

Общая характеристика и особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении дорсопатий в клинической практике (обзор литературы)

Е.В. Яковлев^{1,2,5✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8435-7562>, vmeda-ev@mail.ru

С.А. Живолупов³, <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>, peroslava@yandex.ru

Е.Н. Гневyshev^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0001-9671-462X>, evg-gnevyshev@yandex.ru

Т.В. Ветрова², <https://orcid.org/0000-0001-7446-5060>, doretat@rambler.ru

¹ Медицинский центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126

² Институт прикладного психоанализа и психологии; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

⁴ Третий Военный госпиталь войск национальной гвардии РФ; 192171, Россия, Санкт-Петербург, ул. Цимбалына, д. 13

⁵ Московский государственный областной педагогический университет; 141014, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Веры Волошиной, д. 24

Резюме

Боль в спине занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний по количеству лет жизни, потерянных вследствие ухудшения здоровья. При этом выбор тактики лечения дорсопатий представляет определенные трудности, в частности выбор нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП), который зависит от ряда факторов. НПВП эффективно используются в терапии скелетно-мышечных болей, однако они обладают побочными эффектами, что определяет индивидуальные особенности их применения. В статье представлен обзор научных данных, опубликованных в источниках MEDLINE, PubMed, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, Clinical Trials.gov, служб обмена исследовательской информацией по клинической практике применения НПВП. Проанализирована общая характеристика, побочные эффекты НПВП в клинической практике с целью выбора эффективной и безопасной траектории их применения при лечении дорсопатий. В остром периоде дорсопатии лечебное воздействие должно быть направлено в первую очередь на уменьшение боли. При этом применение НПВП является необходимым и оправданным, должно включать детальную оценку побочных эффектов, длительность применения, альтернативные траектории медикаментозного и немедикаментозного лечения. Многочисленные побочные эффекты НПВП со стороны желудочно-кишечного тракта, печени, сердечно-сосудистой системы, аллергические реакции, врожденные аномалии у плода при применении НПВП во время беременности и другие нежелательные последствия заставляют предпринимать максимально возможные меры с целью минимизации побочных реакций и отдаленных нежелательных последствий для пациента. Комбинированное терапевтическое воздействие, включающее, наряду с применением НПВП, физиотерапию, лечебную физическую культуру, массаж, рефлексотерапию, оптимизацию двигательной активности, оптимизацию позы при статических нагрузках, применение методов когнитивно-поведенческой терапии, является оптимальным с позиции стратификации рисков и ожидаемого клинического эффекта у пациентов с дорсопатией.

Ключевые слова: дорсопатии, боль в спине, скелетно-мышечные боли, нестероидные противовоспалительные препараты, побочные эффекты НПВП

Для цитирования: Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гневyshev Е.Н., Ветрова Т.В. Общая характеристика и особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении дорсопатий в клинической практике (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2022;16(23):68–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-68-77>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

General characteristics and features of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of dorsopathies in clinical practice (literature review)

Evgeny V. Yakovlev^{1,2,5✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8435-7562>, vmeda-ev@mail.ru

Sergey A. Zhivolupov³, <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>, peroslava@yandex.ru

Evgeniy N. Gnevyshev^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0001-9671-462X>, evg-gnevyshev@yandex.ru

Tatiana V. Vetrova², <https://orcid.org/0000-0001-7446-5060>, doretat@rambler.ru

¹ Medical Center "Admiralteyskie Verfi"; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121, Russia

² Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology; 3, GalerniyProezd, St Petersburg, 199226, Russia

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

⁴ Third Military Hospital of the Russian National Guard Troops; 13, Tsimbalin St., St Petersburg 192171, Russia

⁵ Moscow State Regional Pedagogical University; 24, Vera Voloshina St., Moscow Region, Mytishchi, 141014, Russia

Abstract

Back pain ranks first among all non-communicable diseases in terms of the number of years of life lost due to poor health. At the same time, the choice of tactics for the treatment of dorsopathies presents certain difficulties, in particular, the choice of a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), which depends on a number of factors. NSAIDs are effectively used in the treatment of musculoskeletal pain, but they have side effects, which determines the individual characteristics of their use. The article presents an overview of scientific data published in the sources MEDLINE, PubMed, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, Clinical Trials.gov, services for the exchange of research information on the clinical practice of NSAID use. The general characteristics and side effects of NSAIDs in clinical practice are analyzed in order to choose an effective and safe trajectory of their use in the treatment of dorsopathies. In the acute period of dorsopathy, the therapeutic effect should be aimed primarily at reducing pain. At the same time, the use of NSAIDs is necessary and justified, should include a detailed assessment of side effects, duration of use, alternative trajectories of drug and non-drug treatment. Numerous side effects of NSAIDs from the gastrointestinal tract, liver, cardiovascular system, allergic reactions, congenital anomalies in the fetus when using NSAIDs during pregnancy and other undesirable consequences, make it necessary to take the maximum possible measures to minimize adverse reactions and long-term undesirable consequences for the patient. Combined therapeutic effects, including, along with the use of NSAIDs, physiotherapy, physical therapy, massage, reflexotherapy, optimization of motor activity, optimization of posture under static loads, the use of cognitive behavioral therapy methods, is optimal from the standpoint of risk stratification and the expected clinical effect in patients with dorsopathy.

Keywords: dorsopathy, back pain, musculoskeletal pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, side effects of NSAIDs

For citation: Yakovlev E.V., Zhivolupov S.A., Gnevyshev E.N., Vetrova T.V. General characteristics and features of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of dorsopathies in clinical practice (literature review). *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):68–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-68-77>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Термин «дорсопатия» охватывает острые и хронические болевые синдромы в области туловища и конечностей, обусловленные дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника и отличающиеся высокой распространенностью, а также условной резистентностью к терапии. Боль в спине занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [1]. В структуре глобального бремени болезней боль в спине занимает первое место в мире в списке причин нетрудоспособности (Global Burden of Disease Study – GBDS, 2020). В США боль в спине – одна из самых распространенных жалоб, с которой пациенты посещают врача общей практики. Примерно 6–9% взрослого населения в течение года консультируются по поводу этой жалобы. Почти каждый 4-й житель США отмечал боль в спине хотя бы раз в течение последних 3 мес. На протяжении жизни боли в спине возникают у большинства людей (более чем у 70%), пик частоты болей наблюдается в возрасте 35–55 лет (трудоспособном возрасте). По данным опроса, проведенного в поликлиниках Москвы, 24,9% пациентов обратились в связи с болью в спине, при этом в течение последнего года на момент обращения боль беспокоила более половины опрошенных (52,9%). В Великобритании около 30% обращений к врачу общей практики связано с болью в спине и конечностях [2]. Среди 154 состояний, включенных в исследование расходов на здравоохранение в США за период с 1996 по 2016 г., самыми значимыми были расходы на лечение скелетно-мышечной боли, которые

составили в 2016 г. 380 млрд долларов. В структуре этих расходов боль в пояснице и шее занимала первое место и составила 134,5 млрд долларов (Institute for Health Metrics and Evaluation Population Health Building / Hans Rosling Center – IHME, 2020) [3].

