BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-097

Обзорная статья / Review article

Возможности использования нимесулида в клинической практике, особенности применения при дорсопатии

Е.В. Яковлев[1,2,3]✉, vmeda-ev@mail.ru, **Е.Н. Гневышев[3,4]**, **Е.Е. Ачкасов[5]**, **Д.Ю. Бутко[1]**, **А.Т. Давыдов[1,6]**, **А.А. Смирнов[7]**, **И.С. Фигурин[8]**

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

[2] Медицинский Центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126

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

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

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

[6] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

[7] Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

[8] Санкт-Петербургский медико-социальный институт; 195271, Россия, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, лит. А

Резюме

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют собой структурно разнообразную группу препаратов с общим механизмом действия (обратимое ингибирование циклооксигеназы). Они широко применяются благодаря своим обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным свойствам; доступны как в виде отпускаемых по рецепту, так и без рецепта лекарств; доступны в виде отдельных фармацевтических препаратов, составных обезболивающих средств. Методы лечения острой и хронической боли различны. При острой боли обычно используются анальгетики, такие как нестероидные противовоспалительные препараты и опиаты, иногда в сочетании с региональной анестезией, такой как блокада периферических нервов или перидуральная местная анестезия. Проведен систематический обзор и метаанализ эффективности и безопасности нимесулида, опубликованных в источниках MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library и China National Knowledge Infrastructure. Показана эффективность и безопасность применения нимесулида в клинической практике. В частности, при лечении острой скелетно-мышечной боли (дорсопатии шейно-грудной и поясничной области), а также мигрени, что обусловлено снижением высвобождения кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP) и простагландина E2 (PGE2) из тройничных ганглиев, в то время как другие НПВП показали отсутствие эффективности. Несоблюдение международных руководящих принципов, нерациональное применение НПВП среди всех групп лекарств является одной из ведущих причин госпитализаций, связанных с побочными эффектами, что увеличивает затраты на здравоохранение. В статье представлен обзор безопасности и эффективности лекарственных средств, содержащих нимесулид, а также рекомендации для пациентов и лиц, назначающих этот лекарственный препарат.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, лечение острой боли, скелетно-мышечная боль, боль в спине, мигрень

Для цитирования: Яковлев Е.В., Гневышев Е.Н., Ачкасов Е.Е., Бутко Д.Ю., Давыдов А.Т., Смирнов А.А., Фигурин И.С. Возможности использования нимесулида в клинической практике, особенности применения при дорсопатии. *Медицинский совет*. 2023;17(6):65–74. https://doi.org/10.21518/ms2023-097.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of using nimesulide in clinical practice, features of use in dorsopathy

Evgeny V. Yakovlev[1,2,3]✉, vmeda-ev@mail.ru, **Evgeniy N. Gnevyshev[3,4]**, **Evgeny E. Achkasov[5]**, **Dmitry Y. Butko[1]**, **Alexei T. Davydov[1,6]**, **Alexander A. Smirnov[7]**, **Igor S. Figurin[8]**

[1] St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

[2] Medical Center “Admiralteyskie Verfi”; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121, Russia

[3] Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology; 3, Galerny Proezd, St Petersburg, 199226, Russia

[4] 3rd Military Hospital of the National Guard of the Russian Federation; 13, Tsymbalin St., St Petersburg, 192171, Russia

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

© Яковлев Е.В., Гневышев Е.Н., Ачкасов Е.Е., Бутко Д.Ю., Давыдов А.Т., Смирнов А.А., Фигурин И.С., 2023

[6] St Petersburg State Chemical Pharmaceutical University; 14A, Prof. Popov St., St Petersburg, 197376, Russia
[7] St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia
[8] St Petersburg Medical and Social Institute; 72A, Kondratyevsky Ave., St Petersburg, 195271, Russia

Abstract
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a structurally diverse group of drugs with a common mechanism of action (reversible inhibition of cyclooxygenase). They are widely used due to their analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties; available both as prescription and over-the-counter medications; available as individual pharmaceuticals, compound painkillers. The methods of treatment of acute and chronic pain are different. For acute pain, analgesics such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opiates are commonly used, sometimes in combination with regional anesthesia such as peripheral nerve blockade or peridural local anesthesia. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of nimesulide published in the sources MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library and China National Knowledge Infrastructure. The efficacy and safety of the use of nimesulide in clinical practice is shown. In particular, in the treatment of acute musculoskeletal pain (dorsopathy of the cervical-thoracic and lumbar region), as well as migraines, due to a decrease in the release of calcitonin- gene related peptide (CGRP) and prostaglandin E2 (PGE2) from the trigeminal ganglia, while other NSAIDs have shown a lack of efficacy. Noncompliance with international guidelines, irrational use of NSAIDs among all groups of drugs is one of the leading causes of hospitalizations associated with side effects, which increases health care costs. The article presents an overview of the safety and efficacy of medicines containing nimesulide, as well as recommendations for patients and prescribers of this drug.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, treatment of acute pain, musculoskeletal pain, backache, migraine

For citation: Yakovlev E.V., Gnevyshev E.N., Achkasov E.E., Butko D.Y., Davydov A.T., Smirnov A.A., Figurin I.S. Possibilities of using nimesulide in clinical practice, features of use in dorsopathy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):65–74. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-097.

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

ВВЕДЕНИЕ

Болевой синдром является одним из основных и наиболее ранних клинических проявлений различных заболеваний, а также причиной существенного ухудшения качества жизни пациента. В настоящее время основным элементом медикаментозной терапии при лечении болевого синдрома различного генеза у взрослых и детей являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), для которых характерны обезболивающий, жаропонижающий и противовоспалительный эффекты. Болевой синдром, связанный с дорсопатиями шейно-грудного отдела, является наиболее распространенным заболеванием опорно-двигательного аппарата (по данным Европейской федерации боли – European Pain Federation EFIC, 2021). Острая боль в шее достоверно чаще встречается у женщин, при этом распространенность отмечается у обоих полов, достигая максимума в возрасте около 50 лет (у женщин в 50–54, мужчин – 45–49) и снижаясь в дальнейшем [1]. Дегенеративно-дистрофическое поражение шейного отдела позвоночника является наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью с болью в шее. Несмотря на то что боль в области шеи часто приписывают дегенеративным изменениям, это утверждение далеко не всегда верное [2]. Довольно часто лечение болевого синдрома сопровождается нерациональной медикаментозной нагрузкой на организм пациента, что обусловлено нарушением рекомендаций по назначению лекарственных препаратов и закономерно приводит к повышению частоты развития побочных эффектов. Именно поэтому выбор безопасного и эффективного НПВП для лечения острой боли, в том числе в неврологической практике, является важным компонентом медикаментозного лечения [3–8].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НИМЕСУЛИДА

