

<https://doi.org/10.34883/Pl.2026.29.2.003>



Тябут Т.Д.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Топические НПВС: все ли мы о них знаем?

Конфликт интересов: статья подготовлена при содействии компании Dr. Reddy's Laboratories Limited.

Подана: 12.03.2026

Принята: 13.04.2026

Контакты: tyabut.tamara@gmail.com

Резюме

Широкая распространенность острых и хронических болевых синдромов определяет необходимость поиска эффективных и безопасных методов обезболивания. Топические НПВС и местнораздражающие средства занимают все более значимое место в лечении боли благодаря своей эффективности и высокой безопасности, особенно у пациентов с коморбидной патологией. Актуальные национальные и международные руководства по лечению боли при различных заболеваниях (остеоартрит, остеопороз, мышечно-скелетные боли, неспецифические боли в спине) рекомендуют местные НПВС, а также капсаицин и другие адъювантные компоненты как терапию первой линии. Современные представления о механизмах ноцицепции состоят в том, что топические анальгетики действуют не только через ингибирование циклооксигеназы и снижение синтеза простагландинов, но и посредством прямого воздействия на ионные каналы сенсорных нейронов (TRPV1, TRPA1, TRPM8, ASIC), модулируя периферическую сенситизацию и гипералгезию. Это расширяет понимание фармакодинамики топических НПВС и объясняет синергический эффект комбинированных средств. Принцип мультимодальной аналгезии предполагает совместное применение средств с разными механизмами действия: объединение НПВС с местнораздражающими компонентами позволяет одновременно воздействовать на воспаление, периферическую гипералгезию, активность TRP/ASIC-каналов и сенсорные входы, что повышает анальгетическую эффективность, ускоряет наступление обезболивающего эффекта, создает предпосылки для уменьшения доз системных анальгетиков и снижает риск побочных реакций. Таким образом, топические НПВС и их комбинации с местнораздражающими средствами представляют собой ценный, обоснованный и перспективный компонент комплексной терапии болевых синдромов в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: топические анальгетики, местнораздражающие средства, ноцицепторы, механизмы ноцицепции, мультимодальная аналгезия, лечение боли

Tyabut T.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Topical NSAIDs: How Much Do We Really Know?

Conflict of interest: the article was prepared with the support of Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Submitted: 12.03.2026

Accepted: 13.04.2026

Contacts: tyabut.tamara@gmail.com

Abstract

The high prevalence of acute and chronic pain syndromes necessitates the search for effective and safe analgesic approaches. Topical NSAIDs and counterirritant agents are gaining increasing importance in pain management due to their proven efficacy and favorable safety profile, particularly in patients with comorbidities. Current national and international guidelines for managing various pain conditions (including osteoarthritis, musculoskeletal pain, and nonspecific low back pain) recommend topical NSAIDs, as well as capsaicin and other adjuvants, as the first-line therapy. Modern insights into nociception reveal that topical analgesics act not only through COX inhibition and reduced prostaglandin synthesis but also via direct modulation of ion channels on sensory neurons (TRPV1, TRPA1, TRPM8, ASIC), thereby influencing peripheral sensitization and hyperalgesia. This broadens the understanding of the pharmacodynamics of topical NSAIDs and explains the synergistic effects observed with combination formulations. The principle of multimodal analgesia involves the simultaneous use of agents with different mechanisms of action. Combining NSAIDs with counterirritants enables concurrent targeting of inflammation, peripheral hyperalgesia, TRP/ASIC channel activity, and sensory inputs. This enhances analgesic efficacy, accelerates onset of action, facilitates dose reduction of systemic analgesics, and reduces the risk of adverse effects. Thus, topical NSAIDs and their combination formulations represent a valuable, evidence-based, and promising tool for comprehensive pain management in routine clinical practice.

Keywords: topical analgesics, counterirritants, nociceptors, nociception mechanisms, multimodal analgesia, pain management

■ ВВЕДЕНИЕ

Боль является наиболее распространенной причиной обращения пациентов за медицинской помощью, а хроническая боль, длящаяся более 3 месяцев, затрагивает значительную часть населения и значительно увеличивает нагрузку на врачей. Эпидемиологические исследования последних лет в России, Англии, странах Европы и США свидетельствуют о том, что от боли страдает от 7 до 64% населения, при этом на долю хронических болевых синдромов приходится до 45% всех случаев [1–10]. В 2023 году Центр по контролю и профилактике заболеваний оценил, что почти 25% взрослого населения Соединенных Штатов испытывает хроническую боль и примерно 8% – выраженную хроническую боль, ограничивающую повседневную

активность [11]. Популяционные исследования неизменно демонстрируют более широкую распространенность хронической боли среди женщин и пожилых людей. Наиболее частыми локализациями боли являются нижние конечности, затем – спина, верхние конечности и голова [12]. Академик А.М. Вейн в 2001 году писал: «Заповедью каждого врача должна быть идея непрямого и своевременного снятия боли, для чего он должен определить природу, провести необходимые исследования, выбрав адекватную терапию, облегчить состояние пациента» [13].

За прошедшие годы в нашей стране произошли значимые сдвиги в решении проблем лечения боли. На смену протоколам диагностики и лечения хронической онкологической (2010 г.) и неонкологической (2014 г.) боли пришел новый клинический протокол «Фармакотерапия основных патологических симптомов (синдромов) при оказании паллиативной медицинской помощи пациентам (взрослое население) в стационарных, амбулаторных условиях и на дому», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 07.09.2022 № 96 [14]. Активно работает общественное объединение медицинских работников «Белорусское общество изучения боли» (БОИБ). В этой статье мы поставили цель рассмотреть основные механизмы развития боли, чтобы сформировать правильное понимание механизма действия топических форм НПВС, которые в клинических протоколах лечения боли у пациентов с остеоартритом (ОА), остеопорозом и другими мышечно-скелетными заболеваниями выступают первой ступенью обезболивания, применяемой при наличии легкой или умеренной боли.

■ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О НОЦИЦЕПЦИИ

В 2019 году Международная ассоциация по изучению боли (IASP) предложила новое определение: «Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей либо схожее с таковым переживанием» [15]. Практикующему врачу приходится встречаться с различными типами боли. По принятым в РБ классификациям, в соответствии с утвержденным протоколом диагностики и лечения [14] выделяют следующие типы боли:

- 1) ноцицептивная, возникающая при раздражении болевых рецепторов – ноцицепторов (хемо-, термо-, баро- и других) из-за деформации или повреждения тканей. Этот вариант боли представлен ноцицептивной соматической (формируется при раздражении рецепторов в коже, мышцах, сухожилиях, костях) и висцеральной болью (вследствие раздражения ноцицепторов внутренних органов, их оболочек);
- 2) невропатическая боль, являющаяся результатом повреждения соматосенсорной нервной системы, что сопровождается повышенной возбудимостью нейронов и спонтанной активностью в месте повреждения (периферическая сенситизация), а также каскадом нейрохимических и физиологических изменений в центральной нервной системе (ЦНС), преимущественно в задних рогах спинного мозга (центральная сенситизация);
- 3) дисфункциональная (ноципластическая) боль, возникающая при отсутствии явных признаков поражения тканей или соматосенсорной нервной системы, обусловленная измененной реактивностью (дисфункцией) мозга в целом;
- 4) смешанная боль, характеризующаяся сочетанием различных механизмов формирования хронической боли у одного пациента.

Начальными компонентами цепи формирования боли являются ноцицепторы – нейроны, реагирующие на повреждающие термические, механические, химические раздражители. Ноцицептор – это псевдоуниполярный нейрон, единый отросток которого разделяется на периферический и центральный аксоны. Тела псевдоуниполярных нейронов находятся в спинномозговых и тройничном узлах. Периферические аксоны уходят в кожу, мышцы, сухожилия, суставы, где ветвятся на терминальные волокна (болевые нервные окончания). Каждое терминальное волокно имеет чувствительный рецептор. Ноцицепторы ассоциируются с тонкими, слабо миелинизированными чувствительными нервными волокнами, отвечающими за быструю передачу сигналов острой, «первичной» боли, температуры (особенно холода) и механических раздражений (А-дельта волокна), немиелинизированными (С) волокнами, проводящими болевую импульсацию, и быстро проводящими миелинизированными толстыми волокнами большого диаметра (А-бета), которые передают информацию о тактильных ощущениях (прикосновение, давление) и проприоцепции (положение тела), реагируют на безвредные механические и температурные воздействия (например, прикосновение). Центральные отростки ноцицептивных афферентных волокон входят в спинной мозг через дорсальный корешок и заканчиваются преимущественно в поверхностном слое дорсального рога в краевой зоне и желатинозной субстанции. В дальнейшем по восходящим путям – спиноталамическому и спиноретикулярному трактам – болевой импульс проходит к различным отделам головного мозга (ноцицептивная восходящая система).

Наряду с ноцицептивной системой, в организме имеется антиноцицептивная (нисходящая) система, представляющая комплекс структур ЦНС, ответственный за подавление болевых сигналов, обеспечивающий естественное обезболивание за счет эндогенных опиоидов (энкефалинов, эндорфинов) и других нейрехимических субстратов (серотонина, каннабиноидов).

Схема ноцицептивной системы (болевого пути) представлена на рис. 1.

В 1965 году была предложена теория воротного контроля боли [17], которая объясняет, как раздражение и такие внешние ощущения, как холод и тепло, могут подавлять передачу болевых сигналов. Согласно этой теории, каждый дорсальный рог содержит «ворота», контроль которых зависит от относительной активности волокон большого диаметра (А-бета) и волокон малого диаметра (А-дельта и С). Волокна большого диаметра (А-бета) закрывают «ворота», возбуждая тормозные интернейроны, тем самым подавляя боль. И наоборот, волокна малого диаметра (А-дельта и С) открывают «ворота», подавляя тормозные нейроны и облегчая передачу болевых импульсов, что приводит к усилению боли. Такие ощущения, как холод или прикосновение, могут подавлять боль, стимулируя афферентные нервные волокна А-бета. Повышенная частота импульсов от терморепцепторов в кожной ткани может закрывать «ворота», блокируя вход от первичных ноцицептивных афферентов к дорсальному рогу. Благодаря восприятию других ощущений контрраздражители отвлекают человека от первоначальной боли (например, из-за травмы) и уменьшают болевые ощущения. Таким образом, мозг может обрабатывать ограниченное количество сигналов, т. е. сигналы сенсорного эффекта (тепло, холод) могут проходить через «ворота», уменьшая болевую импульсацию в ЦНС [18].

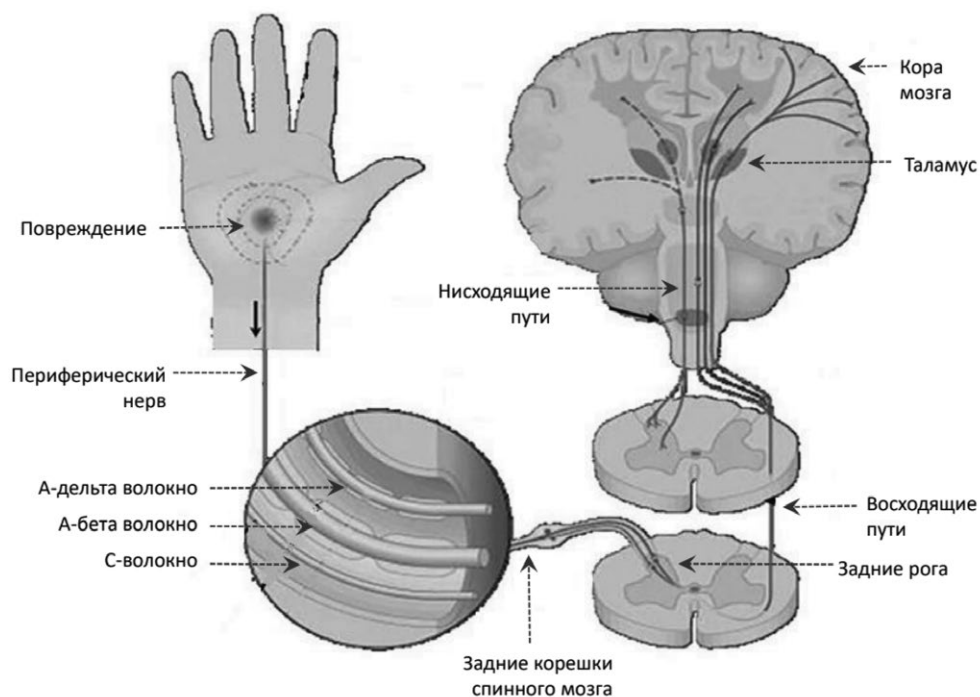


Рис. 1. Анатомия болевого пути [16]
Fig. 1. Anatomy of the pain pathway [16]

■ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НОЦИЦЕПЦИИ

В последние годы появилось много публикаций, связанных с изучением функционирования ноцицепторов, которые различаются по типу экспрессируемых ими ионных каналов, обеспечивающих чувствительность к теплу (TRPV1), холоду (TRPM8), кислой среде (ASICs), химическим раздражителям (TRPA1) и механическому давлению (механотрансдукционные каналы) [19].