Боль представляет собой сложную мультисистемную реакцию организма, отличающуюся от простой ноцицепции – физиологического механизма, ответственного за распознавание повреждения тканей организма [4]. К тому же болевые ощущения являются еще и одним из самых трудно интерпретируемых симптомов, встречающихся в медицинской практике, что превращает их в существенную медико-социальную проблему здравоохранения [5]. В связи с этим купирование боли практически всегда представляет значительные трудности как для пациента, так и для медицинского персонала, поскольку интенсивность болевого синдрома зависит от большого числа взаимосвязанных факторов. Пациенты обычно получают консервативное лечение, когда испытывают прогрессирующую боль и/или минимальные неврологические проблемы. Если необходимо хирургическое вмешательство, оно, как правило, является плановым, и его можно отложить в надежде на улучшение симптомов [6].

Методы лечения острой и хронической боли различаются. При острой боли обычно используются анальгетики, в т. ч. нестероидные противовоспалительные препараты и опиаты, иногда в сочетании с региональной анестезией (блокада периферических нервов или перидуральная местная анестезия) [7].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют собой группу различных по химической структуре препаратов, объединенных

общим механизмом фармакологического действия: блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ-2) и снижением синтеза простагландинов (ПГ) в очаге воспаления или повреждения ткани и способностью оказывать обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Именно поэтому НПВП являются одним из основных инструментов терапии острой (в большей степени) и хронической (в меньшей степени) боли при широком круге заболеваний и патологических состояний [8]. Кроме этого, они доступны в виде отдельных фармацевтических препаратов и в качестве составных частей обезболивающих средств как в виде отпускаемых по рецепту, так и без рецепта лекарств [9].

Это позволяет эффективно использовать НПВП в терапии мышечных болей, дисменореи [10], артритных состояний [11], подагры [12], в качестве опиоидно-сберегающих средств в некоторых случаях острой травмы [13], при мигрени [14]. Применение НПВП в настоящее время является весьма распространенным: по данным Shekelle P.G. et al. за 2017 г., у лиц в возрасте 65 лет и старше прием препарата, по крайней мере, один раз в неделю достигает 70%, причем половина этой группы принимает его не менее семи доз в неделю [12].

По данным Национального центра статистики здравоохранения, содержащимся в обзоре отдельных рецептурных и безрецептурных лекарств, зарегистрированных во время посещений врачебных кабинетов и больниц США, Министерство здравоохранения и социальных служб определило, что НПВП являются пятым, наиболее часто используемым лекарством во всех возрастных группах [15].

М. Musu определяет масштабы приема НПВП в мире как «катастрофические» [16]. В США каждый год выписывается 111 млн рецептов на НПВП, еще 36 млн человек принимают анальгетики без рецепта [17]. В Великобритании число рецептов на НПВП достигает 15 млн [18].

НПВП обычно делятся на группы в зависимости от их химической структуры и селективности: ацетилированные салицилаты (*аспирин*), неацетилированные салицилаты (*дифлунизал*, *сальсалат*), пропионовые кислоты (*напроксен*, *ибупрофен*), уксусные кислоты (*диклофенак*, *индометацин*), фенольные кислоты (*мелоксикам*, *пироксикам*), антралиновые кислоты (*меклофенамат*, *мефенамовая кислота*), нафтилаланин (*набуметон*) и селективные ингибиторы ЦОГ-2 (*целекоксиб*, *эторикокиб*) [19]. В таблице перечислены одобренные FDA Center for Devices and Radiological Health (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) нестероидные противовоспалительные препараты, находящиеся в настоящее время на рынке.

Однако, несмотря на широкое использование вышеуказанных препаратов в клинической практике, обусловленное их стойким обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным свойствами, НПВП обладают хорошо известными побочными эффектами, влияющими на слизистую оболочку желудка, почечную и сердечно-сосудистую системы, печень и систему крови [20].

Нерациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (высокие дозировки

● **Таблица.** Нестероидные противовоспалительные препараты, одобренные FDA

● **Table.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs approved by the FDA

Английское название	Русский аналог названия
Non-selective NSAIDs	Неселективные НПВП
• Diclofenac • Diflunisal • Etodolac • Fenoprofen • Flurbiprofen • Ibuprofen • Indomethacin • Ketoprofen • Ketorolac • Mefenamic acid • Meloxicam • Nabumetone • Naproxen • Oxaprozin • Piroxicam • Sulindac • Tolmetin • COX-2 Selective NSAIDs • Celecoxib • Rofecoxib • Valdecoxib	• Диклофенак • Дифлунизал • Этодолак • Фенопрофен • Флурбипрофен • Ибупрофен • Индометацин • Кетопрофен • Кеторолак • Мефенамовая кислота • Мелоксикам • Набуметон • Напроксен • Оксaproзин • Пироксикам • Сулиндак • Толметин • ЦОГ-2-селективные НПВП • Целекоксиб • Рофекоксиб* • Вальдекоксиб*

*Рофекоксиб и Вальдекоксиб сняты с рынка в 2004 и 2005 гг. соответственно.

и длительное использование) среди всех групп лекарств является основной причиной госпитализации, связанной с побочными явлениями, что приводит к чрезвычайно высоким затратам на здравоохранение [21]. По данным R.J. Rothenberg и J.P.Jr. Holcomb за 2000 г., побочные эффекты НПВП, включающие проблемы, связанные с язвенной болезнью, функцией почек и заболеваниями печени, встречаются очень часто [22].

Нестероидные противовоспалительные препараты первоначально были дифференцированы от стероидных лекарственных средств, чтобы помочь клиницистам, которым необходимо было использовать более безопасные противовоспалительные средства. С выходом на рынок рофекоксиба в 1999 г. НПВП были дополнительно классифицированы на традиционные НПВП и ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2 (коксибы). Причем последние позиционировались как препараты с потенциально низким риском для желудочно-кишечного тракта.

Однако в 2005 г. рофекоксиб был снят с рынка медикаментов из-за высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений при длительном применении. На основании анализа результатов клинических исследований был сделан вывод, что высокая селективность ЦОГ-2 является одним из факторов, связанных с повышенным сердечно-сосудистым риском. Однако эти риски нельзя отнести только к коксибам. Традиционные НПВП (мелоксикам, этодолак и набуметон) также обладают умеренной селективностью ЦОГ-2, при этом у напроксена и ибупрофена селективность меньше.

