

# Орофациальная и лицевая боль в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Выбор нестероидного противовоспалительного препарата – фокус на нимесулид

**Д.И. Трухан**✉, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

**А.Ф. Сулимов**, [afsulimov@yandex.ru](mailto:afsulimov@yandex.ru)

**И.Н. Степанов**, [neuro2003@mail.ru](mailto:neuro2003@mail.ru)

**Л.Ю. Трухан**, <https://orcid.org/0000-0002-4721-6605>, [larissa\\_trukhan@mail.ru](mailto:larissa_trukhan@mail.ru)

**Е.Н. Деговцов**, <https://orcid.org/0000-0003-0385-8232>, [edego2001@mail.ru](mailto:edego2001@mail.ru)

Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

## Резюме

С орофациальной и лицевой болью в своей практике сталкиваются врачи самых разных специальностей: стоматологи, челюстно-лицевые хирурги, неврологи, нейрохирурги, оториноларингологи, терапевты, врачи общей практики, травматологи, офтальмологи, психотерапевты, физиотерапевты, врачи эстетической медицины, анестезиологи, пластические хирурги и другие специалисты. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом для всех медицинских специальностей и систем здравоохранения всех стран мира. Доминантной мишенью SARS-CoV-2 является дыхательная система, слизистая оболочка полости рта также высоковосприимчива к инфекции SARS-CoV-2, что обусловлено широким распространением рецепторов ангиотензинпревращающего фермента II типа в ротовой полости. Нами проведен поиск литературы за период с начала пандемии до 22 августа 2022 г., посвященной изучению связи орофациальной боли с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, в электронных поисковых системах PubMed и Scopus. Анализ найденных источников свидетельствует о повышении в период пандемии COVID-19 частоты различных вариантов орофациальной боли, связанной с 1) нарушением дентоальвеолярных и сопутствующих структур; 2) височно-нижнечелюстными расстройствами; 3) поражением или заболеванием черепных нервов; 4) наподобие проявлений первичной головной боли. Этот рост обусловлен как инфекцией, вызываемой SARS-CoV-2, ее осложнениями, так и комплексом биопсихосоциальных факторов, непосредственно связанных с пандемией. Во второй части статьи в рамках обзора обсуждается возможность применения нимесулида для лечения орофациальной и лицевой боли в период пандемии COVID-19. В пользу выбора нимесулида свидетельствует: 1) вероятное коадьювантное действие нимесулида при лечении COVID-19; 2) позитивный опыт применения нимесулида в лечении лицевой и орофациальной боли в предшествующий пандемии COVID-19 период; 3) безопасность применения нимесулида у коморбидных пациентов, являющихся основной группой риска развития и тяжелого течения COVID-19.

**Ключевые слова:** биопсихосоциальные факторы, височно-нижнечелюстные расстройства, бруксизм, головная боль, полость рта, дентоальвеолярные структуры, черепные нервы, нимесулид, лекарственная безопасность, коморбидность

**Для цитирования:** Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Степанов И.Н., Трухан Л.Ю., Деговцов Е.Н. Орофациальная и лицевая боль в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Выбор нестероидного противовоспалительного препарата – фокус на нимесулид. *Медицинский совет*. 2022;16(21):62–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-62-76>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Orofacial and facial pain during the new coronavirus infection (COVID-19) pandemic. Choosing a non-steroid anti-inflammatory – focus on nimesulide

**Dmitry I. Trukhan**✉, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

**Anatoly F. Sulimov**, [afsulimov@yandex.ru](mailto:afsulimov@yandex.ru)

**Igor N. Stepanov**, [neuro2003@mail.ru](mailto:neuro2003@mail.ru)

**Larissa Yu. Trukhan**, <https://orcid.org/0000-0002-4721-6605>, [larissa\\_trukhan@mail.ru](mailto:larissa_trukhan@mail.ru)

**Evgeny N. Degovtsov**, <https://orcid.org/0000-0003-0385-8232>, [edego2001@mail.ru](mailto:edego2001@mail.ru)

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

## Abstract

Doctors of various specialties face orofacial and facial pain in their practice: dentists, maxillofacial surgeons, neurologists, neurosurgeons, otorhinolaryngologists, therapists, general practitioners, traumatologists, ophthalmologists, psychotherapists, physiotherapists, aesthetic medicine doctors, anesthesiologists, plastic surgeons and other specialists. The novel coronavirus infec-

tion (COVID-19) pandemic, spread by the SARS-CoV-2 virus, has become a challenge for all medical specialties and health care systems around the world. The respiratory system is the dominant target of SARS-CoV-2. The oral mucosa is also highly susceptible to SARS-CoV-2 infection, due to the wide distribution of angiotensin-converting enzyme type II receptors in the oral cavity. We searched the literature for the period from the beginning of the pandemic until August 22, 2022, on the study of the association of orofacial pain with a new coronavirus infection COVID-19 in the electronic search engines PubMed and Scopus. Analysis of the found sources indicates an increase in the frequency of various types of orofacial pain associated with 1) violation of dentoalveolar and related structures during the COVID-19 pandemic; 2) temporomandibular disorders; 3) with damage or disease of the cranial nerves; and 4) like manifestations of primary headache. This growth is due both directly to the infection caused by SARS-CoV-2, its complications, and to a complex of biopsychosocial factors directly related to the pandemic. In the second part of the article, as part of the review, the possibility of using nimesulide for the treatment of orofacial and facial pain during the COVID-19 pandemic is discussed. The choice of nimesulide is supported by 1) the likely adjuvant effect of nimesulide in the treatment of COVID-19; 2) positive experience with the use of nimesulide in the treatment of facial and orofacial pain in the period preceding the COVID-19 pandemic; 3) the safety of using nimesulide in comorbid patients, who are the main risk group for the development and severe course of COVID-19.

**Keywords:** biopsychosocial factors, temporomandibular disorders, bruxism, headache, oral cavity, dentoalveolar structures, cranial nerves, nimesulide, drug safety, comorbidity

**For citation:** Trukhan D.I., Sulimov A.F., Stepanov I.N., Trukhan L.Yu., Degovtsov E.N. Orofacial and facial pain during the new coronavirus infection (COVID-19) pandemic. Choosing a non-steroid anti-inflammatory – focus on nimesulide. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(21):62–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-62-76>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Лицевая боль определяется Международным обществом головной боли (МОГБ) как «боль ниже орбитомеатальной линии, перед ушной раковиной и выше шеи». В других определениях лицевой боли дополнительно включают лоб, а термин «орофациальная боль» (ОФБ) обязательно включает все структуры в полости рта [1].

С ОФБ и лицевой болью в практической деятельности сталкиваются врачи самых разных медицинских специальностей: стоматологи, челюстно-лицевые хирурги, неврологи, нейрохирурги, оториноларингологи, терапевты, врачи общей практики, травматологи, офтальмологи, психотерапевты, физиотерапевты, врачи эстетической медицины, анестезиологи, пластические хирурги и другие специалисты.

Пандемия, распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом для всех медицинских специальностей и систем здравоохранения всех стран мира [2].

Доминантной мишенью SARS-CoV-2 является дыхательная система. Основные входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Стартовым этапом инфекции является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, которые имеют рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2) [3].

Слизистая оболочка полости рта высоковосприимчива к инфекции SARS-CoV-2, что обусловлено широким распространением АПФ2 в ротовой полости, главным образом эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта, фибробластах пародонтальной связки и деснах, и соответственно, может рассматриваться в качестве входных ворот для вируса SARS-CoV-2 и его резервуара [4–12].

Нами проведен поиск литературы, посвященной изучению связи ОФБ и лицевой боли с новой коронавирус-

ной инфекцией COVID-19, в электронных поисковых системах Scopus и PubMed за период с начала пандемии до 22 августа 2022 г.

В систематическом обзоре международной исследовательской группы [13], включавшем 15 публикаций с общим числом 5 377 пациентов с COVID-19 из 10 стран, частота ОФБ (18,3%) превосходила частоту пародонтальных симптомов (11,7%), уступая сухости во рту (41,0%) и различным поражениям слизистой полости рта (38,8%).

В соответствии с первой международной классификацией ОФБ ее концептуальные и диагностические критерии определяются не их локализацией (голова или лицо), а характеристиками имеющихся расстройств [1]. Следует отметить, что в научных публикациях отмечаются различные терминологические подходы к описанию ОФБ и лицевой боли. Мы попытались найденные литературные источники сгруппировать в соответствии с выделяемыми в первой международной классификации основными вариантами ОФБ: 1) ОФБ, связанная с нарушением дентоальвеолярных и сопутствующих структур; 2) миофасциальная ОФБ; 3) боль в височно-нижнечелюстном суставе; 4) ОФБ, связанная с поражением или заболеванием черепных нервов; 5) ОФБ наподобие проявлений первичных головных болей [1].

## ОРОФАЦИАЛЬНАЯ БОЛЬ, СВЯЗАННАЯ С НАРУШЕНИЕМ ДЕНТОАЛЬВЕОЛЯРНЫХ И СОПУТСТВУЮЩИХ СТРУКТУР

В систематическом обзоре ученых из США и Бразилии [14] перечислены наиболее часто встречающиеся клинические проявления в полости рта у пациентов с COVID-19: нарушения вкуса, язвы, волдыри, некротизирующий гингивит, оппортунистические коинфекции, изменения слюнных

желез, белые и эритематозные бляшки. В большинстве случаев изменения со стороны полости рта совпадают по времени с потерей обоняния и вкуса. Авторы отмечают многочисленные сообщения различных исследователей о некротических/язвенных поражениях десен, волдырях в полости рта и избыточном бактериальном росте условно-патогенных микроорганизмов полости рта.

Иранские ученые [15] в обзорной статье отмечают, что к оральным проявлениям новой коронавирусной инфекции относятся язвы, эрозии, буллы, везикулы, пустулы, изменения языка (с трещинами или отсутствием сосочков), макулы, папулы, бляшки, пигментация, беловатые участки, геморрагические корки, некроз, дурной запах изо рта, петехии, отек, эритема и спонтанное кровотечение. Наиболее частой локализацией поражения были язык (38%), слизистая оболочка губ (26%) и небо (22%). Все перечисленные проявления со стороны органов и тканей полости рта при COVID-19 в большинстве случаев протекают с болевым синдромом различной степени выраженности.

В обзоре арабских ученых [16] отмечается, что причиной ОФБ часто могут быть различные кожно-слизистые проявления, связанные с новой коронавирусной инфекцией. Наиболее частыми проявлениями со стороны дентоальвеолярных и сопутствующих структур были язвенные поражения, везикулобуллезные/макулярные поражения и острый сиалоденит, которые часто могут быть дебютными проявлениями COVID-19 [16].

Международная группа ученых [17] указывает и на возможную связь выявляемых изменений со стороны дентоальвеолярных и сопутствующих структур при новой коронавирусной инфекции с развитием иммунодепрессии при COVID-19 и/или одновременной антимикробной/стероидной терапией.

Итальянские исследователи [18] при обследовании 122 пациентов после COVID-19 отметили широкое распространение оральных проявлений (у 83,9%), особенно эктазии слюнных желез (43%). Эктазия слюнных желез отражает гипервоспалительную реакцию на SARS-CoV-2, что подтверждается значимой взаимосвязью с уровнями С-реактивного белка (СРБ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) при поступлении в стационар, а также с применением антибиотиков во время острого заболевания. При проведенном многопараметрическом анализе уровень ЛДГ и прием антибиотиков сохранили свое значение в качестве независимых предикторов развития эктазии слюнных желез. Авторы также указывают на высокую распространенность лицевой боли, аномалии/дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и слабость жевательных мышц.