Среди них ванилоидный рецептор TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1), который реагирует на высокую температуру. Его также называют капсаициновым рецептором, поскольку он является мишенью действия капсаицина – алкалоида, содержащегося в перце чили. TRPV1-рецепторы играют ключевую роль в восприятии «опасного тепла» (порог активации 43 °C), боли и жгучих ощущений, экспрессируются на сенсорных нейронах, выступающих в качестве «системы тревоги». Активация TRPV1 вызывает приток ионов кальция и натрия и деполяризацию клетки. TRPV1 является ключевым компонентом, посредством которого воспаление вызывает термическую гипералгезию, поскольку его чувствительность существенно модулируется воспалительными медиаторами [20]. Рецепторы капсаицина обнаружены на нейронах и нервных волокнах, передающих информацию от периферических рецепторов (кожи, органов чувств, внутренних органов) в ЦНС. Функции TRPV1-рецепторов в организме человека включают также участие в терморегуляции, формировании

болевой чувствительности, воспалительной реакции и защите слизистой желудка. Предполагается, что ванилоидные рецепторы в мозге и эндогенные ванилоиды могут быть вовлечены в регуляцию эмоций, обучения и насыщения [21, 22].

Капсаициноиды – природная химическая группа веществ, объединяющая капсаицин и родственные ему соединения, вырабатываемые некоторыми растениями в качестве естественной защиты от травоядных животных и грибов. Исследования конца XX – начала XXI века показали, что чувствительные к капсаицину первичные афферентные нейроны не только участвуют в восприятии соматической и висцеральной боли, но и выполняют «сенсорно-эффекторную» функцию, высвобождая нейропептиды (кальцитонинсвязанный пептид (CGRP), субстанция P (SP)), которые являются мощными вазодилататорами, инициирующими нейрогенное воспаление [16, 19, 23]. Капсаицин в настоящее время используется как универсальный инструмент для изучения механизмов боли, а также для фармакотерапии ряда болевых расстройств [24].

Рецептор TRPM8 (Transient Receptor Potential Melastatin 8) представляет собой неселективный кальцийпроницаемый канал, который считается основным молекулярным сенсором холодовой чувствительности в организме человека (температура активации – 8–28 °C) [25, 26]. Он также активируется такими охлаждающими соединениями, как ментол (левоментол) и ицилин (синтетическое химическое вещество, мощный агонист холодовых рецепторов TRPM8), изменением напряжения и внеклеточного осмотического давления [27–29]. Этот канал играет решающую роль в терморегуляции, развитии невропатической боли.

Кислоточувствительные рецепторы ASIC (Acid-Sensing Ion Channel) относятся к семейству Na⁺-каналов [30]. Это ионные каналы, которые служат рецепторами для внеклеточных протонов водорода (тканевого ацидоза) и реагируют на снижение pH. ASIC-каналы в большом количестве встречаются в нейронах центральной и периферической нервной системы [31, 32]. ASIC вызывают запуск потенциала действия на сенсорных нейронах в ответ на снижение внеклеточного pH. Ацидоз, наблюдаемый при таких состояниях, как хроническое воспаление, опухолевые процессы, тканевая ишемия, в значительной степени способствует возникновению боли и гипералгезии. Таким образом, при воспалительных реакциях каналы ASIC участвуют в развитии гиперчувствительности ноцицептивной системы. Было показано, что эти рецепторы участвуют в восприятии кислотоопосредованной, постоперационной, воспалительной боли, в кожной, мышечной и висцеральной механочувствительности, передаче болевых сигналов от легких и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Есть данные о влиянии одной специфической изоформы ASIC на развитие ишемической боли в сердце [33–40].

Известно достаточно большое количество эндогенных и экзогенных лигандов, которые могут непосредственно активировать кислоточувствительные каналы или изменять их чувствительность в большую или меньшую сторону. Публикации последних лет рассматривают кислоточувствительные ионные каналы как новые мишени для анальгетического действия нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Было показано, что в терапевтических дозах НПВС могут вызывать независимое от циклооксигеназы (ЦОГ) прямое ингибирование активности ASIC и предотвращают увеличение экспрессии данных каналов, вызванное воспалением. Высказана точка зрения, что эти два эффекта играют важную роль в анальгетическом

действию НПВС в дополнение к их хорошо известному действию через ЦОГ, особенно в случае воспаления [41, 42].

Рецептор ко множеству химических раздражителей TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1) – катионный ионный канал, функционирующий как универсальный хемосенсор. Он локализуется на чувствительных нейронах, воспринимая широкий спектр экзо- и эндогенных раздражителей: летучие химические ирританты (васаби, чеснок, острые компоненты горчицы и корицы, дым), активные формы кислорода и провоспалительные агенты. Существуют противоречивые данные об участии TRPA1 в ощущении холода [43–45]. TRPV1 и TRPA1 тесно связаны функционально, они экспрессируются на одних и тех же ноцицепторах, интегрируя разные сигналы при повреждении тканей, которые далее передаются в ЦНС. Стимуляция этих каналов эндогенными воспалительными агентами сопровождается повышением чувствительности ноцицепторов к температурным и механическим стимулам [16, 69].

Повреждение тканей приводит к высвобождению большого количества медиаторов воспаления: серотонина, гистамина, аденозина, вещества P, CGRP, брадикинина, простагландинов, протонов водорода и других сигнальных молекул. Эти агенты взаимодействуют с ионными каналами ноцицепторов (TRPV1, TRPA1, ASIC и др.), стимулируя их и снижая порог активации, усиливают возбудимость нервного волокна, повышая его чувствительность к температуре или механическим стимулам, что приводит к генерации нервных импульсов, которые по волокнам ноцицептора передаются в ЦНС как болевые сигналы. В результате этого обычные раздражители, такие как легкое прикосновение или тепло, начинают восприниматься как болезненные.

Таким образом, современные представления о механизмах возникновения боли, структурных компонентах болевой системы позволяют по-новому посмотреть на обезболивающее действие столь распространенных в клинической практике топических лекарственных форм. Наиболее изученный подход к уменьшению ноцицептивной боли – ингибирование синтеза воспалительных медиаторов. Примером этого являются НПВС, которые снижают гипералгезию путем ингибирования циклооксигеназ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), участвующих в синтезе простагландинов. Другой подход заключается в блокировании воздействия воспалительных агентов на ионные каналы и снижении болевой импульсации от ноцицепторов, что лежит в основе механизма действия широкого спектра местнораздражающих средств (капсаицина, метилсалицилата, ментола).