Таким образом, все НПВП, будь то традиционные или коксибы, представляют определенный сердечно-

сосудистый риск. В то же время клиницисты продолжают уделять больше внимания снижению желудочно-кишечных рисков НПВП, чем отдаленным сердечно-сосудистым осложнениям. Однако сердечно-сосудистые риски, ассоциированные с применением НПВП, не следует игнорировать ради достижения пользы для желудочно-кишечного тракта. В связи с этим текущие клинические рекомендации предполагают, что коксибы предпочтительны для применения у пациентов с низким сердечно-сосудистым и высоким желудочно-кишечным рисками. Кроме того, независимо от селективности НПВП к ЦОГ, появляются сообщения об их побочном действии на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), особенно на его нижние отделы [23].

Тем не менее в медицинской литературе встречаются данные, позволяющие полагать, что связь всех НПВП с почечными и сердечно-сосудистыми побочными эффектами не подтверждается убедительными доказательствами. Действительно, более низкие, но все же терапевтические дозы некоторых НПВП могут быть кардиопротекторными [24].

ВОЗДЕЙСТВИЕ НПВП НА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

Побочные эффекты со стороны желудка, вероятно, обусловлены ингибированием ЦОГ-1, предотвращающим образование простагландинов, защищающих слизистую оболочку желудка. Соответственно, риск возникновения побочных эффектов в этой связи более вероятен у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта, в частности пептические язвы. В данном случае возможно использование селективных к ЦОГ-2 НПВП с меньшим риском [20].

По мнению L. Laine, НПВП являются наиболее распространенной причиной гастродуоденальных повреждений в США: примерно у половины пациентов, регулярно принимающих НПВП, при эндоскопическом обследовании отмечаются эрозии желудка, а у 15–30% – язвы. При этом отмечается, что клинические осложнения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта могут возникать у 3–4,5% пациентов, принимающих НПВП, а серьезные осложнения развиваются примерно у 1,5%. Подчеркивается, что риск сильно варьируется в зависимости от клинических особенностей, таких как наличие в анамнезе язв или заболеваний желудочно-кишечного тракта, возраста, сопутствующего применения антикоагулянтов или стероидов и дозы НПВП [9]. Симптомы поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта часто встречаются у пожилых людей, и, несмотря на недостаток данных, НПВП считаются важным фактором риска.

N.J. Talley et al. в 2005 г. оценивали связь НПВП с диспепсией и изжогой в популяционном исследовании, подтвердив связь аспирина и неаспириновых НПВП с почти двукратным риском симптомов поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пожилых людей [25].

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ НПВП

Систематический обзор и метаанализ случаев лекарственно-индуцированных повреждений печени, опубликованных в источниках MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library и China National Knowledge Infrastructure, включающих 6 914 статей, показали, что наиболее распространенными агентами по классам были антибиотики (34,9%), противотуберкулезные препараты (26,6%), растительные и альтернативные лекарства (25,3%), сердечно-сосудистые средства (17,3%), антибиотики (15,7%) и НПВП (12,5%). Среди последних наиболее распространенными лекарствами были нимесулид (6,3%) и ибупрофен (6,1%) [26].

P. Sriuttha et al. в 2018 г. в исследованиях, посвященных трем НПВП (целекоксиб, эторикоксиб и диклофенак), продемонстрировали клинически значимые доказательства гепатотоксичности. Из всех случаев гепатотоксичности, выявленных у вышеупомянутых трех НПВП, диклофенак имел наибольшую долю, которая варьировалась от 0,015 до 4,3 ($\times 10^{-3}$), за ним следовал целекоксиб, варьировавшийся от 0,13 до 0,38 ($\times 10^{-3}$), и эторикоксиб – от 0,005 до 0,930 ($\times 10^{-3}$). Признаки токсического воздействия на печень в основном проявлялись в виде повышения уровня аминотрансферазы при низком уровне госпитализации [27].

По мнению С.М.С. Pereira et al., нимесулид вызывает увеличение содержания ЦОГ-2, ядерного фактора каппа В, цитокинов в тканях печени, которое подтверждается иммуностейнингом (биохимическим иммунным окрашиванием). Повреждение печени происходит через гамма-путь-фосфатидилинозитол-3-киназы. Ингибирование фермента приводит к обратимым изменениям в печени [28]. Кроме того, проведенный в 2019 г. J. Kwon et al. систематический обзор и метаанализ исследований, полученных из PubMed, EMBASE, Cochrane, службы обмена исследовательской информацией и ClinicalTrials.gov, направленные на изучение гепатотоксичности нимесулида, показали, что в метаанализе пяти обсервационных исследований нимесулид был значительно связан с гепатотоксичностью (ОР 2,21, 95% ДИ 1,72–2,83).

Из исследований, проведенных с использованием баз данных спонтанных сообщений ($n = 6$), частота сообщений о гепатотоксичности была значительно выше у пациентов, получавших нимесулид, по сравнению с пациентами, получавшими другие НПВП (объединенный ROR 3,99, 95% ДИ 2,86–5,57). В общей сложности в исследовании принимали участие 33 респондента, при этом большинство из них были женщинами ($n = 28$, 84,8%), а средний возраст ($\pm$ стандартное отклонение) составлял 56,8 ($\pm 15,6$) года. Почти половине пациентов, получавших нимесулид (45,5%), либо потребовалась трансплантация печени, либо они умерли из-за молниеносной печеночной недостаточности, из которых у трети развилась гепатотоксичность менее чем через 15 дней после приема нимесулида. Однако, как указывают авторы, поскольку в анализ было включено ограниченное число исследований с преимущественно наблюдательным дизайном, необходимы

дополнительные исследования для дальнейшего описания влияния дозы и продолжительности лечения на риск гепатотоксичности [29].

Исследование повреждения печени, вызванного нимесулидом, включавшее 57 клинических случаев с использованием шкалы RUCAM (инструмент для прогнозирования того, может ли повреждение печени быть связано с конкретным лекарством), показало, что при среднем возрасте пациентов 59 лет, 46 пациентов (81%) страдали заболеваниями печени. При этом заболевание чаще встречалось у женщин (86% случаев), среднее время до начала заболевания составляло 40 дней. Паттерн нимесулид-индуцированного повреждения печени был гепатоцеллюлярным в 38 (67%), смешанным – в 12 (21%) и холестатическим в 7 (12%) случаях. Трансаминазы были повышены в среднем почти в 20 раз по сравнению с верхней границей нормы, в то время как щелочная фосфатаза показала двукратное среднее повышение выше верхней границы нормы. Общий билирубин показал среднее повышение в 13 раз выше верхней границы нормы. Гистология печени была получена в 14 случаях (24,5%), большинство из них с гепатоцеллюлярным паттерном. Среднее время до выздоровления составило 60 дней. В целом у 12 пациентов (21%) развилась острая печеночная недостаточность, пятеро (8,8%) умерли, трое перенесли трансплантацию печени (5,3%), а остальные четверо разрешились. Латентный период острой печеночной недостаточности составил ≤ 15 дней у 12 пациентов (21%) и у одного пациента он развился в течение 7 дней. Повышенные уровни общего билирубина и аспараттрансаминазы были независимо связаны [30].