Нимесулид (N-(4-нитро-2-феноксифенил) метансульфонамид) – относительно новая молекула из класса НПВС. Он является селективным ингибитором циклооксигеназы второго типа (ЦОГ-2). Был впервые синтезирован в 1971 г., а первое разрешение на продажу было одобрено в Италии в 1985 г. Лекарственные препараты, содержащие нимесулид, разрешены в ряде стран Европейского Союза. В странах Европейского Союза они доступны только по рецепту врача. Системные препараты нимесулида доступны в следующих государствах: Болгария, Чешская Республика, Венгрия, Греция, Кипр, Италия, Латвия, Литва, Мальта, Польша, Португалия, Румыния, Словакия, Словения, Франция. Препараты, содержащие нимесулид, разрешены, но не продаются в Австрии и Ирландии.

Существует много свидетельств того, что фармакологический профиль нимесулида весьма специфичен и не схож с другими селективными ингибиторами ЦОГ-2, что позволяет предположить, что препарат задействует другие молекулярные механизмы, помимо ингибирования простагландинов, синтез которых катализирует ЦОГ-2. Кроме того, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что щадящее воздействие нимесулида на желудочно-кишечный тракт невозможно объяснить только лишь низкой степенью блокировки ЦОГ-1. В отношении влияния на ход воспалительного процесса, эффективность нимесулида зависит от широкого спектра фармакологических воздействий, обусловленных сочетанием изменения функционального состояния как иммунокомпетентных, так и соматических клеток. Предыдущие исследования продемонстрировали центральную роль циклического-3,5'-аденозинмонофосфата (цАМФ) в противовоспалительном

действии нимесулида, однако совсем недавно было доказано участие экто-5'-нуклеотидазы, а также рецептора аденозина A2A. Кроме способности непосредственно снижать уровень синтеза провоспалительных цитокинов, нимесулид способен угнетать или замедлять поступление в ткани многих других медиаторов воспаления, не связанных структурно с арахидоновой кислотой. Так, было показано, что нимесулид способен угнетать синтез урокиназы и ряда металлопротеиназ, а также эффективно подавляет высвобождение фактора некроза опухоли α. Указанные свойства объясняют отсутствие повреждающего действия препарата на протеогликаны и коллаген хрящевой ткани даже при длительном применении препарата. Наблюдающаяся при этом интактность хрящевой ткани выгодно отличает нимесулид от значительного числа других препаратов из класса НПВП. Имеются данные о том, что нимесулид способен не только угнетать выработку медиаторов воспаления непосредственно в очаге поражения, но также обратимо ингибирует образование простагландина E2 в афферентных трактах спинного мозга. Благодаря описанным фармакологическим эффектам, нимесулид способен угнетать образование и проведение болевой импульсации на разных уровнях ноцицептивной системы, не только купируя острый болевой синдром, но и предупреждая формирование хронического болевого синдрома. Эти данные явно свидетельствуют о том, что нимесулид является многофакторным средством для контроля воспаления и боли. Профиль побочных реакций нимесулида в целом такой же, как и у других НПВС. Однако он демонстрирует относительно низкую частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что связано с его низкой склонностью ингибировать физиологически значимый ЦОГ-1 в слизистой оболочке ЖКТ и важными физико-химическими свойствами (высокий pKa 6,5 и липофильность), а также ингибированием гистамина и кислоты, производимых тучными клетками. Кроме того, в то время как селективные ингибиторы ЦОГ-2 повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний, нимесулид не оказывает значительной кардиотоксичности. Несмотря на значимый прогресс в изучении механизмов воздействия нимесулида, на сегодняшний день не определены окончательно молекулярные механизмы фармакологического воздействия, придающие уникальность этой молекуле [8–11].

Нимесулид является единственным НПВС, относящимся к классу арилсульфонамидов. Несмотря на преобладающее действие на ЦОГ-2, он оказывает сбалансированное действие на обе циклооксигеназы. Всасывание в желудочно-кишечном тракте происходит быстро и полностью, что объясняет быстрое начало действия препарата. Нимесулид быстро распределяется в синовиальной жидкости, где он сохраняется дольше, чем в крови, что способствует эффективности препарата в борьбе с суставной болью при артритах и артрозах. С точки зрения безопасности, нимесулид относится к НПВС с меньшим риском кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта благодаря его преимущественной активности в отношении ЦОГ-2. Что касается риска осложнений со стороны печени, то Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency) рассматривало соотношение пользы и риска применения нимесулида аналогично другим НПВС. Основываясь на имеющихся доказательствах, специалисты пришли к выводу, что нимесулид остается эффективным и безопасным терапевтическим средством для лечения различных воспалительных состояний, сопровождающихся выраженным болевым синдромом, для него характерно быстрое проявление анальгетической активности и общее положительное соотношение пользы и риска. Соблюдая международные рекомендации, применение нимесулида для обезболивания, как и других НПВС, следует рассматривать в качестве альтернативной терапии, когда парацетамол неэффективен или когда боль вызвана или поддерживается длительным воспалительным процессом. Было установлено, что нимесулид хорошо переносится и эффективен в качестве жаропонижающего средства для лечения острой лихорадки у взрослых при кратковременном применении в реальной клинической практике [12–14].

Важным свойством, определяющим биодоступность молекулы, является ее растворимость в воде, которая у нимесулида довольно низкая (<0,02 мг/мл). Именно поэтому важным направлением многих современных исследований в настоящее время является изучение возможности улучшения растворимости и биодоступности нимесулида путем комплексообразования с полисахаридом арабиногалактаном, динатриевой солью глицирризиновой кислоты (Na_2GA), гидроксипропил-β-циклодекстрином (HP-β-CD) и $MgCO_3$ [15].