## **ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫЕ РАССТРОЙСТВА: БОЛЬ В ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОМ СУСТАВЕ (АРТРАЛГИЯ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА) И МИОФАСЦИАЛЬНАЯ ОРОФАЦИАЛЬНАЯ БОЛЬ**

Термин «височно-нижнечелюстные расстройства» (ВНЧР) используется для описания ряда болевых и неболевых патологий, затрагивающих жевательные мышцы,

височно-нижнечелюстной сустав (ВНЧС) и смежные структуры [1]. В систематическом обзоре международной группы ученых [19] отмечено, что ОФБ у пациентов с COVID-19 чаще была связана с заболеваниями ВНЧС и гигантоклеточным артериитом (ГКА).

ВНЧР и бруксизм могут проявляться двумя вариантами ОФБ по международной классификации [1] – «боль в височно-нижнечелюстном суставе (артралгия височно-нижнечелюстного сустава)» и «миофасциальная ОФБ», однако в большинстве публикаций идет речь в общем о ВНЧР и, соответственно, не всегда представляется возможным провести четкую дифференциацию варианта боли.

Для всестороннего понимания ОФБ применяется биопсихосоциальная модель, которая включает психологические и социальные факторы [1]. В большинстве публикаций о связи ОФБ и COVID-19 указывается на определенное влияние биопсихосоциальных факторов, в т. ч. непосредственно связанных с пандемией новой коронавирусной инфекции.

В исследовании итальянских ученых [20] основные цели заключались в изучении наличия симптомов, связанных с расстройствами ВНЧС, а также времени появления и ухудшения болезненных симптомов в связи с изменениями в социальной жизни, вызванными пандемией новой коронавирусной инфекции. Вместе с тем оценивалось восприятие COVID-19 как серьезное стрессовое событие у субъектов, которые сообщают об ухудшении болезненных симптомов со стороны ВНЧС. В результате анкетирования 182 итальянских пациентов продемонстрировано, что 40,7% опрошенных жаловались на наличие симптомов со стороны ВНЧС в течение последнего месяца. Лицевая боль началась в течение последних трех месяцев у 60,8% пациентов, а у 51,4% симптомы прогрессировали в течение последнего месяца и были связаны с усилением боли на фоне локдауна по поводу COVID-19, рассматриваемого пациентами в качестве значительного жизненного события, и пережитого стресса. Авторы предполагают, что стресс во время локдауна влияет на появление лицевой боли и возникновение расстройств ВНЧС, хотя и с учетом индивидуальной реакции пациента [20].

Влияние социальной изоляции из-за пандемии COVID-19 на психическое здоровье, расстройства ВНЧС и ОФБ изучалось в бразильском исследовании [21], в которое было включено 2 301 человек, из них 89,1% практиковали социальную изоляцию. Во время вспышки COVID-19 более половины (53,2%) почувствовали себя хуже, а 31,8% сообщили, что ОФБ началась или значительно усилилась после вспышки пандемии.

Ученые из Чехии [22] детально проанализировали группу, состоящую из 21 пациента, которые лечились по поводу обострения заболеваний ВНЧС после инфекции COVID-19 и в анамнезе успешно перенесли операцию на ВНЧС, а также рецидив после заражения COVID-19. Во всех случаях боль локализовалась в преаурикулярной области, дополнительно у 4 пациентов отмечалась боль в латеральной части шеи,

а у 1 больного – боль в области крыльев носа. При клиническом осмотре отмечалась болезненность при пальпации жевательной мышцы (19 пациентов), височной мышцы (4 пациента) и области ВНЧС (4 пациента). В четырех случаях болезненность при пальпации отмечалась в области затылка и грудно-ключично-сосцевидных мышц. Во всех случаях симптомы исчезли в течение двух недель. Авторы предполагают, что в свете пандемии COVID-19 следует ожидать увеличения числа пациентов с расстройствами ВНЧС [22].

Международная исследовательская группа [23] также указывает, что пандемия COVID-19 оказала негативное влияние на частоту и выраженность ОФБ в различных популяциях из-за значительного увеличения психоэмоционального стресса, усугубляющего бруксизм и расстройства ВНЧС. Все обследованные пациенты сообщили, что у них не было бруксизма в анамнезе или предшествующих эпизодов ОФБ.

В проспективном когортном исследовании [24], направленном на изучение влияния стресса, вызванного COVID-19, на психологический статус, авторами рассматривались особенности центральной сенсibilизации и тяжесть лицевой боли у людей с расстройствами ВНЧС. В рамках этого исследования 45 взрослых (19 хронических, 26 острых/подострых ВНЧС) были набраны до вспышки COVID-19, а их последующее наблюдение проводилось сразу после окончания локдауна. Показатели по шкале стресса COVID (CSS) были значительно выше у пациентов с хроническими расстройствами ВНЧС по сравнению с пациентами с острым/подострым расстройством ВНЧС ( $p < 0,05$ ).

В исследовании [25], в котором проводилось сравнение психологического статуса между населением в целом и пациентами с ОФБ во время пандемии COVID-19, было отмечено, что пациенты с ОФБ демонстрируют более высокий психологический стресс, депрессивные симптомы и тревогу во время быстрого роста вспышки COVID-19, что представляет собой умеренное психологическое расстройство, при этом женщины больше страдали от психологического стресса по сравнению с мужчинами.

Израильские ученые [26] также указывают на неблагоприятное влияние COVID-19 на психоэмоциональный статус пациентов (стресс, тревога, депрессия), что, в свою очередь, приводит к усилению симптомов дисфункции ВНЧС и бруксизма, усилению ОФБ.

Еще в одном исследовании итальянских ученых [27] также изучалось влияние пандемии коронавируса на психологический статус, бруксизм и симптомы дисфункции ВНЧС. Почти половина испытуемых сообщили об увеличении бруксизма, в то время как до одной трети сообщили об увеличении симптомов, связанных с расстройствами ВНЧС и мышцами челюсти. Так, 36 и 32,2% участников сообщили об усилении боли в ВНЧС и лицевых мышцах соответственно и почти 50% участников также сообщили о более частых мигренях и/или головных болях [27].

Психологические факторы, связанные с пандемией, могут привести к большему риску развития, ухудшения

и сохранения бруксизма (в основном бруксизма в бодрствовании) и дисфункции ВНЧС. Бразильские ученые указывают, что специалисты по ОФБ должны знать и учитывать этот факт [28].

В обзоре бразильских авторов [29] подчеркивается, что у пациентов, которые более подвержены тревоге и стрессу во время пандемии, из-за социальной изоляции могут быть нарушения в стоматогнатической системе, такие как невралгические боли в лице и зубах, переломы зубов и зубных протезов, обгрызание слизистой оболочки, стоматит, язвы, боль в височно-нижнечелюстном суставе, оталгии, бруксизм, ксеростомия, шелушение слизистых оболочек и кожи, паралич лицевого нерва.

В польско-израильском исследовании [30] было отмечено негативное влияние пандемии на психоэмоциональный статус как израильского, так и польского населения, что привело к усилению симптомов бруксизма, расстройств ВНЧС и, соответственно, выраженности ОФБ, связанной с этими патологическими состояниями.

При оценке психосоциального статуса, качества сна, симптомов дисфункции ВНЧС и бруксизма у бразильских стоматологов во время пандемии COVID-19 вероятные расстройства ВНЧС были обнаружены у 24,3% ( $n = 156$ ) участников, тогда как возможный бруксизм сна и бодрствования был диагностирован у 58% ( $n = 372$ ) и 53,8% ( $n = 345$ ) из них соответственно [31]. Симптомы депрессии были значительно выше в группе стоматологов, находящихся на карантине, по сравнению с теми, кто работал в период локдауна ( $p = 0,002$ ).

Бразильские ученые [28] предполагают, что появление постпандемических признаков и симптомов хронической ОФБ, включая ВНЧР, развивается по схеме, описанной ранее в рамках синдрома посттравматического стресса.

## **ОРОФАЦИАЛЬНАЯ БОЛЬ, СВЯЗАННАЯ С ПОРАЖЕНИЕМ ИЛИ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЧЕРЕПНЫХ НЕРВОВ**

Международная исследовательская группа [23] детально рассмотрела 21 случай развития черепно-лицевой боли у больных COVID-19 с сахарным диабетом. Исследователи отметили, что в отличие от диабетических невротий, в т. ч. фокальной невротии лица, которые в основном вызваны длительной гипергликемией, в описанных случаях уровень гликемии в крови тщательно контролировался, что позволяет исключить хроническое нейровоспаление, обусловленное сахарным диабетом, в патогенезе этих случаев.

Многочисленные черепные нервы могут быть вовлечены в патологический процесс при развитии такого осложнения COVID-19, как синоназальный мукормикоз [32]. Так, иранские исследователи [33] уточняют, что при мукормикозе отмечается поражение лицевого, тройничного, зрительного и глазодвигательного нервов, что приводит к ОФБ, парестезии, птозу, отсутствию светоощущения, нечеткому зрению и отеку диска зрительного нерва.

После второй волны COVID-19 в Индии отмечен стремительный рост заболеваемости COVID-19 ассоциированным мукормикозом [34], и в 2021 г. за несколько месяцев в Индии было зарегистрировано свыше 47 тыс. [35] случаев мукормикоза. В метаанализе [36], включавшем 6 исследований с объединенной выборкой из 52 916 пациентов с COVID-19, показано, что суммарная распространенность COVID-19-ассоциированного мукормикоза составляет 7 случаев на 1 000 больных, что в 50 раз превышает самый высокий зарегистрированный в Индии уровень мукормикоза до пандемии COVID-19 (0,14 случая на 1 000 больных).

Случаи COVID-19-ассоциированного мукормикоза зарегистрированы не только в Индии, но и в более чем в 18 странах мира, в т. ч. и России [37–40].

В метаанализе японских ученых [41], в который вошло 51 наблюдательное исследование (37 были проведены в Индии, 8 – в Египте и 6 – в других странах), включающее в общей сложности 2 312 пациентов с доказанным мукормикозом, наиболее частым коморбидным заболеванием был сахарный диабет (82%), 77% получали системные глюкокортикостероиды (ГКС), а более половины пациентов (57%) нуждались в дополнительной оксигенации при искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Типичными клиническими проявлениями были головная/орофациальная боль (54%), периорбитальный отек/боль (53%), отек/боль лица (43%), офтальмоплегия (42%), экзофтальм (41%) и выделения из носа/заложенность носа (36%).

В эпидемиологическом исследовании [42], в ходе которого проанализированы демографические, клинические, гистопатологические и рентгенологические данные 458 пациентов с мукормикозом, обратившихся в период с августа 2020 г. по май 2021 г., было отмечено, что наиболее распространенным симптомом мукормикоза была орбитальная/лицевая боль (38,64%), а наиболее частым признаком был периокулярный/лицевой отек (50,74%). Среди значимых факторов риска преобладали сахарный диабет (81,92%), применение больших доз ГКС (79,69%) и проведение дополнительной оксигенации пациентов с COVID-19 при ИВЛ (48,90%).

Исследователи из Чехии [43] проанализировали данные 167 пациентов с синоназальным мукормикозом со средним возрастом  $51 \pm 14,62$  года. Из сопутствующих заболеваний чаще встречался сахарный диабет (73,65% ( $n = 123$ )), артериальная гипертензия (22,75% ( $n = 38$ )) и почечная недостаточность (10,77% ( $n = 18$ )). В клинической картине у обследованных пациентов преобладали лицевая/орофациальная боль, птоз, экзофтальм, снижение остроты зрения и потеря зрения.