■ ФАРМАКОДИНАМИКА ТОПИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Среди различных недугов, характеризующихся наличием боли, заболевания опорно-двигательного аппарата представляют собой распространенную медицинскую и социально-экономическую проблему [46]. В клинических протоколах лечения боли, лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата с основными клиническими проявлениями в виде болевых синдромов различного типа используется ступенчатый принцип обезболивания, впервые предложенный ВОЗ в 1986 году. За прошедшие годы подходы к обезболиванию на различных ступенях менялись. Однако принцип обезболивания в зависимости от выраженности болевого синдрома, определенного с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) или нумерологической оценочной шкалы (НОШ), сохранился.

На рис. 2 представлена «лестница обезболивания», утвержденная в клиническом протоколе «Фармакотерапия основных патологических симптомов (синдромов) при оказании паллиативной медицинской помощи пациентам (взрослое население) в стационарных, амбулаторных условиях и на дому» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 07.09.2022 № 96).

Представленный протокол предполагает возможность применения различных форм НПВС на всех ступенях обезболивания в виде монотерапии или комбинированной терапии с включением адъювантов, «сильных» и «слабых» опиоидов. Данные комбинации предполагают воздействие на болевую и противоболевую системы организма.

НПВС по праву считаются одной из самых популярных групп медикаментов для лечения болевого синдрома в рутинной клинической практике. Ежегодно более 30 миллионов человек в мире принимают НПВС, причем 40% из них – люди старше 60 лет. На фармацевтическом рынке представлено более 25 международных непатентованных наименований НПВС и свыше 1000 генерических лекарственных препаратов этой группы. Проблемы применения системных НПВС у коморбидных пациентов пожилого возраста связаны с риском развития нежелательных лекарственных реакций со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, почек и др. Поэтому часто начальный выбор включает топические НПВС, сочетающиеся или имеющие в составе местнораздражающие средства. Подобные сочетания могут обладать потенцирующим действием с учетом данных о механизмах ноцицепции и обезболивающего действия НПВС, включающих не только ингибирование ЦОГ и образование различных классов простагландинов, но и подавление активности рецепторов (ионных каналов) сенсорных периферических нейронов [43, 68].

	3 степень	Сильная боль: 7–10 баллов
		<input type="checkbox"/> «Сильные» опиоидные анальгетики <ul style="list-style-type: none"> • ± парацетамол или НПВП • ± адъювантная терапия
2 степень		Умеренная боль: 4–6 баллов
		<input type="checkbox"/> «Слабые» опиоидные анальгетики <ul style="list-style-type: none"> • ± парацетамол или НПВП <input type="checkbox"/> «Сильные» опиоидные анальгетики в низких дозах <ul style="list-style-type: none"> • ± парацетамол или НПВП • ± адъювантная терапия
1 степень		Слабая боль: 1–3 балла
		<input type="checkbox"/> Парацетамол или НПВП <ul style="list-style-type: none"> • ± адъювантная терапия

Рис. 2. Ступенчатое обезболивание в соответствии с клиническим протоколом «Фармакотерапия основных патологических симптомов (синдромов) при оказании паллиативной медицинской помощи пациентам (взрослое население) в стационарных, амбулаторных условиях и на дому» [14]
Fig. 2. Stepwise pain relief in accordance with the clinical protocol "Pharmacotherapy of the main pathological symptoms (syndromes) in palliative medical care to patients (adult population) in inpatient, outpatient settings and at home" [14]

Топические (местные) НПВС: гели, мази, кремы и пластыри, спреи – наносятся на кожу для снятия боли и воспаления в мышцах и суставах при минимальных побочных эффектах. Принципиальные отличия топических НПВС – основа различных форм. Все топические формы, в отличие от пероральных, обеспечивают целенаправленное поступление действующих веществ через кожу, снижая нагрузку на ЖКТ. Учитывая новые знания о механизмах формирования боли, связанных с наличием различных типов рецепторов на мембране нейронов, множество исследований последних лет посвящено оценке роли местнораздражающих средств в топическом лечении боли.

Местнораздражающие средства – это препараты, вызывающие раздражение чувствительных нервных окончаний, гиперемию, усиление кровотока и рефлекторное облегчение боли. Используются при мышечных болях, невралгиях, радикулитах, простудах. К местнораздражающим средствам относятся ментол (левоментол), капсаицин, метилсалицилат, камфора, эвкалиптол и другие.

История применения местнораздражающих препаратов уходит в далекое прошлое. Опыт Гиппократ, применявшего ментол для обезболивания, описан в публикациях Sprengell C.J. (1708). Гиппократ считал мяту охлаждающим средством при периферической боли [47]. Гален еще больше расширил применение ментола [48]. В настоящее время ментол относится к важнейшим вкусовым добавкам и используется в качестве охлаждающего и/или усиливающего вкус ингредиента в лекарствах, косметике и инсектицидах, кондитерских изделиях, жевательной резинке, ликерах [49]. Эффекты ментола при местном применении на коже или слизистых оболочках разнообразны. Малые дозы вызывают ощущение охлаждения, а большие – жжение, раздражение и боль [50, 51]. Различные безрецептурные препараты для местного применения, содержащие ментол для обезболивания, имеют его концентрацию от 5 до 16%.

Спектр физиологических эффектов ментола оказался значительно шире, чем простое обезболивающее действие. Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали такие биологические свойства ментола, как анальгетическое, антибактериальное, противогрибковое, анестезирующее, осмотическое, химиопротективное и иммуномодулирующее, что зависит от его взаимодействия с различными рецепторами организма [52]. Анальгетическое действие ментола обусловлено стимуляцией катионных каналов TRPM8, снижением чувствительности TRPA1 и TRPV1, стимулированием к-опиоидных и центральных глутаматзависимых механизмов воротного контроля боли, что сопровождается уменьшением механической и термической гипералгезии [53–55]. На рис. 3 представлена схема ментолоопосредованной анальгезии.

Сравнительное клиническое исследование эффективности топических НПВС в сочетании с ментолом у пациентов с ревматоидным артритом, проведенное в ГУ «Институт ревматологии РАМН», Москва, продемонстрировало, что комбинация ибупрофена с ментолом имела более выраженную клиническую эффективность по сравнению с ибупрофеном и создавала оптимальную возможность для уменьшения дозы системных НПВС, характеризовалась отсутствием серьезных побочных эффектов [56].

Возвращаясь к капсаицину, необходимо отметить его широкое использование в медицине в качестве местного обезболивающего средства (мази, пластыри) при болях в суставах, мышцах, при артритах, а также при лечении невропатической боли.