ВОЗДЕЙСТВИЕ НПВП НА МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ

Поскольку ЦОГ-1 и ЦОГ-2 способствуют выработке простагландинов, которые играют важную роль в почечной гемодинамике, при систематическом приеме НПВП могут возникать также побочные эффекты для почек. Для пациента, не имеющего патологии почек, ингибирование синтеза простагландинов не представляет особой проблемы. При этом у лиц с нарушениями функции почек простагландины играют важную роль, снижение их уровня с помощью НПВП может стать источником проблем, провоцирующих возникновение острой почечной дисфункции, нарушения обмена жидкости и электролитов, некроза почечных сосочков и нефротического синдрома/интерстициального нефрита [31].

ВОЗДЕЙСТВИЕ НПВП НА СИСТЕМУ КРОВООБРАЩЕНИЯ (КАРДИОТОКСИЧЕСКИЕ И ВАСКУЛО-ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ)

При применении НПВП также могут усиливаться сердечно-сосудистые побочные эффекты. К ним относятся инфаркт миокарда, тромбоэмболические осложнения и фибрилляция предсердий. Диклофенак, по-видимому, является НПВП с наибольшим зарегистрированным уве-

личением числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [27]. Как указывают Y. Xu et al., НПВП могут вызывать определенные побочные эффекты со стороны сердца, такие как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, мерцательная аритмия, аритмия и внезапная сердечная смерть. Исследование электрофизиологических регуляторных эффектов мелоксикама, нимесулида, пироксикама и диклофенака на натриевый канал hNav1.5 и калиевый канал hKv11.1 миокарда показало взаимосвязь НПВС с биотоксичностью. Результаты показали, что НПВП могут ингибировать пиковые токи hNav1.5 и hKv11.1. Кроме того, НПВП могут влиять как на процессы активации, так и на процессы инактивации hNav1.5. Эти данные указывают на то, что эффекты ингибирования Nav1.5 и Kv11.1 мелоксикамом, нимесулидом, пироксикамом и диклофенаком могут способствовать их потенциальному сердечному риску [32]. Одним из потенциальных кардиотоксических эффектов противовоспалительных препаратов является возникновение сердечной недостаточности (СН) из-за их влияния на задержку жидкости и артериальное давление. Риск госпитализации по поводу СН примерно удваивается как для коксибов, ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, так и для всех обычных нестероидных противовоспалительных препаратов.

Риск тромбоза сосудов для НПВП связан с их различной способностью ингибировать ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Сердечно-сосудистая токсичность этих препаратов в направлении СН протекает различными путями в зависимости от связанной с ними токсичности при тромбозе сосудов и включает, в частности, почечные простагландины, PGE2 и простациклин, в основном синтезируемые ЦОГ-2 [33].

Обширное европейское исследование с использованием шести баз данных здравоохранения 4 стран, проведенное для оценки в большой исследуемой популяции (>32 млн) риска ишемического инсульта (ИИ) и его связи с отдельными НПВП, выявило 4 593 778 пациентов, принимавших НПВП, среди которых зарегистрировано 49 170 случаев ИИ. Использование коксибов (отношение шансов 1,08; 95%-ный доверительный интервал 1,02–1,15) и использование традиционных НПВП (1,16; 1,12–1,19) были связаны с повышенным риском ИИ.

Среди 32 отдельных оцененных НПВП самый высокий риск ИИ наблюдался у кеторолака (1,46, 1,19–1,78), высокий (в порядке убывания) риск отмечался у диклофенака, индометацина, рофекоксиба, ибупрофена, нимесулида, диклофенака с мизопростолом и у пироксикама. Риск ИИ, связанный с применением НПВП, как правило, был выше у лиц более молодого возраста, мужчин и лиц с ИИ в анамнезе. Совместное применение НПВП с антиагрегантами или антикоагулянтами может снизить данный риск [34].

Кроме того, аспирин и другие НПВП могут оказывать влияние на систему кроветворения: вызывать умеренный системный дефект гемостаза, подавляя нормальную функцию тромбоцитов. Аспирин ацетилирует и постоянно инактивирует ЦОГ, в то время как неаспириновые НПВП обратимо блокируют ЦОГ. Таким образом, все эти препараты вызывают дисфункцию тромбоцитов путем ингибирования образования тромбоксана A2, активирующего

тромбоциты, и сосудосуживающего эйкозаноида. В то же время факторы, повышающие риск кровотечения при приеме аспирина и других НПВП, включают сопутствующие нарушения свертываемости крови и одновременное употребление алкоголя или антикоагулянтов [35].

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, АНАФИЛАКТИЧЕСКИЕ И АНАФИЛАКТОИДНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НПВП

НПВП могут вызывать анафилактические или анафилактоидные реакции за счет выраженного ингибирования ЦОГ-1, что является причиной перекрестных реакций и побочных эффектов, связанных с этими препаратами, а также анафилактоидных реакций, иногда наблюдаемых при респираторных заболеваниях, чувствительных к аспирину. Хотя анафилактические и анафилактоидные реакции могут быть клинически неотличимы, они связаны с различными механизмами.

Анафилактические реакции обусловлены немедленной гиперчувствительностью, включающей перекрестное связывание специфичных к лекарственному средству IgE. Независимо от характера селективности ЦОГ, НПВП могут функционировать как гаптены, способные вызывать аллергическую сенсibilизацию. В отличие от анафилаксии, анафилактоидные реакции, скорее всего, связаны с ингибированием ЦОГ-1 НПВП. Таким образом, анафилактоидная реакция, вызванная конкретным НПВП, ингибирующим ЦОГ-1, будет происходить с химически неродственным НПВП, который также ингибирует ферменты ЦОГ-1.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2, по-видимому, безопасны у пациентов с анафилактоидными реакциями, связанными с НПВП, в анамнезе, но могут функционировать как гаптены, что приводит к сенсibilизации и анафилаксии при следующем воздействии [36].

У 105 пациентов с множественным перекрестно-реактивным типом гиперчувствительности к НПВП обнаружено, что частота перекрестной реактивности на любую из относительно безопасных альтернатив, включая парацетамол, мелоксикам и нимесулид, составила 16,1%. Частота перекрестной реактивности на эти относительно безопасные препараты была значительно выше у пациентов с анафилаксией в анамнезе, вызванной приемом НПВП ($p = 0,006$). Диагноз множественной гиперчувствительности к НПВП может быть установлен при подробном изучении анамнеза, что позволит избежать нежелательных ситуаций как для пациентов, так и для врачей [37].