Индийские исследователи [44] проспективно обследовали 95 пациентов после COVID-19 с инвазивным мукормикозом области головы и шеи. Наиболее распространенной жалобой была также лицевая/орофациальная боль, и 77% пациентов страдали сахарным диабетом, при этом чаще мукормикоз развивался у мужчин со средним возрастом  $46,8 \pm 11$  лет.

Еще в одно индийское исследование [45] были включены 100 пациентов с мукормикозом и 150 пациентов

с COVID-19 без мукормикоза. К наиболее частым симптомам в группе пациентов с мукормикозом относились головная боль (51%) и лицевая боль (36%), а также офтальмологические жалобы: боль в глазах (58%), отек век (54%), отек глаз (47%).

В наблюдательном смешанном (ретроспективном + проспективном) исследовании [46] продолжительностью 2 мес. большинство пациентов (55%) предъявляли жалобы на головную и лицевую боль. Ученые из Пакистана [47] также указывают, что общие клинические признаки мукормикоза включают лицевую/орофациальную боль наряду с офтальмологическими жалобами, лихорадкой и одышкой.

Еще в одном индийском ретроспективном одноцентровом клиническом исследовании [48] указывается на возможность развития мукормикоза после COVID-19 (в рамках постCOVID-синдрома) у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом (85%) и принимавших ГКС (66%), при этом ведущей жалобой пациентов была лицевая/орофациальная боль.

## ОРОФАЦИАЛЬНАЯ БОЛЬ НАПОДОБИЕ ПРОЯВЛЕНИЙ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ

В ряде публикаций ОФБ рассматривается в аспекте с головной болью.

В исследовании израильских авторов [49] оценивались начальные симптомы распространенных вирусных заболеваний, обонятельная и вкусовая функции, ксеростомия и ОФБ. Частота ОФБ, которую исследователи рассматривали комплексно в рамках головной боли, составила 40,6%, нарушение обоняния (38,3%) и нарушение вкуса (32,8%) встречались реже, а ведущими симптомами были кашель (59,4%), общая слабость (47,7%), миалгия (46,9%), лихорадка (42,2%). Лицевая боль и anosmia чаще встречались среди женщин ( $p = 0,01$  и  $p < 0,001$  соответственно), при этом 56% пациентов сообщили о наличии ксеростомии.

В обзоре американских авторов [50] указывается, что наиболее распространенной неврологической жалобой при COVID-19 является головная боль наряду с anosmia и агевзией. В обзоре бразильских ученых [51] указывается, что головные боли имеют от 6,5 до 71% пациентов с COVID-19 (в большинстве исследований от 11 до 14%).

В систематическом обзоре ученые из США [52] проанализировали доступную литературу о головной боли как проявлении COVID-19 и описали потенциальные основные механизмы ее развития. Авторы отмечают, что головная боль является одной из наиболее частых неврологических жалоб у пациентов с SARS-CoV-2, при этом патофизиологическая связь между головной болью и SARS-CoV-2 неясна, однако, по мнению авторов, ключевую роль могут играть воспалительные механизмы. Одним из приводимых в литературе механизмов ОФБ, мигрени и других головных болей является активация ноцицептивных сенсорных нейронов цитокинами и хемокинами. Другие механизмы ОФБ и головной боли при

SARS-CoV-2 включают 1) вирусную нейроинвазию, наблюдаемую, например, при вирусном энцефалите; 2) гипоксемию в результате легочных проявлений COVID-19 и 3) тромбоз, вторичный по отношению к состояниям гиперкоагуляции, вызванным COVID-19.

## ТЕЛЕМЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ

Дистанционная оценка пациентов с болевым синдромом ВНЧС осуществима и имеет высокую степень точности [53, 54].

Исследователями из США [55] проведен ретроспективный обзор всех новых телемедицинских консультаций со 2 апреля 2020 г. по 29 марта 2021 г. у пациентов с ОФБ. Всего авторами были проанализированы данные 270 новых пациентов. Наиболее частыми диагнозами были миофасциальная боль жевательных мышц (37%), поражение суставного диска ВНЧС (21%) и артралгия ВНЧС (16%), за которыми следовали обструктивное апноэ во сне (9%) и невропатическая орофациальная боль (6%). В дальнейшем 146 пациентов обратились в клинику для амбулаторного наблюдения, при этом 78,8% имели точный телемедицинский диагноз. Сложность дифференциальной диагностики жевательной миофасциальной боли и артралгии ВНЧС была наиболее распространенной причиной неточности во время телемедицинской диагностики [55].

## ЛЕЧЕНИЕ ОРОФАЦИАЛЬНОЙ БОЛИ

Использование натуральных продуктов при орофациальной боли имеет значительный эмпирический эффект, но также слабые научные доказательства [56]. В обзоре, посвященном вопросам лечения ОФБ, отмечено, что ряд используемых препаратов, прежде всего нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), могут вызывать целый ряд побочных эффектов, которые как осложняют стоматологическое лечение, так и негативно влияют на сопутствующую коморбидную патологию [57].

В этой связи актуален выбор эффективного и безопасного препарата из группы НПВП для лечения ОФБ, особенно в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

Нимесулид – относительно селективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ-2), нестероидный противовоспалительный препарат; он был открыт в 1971 г. и впервые коммерциализирован в Италии в 1985 г. [58, 59].

Нимесулид – один из наиболее часто применяемых НПВП в странах Евросоюза и за его пределами. Препарат часто используется в терапии у пациентов старших возрастных групп, имеющих коморбидные/мультиморбидные заболевания и принимающих одновременно много лекарственных препаратов. По данным итальянского когортного исследования [60], основанного на результатах анализа медицинских карт более полумиллиона пациентов в возрасте старше 65 лет, установлено, что эта категория пациентов среди прочих НПВП наиболее часто принимала нимесулид (9,6%) и диклофенак (7,5%),

а количество средних суточных доз нимесулида составило 10,6 на 1 000 пользователей в сутки, что существенно превысило данный показатель для других препаратов группы НПВП.

Нимесулид относится к числу наиболее применяемых и изучаемых препаратов из группы НПВП и в нашей стране, первые публикации по нимесулиду датированы 1999 г., а на запрос «нимесулид» от 22.08.2022 г. в научной электронной библиотеке eLibrary.ru найдено 3 234 источника.

Нимесулид является НПВП из класса сульфонамидов. Оказывает обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Нимесулид действует как ингибитор фермента ЦОГ, отвечающего за синтез простагландинов, и ингибирует главным образом ЦОГ-2. После приема внутрь препарат хорошо всасывается из ЖКТ, достигая  $C_{max}$  в плазме крови через 2–3 ч. Связывание с белками плазмы – 97,5%.  $T_{1/2}$  составляет 3,2–6 ч. Легко проникает через гистогематические барьеры [61].

Основным метаболитом является фармакологически активное парагидроксипроизводное нимесулида гидроксинимесулид. Гидроксинимесулид выводится с желчью в метаболизированном виде (обнаруживается исключительно в виде глюкуроната – около 29%). Нимесулид выводится из организма в основном почками (около 50% от принятой дозы). Фармакокинетический профиль нимесулида у лиц пожилого возраста не изменяется при назначении однократных и многократных/повторных доз. По данным экспериментального исследования, проводившегося с участием пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности (КК 30–80 мл/мин) и здоровых добровольцев,  $C_{max}$  нимесулида и его метаболита в плазме больных не превышала концентрации нимесулида у здоровых добровольцев. АUC и  $T_{1/2}$  у пациентов с почечной недостаточностью были выше на 50%, но в пределах фармакокинетических значений. При повторном приеме препарата кумуляции не наблюдается [61–63].

Достаточная для обезболивания концентрация нимесулида достигается быстро (в течение 15–30 мин), а пик концентрации в крови (2,86–6,5 мг/л) отмечается через 1,2–2,8 ч после перорального приема препарата, при этом период полураспада нимесулида колеблется в интервале от 1,8 до 4,7 ч, но при этом ингибция ЦОГ-2 сохраняется до 8 ч, а в синовиальной жидкости – до 12 ч после недельного перорального приема в суточной дозе 200 мг [63]. Нимесулид может проникать и накапливаться в очагах воспаления (где pH среды более низкий) в более высокой концентрации, чем в плазме крови [64], что обуславливает его преимущество при купировании болевого синдрома у пациентов с закрытыми повреждениями суставов и мягких тканей [65].

Скорость абсорбции разных оральных форм нимесулида считается одинаковой. Для достижения максимальной концентрации в плазме крови при использовании таблетированной формы требуется 2–3 ч,

в то время как при использовании суппозиторий пик плазменной концентрации наступает позже (в среднем через 4 ч) [66].

Дополнительным эффектом, выгодно отличающим нимесулид от других НПВП, является хондропротективный эффект препарата [67, 68].

Изучение свойств нимесулида продолжается: так, португальские ученые [69] отмечают, что в последнее время накоплены данные о противоопухолевой активности нимесулида. Бразильские ученые [70] отметили, что нимесулид оказывает противоопухолевое действие на неопластические клетки поджелудочной железы за счет повышения уровня экспрессии белка PTEN (который функционирует как фосфатаза, участвует в регуляции клеточного цикла и защите организма от новообразований) и ингибирования пролиферации и апоптоза.

Кроме этого, нимесулид имеет ряд особенностей фармакологического профиля, обусловленных присущими ему специфическими молекулярными механизмами, на которых мы остановимся ниже.

К достоинствам нимесулида, кроме его высокой биодоступности, следует отнести эффективность системного обезболивания и выраженный противовоспалительный эффект [71], что отмечено в многочисленных публикациях, посвященных его применению по основным показаниям [72–86]. В хирургической практике нимесулид рассматривается как препарат выбора на догоспитальном и госпитальном этапе у пациентов с острым и хроническим болевым синдромом, особенно у больных с коморбидной патологией [87–89].

Международная консенсусная группа [90], оценивая нимесулид, отмечает, что препарат при правильном применении остается особенно ценным и безопасным средством для лечения ряда состояний, характеризующихся наличием острой воспалительной боли, из-за быстрого начала обезболивающего действия и положительного доказательного профиля пользы/риска.

В Российской Федерации среди препаратов с международным непатентованным наименованием «нимесулид» наиболее известным является препарат Найз® (Dr. Reddy's Laboratories, Индия). Найз® можно использовать как для купирования острых болевых синдромов, так и для относительно продолжительной терапии хронической боли.

Рассмотрим ряд особенностей нимесулида (Найз®), позволяющих нам рассматривать препарат в качестве приоритетного при лечении орофациальной и лицевой боли в период пандемии COVID-19.

## НИМЕСУЛИД ПРИ COVID-19

Итальянские ученые отмечают [91], что трехмерная структура АПФ2 демонстрирует его физическое взаимодействие с переносчиком плазматической мембраны BOAT1 (SLC6A19), участвующим в доставке аминокислот в клетки. Рецептор, на который нацелен SARS-CoV-2, представляет собой суперкомплекс, образованный димером АПФ2-BOAT1, в котором АПФ2 связывает

вирусный белок, а BOAT1 стабилизирует гетеродимер. Выяснилось, что нимесулид отменяет транспортную функцию BOAT1. Авторы рекомендуют включить нимесулид в список препаратов, подлежащих тестированию для выявления коадьювантов при лечении COVID-19 [91]. В другом итальянском исследовании [92] ученые построили сеть белок-белковых взаимодействий, содержащую гены, коэкспрессирующиеся с АПФ2. В конечном итоге ими была сформирована сеть из 193 генов, 222 взаимодействий и 36 потенциальных лекарств, которые могут сыграть решающую роль. Среди возможных потенциально интересных препаратов для лечения COVID-19 авторы указывают на нимесулид [92]. На предпочтительный выбор в пользу нимесулида из группы НПВП в период пандемии COVID-19 указывается и в отечественных обзорах [93, 94].