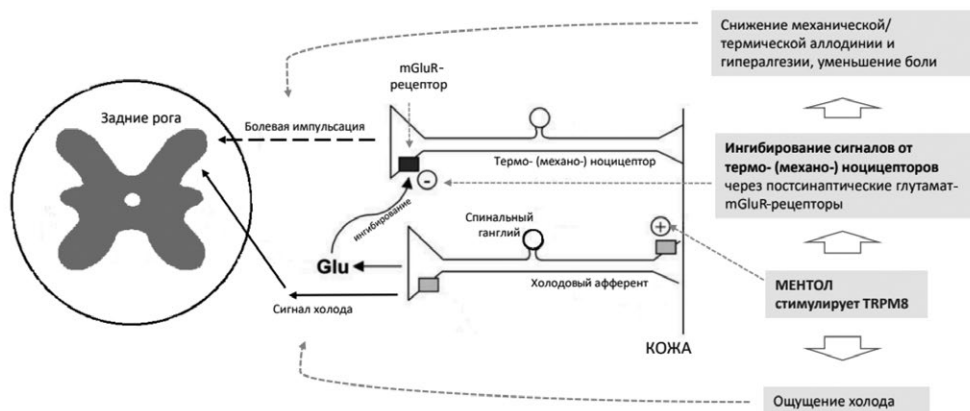


Рис. 3. Ментолоопосредованная анальгезия [51, 52]
Fig. 3. Menthol-mediated analgesia [51, 52]

Как было сказано ранее, капсаицин является агонистом рецептора TRPV1 на сенсорных афферентах. Активация TRPV1 открывает ионный $Ca^{++}Na^{+}$ -канал, что приводит ко входу кальция (преимущественно) и натрия внутрь клетки, деполяризации мембраны ноцицептора и генерации потенциала действия, клинически сопровождающихся ощущением тепла, жара, жжения, покалывания или зуда. Эффекты капсаицина зависят от дозы и способа введения и могут включать сенсibilизацию, дефункционализацию (десенситизацию), отторжение афферентных нервных окончаний или даже явную гибель афферентных волокон. Местное однократное применение низкой концентрации капсаицина приводит к активации ноцицепторов. Однако повторное его применение в малых дозах или кратковременное применение в высокой концентрации сопровождается дефункционализацией, т. е. снижением ответа ноцицептора на раздражители и потерей чувствительности к широкому спектру сенсорных стимулов, что ослабляет кожную гиперчувствительность и уменьшает боль. Этот эффект лежит в основе терапевтического применения капсаицина при различных болевых состояниях [57, 61]. На рис. 4 представлены механизмы активации TRPV1 капсаицином, приводящие к деполяризации сенсорных нейронов.

При местном применении у человека капсаицин быстро и хорошо проникает через кожу, сохраняясь в организме около 24 часов [58–60]. Безопасность и умеренная эффективность низкоконцентрированных препаратов капсаицина, требующих ежедневного самостоятельного применения, подтверждаются метаанализами многочисленных исследований [61].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании оценивали эффективность и переносимость комбинации капсаицина и диклофенака в форме геля для местного применения у 746 пациентов с острой болью в спине и шее в течение 5 дней. Выраженность обезболивающего действия оценивалась с помощью ВАШ (в см). Было доказано превосходство комбинации (–3,05 см) по сравнению с диклофенаком в монотерапии (–2,33 см) и плацебо (–2,45 см). Побочные эффекты соответствовали известным профилям безопасности.

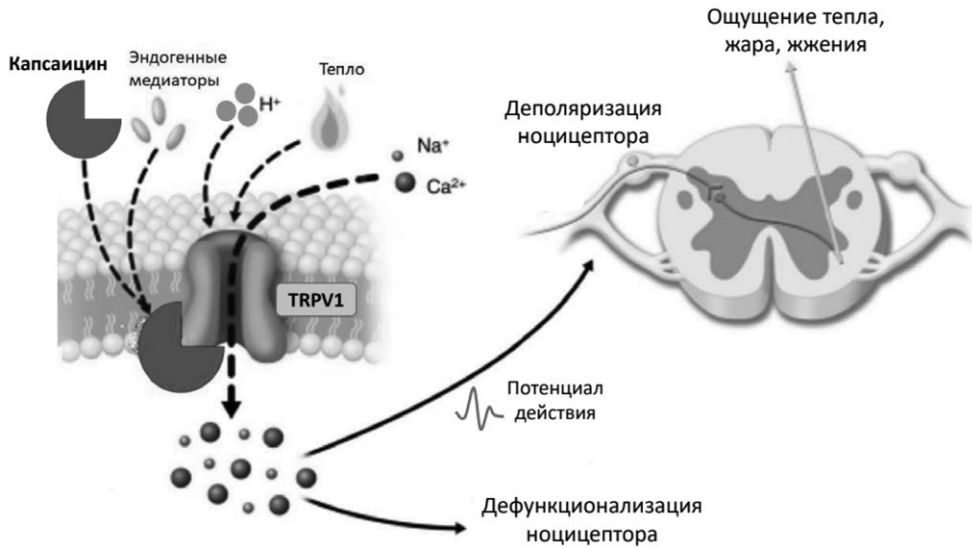


Рис. 4. Активация TRPV1 капсаицином [61]
Fig. 4. Activation of TRPV1 by capsaicin [61]

Метилсалицилат – метиловый эфир салициловой кислоты, является НПВС, при локальном применении оказывает местнораздражающее действие. Широко применяется в мазях и гелях для снятия болей в суставах и мышцах (артрит, артроз, радикулит, травмы). Как производное салициловой кислоты обладает действием, свойственным всем НПВС, – подавляя активность ЦОГ, уменьшает образование простагландинов, ответственных за развитие боли и воспаления. Местнораздражающее действие метилсалицилата реализуется путем агонистического влияния на рецепторы TRPA1 и TRPV1. Стимулируя TRPA1 (хемосенсор), он подавляет их активацию эндогенными воспалительными молекулами. Активация TRPV1 метилсалицилатом, менее значимая, чем капсаицином (примерно 25%), также приводит к десенсибилизации TRPV1 и подавлению их функции. Итогом подобного влияния является дефункционализация ноцицептора, механизма, аналогичного действию капсаицина, однако реализуемого посредством действия на TRPA1 в дополнение к TRPV1 [62, 63]. Согласно Кохрановскому обзору (2014), при применении салицилатсодержащих местнораздражающих средств в лечении состояний, сопровождающихся острой болью (растяжения связок, вывихи, острая боль в пояснице), относительный риск клинического улучшения составил 1,9 (95% доверительный интервал от 1,5 до 2,5), а при хронической боли (остеоартроз, бурсит, хроническая боль в спине) относительный риск составил 1,6 (от 1,2 до 2,0) по сравнению с плацебо. Однако эти данные были получены в небольших исследованиях с низким качеством доказательности, что недостаточно для того, чтобы сделать надежные выводы [71].