Примерно у 10% взрослых астматиков аспирин и некоторые другие НПВП ускоряют открытые астматические приступы, скорее всего, за счет ингибирования циклооксигеназы. Этот отчетливый клинический синдром имеет характерную последовательность симптомов и клиническое течение: у 20–40% пациентов с активной крапивницей аспирин усиливает появление волдырей и отеков. Пиразолонны могут вызывать два различных типа клинических реакций, действуя как аллергены или фармакологически препятствуя циклооксигенации арахидоновой кислоты [38].

СВЯЗЬ ПРИМЕНЕНИЯ НПВП С РИСКОМ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ

Менее изученной и очевидной является связь между применением нимесулида на ранних сроках беременности и риском врожденных дефектов у новорожденных. В проведенном в Италии исследовании когорты из 353 081 новорожденного, родившихся в период с 2005 по 2010 г., анализировалось влияние нимесулида при его приеме в течение первого триместра беременности на врожденные пороки развития, обнаруженные в течение 90 дней после рождения.

Стратификация по шкале склонности использовалась для контроля потенциальных факторов риска, включая сопутствующие заболевания матери, сопутствующие лекарства и социально-демографические характеристики. У 627 (0,18%) женщин, которым был выписан рецепт на нимесулид в первом триместре беременности, риск рождения детей с врожденными аномалиями мочевыводящих путей был в 2,6 раза выше по сравнению с теми, кто этого не делал (скорректированный коэффициент распространенности 2,6; 95% ДИ 1,2–5,7). Были обнаружены более слабые и незначимые доказательства врожденных пороков развития в целом (скорректированный коэффициент распространенности 1,2, 95% ДИ 0,9–1,6) [39].

ПЕРЕДОЗИРОВКА НПВП

У большинства пациентов с острой передозировкой НПВП были выявлены незначительные желудочно-кишечные симптомы. Однако сообщалось о серьезных клинических последствиях у пациентов с острой передозировкой НПВП, которые включали судороги, метаболический ацидоз, кому и острую почечную недостаточность. По-видимому, существуют некоторые различия между НПВП с точки зрения относительного риска этих осложнений: в частности, мефенамовая кислота чаще всего ассоциируется с судорогами. Лечение этих серьезных клинических симптомов в значительной степени благоприятно и специфических противоядий от острой токсичности НПВП не существует.

Национальная система данных о ядах (National Poison Data System – NPDS) Американской ассоциации центров по контролю за отравлениями за 2009 г. показала, что воздействие обезболивающих как класса, увеличилось наиболее быстрыми темпами (12 494 вызова в год) за последнее десятилетие [40]. Отмечаются значительные масштабы и потенциальная возможность предотвращения госпитализаций, связанных с нежелательными лекарственными реакциями, особенно у пожилых пациентов, что заставляет принимать меры для их снижения [41]. При этом использование потенциально опасных НПВП (диклофенак, ингибиторы ЦОГ-2, нимесулид и пироксикам) остается высоким или даже увеличивается, в то время как использование более безопасных альтернатив (парацетамол и напроксен) остается относительно низким [21].

Ниже представлены оригинальная схема возможных побочных эффектов при использовании НПВП в зависимости от селективности к ЦОГ (рис. 1) и описание наиболее частых побочных явлений при применении НПВП (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

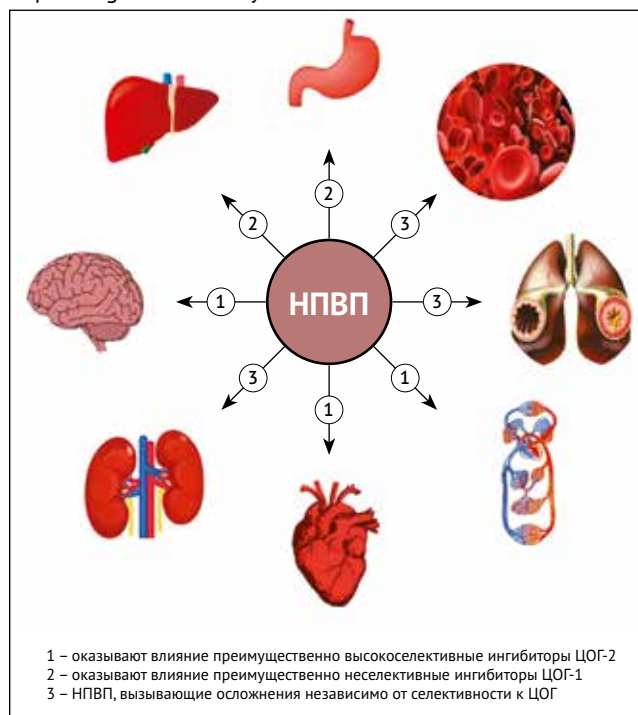
Все вышеуказанные факты заставляют более обдуманно и рационально относиться к назначению НПВП, принимая максимально возможные меры с целью минимизации возникновения возможных побочных реакций и нежелательных для пациента последствий. А.И. Дядык и Т.Е. Куглер в 2017 г. настаивали на строгом регламентировании назначения НПВП, при этом, по мнению авторов, медицинские работники должны использовать минимально эффективные дозы и продолжительность применения, оценивать наличие факторов риска развития кардиоваскулярных и ренальных осложнений [42].

P.G. Shekelle et al. в 2017 г. предлагали в этой связи следующий алгоритм назначения НПВП:

- определить механизм действия НПВП
- проанализировать потенциальные побочные эффекты
- проанализировать потенциальную токсичность НПВП
- обобщить стратегии межпрофессиональной команды для улучшения результатов при использовании терапии НПВП [12].