Кроме этого, ряд фармакологических особенностей нимесулида могут оказать позитивное влияние на патогенетические механизмы COVID-19. Так, патогенетической основой при COVID-19 предлагается рассматривать развитие порочного круга или дисрегуляции (асинхронизации) врожденного и приобретенного иммунитета, приводящей к гиперпродукции широкого спектра провоспалительных иммунорегуляторных цитокинов наряду с лимфопенией и нарушением регуляции Т-клеточного ответа [95–97]. С другой стороны, при воспалительном процессе эффективность нимесулида зависит от широкого спектра действия, обусловленного сочетанием эффектов на иммунные и неиммунные клетки [59]. Ранние данные продемонстрировали центральную роль циклического АМФ (цАМФ) в противовоспалительном действии нимесулида. Совсем недавно было показано участие в пути экто-5'-нуклеотидазы/аденозинового рецептора A2A [59]. В экспериментальном исследовании китайских ученых [98] нимесулид подавлял выработку провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , интерлейкина (ИЛ-1 $\beta$ ) и ИЛ-6, уровень которых повышается при COVID-19. Способность нимесулида к коррекции цитокинового дисбаланса, проявляющегося снижением концентрации провоспалительных (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-17, ИЛ-6), противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10) и регуляторного (ИЛ-2) цитокинов, отмечена в российском экспериментальном исследовании [99].

Известно, что при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции отмечается нарушение антиоксидантной защиты [100]. Нимесулид и его основной метаболит 4-гидроксинимесулид обладают выраженной антиоксидантной активностью, действуя как акцепторы на свободные радикалы кислорода, формирующиеся в результате воспаления и перекисного окисления липидов [68, 101]. В экспериментальном исследовании турецких исследователей [102] показано, что нимесулид оказывает антиоксидантный эффект, увеличивая активность глутатиона и супероксиддисмутазы.

Входные ворота SARS-CoV-2 не только эпителий верхних дыхательных путей, но и эпителиоциты желудка и кишечника. В этом аспекте определенный интерес представляют результаты экспериментального

исследовании турецких ученых [103], продемонстрировавших способность нимесулида оказывать энтеропротективное действие [103], что актуально в рамках синдрома повышенной эпителиальной проницаемости слизистых и его вероятной роли при новой коронавирусной инфекции [104–106].

## НИМЕСУЛИД В ЛЕЧЕНИИ ЛИЦЕВОЙ И ОРОФАЦИАЛЬНОЙ БОЛИ

В допандемийный период в целом ряде исследований продемонстрирована эффективность и безопасность нимесулида при лечении ОФБ. Так, в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании [107] показана эффективность нимесулида при лечении миофасциальной ОФБ. Важное место занимает нимесулид в лечении боли при ВНЧР, головной боли [108–111].

Особое место занимает нимесулид в лечении ОФБ, связанной с нарушением дентоальвеолярных и сопутствующих структур. На сегодняшний день нимесулид можно назвать препаратом первого выбора из группы НПВП в стоматологической практике, о чем свидетельствует большое число зарубежных и отечественных исследований [112–135].

В ходе ретроспективного анализа [132] 519 амбулаторных карт пациентов с острым и хроническим пульпитом, хроническим генерализованным катаральным гингивитом и хроническим генерализованным пародонтизом были изучены структура и частота назначения системных НПВП. Наиболее назначаемым препаратом был нимесулид (34%), реже назначались ибупрофен (24%) и кетопрофен (16%).

Применение нимесулида, в т. ч. и упреждающее/превентивное, продемонстрировало эффективный послеоперационный контроль боли при операциях на пародонте, манипуляциях на периодонте, одонтогенных воспалительных заболеваниях, хирургических вмешательствах на третьих молярах [112, 116, 117, 119, 122, 123, 125–130]. После хирургического удаления третьих моляров нимесулид эффективно контролирует боль, отек и тонический спазм жевательной мускулатуры (тризм) [117, 122, 125, 127].

Назначение нимесулида повышает эффективность и безопасность эндодонтического лечения [133, 134].

В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании [125] авторами проводилась оценка превентивного действия ацетаминофена, ибупрофена, кетопрофена, нимесулида или дексаметазона на послеоперационную боль и отек при хирургическом удалении ретенированных третьих моляров. На основании полученных результатов авторы сделали заключение, что в процессе принятия решения о превентивной анальгезии при хирургических вмешательствах на третьих молярах нимесулид следует рассматривать в каждом конкретном случае как препарат выбора.

В ряде сравнительных исследований с другими НПВП и анальгетиками было продемонстрировано: 1) лучший

превентивный эффект нимесулида по сравнению с ибупрофеном при операциях на пародонте [126]. Еще в одном двойном слепом рандомизированном исследовании у пациентов с умеренной и сильной болью после удаления ретенированных третьих моляров обезболивающий эффект нимесулида наступал быстрее (<15 мин) и был сильнее, по мнению пациентов, чем у ибупрофена [116]; 2) в двойном слепом исследовании противовоспалительная и обезболивающая эффективность нимесулида была выше, чем у напроксена, при послеоперационном лечении воспалительных осложнений в клинике челюстно-лицевой хирургии [114]; 3) отмечены более существенные улучшения в течение первого и второго дня лечения у пациентов с воспалительным процессом тканей зуба вследствие удаления зуба, корневым абсцессом, альвеолитом и пародонтизом, получавших нимесулид в сравнении с оксифенбутоном [112]; 4) отмечен одинаковый контроль над болью при сравнении нимесулида с мелоксикамом, но при этом нимесулид был более эффективен, чем мелоксикам, в контроле отека и тризма после удаления ретенированных нижних третьих моляров [117]; 5) наблюдался сходный превентивный обезболивающий эффект нимесулида с трамаолом хлоргидратом [119] во время операции на третьем моляре – с габапентином [120] при эндоскопической хирургии околоносовых пазух, с кеторолаком при одонтогенных воспалительных заболеваниях [130].

## ПРИМЕНЕНИЕ НИМЕСУЛИДА У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Ведение больных с ОФБ в условиях пандемии COVID-19 требует тщательного выбора оптимальной терапии с учетом имеющейся коморбидности и высокого риска лекарственных взаимодействий. В рамках рациональной фармакотерапии в реальной клинической практике вопросы коморбидности/мультиморбидности тесно переплетаются с вопросами лекарственной безопасности [136, 137].

Коморбидные пациенты являются наиболее уязвимой группой, у которой риск неблагоприятных исходов COVID-19 особенно высок [104].

Умеренная селективность нимесулида объясняет обнаруживаемые в клинических исследованиях невысокие риски дестабилизации артериального давления, возникновения сосудистых катастроф (острого инфаркта миокарда, инсульта), иных тромботических осложнений, что позволяет рассматривать применение нимесулида в качестве препарата выбора при коморбидной сердечно-сосудистой патологии, особенно в ситуациях, когда использование других НПВП ограничено из-за риска побочных эффектов и противопоказаний [138–140].

Невысокий риск осложнений со стороны органов ЖКТ связан с ЦОГ-2-селективностью нимесулида и эффектами, не связанными с ингибированием ЦОГ [141–143]. Так, одним из преимуществ при назначении нимесулида является его некислотное происхождение (в молекуле нимесулида карбоксильная группа заменена



сульфонанилидом), что обеспечивает дополнительное защитное действие на слизистую оболочку ЖКТ. Нейтральная кислотность нимесулида (рН около 6,5) затрудняет его проникновение в слизистые оболочки органов верхних отделов ЖКТ и существенно снижает риск их возможного поражения [144, 145]. Кроме этого, описано регулирующее влияние нимесулида на метаболизм простагландинов [59], что также является одним из факторов, обуславливающих его более выраженную гастробезопасность по сравнению с другими НПВП.

Риск гепатотоксических реакций при приеме нимесулида не превышает риска гепатотоксических реакций при использовании других НПВП, таких как ибупрофен и диклофенак. Так, за более чем 20-летний период применения нимесулида в России, который получили миллионы пациентов, в отечественной медицинской литературе не было зафиксировано ни одного случая опасных осложнений со стороны печени [141–143]. Напротив, в экспериментальном исследовании японских ученых было продемонстрировано, что нимесулид снижает инсулинорезистентность и подавляет развитие морфологических изменений, характерных для неалкогольной жировой болезни печени, связанных с ожирением [141–143, 146].

К дополнительным аргументам в сторону нимесулида относятся и невысокие риски межлекарственных взаимодействий, что обусловлено особенностями строения молекулы, не требующей участия в метаболизме ни гликопротеина Р, ни цитохрома СYP2C9, являющегося основным цитохромом метаболизма большинства НПВП [147].

Нимесулид характеризуется не только высокой эффективностью, но и высоким профилем безопасности

в отношении желудочно-кишечного тракта, почек и сердечно-сосудистой системы [140–143, 148–151].

Высокая эффективность и невысокая токсичность при использовании нимесулида обусловлены уникальными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками, усиленными технологическими особенностями приготовления лекарственной формы препарата Найз® – 3D-эффектом, который заключается в быстрой дезинтеграции таблетки [141, 143].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализируя приведенные выше литературные данные, можно сделать вывод о повышении частоты различных вариантов ОФБ в период пандемии COVID-19, что обусловлено как самой инфекцией, вызываемой SARS-CoV-2, ее осложнениями, так и комплексом биопсихосоциальных факторов, непосредственно связанных с пандемией.

При лечении лицевой и орофациальной боли в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) можно выделить три аргумента в пользу выбора нимесулида (Найз®) из группы НПВП: 1. Вероятное коадьювантное действие нимесулида при лечении COVID-19. 2. Предшествующий пандемии COVID-19 позитивный опыт применения нимесулида в лечении лицевой и орофациальной боли. 3. Безопасность применения нимесулида у коморбидных пациентов, являющихся основной группой риска развития и тяжелого течения COVID-19.

Поступила / Received 23.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2022

Принята в печать / Accepted 14.09.2022

## Список литературы / References

1. Международная классификация орофациальной боли, 1-е изд. (ICOP). Адаптированная русскоязычная версия. *Альманах клинической медицины*. 2022;50(Прил.):1–82. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-005>. International Classification of Orofacial Pain, 1<sup>st</sup> ed. (ICOP). Official Russian translation. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(Suppl.):1–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-005> (Eng.: *Cephalalgia*. 2020;40(2):129–221. <https://doi.org/10.1177/0333102419893823>).
2. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошчичин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-88002020-2630>
3. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Версия 15 от 22.02.2022 г. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf). Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)*. (In Russ.) Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf).
4. Casillas Santana M.A., Arreguín Cano J.A., Dib Kanán A., Dipp Velázquez F.A., Munguía P.D.C.S., Martínez Castañón G.A. et al. Should We Be Concerned about the Association of Diabetes Mellitus and Periodontal Disease in the Risk of Infection by SARS-CoV-2? A Systematic Review and Hypothesis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(5):493. <https://doi.org/10.3390/medicina57050493>.
5. Silvestre F.J., Márquez-Arrico C.F. COVID-19 and Periodontitis: A Dangerous Association? *Front Pharmacol*. 2022;12:789681. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.789681>.
6. Jafer M.A., Hazazi M.A., Mashi M.H., Sumayli H.A., Mobarki Y.J.A., Sultan A. et al. COVID-19 and Periodontitis: A Reality to Live with. *J Contemp Dent Pract*. 2020;21(12):1398–1403. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33893266/#affiliation-1>.
7. Campisi G., Bizzoca M.E., Lo Muzio L., COVID-19 and periodontitis: reflecting on a possible association. *Head Face Med*. 2021;17(1):16. <https://doi.org/10.1186/s13005-021-00267-1>.
8. Kusiak A., Cichońska D., Tubaja M., Skorek A., Jereczek-Fossa B.A., Corrao G. et al. COVID-19 manifestation in the oral cavity – a narrative literature review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021;41(5):395–400. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N1584>.
9. Basso L., Chacun D., Sy K., Grosogeat B., Gritsch K. Periodontal Diseases and COVID-19: A Scoping Review. *Eur J Dent*. 2021;15(4):768–775. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1729139>.
10. Grigoriadis A., Räisänen I.T., Pärnänen P., Tervahartiala T., Sorsa T., Sakellari D. Is There a Link between COVID-19 and Periodontal Disease? A Narrative Review. *Eur J Dent*. 2022;6(3):514–520. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1740223>.
11. Brock M., Bahammam S., Sima C. The Relationships Among Periodontitis, Pneumonia and COVID-19. *Front Oral Health*. 2022;2:801815. <https://doi.org/10.3389/froh.2021.801815>.

12. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Возможные ассоциации патологии пародонта и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Клинический разбор в общей медицине*. 2022;3(2):6–12. <https://doi.org/10.47407/kr2022.3.2.00120>.
- Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Possible associations of periodontal pathology and new coronavirus infection (COVID-19). *Clinical Review for General Practice*. 2022;3(2):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2022.3.2.00120>.
13. Qi X., Northridge M.E., Hu M., Wu B. Oral health conditions and COVID-19: A systematic review and meta-analysis of the current evidence. *Aging Health Res*. 2022;2(1):100064. <https://doi.org/10.1016/j.ahr.2022.100064>.
14. Brandini D.A., Takamiya A.S., Thakkar P., Schaller S., Rahat R., Naqvi A.R. COVID-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association? *Rev Med Virol*. 2021;31(6):e2226. <https://doi.org/10.1002/rmv.2226>.
15. Iranmanesh B., Khalili M., Amiri R., Zartab H., Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14578. <https://doi.org/10.1111/dth.14578>.
16. Halboub E., Al-Maweri S.A., Alanazi R.H., Qaid N.M., Abdulrab S. Orofacial manifestations of COVID-19: a brief review of the published literature. *Braz Oral Res*. 2020;34:e124. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0124>.
17. Fakhruddin K.S., Samaranyake L.P., Buranawat B., Ngo H. Oro-facial mucocutaneous manifestations of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): A systematic review. *PLoS ONE*. 2022;17(6):e0265531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265531>.
18. Gherlone E.F., Polizzi E., Tetè G., De Lorenzo R., Magnaghi C., Rovere Querini P., Ciceri F. Frequent and Persistent Salivary Gland Ectasia and Oral Disease After COVID-19. *J Dent Res*. 2021;100(5):464–471. <https://doi.org/10.1177/00220345211997112>.
19. Dar-Odeh N., Bobamuratova D.T., Alnazzawi A., Babkair H., Jambi S., Abu-Hammad A., Abu-Hammad O. Jaw-related complications in COVID-19 patients; a systematic review. *Cranio*. 2022;1–8. <https://doi.org/10.1080/08869634.2022.2031438>.
20. Saccomanno S., Bernabei M., Scoppa F., Pirino A., Mastrapasqua R., Visco M.A. Coronavirus Lockdown as a Major Life Stressor: Does It Affect TMD Symptoms? *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):8907. <https://doi.org/10.3390/ijerph17238907>.
21. DE Caxias F.P., Athayde F.R.F., Januzzi M.S., Pinheiro L.V., Turcio K.H.L. Impact event and orofacial pain amid the COVID-19 pandemic in Brazil: a cross-sectional epidemiological study. *J Appl Oral Sci*. 2021;29:e20210122. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2021-0122>.
22. Machoñ V., Levorová J., Beño M., Foltán R. The Manifestations of COVID-19 Infection. Manifestations in Patients with Temporomandibular Joint Disorders. *Prague Med Rep*. 2022;123(2):95–100. <https://doi.org/10.14712/23362936.2022.10>.
23. Badrah M., Riad A., Kassem I., Boccuzzi M., Klugar M. Craniofacial pain in COVID-19 patients with diabetes mellitus: Clinical and laboratory description of 21 cases. *J Med Virol*. 2021;93(5):2616–2619. <https://doi.org/10.1002/jmv.26866>.
24. Asquini G., Bianchi A.E., Borromeo G., Locatelli M., Falla D. The impact of COVID-19-related distress on general health, oral behaviour, psychosocial features, disability and pain intensity in a cohort of Italian patients with temporomandibular disorders. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0245999. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245999>.
25. Saki M., Shadmanpour M., Najafi H.Z. Are individuals with orofacial pain more prone to psychological distress during the COVID-19 pandemic? *Dent Med Probl*. 2021;58(1):17–25. <https://doi.org/10.17219/dmp/131683>.
26. Emodi-Perlman A., Eli I. One year into the COVID-19 pandemic – temporomandibular disorders and bruxism: What we have learned and what we can do to improve our manner of treatment. *Dent Med Probl*. 2021;58(2):215–218. <https://doi.org/10.17219/dmp/132896>.
27. Colonna A., Guarda-Nardini L., Ferrari M., Manfredini D. COVID-19 pandemic and the psyche, bruxism, temporomandibular disorders triangle. *Cranio*. 2021;1–6. <https://doi.org/10.1080/08869634.2021.1989768>.
28. Almeida-Leite C.M., Stuginski-Barbosa J., Conti P.C.R. How psychosocial and economic impacts of COVID-19 pandemic can interfere on bruxism and temporomandibular disorders? *J Appl Oral Sci*. 2020;28:e20200263. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2020-0263>.
29. Padre A., Mourão L.C. Correlation of COVID-19 With Stomatognathic System With Homeopathic Proposal for Adjunct Treatment to Increase Oral and General Health. *Altern Ther Health Med*. 2020;26(2 Suppl):112–116. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35245703>.
30. Emodi-Perlman A., Eli I., Smardz J., Uziel N., Wiekiewicz G., Gilon E. et al. Temporomandibular Disorders and Bruxism Outbreak as a Possible Factor of Orofacial Pain Worsening during the COVID-19 Pandemic-Concomitant Research in Two Countries. *J Clin Med*. 2020;9(10):3250. <https://doi.org/10.3390/jcm9103250>.
31. Peixoto K.O., Resende C.M.B.M., Almeida E.O., Almeida-Leite C.M., Conti P.C.R., Barbosa G.A.S., Barbosa J.S. Association of sleep quality and psychocological aspects with reports of bruxism and TMD in Brazilian dentists during the COVID-19 pandemic. *J Appl Oral Sci*. 2021;29:e20201089. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2020-1089>.
32. Mehta R., Nagarkar N.M., Ksbs K.S., Ty S.S., Arora R.D., Aggarwal A. Facial Nerve Palsy in COVID-19-Associated Mucormycosis Patients: A Case Series. *Cureus*. 2021;13(11):e19208. <https://doi.org/10.7759/cureus.19208>.
33. Molaei H., Shojaeefar E., Nemati E., Khedmat L., Mojtahedi S.Y., Jonaidi Jafari N. et al. Iranian patients co-infected with COVID-19 and mucormycosis: the most common predisposing factor, clinical outcomes, laboratory markers and diagnosis, and drug therapies. *Infect Dis (Lond)*. 2022;54(8):600–613. <https://doi.org/10.1080/23744235.2022.2058604>.
34. Aranjanji J.M., Manuel A., Razak H.I.A., Mathew S.T. COVID-19-associated mucormycosis: an evidence-based critical review of the emerging burden of infection during the second wave of the pandemic in India. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(11):e0009921. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009921>.
35. Muthu V., Rudramurthy S.M., Chakrabarti A., Agarwal R. Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World. *Mycopathologia*. 2021;186(6):739–754. <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00584-8>.
36. Hussain S., Riad A., Singh A., Klugarová J., Antony B., Banna H., Klugar M. Global Prevalence of COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): Living Systematic Review and Meta-Analysis. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(11):985. <https://doi.org/10.3390/jof7110985>.
37. Hoenigl M., Seidel D., Carvalho A., Rudramurthy S.M., Arastehfar A., Gangneux J.P. et al.; ECMM and ISHAM collaborators. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microbe*. 2022. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00237-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00237-8).
38. Хостелиди С.Н., Зайцев В.А., Пелих Е.В., Яшина Е.Ю., Родионова О.Н., Богомолова Т.С. и др. Мукормикоз на фоне COVID-19: описание клинического случая и обзор литературы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(3):255–262. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.3.255-262>.
39. Хостелиди С.Н., Зайцев В.А., Пелих Е.В., Яшина Е.В., Родионова О.Н., Богомолова Т.С. et al. Mucormycosis following COVID-19: clinical case and literature review. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(3):255–262. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.3.255-262>.
40. Баранова И.Б., Яременко А.И., Зубарева А.А., Карпищенко С.А., Попова М.О., Курусь А.А. и др. Мукормикоз костей лицевого черепа, полости носа и околоносовых пазух у пациентов, перенесших COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(4):347–358. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.4.347-358>.
41. Baranova I.B., Yaremenko A.I., Zubareva A.A., Karpischenko S.A., Popova M.O., Kurus A.A. et al. Mucormycosis of the bones of the facial skull, nasal cavity and paranasal sinuses in patients with COVID-19. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(4):347–358. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.4.347-358>.
42. Кутцевалова О.Ю., Антоненко А.В., Крылов В.Б., Нифантьев Н.Э., Мирошниченко Д.И., Микутин А.В. COVID-19 ассоциированные инвазивные микозы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2021;4(4):49–53. <https://doi.org/10.14427/jipai.2021.4.49>.
43. Kutsevalova O.U., Antonets A.V., Krylov V.B., Nifantiev N.E., Miroshnichenko D.I., Mikutin A.V. COVID-19 associated invasive mycoses. *International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2021;4(4):49–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.14427/jipai.2021.4.49>.
44. Watanabe A., So M., Mitaka H., Ishisaka Y., Takagi H., Inokuchi R. et al. Clinical Features and Mortality of COVID-19-Associated Mucormycosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mycopathologia*. 2022;187(2–3):271–289. <https://doi.org/10.1007/s11046-022-00627-8>.
45. Patel R., Jethva J., Bhagat P.R., Prajapati V., Thakkar H., Prajapati K. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis: An epidemiological study from a tertiary care referral center in Western India. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(4):1371–1375. [https://doi.org/10.4103/ijo.102943\\_21](https://doi.org/10.4103/ijo.102943_21).
46. Hussain S., Baxi H., Riad A., Klugarová J., Pokorná A., Slezáková S. et al. COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): An Updated Evidence Mapping. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10340. <https://doi.org/10.3390/ijerph181910340>.
47. Jain K., Surana A., Choudhary T.S., Vaidya S., Nandedkar S., Purohit M. Clinical and histology features as predictor of severity of mucormycosis in post-COVID-19 patients: An experience from a rural tertiary setting in Central India. *SAGE Open Med*. 2022;10:205053121221074785. <https://doi.org/10.1177/205053121221074785>.
48. Wasiq M., K R., Gn A. Coronavirus disease-associated mucormycosis (CAM): A case control study during the outbreak in India. *J Assoc Physicians India*. 2022;70(4):11–12. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35443518>.
49. Desai E.J., Pandya A., Upadhyay I., Patel T., Banerjee S., Jain V. Epidemiology, Clinical Features and Management of Rhino Orbital Mucormycosis

