

Безрецептурный напроксен в ревматологической практике: область применения и терапевтические преимущества

Филатова Е.С., Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Безрецептурные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) содержат относительно низкую дозу действующего вещества и предназначены для кратковременного приема (3–5 дней). Они эффективны и удобны при лечении скелетно-мышечной боли во многих клинических ситуациях в ревматологической практике. Безрецептурный напроксен в дозе 275 мг обладает доказанной анальгетической эффективностью, длительностью действия до 12–15 ч после однократного приема и благоприятным профилем безопасности. Он может с успехом применяться для терапии обострений остеоартрита, кратковременных эпизодов боли при стабильном течении аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваний, при острой неспецифической боли в спине и в дебюте патологии околоуставных мягких тканей. Этот препарат, с учетом национальных рекомендаций по использованию НПВП, может назначаться на короткое время в качестве анальгетической терапии у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных осложнений. Особую ценность он представляет для амбулаторной практики, поскольку пациенты могут его свободно приобрести и использовать в соответствии с принципами «ответственного самолечения».

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; напроксен; напроксен натрия; Тералив 275®; эффективность; безопасность; ревматические заболевания

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Филатова ЕС, Каратеев АЕ. Безрецептурный напроксен в ревматологической практике: область применения и терапевтические преимущества. Современная ревматология. 2020;14(4):125–131. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-125-131

Over-the-counter naproxen in rheumatology practice: scope and therapeutic benefits

Filatova E.S., Karateev A.E.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) contain a relatively low dose of their active ingredient and are intended for short-term use (for 3–5 days). They are effective and convenient in the treatment of musculoskeletal pain in many clinical situations in rheumatology practice. Over-the-counter naproxen 275 mg has a proven analgesic efficacy, with its action duration of up to 12–15 hours after single-dose administration, and a favorable safety profile. It can be used successfully for the management of exacerbations of osteoarthritis, short-term episodes of pain with a stable course of autoimmune inflammatory rheumatic diseases, with acute nonspecific back pain and at the onset of periarticular soft tissue pathology. With allowance made for the national guidelines for the use of NSAIDs, this drug can be prescribed for a short time as an analgesic therapy in patients at high risk for cardiovascular events. It is of particular value for outpatient practice, since the patients can freely purchase and use it in accordance with the principles of responsible self-medication.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; naproxen; naproxen sodium; Teraliv 275®; efficiency; safety; rheumatic diseases.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Filatova ES, Karateev AE. Over-the-counter naproxen in rheumatology practice: scope and therapeutic benefits. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):125–131. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-125-131

Анальгетическая терапия при ревматических заболеваниях (РЗ)

Анальгетическая терапия — неотъемлемая часть ведения пациентов с РЗ, основным и наиболее характерным проявлением которых является боль, прежде всего связанная с поражением структур скелетно-мышечной системы [1]. Возникновение болевых ощущений при РЗ обусловлено

их патогенезом и отражает в первую очередь процесс воспаления, вызванный аутоиммунными, метаболическими или дегенеративными нарушениями. Воспалительная реакция, при которой происходят активация и хемотаксис макрофагов, клеток лейкоцитарного и лимфоцитарного ряда, каскадная продукция цитокинов, хемокинов и факторов роста, синтез медиаторов воспаления, сопровождается сенситиза-

цией периферических и центральных структур ноцицептивной системы, а также прямым возбуждением болевых рецепторов, которые широко представлены в синовиальной оболочке, надкостнице, связках и мышцах [2, 3].

Однако боль — субъективное ощущение, интенсивность которого определяется не только выраженностью воспаления и тяжестью повреждения ткани, но и длительностью страдания, функциональными нарушениями, психологическим статусом, воспитанием, социальными проблемами и др. [4, 5]. Поэтому переживание боли и оценка ее выраженности могут быть примерно одинаковыми как при ревматоидном артрите (РА), для которого типичны активное системное воспаление и клиническая картина полиартрита, так и при остеоартрите (ОА), который характеризуется локальной низкоинтенсивной воспалительной реакцией и поражением суставов в виде моно- или олигоартрита. В этом отношении весьма показательна работа Т. Pincus и соавт. [6], которые сравнивали субъективную оценку боли и функциональных нарушений у пациентов с ОА и РА по данным 8 исследований, проведенных в Европе и США. Медиана выраженности боли (по шкале 0–10) при РА варьировалась от 4,3 до 4,7, при ОА — от 4,3 до 6,1; медиана HAQ — соответственно от 1,7 до 3,2 и от 1,9 до 2,7. Использование комплексного индекса активности RAPID 3 (routine assessment of patient index data) показало сопоставимые средние значения для РА (от 6,2 до 15,6) и ОА (от 10,3 до 16,8). Можно видеть, что по всем оцениваемым параметрам выраженность боли и функциональных нарушений при ОА отнюдь не меньше, чем при РА.