● **Рисунок 1.** Схема потенциальных побочных эффектов НПВП в зависимости от селективности к ЦОГ

● **Figure 1.** Scheme of potential side effects of NSAIDs depending on selectivity to COX



● **Рисунок 2.** Описание наиболее часто встречающихся побочных эффектов при нерациональном применении НПВП

● **Figure 2.** Description of the most common side effects in the irrational use of NSAIDs

Побочные эффекты НПВП		Преимущественно вызывают осложнения
Пищеварительная система	- Желудочно-кишечный тракт: тошнота, диспепсия, изжога, диарея, гастродуоденальные повреждения, язвы, кровотечения - Печень: повреждения печени, печеночная недостаточность, повышение уровня трансаминаз	Неселективные ингибиторы, преимущественно ЦОГ-1
Система кровообращения	Инфаркт миокарда, тромбозы, эмболии, осложнения и фибрилляция предсердий, мерцательная аритмия, аритмия и внезапная сердечная смерть	Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2
Васкуло-церебральные осложнения	Острое нарушение мозгового (реже спинального) кровообращения	Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2
Мочевыделительная система	Острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, снижение клубочковой фильтрации, некроз почечных сосочков, периферические отеки	Систематический прием НПВП независимо от характера селективности ЦОГ у лиц с нарушением функции почек
Система кроветворения	Нарушение агрегации тромбоцитов, риск кровотечения, апластическая анемия, агранулоцитоз и др.	НПВП независимо от селективности
Аллергические реакции	- Быстрая аллергическая реакция – анафилаксия, синдром Алана Лайелла - Реакции замедленного типа – астматические реакции (высокоселективные блокаторы ЦОГ-1), васкулит, фотосенсибилизация, узловатая эритема, аллергический ринит и др.	НПВП независимо от характера селективности ЦОГ

Дополняя и расширяя требования авторов к назначению НПВП, отметим важность применения принципа индивидуально-ориентированного лечения с учетом особенностей течения дорсопатии, наличия сопутствующих заболеваний и иных факторов риска возникновения осложнений, общего состояния пациента:

а) Перед назначением препарата следует оценить риски возникновения НПВП-ассоциированных осложнений, их наличие и степень. Принимать во внимание, что при низкой вероятности возникновения осложнений практически не существует ограничений по использованию НПВП. Тем не менее такие назначения должны всегда согласовываться с принципом необходимости и достаточности. При наличии у пациента факторов риска осложнений требуется применение более безопасных НПВП. При наличии существенных рисков у пациента непреложным условием назначения препаратов данной группы является проведение сопутствующей медикаментозной профилактики.

б) Грамотно осуществлять выбор препарата из группы НПВП, учитывать преимущества отдельных препаратов группы в отношении безопасности их применения с учетом наличия факторов риска у пациента.

в) Обосновать минимально необходимую дозировку и длительность курса.

г) Особое внимание уделять представителям групп риска: лицам пожилого возраста, беременным, коморбидным больным.

д) Проанализировать целесообразность и обоснованность сочетания медицинских препаратов.

е) Осуществлять перманентный мониторинг состояния пациента в течение всего периода приема НПВП.

Кроме того, с целью минимизации НПВП-ассоциированных осложнений многие эксперты рекомендуют использовать НПВП только короткими курсами, достаточными для купирования острой или эпизодов обострения хронической боли. Однако длительное непрерывное применение НПВП может обеспечить лучший контроль симптомов болезни, чем их использование в режиме «по требованию». Об этом свидетельствуют данные исследования, в котором 853 пациента в течение 6 мес. принимали НПВП систематически или «по требованию» (в случае острой боли). Обострения у пациентов, регулярно принимавших НПВП, возникали в два раза реже, чем у принимавших «по требованию» [8]. При этом механизм хронизации боли достаточно плохо изучен; только антагонисты рецепторов NMDA и эпидуральный морфин показали относительно стабильные результаты в качестве упреждающих анальгетиков [7].

Соответственно, неправомерно игнорировать данные об эффективном контроле симптомов дорсопатии путем длительного приема НПВП. Во всяком случае при принятии окончательного решения о назначении препарата возможный побочный эффект от его применения должен значительно превышать риски возникновения осложнений. В то же время мультидисциплинарный подход к лечению боли должен включать в себя оптимизацию двигательной активности, применение когнитивно-

поведенческой терапии, мануальную терапию, лечебную гимнастику и образовательную программу [43].

Отдельно необходимо остановиться на необходимости оценки психического состояния пациентов, что определяется значимостью психомоторных реакций в формировании вертеброгенного болевого синдрома: необходимо уточнить характер и выраженность психических изменений, которые, в свою очередь, также определяют особенности протекания дорсопатии и являются одним из важнейших модифицируемых факторов риска хронизации боли в спине [44, 45]. Это впоследствии в значительной степени определит специфику психотерапевтического воздействия, которое также должно стать неотъемлемой частью проводимой терапии.

При проведении психологической коррекции рекомендовано использование техники прикладной релаксации, основанной на методе прогрессивной нейромышечной релаксации Э. Джекобсона, а также увеличение двигательной активности в комплексе с применением методов рациональной и когнитивной психотерапии [46, с. 18–22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку в остром периоде дорсопатии лекарственная терапия должна быть направлена в первую очередь на купирование болевого синдрома, применение НПВП является необходимым и оправданным (препараты первой линии). При лечении хронического болевого синдрома при дорсопатии НПВП считаются препаратами третьей линии, их целесообразно использовать в составе комплексной терапии для контроля активности триггеров боли (спондилоартроз, протрузии или грыжи дисков и т.д.), наряду с хондропротекторами, витаминами группы В, миорелаксантами, ингибиторами холинэстеразы. При этом лечение должно быть индивидуальным с учетом коморбидности. Назначение НПВП должно строго регламентироваться инструкцией к применению лекарственного средства, учитывать побочные эффекты, лекарственное взаимодействие, минимальные эффективные дозы и продолжительность курса лечения согласно клиническим рекомендациям.

При этом следует по возможности снижать фармакологическую нагрузку на пациента: медикаментозное воздействие необходимо сочетать с мануальной терапией, физиотерапией, бальнеолечением (подводным вытяжением), лечебной физической культурой, транскраниальной магнитной стимуляцией, методами психологического воздействия, массажем, рефлексотерапией и другими методами немедикаментозного лечения. Комбинированное терапевтическое воздействие позволит достичь положительного синергетического клинического эффекта, минимизировать нерациональное применение НПВП и, как следствие, побочные эффекты и риски отдаленных осложнений при лечении пациентов с дорсопатиями.



