24-year period. A nested case-control analysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(3):369–374. <https://doi.org/10.1097/00007632-200002010-00019>.
- Crissey J.M., Jenkins N.T., Lansford K.A., Thorne P.K., Bayless D.S., Vieira-Potter V.J. Adipose tissue and vascular phenotypic modulation by voluntary physical activity and dietary restriction in obese insulin-resistant OLETF rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014;306(8):R596–606. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00493.2013>.
- Han J.M., Levings M.K. Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation. *J Immunol.* 2013;191(2):527–532. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301035>.
- Ronti T., Lupatelli G., Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(6):355–365. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02474.x>.
- Zhang J.M., An J. Cytokines, inflammation and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007;45(2):27–37. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e>.
- Vuolteenaho K., Koskinen A., Moilanen E. Leptin – a link between obesity and osteoarthritis. Applications for prevention and treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;114(1):103–108. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12160>.
- Andersen L.L., Clausen T., Persson R., Holtermann A. Perceived physical exertion during healthcare work and risk of chronic pain in different body regions: prospective cohort study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013;86(6):681–687. <https://doi.org/10.1007/s00420-012-0808-y>.

49. Heneweer H., Aufdemkampe G., van Tulder M.W., Kiers H., Stappaerts K.H., Vanhees L. Psychosocial variables in patients with (sub)acute low back pain: an inception cohort in primary care physical therapy in the Netherlands. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(5):586–592. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000256447.72623.56>.
50. Henschke N., Maher C.G., Refshauge K.M., Herbert R.D., Cumming R.G., Bleasel J. et al. Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study. *BMJ*. 2008;337(7662):a171. <https://doi.org/10.1136/bmj.a171>.
51. Smedley J., Inskip H., Cooper C., Coggon D. Natural history of low back pain. A longitudinal study in nurses. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998;23(22):2422–2426. <https://doi.org/10.1097/00007632-199811150-00012>.
52. Wand B.M., McAuley J.H., Marston L., De Souza L.H. Predicting outcome in acute low back pain using different models of patient profiling. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(18):1970–1975. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181afeab7>.
53. Oliveira C.B., Maher C.G., Pinto R.Z., Traeger A.C., Lin C.C., Chenot J.F. et al. Clinical practice guidelines for the management of nonspecific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791–2803. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>.
54. da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N., Nartey L., Wandel S., Jüni P., Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090):e21–e33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31744-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31744-0).
55. Roberts E., Delgado Nunes V., Buckner S., Latchem S., Constanti M., Miller P. et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):552–559. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206914>.
56. Karateyev A.E. Nimesulide in modern clinical practice: old friends are best. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(5):82–91. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/573>.
57. Dallegri F., Ottonello L. Are there any Differences among Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs? Focus on Nimesulide. *Clin Drug Invest*. 2007;27(1 Suppl.):15–22. <https://doi.org/10.2165/00044011-200727001-00004>.
58. Bjarnason I., Thjodleifsson B. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(1 Suppl.):24–32. https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.suppl_1.24.
59. Gupta P., Sachdev H.P. Safety of oral use of nimesulide in children: systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatr*. 2003;40(6):518–531. Available at: <http://www.indianpediatrics.net/june2003/june-518-531.htm>.
60. Kowalski M.L., Makowska J. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity: safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Treat Respir Med*. 2006;5(6):399–406. <https://doi.org/10.2165/00151829-200605060-00005>.
61. Rainsford K.D. An analysis from clinico-epidemiological data of the principal adverse events from the COX-2 selective NSAID, nimesulide, with particular reference to hepatic injury. *Inflammopharmacology*. 1998;6(3):203–221. <https://doi.org/10.1007/s10787-998-0020-6>.
62. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R., Abraha I., Menniti-Ippolito F., Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2003;327(7405):18–22. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7405.18>.
63. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics and metabolism of nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2001;9:81–89. <https://doi.org/10.1163/156856001300248353>.

Информация об авторах:

Воробьева Ольга Владимировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ovvorobeva@mail.ru

Морозова Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; morozova_t_e@staff.sechenov.ru

Герцог Анна Алексеевна, аспирант кафедры общей врачебной практики Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; aamaam.ap@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Vorobeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases of the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ovvorobeva@mail.ru

Tatiana E. Morozova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Medical Practice of the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; morozova_t_e@staff.sechenov.ru

Anna A. Gertsog, Postgraduate Student of the Department of General Medical Practice of the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; aamaam.ap@gmail.com