- in Post COVID 19 Patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;74(1):103–107. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02807-2>.
47. Ramphul K., Verma R., Kumar N., Ramphul Y., Mejias S., Lohana P. Rising concerns of Mucormycosis (Zygomycosis) among COVID-19 patients; an analysis and review based on case reports in literature. *Acta Biomed.* 2021;92(4):e2021271. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i4.11787>.
  48. Gupta S., Ahuja P. Risk Factors for Procurement of Mucormycosis and its Manifestations Post COVID-19: a Single Arm Retrospective Unicentric Clinical Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;1–8. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02825-0>.
  49. Biadsee A., Biadsee A., Kassem F., Dagan O., Masarwa S., Ormianer Z. Olfactory and Oral Manifestations of COVID-19: Sex-Related Symptoms-A Potential Pathway to Early Diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(4):722–728. <https://doi.org/10.1177/0194599820934380>.
  50. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T., Farhadian S., Kuruville D.E., Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1018–1027. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2020.2065>.
  51. Sampaio Rocha-Filho P.A., Voss L. Persistent Headache and Persistent Anosmia Associated With COVID-19. *Headache.* 2020;60(8):1797–1799. <https://doi.org/10.1111/head.13941>.
  52. Tolebeyan A.S., Zhang N., Cooper V., Kuruville D.E. Headache in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Narrative Review. *Headache.* 2020;60(10):2131–2138. <https://doi.org/10.1111/head.13980>.
  53. Exposto F.G., Castrillon E.E., Exposto C.R., Costa D.M.F., Gökhan M.A., Svensson P., Costa Y.M. Remote physical examination for temporomandibular disorders. *Pain.* 2022;163(5):936–942. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002455>.
  54. Ali S.A., El Ansari W. Patient-reported orofacial-dental pain severity and tele-triage decisions during COVID-19 pandemic: Does the severity of pain drive tele-triage decisions? *BMC Oral Health.* 2022;22(1):310. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02340-w>.
  55. Bavarian R., Pharr C.A., Handa S., Shaefer J., Keith D.A. The utility of telemedicine in orofacial pain: Guidelines for examination and a retrospective review at a hospital-based practice. *J Oral Rehabil.* 2022. <https://doi.org/10.1111/joor.13335>.
  56. Lee Y.H. Supportive Home Remedies for Orofacial Pain during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Their Value and Limitations. *Int J Dent.* 2022;2022:2005935. <https://doi.org/10.1155/2022/2005935>.
  57. Dar-Odeh N., Elsayed S., Babkair H., Abu-Hammad S., Althagafi N., Bahabri R. et al. What the dental practitioner needs to know about pharmacotherapeutic modalities of COVID-19 treatment: A review. *J Dent Sci.* 2021;16(3):806–816. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.11.007>.
  58. 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>.
  59. Caiazza 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>.
  60. Roberto G., Bartolini C., Rea F., Onder G., Vitale C., Trifirò G. et al. Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly (I-GrADE). NSAIDs utilization for musculoskeletal indications in elderly patients with cerebro/cardiovascular disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(5):637–643. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2411-y>.
  61. 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>.
  62. Елисеев М.С. Нимесулид: основные механизмы действия и безопасность. *PMЖ.* 2008;16(24):1630–1632. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22934450>.
  63. Воробьева О.В. Нимесулид: фармакологические свойства и терапевтическая эффективность. *Эффективная фармакологическая терапия.* 2011;38(2):20–24. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21674903>.
  64. Воробьева О.А. Нимесулид: фармакологические свойства и терапевтическая эффективность. *Effective Pharmacotherapy.* 2011;38(2):20–24. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21674903>.
  65. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology.* 2006;14(3–4):120–137. <https://doi.org/10.1007/s10787-006-1505-9>.
  66. Цеденова Е.А., Костюченко М.В. Повреждение мягких тканей: подходы к лечению острого болевого синдрома. *Справочник поликлинического врача.* 2015;(6–8):49–51. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24391864>.
  67. Tsedenova E.A., Kostyuchenko M.V. Soft tissue injury: approaches to the treatment of acute pain syndrome. *Spravochnik Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2015;(6–8):49–51. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24391864>.
  68. Барскова В.Г. Значение для клинической практики свойств нимесулида, не связанных с подавлением циклооксигеназы-2. *Consilium Medicum.* 2009;(9):96–100. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20252475>.
  69. Barskova V.G. Relevance to clinical practice of nimesulide properties not associated with cyclooxygenase-2 inhibition. *Consilium Medicum.* 2009;(9):96–100. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20252475>.
  70. Kullich W., Niksic F., Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study. *Int J Clin Pract Suppl.* 2002;(128):24–29. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12166616>.
  71. Kullich W., Fagerer N., Schwann H. Effect of the NSAID nimesulide on the radical scavenger glutathione S-transferase in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(8):1981–1986. <https://doi.org/10.1185/030079907X23486>.
  72. Catarro M., Serrano J.L., Ramos S.S., Silvestre S., Almeida P. Nimesulide analogues: From anti-inflammatory to antitumor agents. *Bioorg Chem.* 2019;88:102966. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102966>.
  73. Ferreira R.G., Narvaez L.E.M., Espindola K.M.M., Rosario A.C.R.S., Lima W.G.N., Monteiro M.C. Can Nimesulide Nanoparticles Be a Therapeutic Strategy for the Inhibition of the KRAS/PTEN Signaling Pathway in Pancreatic Cancer? *Front Oncol.* 2021;11:594917. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.594917>.
  74. Кнорринг Г.Ю., Пахомова И.Г. Современные представления о механизмах действия нимесулида. *Доктор.Ру.* 2020;19(4):18–22. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-4-18-22>.
  75. Knorring G.Yu., Pakhomova I.G. Mechanisms of Action of Nimesulide: Current Understanding. *Doktor.Ru.* 2020;19(4):18–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-4-18-22>.
  76. Камчатнов П.Р., Радых Б.В., Кутенев А.В., Казаков А.Ю. Возможность применения нимесулида (Найз) у больных с неспецифической болью в нижней части спины. *PMЖ.* 2009;(20):1341–1344. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17957426>.
  77. Kamchatnov P.R., Radysh B.V., Kutenev A.V., Kazakov A.Yu. Nimesulide (Nise): new treatment options for patients with non-specific lower back pain. *RMI.* 2009;(20):1341–1344. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17957426>.
  78. Сизова Л.В., Багирова Г.Г., Чернышева Т.В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности диклофенака и нимесулида у больных ранним ревматоидным артритом. *Клиническая медицина.* 2009;(10):63–67. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13215347>.
  79. Sizova L.V., Bagirova G.G., Chernysheva T.V. Comparative analysis of efficacy and safety of diclofenac to nimesulide in patients with early rheumatoid arthritis. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2009;(10):63–67. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13215347>.
  80. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. Патология мягких тканей области плечевого и тазобедренного суставов – диагностика и лечение. *Лечащий врач.* 2012;(1):76–77. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21526663>.
  81. Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Klimenko A.A. Soft tissue pathology of the shoulder and hip joints: diagnosis and treatment. *Lechaschi Vrach.* 2012;(1):76–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21526663>.
  82. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Периапартулярная патология стопы: современные подходы к диагностике и лечению. *Consilium Medicum. Неврология.* 2012;(2):56–57. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20176147>.
  83. Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Periarthicular pathology of the foot: modern approaches to the diagnosis and treatment. *Consilium Medicum. Neurology.* 2012;(2):56–57. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20176147>.
  84. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. Периапартулярная патология плечевого сустава: диагностика и лечение. *Фарматека.* 2012;(10):31–34. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18246006>.
  85. Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Klimenko A.A. Periarthicular pathology of the shoulder joint: diagnosis and treatment. *Farmateka.* 2012;(10):31–34. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18246006>.
  86. Олюнин Ю.А. Боль в области шеи и плечевого сустава в практике ревматолога. *Современная ревматология.* 2012;6(3):32–36. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2012-743>
  87. Olyunin Yu.A. Pain in the neck and shoulder joint in a rheumatologist's practice. *Modern Rheumatology Journal.* 2012;6(3):32–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2012-743>