Использование анальгетиков при РЗ не теряет своей актуальности, несмотря на революционные достижения в лечении аутоиммунных воспалительных заболеваний, связанные с широким применением в клинической практике генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (ингибиторы JAK). Даже эффективное подавление иммунного воспаления и достижение клинко-лабораторной ремиссии не обеспечивают полного устранения боли и обусловленных ею психологических проблем, таких как депрессия и тревожность. С одной стороны, это определяется сложным, многоплановым патогенезом хронической боли при РЗ, включающим механизмы центральной сенситизации и нейропластические процессы, с другой — функциональными нарушениями и дегенеративными процессами (фиброз, неоангиогенез, гетеротопическая оссификация), которые развиваются вследствие аутоиммунной агрессии и приводят к формированию «вторичного» ОА и стойким биомеханическим нарушениям [4, 5, 7]. Так, К. Michaud и соавт. [8] представили анализ 48 исследований, в которых оценивалось состояние больных РА с ремиссией или низкой активностью заболевания на фоне активной терапии. В большинстве работ отмечалось сохранение у этих пациентов «резидуальных» симптомов, ухудшающих качество жизни и вызывающих серьезное беспокойство: функциональных нарушений (в 34 исследованиях), боли и припухлости отдельных суставов (в 18), боли (в 17), неудовлетворительной оценки самочувствия (в 15), повышенной утомляемости (в 14).

Хорошей иллюстрацией данного положения является недавно опубликованная работа P. Vergne-Salle и соавт. [9], изучавших частоту боли у 295 больных РА, 83% из которых

получали ГИБП. 38,7% пациентов данной когорты находились в состоянии ремиссии ($\text{DAS28} \leq 2,6$), еще 15,4% имели низкую активность РА ($2,6 \leq \text{DAS28} \leq 3,2$); у этих 156 пациентов, несмотря на очевидный успех терапии, боль сохранялась. Средняя выраженность болевых ощущений составляла $21,8 \pm 21,3$ мм, среднее значение самой выраженной боли за последние 8 дней — $29,1 \pm 27,5$ мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), интенсивность боли статистически значимо повышалась при ходьбе и особенно при работе. У 29,7% больных с низкой активностью или ремиссией РА отмечались признаки умеренной или выраженной депрессии.

Очевидно, что существенная часть больных РА вынуждена регулярно применять обезболивающие препараты. Это показывает, в частности, исследование А. Steffen и соавт. [10], которые проанализировали использование различных препаратов у 54 896 больных РА, включенных в германский национальный регистр. В этой когорте 64% пациентов принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в течение первого года и около 40% — к третьему году лечения РА.

Еще выше потребность в анальгетиках при ОА — наиболее распространенном прогрессирующем заболевании суставов, характеризующемся хронической болью, при котором до настоящего времени отсутствует общепризнанная «базисная» патогенетическая терапия. Конечно, в качестве последней могут рассматриваться симптоматические лекарственные средства замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA) — их длительное применение позволяет уменьшить симптомы ОА и замедлить прогрессирование структурных изменений суставов. Однако эффект SYSADOA развивается не сразу и не всегда позволяет контролировать обострения заболевания. Поэтому при ОА так широко используются НПВП [1, 3, 11]. М. Akazawa и соавт. [12], изучавшие применение обезболивающих средств у 118 996 пациентов с ОА с 2013 по 2017 г. по данным японского национального регистра, установили, что примерно 90% из них были назначены НПВП. С. Zeng и соавт. [13] проанализировали лекарственную терапию у 125 696 британских больных ОА с 2000 по 2016 г. Как оказалось, 44% больных получали активную анальгетическую терапию — НПВП (перорально или локально), парацетамол или опиоиды.

НПВП являются наиболее популярным средством для лечения боли в ревматологической практике. Они удобны, доступны, обладают хорошим анальгетическим и противовоспалительным действием, которое позволяет успешно контролировать основные симптомы РЗ. Однако НПВП способны вызывать серьезные неблагоприятные реакции (НР), в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС), что требует осторожного и взвешенного их использования у лиц, имеющих серьезные коморбидные заболевания и факторы риска лекарственных осложнений [14–18].