ПРИМЕНЕНИЕ НИМЕСУЛИДА В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Весьма актуальным для неврологической практики является вопрос эффективности применения нимесулида у пациентов с дорсопатией. Целью одной из работ, имевшей дизайн двойного слепого проспективного рандомизированного исследования, явилась оценка эффективности применения нимесулида у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. Пациенты из основной группы (n = 104) принимали нимесулид по 100 мг 2 раза в сут. в течение 10 дней, в то время как участники группы сравнения принимали ибупрофен – 600 мг 3 раза в сут. В обеих группах по окончании курса лечения был выявлен значимый положительный эффект в виде полного устранения или значительного снижения интенсивности болевого синдрома. При этом прием нимесулида характеризовался достоверно более частым купированием болевого синдрома, которое происходило в более короткие сроки. Уменьшение выраженности болевого синдрома сопровождалось расширением объема активных движений в позвоночнике и нормализацией осанки. Побочные эффекты, в первую очередь гастроинтестинальные, чаще наблюдались в группе сравнения (21%), тогда как среди пациентов, принимавших нимесулид, они были выявлены только в 13% [8, 16]. Проведенные в последующем исследования, посвящен-

ные возможности применения нимесулида у пациентов с люмбалгией, однозначно подтвердили его эффективность и хорошую переносимость.

Кроме того, была проведена оценка эффективности нимесулида у пациентов с сочетанием остеоартроза коленного сустава и люмбалгией. Данное исследование носило характер двойного слепого проспективного контролируемого, нимесулид назначали по 100 мг 2 раза в сут. В результате авторы достоверно подтвердили уменьшение выраженности болевого синдрома, увеличение объема активных движений в пораженных суставах, снижение мышечного тонуса, а также уменьшение выраженности корешкового синдрома. Прием нимесулида, как и в 2 приведенных выше исследованиях, отличался хорошей переносимостью у пациентов [17].

В литературе описан также отечественный опыт применения нимесулида у пациентов с дорсопатией с болевым корешковым синдромом. В ходе открытого несравнительного исследования 54 пациента с дорсопатией на протяжении 10 сут. принимали нимесулид в дозировке 200 мг/сут. Было выявлено, что на фоне проводимой терапии было достигнуто достоверное уменьшение болевого синдрома (уровень боли оценивался по визуальной аналоговой шкале), возникающего как в покое, так и при физических нагрузках, а также был отмечен регресс болевого корешкового синдрома. Наступление положительного эффекта происходило уже на 5-е сут. терапии. В ходе лечения только у 1 из пациентов возникло повышение в крови активности печеночных трансаминаз, еще у 2 больных отмечались диспептические расстройства. Применение препарата не оказывало влияния на гемодинамические параметры [8, 18].

Относительно недавно была доказана эффективность местного применения нимесулида при лечении мигрени. Известно, что у пациентов с мигренью с шейными миофасциальными триггерными точками, целевые зоны которых совпадают с участками мигрени, инъекция анестетика в данные триггерные точки уменьшает симптомы мигрени, однако эта процедура довольно часто вызывает дискомфорт. Исследование, проведенное G. Affaitati et al. в 2018 г., достоверно доказало эффективность нимесулида при лечении мигрени. В исследование были включены 3 группы по 25 пациентов в каждой, все они получали препараты для профилактики мигрени (флунаризин 5 мг/сут) в течение 3 мес. и симптоматическое лечение по требованию. Группа 1 не получала лечения в виде инъекций в триггерные точки, группа 2 получала инъекции в триггерные точки (бупивакаин 5 мг/мл на 1, 3, 10, 30 и 60-й день), группа 3 получала ежедневное местное лечение в виде нанесения в проекции триггерных точек 1,5 г 3% геля нимесулида в течение 15 дней подряд, после чего делали перерыв на 15 дней, затем – повторно 15 дней подряд. В результате исследования было установлено, что у пациентов с мигренью местное назначение 3% геля нимесулида в проекции шейных миофасциальных триггерных точек, целевые зоны которых совпадают с участками мигрени, оказывается столь же эффективным, как инъекция местного анестетика в проекции триггерных точек, но в то же время является более приемлемым для пациентов, т. к. вызывает меньший дискомфорт. Это лечение может эффективно сочетаться со стандартной профилактикой мигрени для улучшения терапевтических результатов [19].

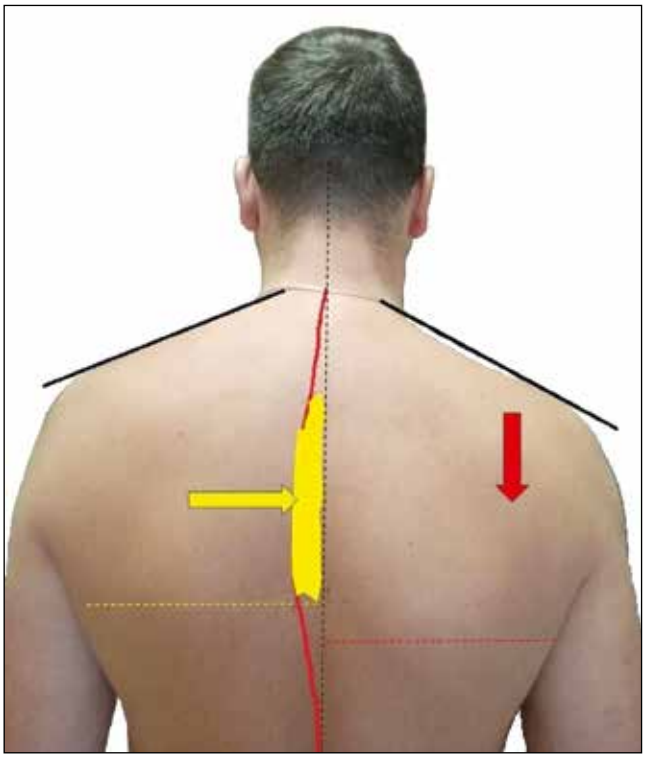
Важным клиническим и социально значимым вопросом современной медицины является купирование болевого синдрома при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. В ходе открытого проспективного сравнительного исследования, выполненного B. Omololu et al., проводилась оценка эффективности нимесулида у пациентов с болевым синдромом, вызванным остеоартрозом коленного сустава. Больные группы сравнения получали диклофенак, а в качестве одного из критериев эффективности использовалась оценка необходимости дополнительного приема противоболевых препаратов (ацетаминофен). Оказалось, что у больных, получавших нимесулид, имело место достоверно более раннее и более полное устранение болевого синдрома, эти пациенты реже нуждались в дополнительном приеме анальгетика. Таким образом, было доказано, что нимесулид более эффективен в облегчении боли при остеоартрите коленного и тазобедренного суставов и имеет меньше побочных эффектов, чем диклофенак [20].

СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НИМЕСУЛИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДОРСОПАТИИ

Приводим в качестве примера собственное клиническое наблюдение. Пациент Н., 28 лет, должность – мастер участка, обратился на амбулаторный прием с жалобами на острую выраженную боль и ограничение движений в шейном отделе позвоночника, усиливающуюся при минимальных движениях в шейном отделе позвоночника, распространяющуюся в правую верхнюю конечность и область правой лопатки. Из анамнеза заболевания известно, что острую боль в шейном отделе позвоночника отмечает в течение нескольких часов, связывает с физической нагрузкой (дисторсией шейного отдела). Прием анальгетиков отрицает. Выраженность болевого синдрома на момент осмотра 9 баллов по визуально-аналоговой шкале. При осмотре положение головы с незначительным поворотом и наклоном в левую сторону, шейный лордоз сглажен, ось позвоночника в грудном отделе незначительно искривлена. Паравертебральные мышцы в шейном и грудном отделах напряжены (*рис. 1*). Пальпация остистых отростков и паравертебральных зон болезненная на уровне C4–Th1. Объем движений в шейном отделе ограничен: наклоны головы и шеи вперед и назад 20°; наклон влево 30°, наклон вправо 20°; ротация влево 40°, вправо 20°. Расстояние между остистым отростком седьмого шейного позвонка и затылочным бугром при наклоне головы вперед увеличивается на 2 см и уменьшается при запрокидывании головы назад на 4 см по сравнению с обычной осанкой. Неврологический статус: сознание не нарушено; черепно-мозговые нервы без патологии; глубокие рефлексы

живые, равные; тонус и сила мышц конечностей не изменены; нарушений чувствительности не предъявляет; координаторные пробы выполняет; менингеальных знаков нет; тазовые функции не нарушены. Положительные био-

● ***Рисунок 1.*** Статико-динамические нарушения у пациента с дорсопатией. Симптом «распорки» (желтая стрелка); низкое стояние нижнего угла правой лопатки (красная пунктирная линия); «убегание» правого надплечья (красная стрелка)
● ***Figure 1.*** Static-dynamic disorders in a patient with dorsopathy. The symptom of "spacers" (yellow arrow); low standing of the lower corner of the right shoulder blade (red dotted line); "running away" of the right upper arm (red arrow)



● ***Рисунок 2.*** Ядерная магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника у пациента 28 лет с дорсопатией шейно-грудной локализации без статических расстройств и смещений дискового материала
● ***Figure 2.*** Nuclear magnetic resonance imaging of the cervical spine in a 28-year-old patient with dorsopathy of cervical-thoracic localization without static disorders and dislocations of the disc material

механические тесты: ротационных движений, тест Сото – Холла, перкуссионный тест, тест О'Донахью, тест максимальной компрессии шейного отдела Спурлинга.

На основании жалоб и данных неврологического осмотра был установлен предварительный диагноз «Цервикобрахиалгия справа». Наряду с клинико-неврологическим обследованием пациента в рамках клинических рекомендаций была выполнена рентгенография шейного отдела позвоночника. Выявлены дегенеративно-дистрофические изменения по типу межпозвонкового остеохондроза и артроза межпозвонковых суставов на уровне С4–С7.

Учитывая характер болевого синдрома, с целью исключения дискомиелорадикулярного конфликта выполнено магнитно-резонансное томографическое исследование шейного отдела позвоночника. Выявлены признаки дегенеративно-дистрофических изменений на уровне С4–С7 позвонков в виде незначительного спондилоартроза и снижения интенсивности МР-сигнала от межпозвонковых дисков. Дорзальных грыж дисков, стеноза межпозвонковых отверстий, компрессии спинного мозга и нервных корешков не выявлено (*рис. 2*).

По результатам исследования установлен окончательный диагноз «Дорсопатия шейной области. Цервикобрахиалгия справа с рефлекторным мышечно-тоническим синдромом, статико-динамическими нарушениями».

В условиях дневного стационара проводилась консервативная медикаментозная и немедикаментозная терапия: комплекс витаминов группы В (тиамина гидрохлорид 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 100 мг, цианокобаламин 1 мг, лидокаина гидрохлорид 20 мг), 5 внутримышечных инъекций 1 р/сут, тизанидин 2 мг 2 р/сут в течение 5 дней. В качестве обезболивающей и противовоспалительной терапии применяли нимесулид 100 мг внутрь 2 р/сут в течение 10 дней, 5 процедур магнитотерапии, 5 сеансов иглорефлексотерапии, ношение воротника Шанца не более 2 ч в сут. с равномерным распределением времени ношения в течение дня на протяжении 5 дней. Уменьшение болевого синдрома до 4–5 баллов по ВАШ наступило на 3-и сут. от начала лечения, до 2–3 баллов по ВАШ на 5-е сут., полный регресс болевого синдрома и восстановление статико-динамической функции в шейном отделе на 10-е сут. По результатам лабораторных исследований изменения формулы клинического анализа крови и повышения показателей печеночных ферментов выше референсных значений отмечено не было. Отмечался высокий показатель удовлетворенности проводимым лечением со стороны пациента.

Тщательный сбор жалоб, анамнеза, детальная оценка объективного и неврологического статуса с применением биомеханических тестов, рентгенологическое исследование позволили установить точный диагноз при неосложненной дорсопатии шейно-

грудной локализации, сопровождающейся острым болевым и рефлекторным мышечно-тоническим синдромами. Клинический пример продемонстрировал терапевтическую эффективность и безопасность применения нимесулида в дозировке 200 мг в сут. коротким курсом в течение 10 дней, что коррелирует с результатами других исследователей [6, 15–16].