Поступила / Received 16.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 08.10.2022
Принята в печать / Accepted 17.11.2022

Список литературы / References

- Подчуфарова Е.В. Актуальные вопросы острой и хронической боли в пояснично-крестцовой области. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;(1):27–35. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-358>. Podchufarova E.V. Acute and chronic lumbosacral pain: Topical problems. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(1):27–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-358>.
- Парфенов В.А. Комитет по боли в спине. *Opinion Leader*. 2019;(6):20–22. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44131309>. Parfenov V.A. Committee on Back Pain. *Opinion Leader*. 2019;(6):20–22. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44131309>.
- Dieleman J.L., Cao J., Chapin A., Chen C., Li Z., Liu A. et al. US Health Care Spending by Payer and Health Condition, 1996–2016. *JAMA*. 2020;(323(9)):863–884. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0734>.
- Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В. Болевые синдромы в клинической практике врача-невролога: патофизиология и принципы фармакотерапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;(5):10–18. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-5/bolevye-sindromy-v-klinicheskoy-praktike-vracha-nevrologa-patofiziologiya-i-printsipy-farmakoterapii/?ysclid=l8xhk9mzor505085980>. Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Yakovlev E.V. Pain syndromes in clinical practice of a neurologist: pathophysiology and principles of pharmacotherapy. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2017;(5):10–18. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-5/bolevye-sindromy-v-klinicheskoy-praktike-vracha-nevrologa-patofiziologiya-i-printsipy-farmakoterapii/?ysclid=l8xhk9mzor505085980>.
- Яковлев Е.В., Леонтьев О.В., Живолупов С.А., Гневывшев Е.Н., Смирнов А.А., Живолупов Ю.А., Самарцев И.Н. Сравнительная характеристика клинической эффективности оригинального препарата Мовалис и Амелотекс в лечении неспецифической поясничной боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;(7):56–62. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007156>. Yakovlev E.V., Leontiev O.V., Zhivolupov S.A., Gnevyshev E.N., Smirnov A.A., Zhivolupova Y.A., Samartsev I.N. Comparative characteristic of clinical efficacy of the original drug Movalis and its generic Amelotex in the treatment of non-specific lumbar pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;(7):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007156>.
- Яковлев Е.В., Гневывшев Е.Н., Живолупов С.А., Смирнов А.А., Живолупова Ю.А., Ерисковская А.И., Овсепьян А.Л. Оценка терапевтической эффективности оригинального и дженерического мелоксикама в лечении острой боли в шее. *Медицинский совет*. 2021;(21):25–33. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-25-33>. Yakovlev E.V., Gnevyshev E.N., Zhivolupov S.A., Smirnov A.A., Zhivolupova Yu.A., Eriskovskaya A.I., Ovsepyan A.L. Evaluation of the therapeutic efficacy of original and generic meloxicam in the treatment of acute neck pain. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(21):25–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-25-33>.
- Phillips W.J., Currier B.L. Analgesic pharmacology: II. Specific analgesics. *J Am Acad Orthop Surg*. 2004;(12(4)):221–233. <https://doi.org/10.5435/00124635-200407000-00003>.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;(1):4–23. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>. Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakho N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I. et al. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Sovremennaya Revmatologiya*. 2015;(1):4–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>.
- Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*. 2001;(120(3)):594–606. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.21907>.
- Dawood M.Y. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol*. 2006;(108(2)):428–441. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000230214.26638.0c>.
- Wang R., Bathon J.M., Ward M.M. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs as Potential Disease-Modifying Medications in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;(72(4)):518–528. <https://doi.org/10.1002/art.41164>.
- Shekelle P.G., Newberry S.J., Fitzgerald J.D., Motala A., O'Hanlon C.E., Tariq A. et al. Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;(166(1)):37–51. <https://doi.org/10.7326/M16-0461>.
- Oyler D.R., Parli S.E., Bernard A.C., Chang P.K., Procter L.D., Harned M.E. Nonopioid management of acute pain associated with trauma: Focus on pharmacologic options. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;(79(3)):475–483. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000755>.
- Vellani V., Moschetti G., Franchi S., Giacomoni C., Sacerdote P., Amodeo G. Effects of NSAIDs on the Release of Calcitonin Gene-Related Peptide and Prostaglandin E₂ from Rat Trigeminal Ganglia. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:9547056. <https://doi.org/10.1155/2017/9547056>.
- Hing E., Hall M.J., Ashman J.J., Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007 Outpatient Department Summary. *Natl Health Stat Report*. 2010;(28):1–32. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20942378>.
- Musu M., Finco G., Antonucci R., Polati E., Sanna D., Evangelista M. et al. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;(15(12)):1461–1472. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22288307>.
- Pai A. Keeping kidneys safe: the pharmacist's role in NSAID avoidance in high-risk patients. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2015;(55(1)):e15–e25. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2015.15506>.
- Davis A., Registrar G. The dangers of NSAIDs: look both ways. *Br J Gen Pract*. 2016;(66(645)):172–173. <https://doi.org/10.3399/bjgp16X684433>.
- Ghlichloo I., Gerriets V. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742>.
- Sostres C., Gargallo C.J., Arroyo M.T., Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;(24(2)):121–132. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.11.005>.
- Kasciūkevičiūtė S., Gumbrevičius G., Vendzelytė A., Ščiupokas A., Petrikonis K., Kaduševičius E. Impact of the World Health Organization Pain Treatment Guidelines and the European Medicines Agency Safety Recommendations on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Lithuania: An Observational Study. *Medicina (Kaunas)*. 2018;(54(2)):30. <https://doi.org/10.3390/medicina54020030>.
- Rothenberg R.J., Holcomb J.P.Jr. Guidelines for Monitoring of NSAIDs: Who Listened? *J Clin Rheumatol*. 2000;(6(5)):258–265. <https://doi.org/10.1097/00124743-200010000-00005>.
- Thomas D., Ali Z., Zachariah S., Sundararaj K.G.S., Van Cuyk M., Cooper J.C. Coxibs Refocus Attention on the Cardiovascular Risks of Non-Aspirin NSAIDs. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;(17(5)):343–346. <https://doi.org/10.1007/s40256-017-0223-6>.
- Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;(16(5)):821–847. <https://doi.org/10.18433/j3vw2f>.
- Talley N.J., Evans J.M., Fleming K.C., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Melton L.J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and dyspepsia in the elderly. *Dig Dis Sci*. 2005;(40(6)):1345–1350. <https://doi.org/10.1007/BF02065549>.
- 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)):142–154. <https://doi.org/10.3350/cmh.2019.1003>.
- Sriuttha P., Sirichanchuen B., Permsuwan U. Hepatotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Hepatol*. 2018;2018:5253623. <https://doi.org/10.1155/2018/5253623>.
- Pereira C.M.C., Júnior G.J.D., Lima J.V.D.N., Alves Lemos S.I., da Rocha Rodrigues L., Dos Santos Ferreira J. et al. Phosphatidylinositol 3-kinase gamma participates in nimesulide-induced hepatic damage. *J Pharm Pharmacol*. 2021;(73(4)):496–504. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgaa049>.
- Kwon J., Kim S., Yoo H., Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019;(14(1)):e0209264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209264>.
- Bessone F., Hernandez N., Mendizabal M., Ridruejo T., Gualano G., Fassio E. et al. Serious liver injury induced by Nimesulide: an international collaborative study. *Arch Toxicol*. 2021;(95(4)):1475–1487. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03000-8>.
- Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*. 1999;(106(5B)):135–245. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00113-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00113-8).
- Xu Y., Li W., Han Y., Liu H., Zhang S., Yan J. et al. Regulatory effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cardiac ion channels Nav1.5 and Kv11.1. *Chem Biol Interact*. 2021;338:109425. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109425>.
- Rotunno R., Oppo I., Saetta G., Aveta P., Bruno S. NSAIDs and heart failure: A dangerous relationship. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2018;(88(2)):950. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2018.950>.
- Schink T., Kollhorst B., Varas C., Arfe A., Herings R., Lucchi S. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203362>.
- Schafer A.I. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy on platelets. *Am J Med*. 1999;(106(5B)):255–365. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00114-x](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00114-x).
- Berkes E.A. Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and other NSAIDs. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;(24(2)):137–148. <https://doi.org/10.1385/CRIA:24.2:137>.
- Terzioğlu K., Sancar Ö., Ekerbiçer H.C., Öztürk R.T., Epöztürk K. Tolerability to paracetamol and preferential COX-2 inhibitors in patients with cross-reactive nonsteroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity. *Asia Pac Allergy*. 2020;(10(3)):e29. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2020.10.e29>.
- Szczeklik A. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy*. 1987;(59(5)):113–118. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3318575/>.
- Cantarutti A., Franchi M., Rea F., Merlino L., Corrao G. Use of Nimesulide During Early Pregnancy and the Risk of Congenital Malformations: A Population-Based Study from Italy. *Adv Ther*. 2018;(35(7)):981–992. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0735-8>.
- Bronstein A.C., Spyker D.A., Cantilena L.R.Jr, Green J.L., Rumack B.H., Giffin S.L. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;(48(10)):979–1178. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.543906>.