Комбинация нескольких местнораздражающих препаратов может потенцировать их обезболивающие эффекты путем воздействия на разные ионные каналы ноцицепторов, что нарушает передачу болевых сигналов. Однократное применение

пластыря, содержащего метилсалицилат и L-ментол, обеспечивало значительное облегчение боли, связанной с легким и умеренным мышечным напряжением, в течение 8 часов у взрослых пациентов по сравнению с пациентами, получавшими плацебо-пластырь [64]. Известно, что эти два ингредиента оказывают синергическое влияние на TRPA1-, TRPV1- и TRPM8-рецепторы, а также за счет эффективности всасывания метилсалицилат лучше впитывается через кожу в присутствии L-ментола [65].

В настоящее время остается спорным вопрос о целесообразности совместного применения топических и системных НПВС при лечении болевых синдромов различного типа. Исследование, проведенное в Институте ревматологии РАМН, поставило своей целью сравнение клинического эффекта двух локальных форм НПВП – диклофенака и нимесулида – в качестве аддитивной терапии у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [66]. Полученные данные продемонстрировали возможность усиления анальгетического эффекта комплексной терапии РА путем добавления локальных форм при системном приеме НПВС. После 14 дней терапии в обеих группах достоверно уменьшалась выраженность боли, отмечено уменьшение выпота, размеров кист Бейкера и толщины синовиальной оболочки по данным сонографии коленного сустава. У некоторых пациентов применение топических форм позволило уменьшить дозу перорального НПВС. С учетом рассмотренных выше принципов уместно предположить, что аддитивный эффект комбинированной терапии реализуется посредством создания высокой концентрации действующего вещества в периартикулярных тканях, а также ингибирующего действия НПВС на ASIC-каналы с последующим снижением воспалительной гиперчувствительности ноцицепторов.

Наиболее крупный метаанализ, проведенный Zeng C. et al. в 2018 г. (122 рандомизированных клинических исследования, 47 113 участников), показал, что топические НПВС превосходят парацетамол в улучшении функциональной активности у пациентов с ОА коленных суставов. Применение топических НПВС сопряжено с более низким риском развития желудочно-кишечных нежелательных реакций. По данным реальной клинической практики, при использовании топических НПВС выявлен более низкий, чем у парацетамола, риск смерти от любых причин, сердечно-сосудистых событий и желудочно-кишечных кровотечений в течение года наблюдения (n=22 158 участников/группа). У топических НПВС наблюдался лучший профиль безопасности и в сравнении с пероральными НПВС [67].

■ ТОПИЧЕСКИЕ НПВС

КАК КОМПОНЕНТ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ АНАЛГЕЗИИ

Важным аспектом применения местных анальгетиков является их использование в мультимодальной терапии боли, согласно «лестнице обезболивания». Одновременное применение двух и более анальгетических препаратов с разными механизмами действия позволяет достичь целевой аналгезии с минимумом побочных эффектов, присущих назначению больших доз одного анальгетика в режиме монотерапии [72]. У пациентов с персистирующей болью топические обезболивающие препараты в сочетании с другими вмешательствами могут обеспечить лучший контроль боли, чем монотерапия. С этой точки зрения комбинированное применение НПВС и местнораздражающих средств, действующих на разные механизмы боли (блокада

ЦОГ, дефункционализация ноцицепторов) и структурные точки (тканевое воспаление, окончания первичных афферентов) представляет собой дополнительный инструмент для контроля боли в рутинной клинической практике.

Данные принципы отражены во многих рекомендациях и руководствах по ведению болевых синдромов различных локализаций. Топические НПВС (в сочетании с капсаицином или без него) являются компонентом первой линии терапии ОА коленных суставов [76–78]. Клинические протоколы Американского колледжа врачей и Американской академии семейной медицины рекомендуют топические НПВС в сочетании с ментолом в качестве первой линии терапии при острой мышечно-скелетной боли (сильная убедительность, средний уровень доказательности) [73]. Согласно рекомендациям Канадского общества семейных врачей для лечения боли в нижней части спины, местнораздражающие средства (капсаицин, метилсалицилат) демонстрируют значимую пользу и могут рассматриваться как дополнительные средства к основной терапии [75]. Топическое применение капсаицина рекомендовано Американским обществом вертебологов (высокая степень рекомендации А, убедительные доказательства I уровня) в качестве эффективного метода кратковременного (до 3 месяцев) лечения боли в нижней части спины [74].

В Республике Беларусь зарегистрирован топический препарат Найз® Плюс, имеющий в составе четыре активных компонента: НПВС в сочетании с местнораздражающими веществами. Найз® Плюс содержит нимесулид, селективно ингибирующий ЦОГ-2 и уменьшающий синтез медиаторов воспаления и боли; вторым компонентом является метилсалицилат, оказывающий местное противовоспалительное и отвлекающее действие посредством активации TRPA1 и TRPV1; третий компонент – левоментол, действующий на TRPM8, что сопровождается ощущением холода; четвертый – капсаицин, местнораздражающее действие которого обусловлено мощной стимуляцией TRPV1 и ассоциировано с локальным усилением кровотока и гиперемией в месте нанесения. Таким образом, многокомпонентный состав Найз® Плюс, влияя на разные механизмы боли, оказывает синергическое обезболивающее и противовоспалительное воздействие.

В завершение необходимо отметить, что новые данные о механизмах развития боли, уточнение функции нейрональных рецепторов, непростогландиновых механизмов действия НПВС и взаимодействия местнораздражающих средств со структурными компонентами болевой системы позволяют по-новому посмотреть на топические НПВС, продолжить изучение их обезболивающих свойств, клинической эффективности и безопасности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yahno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., et al. The results of open multicenter study "MERIDIAN" for assessment of pain syndromes prevalence in ambulatory and therapeutic preferences of physicians. *Russian journal of pain*. 2012;3(4):10–14.
2. Zagorulko O.I., Medvedeva L.A., Gnezdilov A.V., et al. The epidemiology of pain: A cross-sectional study of the prevalence of different types of pain syndromes in patients of a pain management department. *Russian journal of pain*. 2015;40(3–4):41–47.
3. Davydov O.S. The prevalence of pain syndromes and their impact on quality of life in the world and Russia according to the data of the Global Burden of Disease Study in the period 1990 to 2013. *Russian journal of pain*. 2015;40(3–4):11–18.
4. Medvedeva L.A., Zagorulko O.I., Gnezdilov A.V., et al. Analysis of the frequency of patients with headaches visiting a specialized pain clinic. Possibilities of pain relief. *Treatment of diseases of the nervous system*. 2012;2(10):45–46.
5. Casati A., Sedefov R., Pfeiffer-Gerschel T. Misuse of medicines in the European Union: a systematic review of the literature. *Eur. Addict. Res*. 2012;18(5):228–245.
6. Eriksen J., Jensen M.K., Sjogren P., et al. Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Pain*. 2003;106:221–228.