ПРИМЕНЕНИЕ НИМЕСУЛИДА В ОБЩЕВРАЧЕБНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Важным свойством нимесулида является его способность снимать болевой синдром при такой распространенной и социально значимой патологии, как дисменорея. При этом нимесулид не влияет на активное внутриматочное давление или на направление и скорость распространения маточной активности, но, тем не менее, значительно облегчает боль уже через 30 мин. после приема внутрь. Препарат изменяет болезненное состояние контрактуры матки, вызывая безболезненные циклические сокращения. При однократном приеме внутрь в дозе 100 мг нимесулид равномерно распределяется в тканях женских половых органов (дно и шейка матки, маточные трубы и яичники), достигая пиковых концентраций и максимального соотношения плазма / ткани (0,5) уже через 3 ч после приема. Концентрации в тканях колеблются от 0,3 до 1,8 мкг/г. Двукратный прием внутрь нимесулида в дозировке 100 мг женщинами с дисменореей в двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании снизил уровень простагландина $F_{2\alpha}$ в менструальной крови с 382 до 94 мкг/л. Двойные слепые плацебоконтролируемые исследования также подтвердили, что нимесулид эффективно устраняет интенсивную боль при дисменорее [21].

В другой статье кратко излагаются итоги международной встречи по достижению консенсуса, которая состоялась в Вене 4 ноября 2014 г. Целью встречи было ознакомление с последними достижениями в области патофизиологии и лечения острой боли с особым акцентом на применение нимесулида для купирования острой боли при первичной дисменорее. Помимо данных о механизмах острой воспалительной боли и об эффективности и безопасности нимесулида у пациентов, страдающих различными формами острой боли, был обсужден клинический опыт экспертов на основе клинических наблюдений. Члены консенсусной группы признали, что нимесулид является высокоэффективным НПВС при лечении ряда болезненных состояний с острым воспалительным компонентом, включая первичную дисменорею. Несмотря на то что в последние годы возникали опасения по поводу безопасности применения нимесулида, как новые надежные эпидемиологические данные, так и клинический опыт подтверждают положительный профиль пользы / риска нимесулида при лечении нескольких форм острой боли. Члены международной консенсусной группы пришли к выводу, что нимесулид при надлежащем применении остается особенно ценным и безопасным средством для лечения ряда состояний, характеризующихся наличием острой воспалительной боли, что объясняется быстрым началом обезболивающего действия и положительного, основанного на фактических данных, соотношения уровней пользы и риска [22].

Показана высокая эффективность применения нимесулида в сравнении с другими НПВС для купирования болевого синдрома в стоматологической практике, в том числе в качестве превентивного средства уменьшения послеоперационной боли и отека, а также в качестве средства для лечения острой боли после оперативных вмешательств в челюстно-лицевой области.

Рандомизированное контролируемое клиническое исследование, выполненное B.F.E. Santos et al., было направлено на оценку эффективности ацетаминофена, ибупрофена, кетопрофена, нимесулида, дексаметазона при купировании острой послеоперационной боли и отека после двустороннего хирургического удаления коренных зубов. В настоящем исследовании приняли участие 100 человек – 40 мужчин и 60 женщин, средний возраст 22,4 ± 2,9 года (17–30 лет), перенесших 200 хирургических вмешательств по удалению нижних третьих коренных зубов. Общая продолжительность операции составила 18,8 ± 4,8 (7–30) мин., а общее количество картриджей с анестетиком, использованных во время процедур, составило 2,3 ± 0,46 (1,5–4) единицы. Пациентам случайным образом давали тестируемый препарат. Послеоперационная боль и отек оценивались в различные промежутки времени после оперативного вмешательства. Настоящее исследование продемонстрировало более высокий и сходный общий упреждающий эффект ибупрофена и нимесулида в борьбе с послеоперационной болью, а также более высокий и сходный общий упреждающий эффект ибупрофена, кетопрофена, нимесулида и дексаметазона в борьбе с послеоперационными отеками. Эффективность превентивного введения ибупрофена или нимесулида показала лучшие общие результаты в послеоперационном обезболивании, а также в снижении потребности в экстренном приеме лекарств. Также наблюдался общий преимущественный эффект ибупрофена, кетопрофена, нимесулида и дексаметазона в борьбе с послеоперационными отеками [23].

Данные о превентивной анальгезии при операциях на пародонте скудны и очень противоречивы. Целью исследования, проведенного в 2022 г. этой же группой авторов, была оценка и сравнение обезболивающих эффектов, достигаемых путем превентивного введения ибупрофена и нимесулида при операциях на пародонте с открытым лоскутом. В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании приняли участие 40 человек, разделенных на 2 группы (n = 20), в соответствии с тестируемым препаратом (ибупрофен и нимесулид), который вводили за 1 час до операции. Все участники исследования перенесли двусторонние операции на пародонте в 2 этапа, им случайным образом давали тестируемый препарат или плацебо. Послеоперационная боль и прием дополнительных медикаментов оценивались в разное время. При межгрупповых сравнениях в отношении контроля боли ибупрофен показал лучший

эффект, чем плацебо, только в первый час после оперативного вмешательства, тогда как нимесулид показал лучшие эффекты, чем плацебо, через 1, 6, 24 и 48 ч после операции. При межгрупповых сравнениях нимесулид показал лучшие эффекты, чем ибупрофен, через 24, 48 и 72 ч после операции, продемонстрировав более высокий общий превентивный эффект. Не наблюдалось никаких различий в отношении количества принятых вспомогательных препаратов. Таким образом, превентивное введение нимесулида продемонстрировало лучший общий эффект в отношении контроля послеоперационной боли по сравнению с ибупрофеном [24].

Похожие результаты были получены и другими авторами. Целью исследования M.B. Kasapoglu et al. в 2022 г. была оценка лечения острой послеоперационной боли и тризма у 35 пациентов, перенесших удаление 2 третьих моляров нижней челюсти в мезоангулярном положении, выполненное в 2 этапа. Пациенты принимали комбинации препаратов нимесулид + тиоколхикозид или только нимесулид. В результате исследования было показано, что комбинация нимесулид (100 мг) + тиоколхикозид (8 мг) обладает более высокой эффективностью и выраженным обезболивающим эффектом [25].