41. Van der Hoof C.S., Dieleman J.P., Siemes C., Aarnoudse A.-J., Verhamme K., Stricker B., Sturkenboom M. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(4):365–371. <https://doi.org/10.1002/pds.1565>.
42. Дядык А.И., Куглер Т.Е. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum.* 2017;(12):94–99. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94951>.
43. Dyadyk A.I., Kugler T.E. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum.* 2017;(12):94–99. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94951>.
44. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Головачева В.А. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;(S1):7–16. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
45. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A. et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;(S1):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
46. Агасаров Л.Г., Кузьмина И.В., Чигарев А.А., Марьяновский А.А. Клиника, патогенез и коррекция проявлений дорсопатий. *Вестник новых медицинских технологий.* 2015;(1):1–6. Режим доступа: <https://vnmt.ru/Bulletin/E2015-1/5071.pdf>.
47. Agasarov L.G., Kuzmina I.V., Chigarev A.A., Marianovsky A.A. Clinical manifestations, pathogenesis and correction of dorsopathies. *Journal of New Medical Technologies.* 2015;(1):1–6. (In Russ.) Available at: <https://vnmt.ru/Bulletin/E2015-1/5071.pdf>.
48. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Нажмудинов Р.З., Яковлев Е.В. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнительная оценка безопасности и эффективности кратковременного применения ацеклофенака и мелоксикама у пациентов с вертеброгенными дорсалгиями. *Эффективная фармакотерапия.* 2018;(20):38–49. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/b50/Aertal.pdf>.
49. Samartsev I.N., Zhivolupov S.A., Nazhmudinov R.Z., Yakovlev E.V. Study CAMELLIA: Comparative evaluation of safety and efficacy of aceclofenac and meloxicam short-term use in patients with vertebrogenic dorsalgia. *Effective Pharmacotherapy.* 2018;(20):38–49. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/b50/Aertal.pdf>.
50. Ветрова Т.В. Роль техники прикладной релаксации в проведении комплексной психологической коррекции тревожности. В: *Психофизиологические и медико-социальные аспекты прикладных научных исследований.* СПб.; 2022. 42 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48724065>.
51. Vetrova T.V. The role of applied relaxation techniques in the complex psychological correction of anxiety. In: *Psychophysiological and medico-social aspects of applied scientific research.* St Petersburg; 2022. 42 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48724065>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гневyshev Е.Н.
 Концепция и дизайн исследования – Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гневyshev Е.Н.
 Написание текста – Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гневyshev Е.Н., Ветрова Т.В.
 Сбор и обработка материала – Яковлев Е.В., Гневyshev Е.Н., Ветрова Т.В.
 Обзор литературы – Яковлев Е.В., Гневyshev Е.Н.
 Перевод на английский язык – Яковлев Е.В., Гневyshev Е.Н.
 Анализ материала – Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гневyshev Е.Н., Ветрова Т.В.
 Редактирование – Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гневyshev Е.Н., Ветрова Т.В.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Яковлев Е.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Evgeniy N. Gnevyshev
 Study concept and design – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Evgeniy N. Gnevyshev
 Text development – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Evgeniy N. Gnevyshev, Tatiana V. Vetrova
 Collection and processing of material – Evgeny V. Yakovlev, Evgeniy N. Gnevyshev, Tatiana V. Vetrova
 Literature review – Evgeny V. Yakovlev, Evgeniy N. Gnevyshev
 Translation into English – Evgeny V. Yakovlev, Tatiana V. Vetrova
 Material analysis – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Evgeniy N. Gnevyshev, Tatiana V. Vetrova
 Editing – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Evgeniy N. Gnevyshev, Tatiana V. Vetrova
 Approval of the final version of the article – Evgeny V. Yakovlev

Информация об авторах:

Яковлев Евгений Васильевич, к.м.н., доцент, заведующий неврологическим отделением, Медицинский центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126; заведующий кафедрой психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; доцент кафедры фундаментальных медицинских дисциплин, Московский государственный областной педагогический университет; 141014, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Веры Волошиной, д. 24; vmeda-ev@mail.ru
Живолупов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; peroslava@yandex.ru
Гневyshev Евгений Николаевич, к.м.н., доцент кафедры психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; начальник неврологического отделения, Третий Военный госпиталь войск национальной гвардии РФ; 192171, Россия, Санкт-Петербург, ул. Цимбалына, д. 13; evg-gnevyshev@yandex.ru
Ветрова Татьяна Вячеславовна, к.псих.н., доцент кафедры психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; doretat@rambler.ru

Information about the authors:

Evgeny V. Yakovlev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Neurological Department, Medical Center “Admiralteyskie Verfi”; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121, Russia; Head of the Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; Associate Professor of the Department of Fundamental Medical Disciplines, Moscow State Regional Pedagogical University; 24, Vera Voloshina St., Moscow Region, Mytishchi, 141014, Russia; vmeda-ev@mail.ru
Sergey A. Zhivolupov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; peroslava@yandex.ru
Evgeniy N. Gnevyshev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; Head of the Neurological Department, Third Military Hospital of the Russian National Guard Troops; 13, Tsimbalin St., St Petersburg, 192171, Russia; evg-gnevyshev@yandex.ru
Tatiana V. Vetrova, Cand. Sci. (Psychol.), Associate Professor of Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; doretat@rambler.ru