78. Дороница О.Б., Доронин Б.М., Логвиненко В.В. Боль в спине: применение нестероидных противовоспалительных препаратов (найз, кеторол). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2):88–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-391>.
- Doronina O.B., Doronin B.M., Logvinenko V.V. Back pain: use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (Nise, Ketorol). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):88–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-391>.
79. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л. Найз в лечении хронических заболеваний суставов. *PMJ*. 2012;(23):1177–1184. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18417704>. Chichasova N.V., Imamedinova G.R., Igolkina E.V., Nasonov E.L. Nise: treatment of chronic joint diseases. *RMI*. 2012;(23):1177–1184. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18417704>.
80. Самойлова Н.В., Загорюшко О.И., Гнездилов А.В., Медведева Л.А. Опыт клинического применения препарата Найз в комплексной терапии пациентов с болями в коленном суставе. *Фарматека*. 2013;(7):52–57. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19052303>. Samoilova N.V., Zagorulko O.I., Gnezdilov A.V., Medvedeva L.A. Clinical experience in using Nise in the combination therapy of patients with knee joint pain. *Farmateka*. 2013;(7):52–57. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19052303>.
81. Пихлак А.Э., Чурсинова И.И., Логачев В.А., Мутьева Н.А., Казбекова О.Н., Носовский А.М. Эффективность и переносимость препарата «Найз» в комплексном консервативном лечении гонартроза. *Российский медицинский журнал*. 2013;(6):26–30. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21218546>. Pikhlak A.E., Chursinova I.I., Logachev V.A., Muteva N.A., Kazbekova O.N., Nosovskiy A.M. Efficacy and tolerability of the "Nise" in the complex conservative treatment of gonarthrosis. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2013;(6):26–30. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21218546>.
82. Пирогова О.А., Раскина Т.А., Летаева М.В. Боль – основной компонент качества жизни больных анкилозирующим спондилитом и возможностью ее купирования. *Современная ревматология*. 2013;7(3):53–57. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-273>. Pirogova O.A., Raskina T.A., Letaeva M.V. Pain is a major component of quality of life in patients with ankylosing spondylitis and the possibilities of its relief. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):53–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-273>.
83. Стародубцева И.А. Остеоартроз. Новые подходы к терапии. *Амбулаторная хирургия*. 2015;(3–4):66–71. Режим доступа: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/23>. Starodubtseva I.A. Osteoarthritis: new approaches to therapy. *Ambulatsionnaya Khirurgiya*. 2015;(3–4):66–71. (In Russ.) Available at: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/23>.
84. Башкова И.Б., Мадьянов И.В. Анкилозирующий спондилит: диагностические аспекты и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в его лечении (в помощь врачу общей практики). *PMJ*. 2016;(2):101–108. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26153555>. Bashkova I.B., Madyanov I.V. Ankylosing spondylitis: diagnostic aspects and importance of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment (in aid of a general practitioner). *RMI*. 2016;(2):101–108. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26153555>.
85. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Эффективность и безопасность нимесулида в лечении анкилозирующего спондилита. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;(17):12–16. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26010205>. Belyaeva I.B., Mazurov V.I. The efficacy and safety of nimesulide in the treatment of ankylosing spondylitis. *Effective Pharmacotherapy*. 2016;(17):12–16. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26010205>.
86. Воробьева О.В., Морозова Т.Е., Герцог А.А. Лечение острой боли в общей врачебной практике. *Медицинский совет*. 2021;(10):42–50. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-42-50>. Vorobeva O.V., Morozova T.E., Gertsog A.A. Treatment of acute pain in general medical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(10):42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-42-50>.
87. Каратеев А.Е. Почему российские врачи используют нимесулид? *Амбулаторная хирургия*. 2015;(1–2):61–67. Режим доступа: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/11>. Karateyev A.E. Why do Russian physicians use nimesulide? *Ambulatsionnaya Khirurgiya*. 2015;(1–2):61–67. (In Russ.) Available at: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/11>.
88. Шень Н.П., Логвиненко В.В., Мухачева С.Ю. Нимесулид в лечении и профилактике болевого синдрома различного генеза. *Амбулаторная хирургия*. 2017;(3–4):75–81. Режим доступа: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/93>. Shen N.P., Logvinenko V.V., Mukhacheva S.Yu. Nimesulid: treatment and prevention of pain syndrome of various origin. *Ambulatsionnaya Khirurgiya*. 2017;(3–4):75–81. (In Russ.) Available at: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/93>.
89. Трухан Д.И., Деговцов Е.Н. Выбор анальгетика при травматических повреждениях и воспалительных изменениях опорно-двигательного аппарата на амбулаторном этапе. *Амбулаторная хирургия*. 2017;(1–2):51–58. Режим доступа: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/74>. Trukhan D.I., Degovtsov E.N. Choice analgesics in traumatic injuries and inflammatory changes in the locomotor apparatus at outpatient. *Ambulatsionnaya Khirurgiya*. 2017;(1–2):51–58. (In Russ.) Available at: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/74>.
90. 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>.
91. Scalise M., Indiveri C. Repurposing Nimesulide, a Potent Inhibitor of the BOAT1 Subunit of the SARS-CoV-2 Receptor, as a Therapeutic Adjuvant of COVID-19. *SLAS Discov*. 2020;25(10):1171–1173. <https://doi.org/10.1177/2472555220934421>.
92. Cava C., Bertoli G., Castiglioni I. In Silico Discovery of Candidate Drugs against COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):404. <https://doi.org/10.3390/v12040404>.
93. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Лечение пациентов со скелетно-мышечным болевым синдромом в период пандемии COVID-19. *Доктор.Ру*. 2022;21(4):36–42. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-4-36-42>. Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. Management of Patients with Musculoskeletal Pain Syndrome during COVID-19 Pandemic. *Doktor.Ru*. 2022;21(4):36–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-4-36-42>.
94. Елисеев М.С. Нимесулид: преимущества, перспективы применения во время эпидемии коронавирусной инфекции. *Доктор.Ру*. 2022;21(2):80–83. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-2-80-83>. Eliseev M.S. Nimesulide: Advantages, Perspective Use During the Coronavirus Pandemic. *Doktor.Ru*. 2022;21(2):80–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-2-80-83>.
95. Sanchez-Cerrillo I., Landete P., Aldave B., Sanchez-Alonso S., Sanchez-Azofra A., Marcos-Jimenez A. et al. Differential redistribution of activated monocyte and dendritic cell subsets to the lung associates with severity of COVID-19. *medRxiv*. 2020.05.13.20100925. <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.20100925>.
96. Shi Y., Zhou G., Li Q. Asynchronous actions of immune responses in COVID-19 patients. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):284–285. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00424-z>.
97. Sánchez-Cerrillo I., Landete P., Aldave B., Sánchez-Alonso S., Sánchez-Azofra A., Marcos-Jiménez A. et al.; REINMUN-COVID and EDEPIMIC groups. COVID-19 severity associates with pulmonary redistribution of CD11c+ DCs and inflammatory transitional and nonclassical monocytes. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6290–6300. <https://doi.org/10.1172/JCI140335>.
98. Yang Z., Ji W., Li M., Qi Z., Huang R., Qu J. et al. Protective effect of nimesulide on acute lung injury in mice with severe acute pancreatitis. *Am J Transl Res*. 2019;11(9):6024–6031. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31632570/#affiliation-1>.
99. Захватов А.Н., Беляев А.Н., Тарасова Т.В., Аванесов А.М., Захаркин И.А., Чекмаева А.А. Патогенетическая коррекция цитокинового дисбаланса при экспериментальном посттравматическом артрите. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2018;(3):101–108. <https://doi.org/10.23648/umbj.2018.31.17221>. Zakhvatov A.N., Belyaev A.N., Tarasova T.V., Avanesov A.M., Zakharkin I.A., Chekmaeva A.A. Pathogenetic correction of cytokine imbalance in experimental posttraumatic arthritis. *Ulyanovsk Medical Biological Journal*. 2018;(3):101–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.23648/umbj.2018.31.17221>.
100. Tomo S., Saikiran G., Banerjee M., Paul S. Selenium to selenoproteins – role in COVID-19. *EXCLI J*. 2021;20:781–791. <https://doi.org/10.17179/excli2021-3530>.
101. Zheng S.X., Monithys-Mickalad A., Deby-Dupont G.P., Deby C.M., Maroulis A.P., Labasse A.H. et al. In vitro study of the antioxidant properties of nimesulide and 4-OH nimesulide: effects on HRP- and luminal dependent chemoluminescence produced by human chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000;8(6):419–425. <https://doi.org/10.1053/joca.1999.0317>.
102. Turkler C., Onat T., Yildirim E., Kaplan S., Yazici G.N., Mammadov R., Sunar M. Can the negative effects of ketamine abuse on female genital organs be prevented by nimesulide? An experimental study. *Gen Physiol Biophys*. 2019;38(5):427–434. [https://doi.org/10.4149/gpb\\_2019023](https://doi.org/10.4149/gpb_2019023).
103. Arslan A., Ozcicek A., Suleyman B., Coban T.A., Cimen F.K., Nalkiran H.S. et al. Effects of nimesulide on the small intestine mucositis induced by

- methotrexate in rats. *Exp Anim*. 2016;65(4):329–336. <https://doi.org/10.1538/expanim.15-0122>.
104. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошицин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.  
Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
  105. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Ткаченко Е.И., Першко А.М., Педь В.И., Сас Е.И. и др. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;176(4):3–18. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18>.  
Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Tkachenko E.I., Pershko A.M., Ped V.I., Sas I.E. et al. Features of management of patients with gastroenterological pathology in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;176(4):3–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18>.
  106. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.  
Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
  107. Dalewski B., Kamińska A., Szydtowski 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>.
  108. Ахмедов Э.Т. Оценка эффективности методов лечения хронических артритов височно-нижнечелюстного сустава. *Российский стоматологический журнал*. 2009;4(1):13–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12953075>.  
Ahmedov E.T. Estimation of the effectiveness of methods to treat chronic temporomandibular joint arthritis. *Russian Journal of Dentistry*. 2009;4(1):13–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12953075>.
  109. Максимовская Л.Н., Фокина Н.М., Дудник Е.Н. К вопросу о купировании боли при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Трудный пациент*. 2012;5(1):18–20. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17883876>.  
Maximovskaya L.N., Fokina N.M., Dudnik E.N. Relieving pain due to temporomandibular joint dysfunction. *Trudnyj Pacient*. 2012;5(1):18–20. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17883876>.
  110. Исайкин А.И., Смирнова Д.С. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава. *РМЖ*. 2017;(24):1750–1755. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/bolevoj\\_sindrom/Disfunkcija\\_visochno-nighechelyustnogo\\_sustava/?ysclid=18ip5k5uo94525935563](https://www.rmj.ru/articles/bolevoj_sindrom/Disfunkcija_visochno-nighechelyustnogo_sustava/?ysclid=18ip5k5uo94525935563).  
Isaikin A.I., Smirnova D.S. Temporomandibular joint disorder. *RMJ*. 2017;(24):1750–1755. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/bolevoj\\_sindrom/Disfunkcija\\_visochno-nighechelyustnogo\\_sustava/?ysclid=18ip5k5uo94525935563](https://www.rmj.ru/articles/bolevoj_sindrom/Disfunkcija_visochno-nighechelyustnogo_sustava/?ysclid=18ip5k5uo94525935563).
  111. Котова О.В. Пациент с болевым синдромом на приеме у невролога. *РМЖ*. 2016;(13):830–833. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Pacient\\_s\\_bolevym\\_sindromom\\_na\\_prieme\\_u\\_nevrologa/#ix-zz7fdZlYai](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Pacient_s_bolevym_sindromom_na_prieme_u_nevrologa/#ix-zz7fdZlYai).  
Kotova O.V. A patient with pain at a reception at the neurologist. *RMJ*. 2016;(13):830–833. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Pacient\\_s\\_bolevym\\_sindromom\\_na\\_prieme\\_u\\_nevrologa/#ix-zz7fdZlYai](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Pacient_s_bolevym_sindromom_na_prieme_u_nevrologa/#ix-zz7fdZlYai).
  112. Pais J.M., Rosteiro F.M. Nimesulide in the short-term treatment of inflammatory process of dental tissues: a double-blind controlled trial against oxfenbutazone. *J Int Med Res*. 1983;11(3):149–154. <https://doi.org/10.1177/030006058301100304>.
  113. Solimei G.E., Malan R., Viti M., Moniaci D., Re G., Mattei R et al. Nimesulide: multicenter clinical study for evaluation of its therapeutic effect in odontostomatology. *Minerva Stomatol*. 1989;38(2):221–226. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2651874>.
  114. Ferrari Parabita G., Zanetti U., Scalvini F., Rossi D., Scaricabarozzi I. A controlled clinical study of the efficacy and tolerability of nimesulide vs naproxen in maxillo-facial surgery. *Drugs*. 1993;46(1 Suppl.):171–173. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00041>.
  115. Vardar S., Baylas H., Huseyinov A. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E2 and prostaglandin F2alpha and clinical parameters of chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2003;74(1):57–63. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.1.57>.
  116. Bocanegra M., Seijas A., González Yibirín M. Effectiveness and tolerability of once-daily nimesulide versus ibuprofen in pain management after surgical extraction of an impacted third molar: A 24-hour, double-blind, randomized, double-dummy, parallel-group study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2005;66(3):172–180. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2005.06.007>.
  117. De Menezes S.A., Cury P.R. Efficacy of nimesulide versus meloxicam in the control of pain, swelling and trismus following extraction of impacted lower third molar. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39(6):580–584. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2010.03.012>.
  118. Sidelnikova L.F., Kolenko Y.H. Substantiation of usage of nonsteroidal antiinflammatory drugs on stages of treatment patients with periodontitis diseases. *Новини стоматології*. 2012;(2):27–31. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22829327>.
  119. da Costa Araújo F.A., de Santana Santos T., de Moraes H.H.A., Laureano Filho J.R., de Oliveira e Silva E.D., de Holanda Vasconcellos, R.J. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012;40(8):e346–349. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2012.01.018>.
  120. Kılıç E., Mızrak A., Göksu S., Cesur M. Preemptive analgesic efficacy of gabapentin and nimesulide in the functional endoscopic sinus surgery. *Agri*. 2014;26(2):73–81. <https://doi.org/10.5505/agri.2014.25582>.
  121. Мазур И.П., Ставская Д.М. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в пародонтологии. *Современная стоматология*. 2015;3(77):30–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24816495>.  
Mazur I., Stavskaya D. Therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in periodontology. *Sovremennaya Stomatologiya*. 2015;3(77):30–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24816495>.
  122. 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>.
  123. Barbalho J.C., Vasconcellos R.J., de Moraes H.H., Santos L.A., Almeida R.A., Rêbello H.L. et al. Effects of co-administered dexamethasone and nimesulide on pain, swelling, and trismus following third molar surgery: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017;46(2):236–242. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.10.011>.
  124. Беда В.И., Дорошенко Е.Н., Леоненко П.В., Кокоева Ю.В. Возможности применения нимесулида и треметамола декскетопрофена в превенции воспаления и боли в стоматологии. *Современная стоматология*. 2017;5(89):36–43. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32388865>.  
Bida V., Doroshenko O., Leonenko P., Kokoieva Yu. Application possibilities of nimesulide and trometamol dexketoprofen in preventing inflammation and pain in dentistry. *Sovremennaya Stomatologiya*. 2017;5(89):36–43. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32388865>.
  125. 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>.
  126. 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>.
  127. 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](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_1623_21).
  128. Галанова Т.А., Моргунова В.М., Осипова Ю.Л. Новый подход к лечению обострения хронических одонтогенных очагов инфекции. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008;(1):111–114. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10209114>.  
Galanova T.A., Morgunova V.M., Osipova Ju. L. New approach to the treatment of exacerbations of chronic odontogenic foci of infection. *Saratov*