Целью другого аналогичного исследования было сравнение влияния нимесулида и кетопрофена на параметры воспаления, связанные с хирургическим удалением третьих моляров. Было проведено проспективное рандомизированное двойное слепое исследование у пациентов, перенесших удаление 4 третьих коренных зубов. Восемнадцать подходящих пациентов были распределены в одну из двух групп с целью оценки результатов лечения либо кетопрофеном в дозе 100 мг (2 раза в день), либо нимесулидом в дозировке 100 мг в течение 3 дней. Прием вспомогательных препаратов (количество) и интенсивность боли оценивали через 6, 12, 24 и 48 ч, а также через 7 дней после операции. Отек и максимальное открывание рта оценивали через 24, 72 ч и 7 дней после операции. Максимальный показатель боли наблюдался через 6 ч после операции в группе нимесулида и через 12 ч в группе кетопрофена. Статистически значимой разницы между группами не было, хотя облегчение боли наблюдалось через 48 ч в группе нимесулида и через 7 дней в группе кетопрофена. Для каждой группы наблюдалась статистически значимая разница в показателях боли между исследуемыми периодами ($p < 0,0001$). Ни один из пациентов не нуждался во вспомогательных препаратах. Имелась статистически значимая разница в величине максимального открывания рта между предоперационным и послеоперационным периодами ($p < 0,0001$). Таким образом, кетопрофен и нимесулид показали свою эффективность в борьбе с болью, отеком и тризмом после хирургического удаления третьих коренных зубов [26].

Еще в одном исследовании сравнивался эффект фотобиомодуляции с низкоуровневой лазерной терапией (НЛТ) и приема нимесулида на параметры воспаления, биомаркеры окислительного стресса и воспаления, а также качество жизни после операции на нижнем третьем моляре. Авторами было проведено рандомизированное двухфакторное тройное слепое контролируемое клиническое исследование с участием 40 добровольцев, которым потребовалось двустороннее удаление нижних третьих моляров. Пациенты были распределены по группам в зависимости от факта приема 100 мг нимесулида за 1 ч до операции, а также от применения или неприменения низкоуровневой лазерной терапии в предоперационном периоде. Пики боли наблюдались через 6 ч (группа нимесулид–плацебо) и 8 ч (группа нимесулида). Группа нимесулид–плацебо + НЛТ отмечалась значимо более низким средним показателем боли, чем в подгруппе без НЛТ через 4 ч ($p = 0,009$) и 6 ч ($p = 0,048$). Что касается отека, то в группе нимесулид–плацебо + НЛТ наблюдалось уменьшение расстояния между углом нижней челюсти и наружным углом глазной щели через 7 дней ($p = 0,037$) и меньший кумулятивный эффект ($p = 0,036$). Была обнаружена прямая зависимость между НЛТ ($p = 0,047$) и снижением средних показателей общей неудовлетворенности качеством жизни. Таким образом, превентивное применение нимесулида в данном исследовании было способно эффективно отсрочить пик боли. В то же время низкоуровневая лазерная терапия уменьшила отек, тризм и способствовала лучшему восприятию качества жизни. Польза от сочетания обеих стратегий не превосходила значительно преимущества использования только НЛТ [27].

Окклюзионные приспособления, такие как каппы или шины для стабилизации прикуса, по-прежнему широко используются при лечении орофациальной боли в стоматологии, самостоятельно или в составе мультимодальной терапии. Однако некоторые из этих методов не были до сих пор подвергнуты тщательной рандомизированной оценке, в связи с чем в литературе имеются лишь противоречивые данные. Предполагается, что болевой синдром может быстрее купироваться благодаря применению комбинированной терапии. Кроме того, известно, что применение нимесулида также никогда не изучалось в этом аспекте. Целью исследования, выполненного B. Dalewski et al. в 2019 г., было сравнение ранней эффективности рутинных методов вмешательства у пациентов с миофасциальной болью. Оценивались 3 метода: окклюзионный аппарат (ОА) с терапией нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (нимесулид), окклюзионный аппарат с сухим иглоукалыванием (СИ) и окклюзионный аппарат (КГ – контрольная группа). Было проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в котором 90 пациентов с миофасциальной болью, которые соответствовали критериям включения, были случайным образом распределены в одну из трех групп лечения. Для оценки каждый пациент дважды заполнял визуально-аналоговую шкалу и опросник активности сна и боли (SPAQ): в начале исследования и через 3 нед. (0–3). Сравнение результатов теста после лечения выявило значительные различия между контрольной группой и группами, получавшими НПВП + окклюзионные приспособления. Также сообщалось о различиях между контрольной группой и группами окклюзионных приспособлений, дополненных иглоукалыванием, но эти различия, однако, не были статистиче-

ски значимыми. Таким образом, применение окклюзионных приспособлений в сочетании с нимесулидом продемонстрировало лучшее купирование орофациальной боли после 3 нед. терапии по сравнению с использованием окклюзионных приспособлений отдельно или в сочетании с сухим иглоукалыванием [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2012 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (The European Medicines Agency – EMA) завершило обзор безопасности и эффективности системных лекарственных средств, содержащих нимесулид (капсулы, таблетки, суппозитории, порошок и гранулы для пероральной суспензии). Комитет агентства по лекарственным средствам для использования человеком (The Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) пришел к выводу, что преимущества нимесулида, применяемого системно, по-прежнему перевешивают его риски, но его применение следует ограничить лечением острой боли и первичной дисменореи. Комитет рекомендовал ограничить продолжительность лечения максимум 15 днями (упаковки также были ограничены 2-недельным запасом).

По результатам имеющихся постмаркетинговых данных из спонтанных сообщений о побочных эффектах, отчетов об отдельных исследованиях и эпидемиологических (популяционных) исследованиях, включая опубликованные клинические исследования, обзоры, а также комбинированный анализ результатов различных исследований (объединенные анализы и метаанализы), комитет отметил, что исследования, посвященные изучению эффективности нимесулида при остром обезболивании, показали, что он так же эффективен, как и другие обезболивающие НПВС, такие как диклофенак, ибупрофен и напроксен. С точки зрения безопасности комитет отметил, что нимесулид имеет такой же риск возникновения проблем с желудком и кишечником, как и другие НПВС[1].