7. Hans G., Masquelier E., De Cock P. The diagnosis and management of neuropathic pain in daily practice in Belgium: an observational study. *BMC Public Health*. 2007;7:170–178.
8. Kerr S., Fairbrother G., Crawford M., et al. Patient characteristics and quality of life among a sample of Australian chronic pain clinic attendees. *Intern. Med. J.* 2004;34:403–409.
9. Martini C., Olofsen E., Yassen A., et al. Pharmacokinetic- pharmacodynamic modeling in acute and chronic pain: an overview of the recent literature. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2011;4(6):719–728.
10. Neville A., Peleg R., Singer Y., et al. Chronic pain: a population-based study. *Isr. Med. Assoc. J.* 2008;10:660–676.
11. Lucas J.W., Sohi I. Chronic Pain and High-impact Chronic Pain in U.S. Adults, 2023. *NCHS Data Brief*. 2024;Oct;(518):CS3525235.
12. Yong R.J., Mullins P.M., Bhattacharyya N. Prevalence of chronic pain among adults in the United States. *Pain*. 2022;163(2):e328–e332.
13. Vein A.M. (2001) *Pain syndromes in neurological practice*. Publisher: MEDpress-inform.
14. The clinical protocol "Pharmacotherapy of the main pathological symptoms (syndromes) in palliative medical care to patients (adult population) in inpatient, outpatient settings and at home" (Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, 07.09.2022, № 96).
15. Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., et al. New definition of pain by the international association for the study of pain. *Russian journal of pain*. 2020;18(4):5–7.16.
16. Basbaum A.I., Bautista D.M., Scherrer G., et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009 Oct 16;139(2):267–84.
17. Melzack R., Wall P.D. Pain Mechanisms: A New Theory. *Science*. 1965;150(3699):971–978.
18. Fedorczyk J. The role of physical agents in modulating pain. *J Hand Ther.* 1997;10(2):110–21.
19. Julius D., Basbaum A.I. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001 Sep 13;413(6852):203–10.
20. Basbaum A.I., Bautista D.M., Scherrer G., et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009 Oct 16;139(2):267–84.
21. Ramsey I.S., Dellling M., Clapham D.E. An introduction to TRP channels. *Annu Rev Physiol*. 2006;68:619–47.
22. Mezey E., Tóth Z.E., Cortright D.N., et al. Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000 Mar 28;97(7):3655–60.
23. Wang D.H. The vanilloid receptor and hypertension. *Acta Pharmacol Sin*. 2005 Mar;26(3):286–94.
24. Young-Joon Surh, Sang Sup Lee. Capsaicin, a double-edged sword: Toxicity, metabolism, and chemopreventive potential. *Life Sciences*. 1995;56(22):1845–1855.
25. Galeotti N., Ghelardini C., Mannelli L., et al. Local anaesthetic activity of (+)- and (–)-menthol. *Planta Med*. 2001;67:174–176.
26. McKemy D.D., Neuhauser W.M., Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*. 2002;416:52–58.
27. Fernández J.A., Skryma R., Bidaux G., et al. Voltage- and cold-dependent gating of single TRPM8 ion channels. *J. Gen. Physiol*. 2011;137:173–195.
28. Raddatz N., Castillo J.P., Gonzalez C., et al. Temperature and voltage coupling to channel opening in transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8). *J. Biol. Chem*. 2014;289:35438–35454.
29. Parra A., Gonzalez-Gonzalez O., Gallar J., et al. Tear fluid hyperosmolality increases nerve impulse activity of cold thermoreceptor endings of the cornea. *Pain*. 2014;155:1481–1491.
30. Kellenberger S., Schild L. Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. *Physiol. Rev*. 2002;82:735–767.
31. Alvarez de la Rosa D., Krueger S.R., Kolar A., et al. Distribution, subcellular localization and ontogeny of ASIC1 in the mammalian central nervous system. *J. Physiol*. 2003;546:77–87.
32. Benos D.J., Stanton B.A. Functional domains within the degenerin/epithelial sodium channel (Deg/ENaC) superfamily of ion channels. *J. Physiol*. 1999;520:631–644.
33. Deval E., Noel J., Lay N., et al. ASIC3, a sensor of acidic and primary inflammatory pain. *EMBO J*. 2008;27:3047–3055.
34. Deval E., Noël J., Gasull X., et al. Acid-sensing ion channels in postoperative pain. *J. Neurosci*. 2011;31:6059–6066.
35. Yen Y.-T., Tu P.-H., Chen C.-J., et al. Role of acid-sensing ion channel 3 in sub-acute-phase inflammation. *Mol. Pain*. 2009;5:1.
36. Sluka K.A., Winter O.C., Wemmie J.A. Acid-sensing ion channels: A new target for pain and CNS diseases. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel*. 2009;12:693–704.
37. Jones R.C.W., Xu L., Gebhart G.F. The mechanosensitivity of mouse colon afferent fibers and their sensitization by inflammatory mediators require transient receptor potential vanilloid 1 and acid-sensing ion channel 3. *J. Neurosci*. 2005;25:10981–10989.
38. Page A.J., Brierley S.M., Martin C.M., et al. Different contributions of ASIC channels 1a, 2, and 3 in gastrointestinal mechanosensory function. *Gut*. 2005;54:1408–1415.
39. Fromy B., Lingueglia E., Sigaudo Roussel D., et al. ASIC3 is a neuronal mechanosensor for pressure-induced vasodilation that protects against pressure ulcers. *Nat. Med*. 2012;18:1205–1207.
40. Wultsch T., Painsipp E., Shahbazian A., et al. Deletion of the acid-sensing ion channel ASIC3 prevents gastritis-induced acid hyperresponsiveness of the stomach-brainstem axis. *Pain*. 2008;134:245–253.
41. Voilley N. Acid-sensing ion channels (ASICs): new targets for the analgesic effects of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004 Mar;3(1):71–9.
42. Osmakov D.I., Andreev Ya.A., Kozlov S.A. Acid-sensitive receptors and their modulators. *Advances in biological chemistry*. 2014;54:231–266.
43. Jordt S.E., Bautista D.M., Chuang H.H., et al. Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature*. 2004;427(6971):260–65.
44. Bautista D.M., Movahed P., Hinman A., et al. Pungent products from garlic activate the sensory ion channel TRPA1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(34):12248–52.
45. Macpherson L.J., Geierstanger B.H., Viswanath V., et al. The pungency of garlic: activation of TRPA1 and TRPV1 in response to allicin. *Curr Biol*. 2005;15(10):929–34.
46. El-Tallawy S.N., et al. Management of Musculoskeletal Pain: An Update with Emphasis on Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Ther*. 2021;10(1): 181–209.
47. Sprengell C.J. (1708) *Aphorisms of hippocrates: And the sentences of celsus; with explanations and references to the most considerable writers in physick and philosophy, both ancient and modern*. London: R. Bonwick.
48. Siegel R.E. (1970) *Galen on sense perception*. Basel: Karger Publishers. P. 216.
49. Patel T., Ishiuj Y., Yosipovitch G. Menthol: A refreshing look at this ancient compound. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2007;57:873–878.
50. Wasner G., Schattschneider J., Binder A., et al. Topical menthol – a human model for cold pain by activation and sensitization of C no-ciceptors. *Brain*. 2004;127:1159–1171.