- Journal of Medical Scientific Research*. 2008;(1):111–114. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10209114>.
129. Галанова Т.А., Цепов Л.М., Николаев А.М. Алгоритм лечения хронического апикального периодонтита. *Эндодонтия Today*. 2009;(3):74–78. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12962475>.
  - Galanova T.A., Tsepo L.M., Nikolaev A.I. The treatment of chronic apical periodontitis complications. *Endodontics Today*. 2009;(3):74–78. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12962475>.
  130. Сохов С.Т., Аксамит Л.А., Цветкова А.А., Воробьева Е.И. Лечение одонтогенных воспалительных заболеваний с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов нимесулид и кеторолака трометамин. *Российская стоматология*. 2010;(3):31–35. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23341374>.
  - Sokhov S.T., Aksamit L.A., Tsvetkova A.A., Vorobeva E.I. Treatment of odontogenic inflammatory diseases using non-steroidal anti-inflammatory agents, nimesulid and ketorolac tromethamine. *Russian Stomatology*. 2010;(3):31–35. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23341374>.
  131. Костина И.Н. Терапия послеоперационной боли в амбулаторной практике стоматолога. *Проблемы стоматологии*. 2011;(2):27–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16324165>.
  - Kostina I.N. Therapy of postoperative pain in ambulatory dental practice. *Actual Problems In Dentistry*. 2011;(2):27–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16324165>.
  132. Самигуллина Л.И. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторных назначений нпвс в терапевтической стоматологии. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;(2):62. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17689149>.
  - Samigullina L.I. Pharmacoepidemiological research of systemic nsaids assignment in out-patient therapeutic dentistry. *Modern Problems of Science and Education*. 2012;(2):62. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17689149>.
  133. Те Е.А., Киселева Е.А. Эффективное решение проблемы боли после эндодонтического лечения. *Эндодонтия Today*. 2013;(2):21–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20469361>.
  - Te E.A., Kiseleva E.A. An effective solution to the problem of pain after endodontic treatment. *Endodontics Today*. 2013;(2):21–23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20469361>.
  134. Те Е.А., Те И.А. Профилактика и лечение болевого симптома в эндодонтии. *Практическая медицина*. 2013;(4):92–93. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20377855>.
  - Te E.A., Te I.A. Prevention and treatment of pain symptoms in endodontics. *Practical Medicine*. 2013;(4):92–93. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20377855>.
  135. Самигуллина Л.И., Таминдарова Р.Р., Кавеева А.А. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности применения нимесулида в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии обострения. *Уральский медицинский журнал*. 2016;(8):110–113. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27298603>.
  - Samigullina L.I., Tamindarova R.R., Kaveeva A.A. Clinical and radiological evaluation of efficiency of nimesulide in patients with exacerbation of chronic periodontitis. *Ural Medical Journal*. 2016;(8):110–113. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27298603>.
  136. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму multimorbidity и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2019;(2):10–18. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870>.
  - Trukhan D.I., Konshu N.V. Rational pharmacotherapy in internal medicine clinic through the prism of multimorbidity and drug safety. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2019;(2):10–18. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870>.
  137. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму multimorbidity и лекарственной безопасности. *Клинический разбор в общей медицине*. 2020;(2):29–39. <https://doi.org/10.47407/kr2020.1.2.00015>.
  - Trukhan D.I. Rational pharmacotherapy in real clinical practice through the prism of multimorbidity and drug safety. *Clinical Review for General Practice*. (In Russ.) 2020;(2):29–39. <https://doi.org/10.47407/kr2020.1.2.00015>.
  138. Мазуров В.И., Побегай О.В., Мартынов И.В. Сравнительная оценка влияния нимесулида (Найза) и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(4):485–491. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13103019>.
  - Mazurov V.I., Pobegai O.V., Martynov I.V. Comparative evaluation of the effects of nimesulide (nise) and diklofenac on hemodynamic parameters in patients with osteoarthritis and hypertension. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2009;15(4):485–491. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13103019>.
  139. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике. *РМЖ*. 2009;17(21):1466–1471. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ocenka\\_chastoty\\_razvitiya\\_pobochnyh\\_effektov\\_pri\\_dlitelnom\\_ishpolzovanii\\_nimesulida\\_v\\_realnoy\\_klinicheskoy\\_praktike/?ysclid=l8ipip1u8u369307582](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ocenka_chastoty_razvitiya_pobochnyh_effektov_pri_dlitelnom_ishpolzovanii_nimesulida_v_realnoy_klinicheskoy_praktike/?ysclid=l8ipip1u8u369307582).
  - Karateev A.E., Alekseeva L.I., Bratygina E.A., Ashirova T.B. Evaluation of the incidence of side effects of long-term nimesulide use in real-world clinical practice. *RMJ*. 2009;17(21):1466–1471. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ocenka\\_chastoty\\_razvitiya\\_pobochnyh\\_effektov\\_pri\\_dlitelnom\\_ishpolzovanii\\_nimesulida\\_v\\_realnoy\\_klinicheskoy\\_praktike/?ysclid=l8ipip1u8u369307582](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ocenka_chastoty_razvitiya_pobochnyh_effektov_pri_dlitelnom_ishpolzovanii_nimesulida_v_realnoy_klinicheskoy_praktike/?ysclid=l8ipip1u8u369307582).
  140. Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: проблемы и решения. *Доктор.Ру*. 2021;20(11):28–33. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-11-28-33>.
  - Pakhomova I.G., Knorring G.Yu. Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Cardiovascular Diseases: Problems and Solutions. *Doktor.Ru*. 2021;20(11):28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-11-28-33>.
  141. Кнорринг Г.Ю. К вопросу о гастроэнтерологической безопасности нимесулида. *Доктор.Ру*. 2019;8(163):54–58. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-163-8-54-58>.
  - Knorring G.Yu. Gastroenterological Safety of Nimesulide. *Doktor.Ru*. (In Russ.) 2019;8(163):54–58. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-163-8-54-58>.
  142. Чичасова Н.В., Лила А.М. Современные подходы к лечению острых и хронических болей у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата: фокус на безопасность фармакотерапии. *РМЖ*. 2020;(9):65–70. Режим доступа: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/27a/65-70.pdf>.
  - Chichasova N.V., Lila A.M. Modern methods to the treatment of acute and chronic pain in patients with musculoskeletal disorders: the focus on the pharmacotherapy safety. *RMJ*. 2020;(9):65–70. (In Russ.) Available at: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/27a/65-70.pdf>.
  143. Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов. Как минимизировать риски НПВП-индуцированных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта? *Доктор.Ру*. 2020;19(7):68–75. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-7-68-75>.
  - Pakhomova I.G., Knorring G.Yu. Details of the Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Comorbid Patients. Ways to Minimize the Risks of NSAID-induced GIT Complications. *Doktor.Ru*. 2020;19(7):68–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-7-68-75>.
  144. Каратеев А.Е. Нимесулид: вопросы безопасности и возможность длительного применения. *Фарматека*. 2009;(4):17–25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12861567>.
  - Karateev A.E. Nimesulide: safety issues and the possibility of long-term use. *Farmateka*. 2009;(4):17–25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12861567>.
  145. Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности. *Consilium Medicum*. 2014;(8):14–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21994295>.
  - Trukhan D.I. Choice of a non-steroidal anti-inflammatory drug from positions of the prevention of NSAID-gastropathy and drug safety. *Consilium Medicum*. 2014;(8):14–19. (In Russ.) <https://elibrary.ru/item.asp?id=21994295>.
  146. Tsujimoto S., Kishina M., Koda M., Yamamoto Y., Tanaka K., Harada Y. et al. Nimesulide, a cyclooxygenase-2 selective inhibitor, suppresses obesity-related non-alcoholic fatty liver disease and hepatic insulin resistance through the regulation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ . *Int J Mol Med*. 2016;38(3):721–728. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2674>.
  147. Lazarou J., Pomeranz V., Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200–1205. <https://doi.org/10.1001/jama.279.15.1200>.
  148. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Нимесулид: эффективность и безопасность применения. *Consilium Medicum*. 2016;(2):100–103. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26007024>.
  - Kotova O.V., Akarachkova E.S. Nimesulide: efficacy and safety. *Consilium Medicum*. 2016;(2):100–103. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26007024>.

149. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Эффективность и безопасность нимесулида в лечении анкилозирующего спондилита. *Эффективная фармако-терапия*. 2016;(17):12–16. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26010205>.  
Belyayeva I.B., Mazurov V.I. The efficacy and safety of nimesulide in the treatment of ankylosing spondylitis. *Effective Pharmacotherapy*. 2016;(17):12–16. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26010205>.
150. Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Меньшикова Л.В. Эффективность и безопасность терапии НПВП: фокус на нимесулид. *Эффективная фармако-терапия*. 2020;(6):44–49. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-6-44-49>.  
Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Menshikova L.V. Efficacy and Safety of NSAID Therapy: Focus on Nimesulide. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;(6):44–49 (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-6-44-49>.
151. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: акцент на нимесулиде. *Эффективная фармако-терапия*. 2021;(7):40–46. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45652140>.  
Belyayeva I.B., Mazurov V.I. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in comorbid patients with rheumatic diseases: emphasis on nimesulide. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;(7):40–46. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45652140>.

#### Информация об авторах:

**Трухан Дмитрий Иванович**, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

**Сулимов Анатолий Филиппович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; [afsulimov@yandex.ru](mailto:afsulimov@yandex.ru)

**Степанов Игорь Николаевич**, к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; [neuro2003@mail.ru](mailto:neuro2003@mail.ru)

**Трухан Лариса Юрьевна**, к.м.н., врач-стоматолог, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; [larissa\\_trukhan@mail.ru](mailto:larissa_trukhan@mail.ru)

**Деговцов Евгений Николаевич**, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; [edego2001@mail.ru](mailto:edego2001@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Dmitry I. Trukhan**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Chair of Polyclinic therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

**Anatoly F. Sulimov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; [afsulimov@yandex.ru](mailto:afsulimov@yandex.ru)

**Igor N. Stepanov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; [neuro2003@mail.ru](mailto:neuro2003@mail.ru)

**Larissa Yu. Trukhan**, Cand. Sci. (Med.), Dentist, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; [larissa\\_trukhan@mail.ru](mailto:larissa_trukhan@mail.ru)

**Evgeny N. Degovtsov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Surgery, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; [edego2001@mail.ru](mailto:edego2001@mail.ru)