В настоящее время проводятся исследования по модификации базовой структуры молекулы нимесулида с целью разработки новых более мощных и селективных ингибиторов ЦОГ-2, а также потенциальных противоопухолевых средств. Препарат может применяться коротким курсом в качестве лекарственного средства для лечения острой боли при дорсопатиях и мигрени при отсутствии противопоказаний и соблюдении требований.

Поступила / Received 02.03.2023
Поступила после рецензирования / Revised 16.03.2023
Принята в печать / Accepted 16.03.2023

[1] https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/nimesulide-1.

Список литературы / References

1. Safiri S., Kolahi A.A., Hoy D., Buchbinder R., Mansournia M.A., Bettampadi D. et al. Global, regional, and national burden of neck pain in the general population, 1990–2017: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ*. 2020;368:m791. https://doi.org/10.1136/bmj.m791.
2. Farrell S.F., Smith A.D., Hancock M.J., Webb A.L., Sterling M. Cervical spine findings on MRI in people with neck pain compared with pain-free controls: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(6):1638–1654. https://doi.org/10.1002/jmri.26567.
3. Ribeiro H., Rodrigues I., Napoleão L., Lira L., Marques D., Veríssimo M., Andrade J.P., Dourado M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother.* 2022;150:112958. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112958.
4. Enthoven W.T., Roelofs P.D., Deyo R.A., van Tulder M.W., Koes B.W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):CD012087. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012087.
5. Eccleston C., Cooper T.E., Fisher E., Anderson B., Wilkinson N.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for chronic non-cancer pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD012537. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012537.
6. Ziesenitz V.C., Welzel T., van Dyk M., Saur P., Gorenflo M., van den Anker J.N. Efficacy and Safety of NSAIDs in Infants: A Comprehensive Review of the Literature of the Past 20 Years. *Paediatr Drugs*. 2022;24(6):603–655. https://doi.org/10.1007/s40272-022-00514-1.
7. Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гневышев 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. 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.
8. Камчатнов П.Р., Казаков А.Ю., Чугунов А.В. Эффективность и безопасность применения нимесулида для лечения пациентов с дорсопатией. *Consilium Medicum*. 2016;18(9):116–121. Режим доступа: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94663 Kamchatnov P.R., Kazakov A.Yu., Chugunov A.V. Efficacy and safety of nimesulide for the treatment of patients with dorsophaty. *Consilium Medicum*. 2016;18(9):116–121. (In Russ.) Available at: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94663
9. Caiazzo E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on? *Eur J Pharmacol*. 2019;848:105–111. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.044.
10. Rainsford K.D., Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(6):1161–1170. https://doi.org/10.1185/030079906X104849.
11. Suleyman H., Cadirci E., Albayrak A., Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr Med Chem*. 2008;15(3):278–283. https://doi.org/10.2174/092986708783497247.
12. Mattia C., Ciarcia S., Muhindo A., Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later. *Minerva Med*. 2010;101(4):285–293. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21030939/.
13. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacol*.. 2006;14(3–4):120–137. https://doi.org/10.1007/s10787-006-1505-9.
14. Arulrhaj S., Tiwaskar M., Sabharwal M., Saikia R., Majid S., Rathod R. et al. Effectiveness of Nimesulide in Acute Fever Management in Adults: Retrospective Electronic Medical Records Database Study Outcome in Outpatient Department. *J Assoc Physicians India*. 2021;69(7):11–12. Available at: https://japi.org/article/files/Effectiveness_of_Nimesulide_in_Acute_Fever_Management_in-1.pdf
15. Wei W., Evseenko V.I., Khvostov M.V., Borisov S.A., Tolstikova T.G., Polyakov N.E. et al. Solubility, Permeability, Anti-Inflammatory Action and In Vivo Pharmacokinetic Properties of Several Mechanochemically Obtained Pharmaceutical Solid Dispersions of Nimesulide. *Molecules*. 2021;26(6):1513. https://doi.org/10.3390/molecules26061513.
16. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine*. 2000;25(12):1579–1585. https://doi.org/10.1097/00007632-200006150-00019.
17. Ilic K., Sefik-Bukilica M., Jankovic S., Vujasinovic-Stupar N. Efficacy and safety of two generic copies of nimesulide in patients with low back pain or knee osteoarthritis. *Reumatismo*. 2009;61(1):27–33. https://doi.org/10.4081/reumatismo.2009.27.

18. Шихкеримов Р.К. Применение нимесулида в терапии острой боли в нижней чпасти спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):28–32. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2016/5/561997-72982015055.
Shikhkerimov R.K. The use of nimesulide in patients with lumbar pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116(5):28–32. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2016/5/561997-72982015055.
19. Affaitati G., Costantini R., Tana C., Lapenna D., Schiavone C., Cipollone F., Giamberardino M.A. Effects of topical vs injection treatment of cervical myofascial trigger points on headache symptoms in migraine patients: a retrospective analysis. *J Headache Pain.* 2018;19(1):104. https://doi.org/10.1186/s10194-018-0934-3.
20. Omololu B., Alonge T., Ogunlade S., Aduroja O. Double blind clinical trial comparing the safety and efficacy of nimesulide (100 mg) and diclofenac in osteoarthrosis of the hip and knee joints. *West Afr J Med.* 2005;24(2):128–133. https://doi.org/10.4314/wajm.v24i2.28182.
21. Pulkkinen M. Nimesulide in dysmenorrhoea. *Drugs.* 1993;46(1 Suppl.):129–133. https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00028.
22. Kress H.G., Baltov A., Basiński A., Berghea F., Castellsague J., Codreanu C. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(1):23–36. https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1100986.
23. Santos B.F.E., Costa F.O., Pinto Júnior A.A.C., Araújo A.V.A., Cyrino R.M., Cota L.O.M. Postoperative pain and edema control following different protocols of preemptive analgesia in the surgical removal of impacted third molars: A triple-blind parallel randomized placebo-controlled clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg.* 2021;49(8):694–704. https://doi.org/10.1016/j.jcms.2021.01.002.
24. Santos B.F.E., Costa F.O., Vasconcelos A.M.A., Cyrino R.M., Cota L.O.M. Preemptive effects of ibuprofen and nimesulide on postoperative pain control after open flap periodontal surgeries: A randomized placebo-controlled split-mouth clinical trial. *J Periodontol.* 2022;93(2):298–307. https://doi.org/10.1002/JPER.20-0887.
25. Kasapoglu M.B., Cebi A.T. Randomized split-mouth study for evaluating the efficacy of nimesulide and nimesulide + Thiocolchicoside combination following impacted mandibular third molar surgery. *Niger J Clin Pract.* 2022;25(5):641–646. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_1623_21.
26. Pouchain E.C., Costa F.W., Bezerra T.P., Soares E.C. Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a split-mouth, prospective, randomized, double-blind study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(7):876–884. https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.10.026.
27. Cetira Filho E.L., Silva P.G.B., Wong D.V.T., Choquenaira-Quispe C., Cesário F.R.A.S., de Sousa Nogueira G. et al. Effect of preemptive photobiomodulation associated with nimesulide on the postsurgical outcomes, oxidative stress, and quality of life after third molar surgery: a randomized, split-mouth, controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2022;26(12):6941–6960. https://doi.org/10.1007/s00784-022-04649-w.
28. Dalewski B., Kamińska A., Szydłowski M., Kozak M., Sobolewska E. Comparison of Early Effectiveness of Three Different Intervention Methods in Patients with Chronic Orofacial Pain: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Pain Res Manag.* 2019;2019:7954291. https://doi.org/10.1155/2019/7954291.