51. Proudfoot C.J., Garry E.M., Cottrell D.F., et al. Analgesia mediated by the TRPM8 cold receptor in chronic neuropathic pain. *Curr. Biol.* 2006;16:1591–1605.
52. Kamatou G.P., Vermaak I., Viljoen A.M., et al. Menthol: A simple monoterpene with remarkable biological properties. *Phytochemistry*. 2013;96:15–25.
53. Green B.G., McAuliffe B.L. Menthol desensitization of capsaicin irritation. Evidence of a short-term anti-nociceptive effect. *Physiol. Behav.* 2000;68:631–639.
54. Macpherson L.J., Hwang S.W., Miyamoto T., et al. More than cool: Promiscuous relationships of menthol and other sensory compounds. *Mol. Cell. Neurosci.* 2006;32:335–343.
55. Zanutto K.L., Iodi Carstens M., Carstens E. Cross-desensitization of responses of rat trigeminal subnucleus caudalis neurons to cinnamaldehyde and menthol. *Neurosci. Lett.* 2008;430:29–33.
56. Denisov L.N., Prozorovskaya Z.A., Ivanovo O.N., et al. Does the combination of nonsteroidal antiinflammatory drugs and menthol increase efficacy of local therapy? *Scientific and practical rheumatology*. 2006;1:39.
57. O'Neill J., Brock C., Olesen A.E., et al. Unravelling the mystery of capsaicin: a tool to understand and treat pain. *Pharmacol. Rev.* 2012 Oct;64(4):939–71.
58. Hayman M., Kam P. Capsaicin: a review of its pharmacology and clinical applications. *Curr Anaesth Crit Care*. 2008;19:338–343.
59. Pershing L.K., Reilly C.A., Corlett J.L., et al. Effects of vehicle on the uptake and elimination kinetics of capsaicinoids in human skin in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;200:73–81.
60. Hayman M., Kam P. Capsaicin: a review of its pharmacology and clinical applications. *Curr Anaesth Crit Care*. 2008;19:338–343.
61. Anand P., Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth.* 2011 Oct;107(4):490–502.
62. Ohta T., Imagawa T., Ito S. Involvement of transient receptor potential vanilloid subtype 1 in analgesic action of methylsalicylate. *Mol Pharmacol.* 2009 Feb;75(2):307–17.
63. Bandell M., Story G.M., Hwang S.W., et al. Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron*. 2004 Mar 25;41(6):849–57.
64. Higashi Y., Kiuchi T., Furuta K. Efficacy and safety profile of a topical methyl salicylate and menthol patch in adult patients with mild to moderate muscle strain: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Ther.* 2010 Jan;32(1):34–43.
65. Yano, et al. Topical Analgesic Containing Methyl Salicylate and L-Menthol Accelerates Heat Loss During Skin Cooling for Exercise-Induced Hyperthermia. *Front Physiol.* 2022;Jul 13:13.
66. Balabanova R.M., Fedina T.P., Zapryagaeva M.E., et al. The effectiveness of Nize gel (nimesulide) as an additive therapy in patients with rheumatoid arthritis. *BC.* 2008;10:684.
67. Zeng C., Doherty M., Persson M.S.M., et al. Comparative efficacy and safety of acetaminophen, topical and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: evidence from a network meta-analysis of randomized controlled trials and real-world data. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021;29(9):1242–51.
68. Vandana Garg, et al. Counterirritants and Sensory Profiling of Pain-Relieving Patches. *International Journal of Pharmaceutical and Bio-Medical Science.* 2022;2(11):466–478.
69. Li Z., Zhang H., Wang Y., et al. The distinctive role of menthol in pain and analgesia: Mechanisms, practices, and advances. *Front Mol Neurosci.* 2022 Oct 5;15:1006908.
70. Predel H.G., Ebel-Bitoun C., Peil B., et al. Efficacy and Safety of Diclofenac + Capsaicin Gel in Patients with Acute Back/Neck Pain: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Pain Ther.* 2020 Jun;9(1):279–296.
71. Derry S., Matthews P.R., Wiffen P.J., et al. Salicylate-containing rubefacients for acute and chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 26;2014(11):CD007403.
72. Ovechkin A.M., Bayaliev A.Zh., Ezhevskaya A.A., et al. Postoperative analgesia. Guidelines. *Annals of Critical Care.* 2019;4:9–33.
73. Qaseem A., et al. Nonpharmacologic and Pharmacologic Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries in Adults: A Clinical Guideline From the American College of Physicians and American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2020 Nov 3;173(9):739–748.
74. Kreiner D.S., et al. Guideline summary review: an evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of low back pain. *Spine J.* 2020 Jul;20(7):998–1024.
75. Korownyk C., et al. PEER simplified chronic pain guideline. Management of chronic low back, osteoarthritic, and neuropathic pain in primary care. *Can Fam Physician.* 2022;68:179–90.
76. Kolasinski S.L., et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Feb;72(2):149–162.
77. Brophy R.H., Fillingham Y.A. AAOs Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Non-arthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2022 May 1;30(9):e721–e729.
78. *Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management.* London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2022 Oct 19. (NICE Guideline, No. 226).