Вклад авторов:

Концепция статьи и дизайн исследования – **Яковлев Е.В., Ачкасов Е.Е., Гневышев Е.Н., Бутко Д.Ю., Давыдов А.Т., Смирнов А.А.**
Написание текста – **Яковлев Е.В., Гневышев Е.Н., Давыдов А.Т.**
Сбор и обработка материала – **Яковлев Е.В., Смирнов А.А., Гневышев Е.Н.**
Обзор литературы – **Яковлев Е.В., Бутко Д.Ю., Давыдов А.Т., Гневышев Е.Н.**
Перевод на английский язык – **Яковлев Е.В., Смирнов А.А., Фигурин И.С.**
Анализ материала – **Смирнов А.А., Яковлев Е.В., Гневышев Е.Н.**
Редактирование – **Яковлев Е.В., Ачкасов Е.Е., Давыдов А.Т., Фигурин И.С.**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Яковлев Е.В.**

Contribution of authors:

Concept of the article and design – **Evgeny V. Yakovlev, Dmitry Y. Butko, Alexey T. Davydov, Evgeniy N. Gnevyshev, Aleksandr A. Smirnov**
Text development – **Evgeny V. Yakovlev, Alexey T. Davydov, Evgeniy N. Gnevyshev**
Collection and processing of material – **Evgeny V. Yakovlev, Aleksandr A. Smirnov, Evgeniy N. Gnevyshev**
Literature review –**Evgeny V. Yakovlev, Dmitry Y. Butko, Alexey T. Davydov, Evgeniy N. Gnevyshev**
Translation into English – **Evgeny V. Yakovlev, Aleksandr A. Smirnov**
Material analysis – **Aleksandr A. Smirnov, Evgeny V. Yakovlev, Evgeniy N. Gnevyshev**
Editing – **Evgeny V. Yakovlev, Evgeny E. Achkasov, Alexey T. Davydov, Igor S. Figurin**
Approval of the final version of the article – **Evgeny V. Yakovlev**

Информация об авторах:

Яковлев Евгений Васильевич, к.м.н., доцент, заведующий амбулаторно-поликлиническим отделением №2, врач невролог высшей категории, 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 медицинской реабилитации и спортивной медицины, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; https://orcid.org/0000-0002-8435-7562; vmeda-ev@mail.ru

Гневышев Евгений Николаевич, к.м.н., начальник неврологического отделения, Третий Военный госпиталь войск национальной гвардии РФ; 192171, Россия, Санкт-Петербург, ул. Цимбалина, д. 13; доцент кафедры психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; https://orcid.org/0000-0001-9671-462X; evg-gnevyshev@yandex.ru

Ачкасов Евгений Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой спортивной медицины и медицинской реабилитации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0001-9964-5199; 2215.g23@rambler.ru

Бутко Дмитрий Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; https://orcid.org/0000-0001-6284-0943; prof.butko@mail.ru

Давыдов Алексей Трофимович, д.м.н., доцент, профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; доцент, профессор кафедры физиологии и патологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; https://orcid.org/0000-0003-1732-2041; alexdoctor@inbox.ru

Смирнов Александр Александрович, к.м.н., доцент, заведующий лабораторией биомеханического анализа, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; https://orcid.org/0000-0002-2661-3759; savmeda@yandex.ru
Фигурин Игорь Стефанович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской организации здравоохранения и профилактической медицины, Санкт-Петербургский медико-социальный институт; 195271, Россия, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, лит. А; https://orcid.org/0000-0001-8107-2062; fis-54@mail.ru

Information about the authors:

Evgeny V. Yakovlev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Outpatient Department No. 2, Neurologist of the Highest Category, Medical Center "Admiralteyskie Verfi"; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121, Russia; Head of the Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology; 3, Galerny Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; Associate Professor of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8435-7562; vmeda-ev@mail.ru
Evgeniy N. Gnevyshev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Neurological Department, 3rd Military Hospital of the National Guard of the Russian Federation; 13, Tsymbalin St., St Petersburg, 192171, Russia; Associate Professor of the Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology; 3, Galerny Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9671-462X; evg-gnevyshev@yandex.ru
Evgeny E. Achkasov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9964-5199; 2215.g23@rambler.ru
Dmitry Y. Butko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6284-0943; prof.butko@mail.ru
Alexey T. Davydov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; Associate Professor, Professor of the Department of Physiology and Pathology, St Petersburg State Chemical Pharmaceutical University; 14A, Prof. Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1732-2041; alexdoctor@inbox.ru
Alexander A. Smirnov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Biomechanical analysis, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2661-3759; savmeda@yandex.ru
Igor S. Figurin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Organization of Healthcare and Preventive Medicine, St Petersburg Medical and Social Institute; 72A, Kondratyevsky Ave., St Petersburg, 195271, Russia; https://orcid.org/0000-0001-8107-2062; fis-54@mail.ru