Одним из основных методов уменьшения риска НР, связанных с НПВП, может считаться их назначение в относительно низких дозах и в течение короткого времени [17, 18]. Хорошо известно, что при длительном применении НПВП частота осложнений закономерно возрастает. Это показано, в частности, в недавно опубликованном исследовании М. Bally и соавт. [19], которые изучали риск развития инфаркта миокарда (ИМ) у больных, принимавших НПВП,

в зависимости от длительности использования этих препаратов. Исследуемую группу составили 21 256 пациентов, перенесших данное осложнение, контроль — 233 816 лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Практически для всех НПВП продемонстрирована отчетливая зависимость между развитием ИМ и длительностью применения, при этом минимальный риск оставался только в первые 7 дней.

В практике ревматолога часто возникают ситуации, когда для контроля боли требуется использование анальгетиков в течение короткого времени. Выше были представлены работы, в которых описаны пациенты с РА, получавшие адекватную терапию БПВП, находившиеся в состоянии ремиссии или имевшие стабильно низкую активность заболевания, но испытывавшие боль [8, 9]. Фактором, провоцирующим появление боли, может быть физическая нагрузка (нередко обычная бытовая), которая становится серьезным «механическим стрессом» для пораженных суставов и их связочного аппарата. В этом случае прием небольших доз НПВП коротким курсом (2–3 дня) может оказаться достаточным для устранения неприятных ощущений и восстановления функциональной активности.

При обострении ОА нередко наблюдается кратковременное повышение интенсивности боли, сопровождающееся скованностью, усилением функциональных проблем, снижением настроения и социальной адаптации [20]. Е. Parry и соавт. [21] оценивали частоту и продолжительность рецидивов ОА у 67 больных, которые фиксировали обострения заболевания в дневнике. В течение месяца обострение ОА возникло у 30 (45%) больных, причем у 16 из них — лишь одно, у 6 — два, у 6 — три, у 2 — четыре; длительность обострения составляла в среднем 8 дней (от 3 до 30). При этом большинство пациентов описывали обострение как эпизод резкой, пульсирующей, колющей, жгучей боли, сопровождающейся отеком сустава, хромотой и скованностью, пробуждением от боли, ограничением повседневной активности и необходимостью принимать большое количество анальгетиков.

Срок «подавления» обострения ОА может широко варьироваться в зависимости от клинической ситуации и фенотипа болезни. Тем не менее во многих случаях для значительного уменьшения интенсивности боли и восстановления функции достаточно приема НПВП в течение примерно 5 дней. М. J. Thomas и соавт. [22] изучали обострения ОА у 449 пациентов. Главным признаком обострения считалось усиление боли ≥ 5 по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ, 0–10). Все больные получали НПВП в течение 5 дней. В результате в 35,5% наблюдений боль была полностью или практически полностью купирована, а в 28,7% ее интенсивность снизилась на 40–50%.

Безрецептурный напроксен

Представленные выше данные обосновывают применение в ревматологической практике безрецептурных НПВП в качестве анальгетической терапии. К этим препаратам относятся готовые лекарственные формы, содержащие относительно небольшие дозы действующего вещества и предназначенные для кратковременного приема, как правило, на протяжении 3–5 дней. Важным преимуществом безрецептурных НПВП является возможность их свободного приобретения пациентами и использования в рамках «ответственного самолечения» [23, 24].

Очевидно, что даже при эффективном контроле заболевания «базисной» терапией (базисные противовоспалительные препараты при РА, SYSADOA при ОА) состояние больного может быть подвержено определенным колебаниям. При этом пациенты не имеют реальной возможности постоянно обращаться за советами к лечащему врачу [23, 24]. Поэтому они должны уметь самостоятельно справляться с относительно небольшими проблемами, которые могут возникать на амбулаторном этапе лечения, такими как кратковременное усиление боли при РА и ОА после физической нагрузки, эмоциональных переживаний или при изменении погоды [25, 26]. Эффективные, сравнительно безопасные и доступные безрецептурные НПВП могут рассматриваться в данной ситуации как препараты выбора.

Одним из наиболее популярных в мире безрецептурных НПВП является напроксен. Он известен практикующим врачам прежде всего как НПВП с наименьшим риском кардиоваскулярных осложнений [27, 28]. Это подтверждено множеством клинических и популяционных исследований, а также соответствующим метаанализом [29]. Кардиобезопасность напроксена была четко обозначена в 2007 г. Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association, АНА) в рекомендациях по снижению числа кардиоваскулярных осложнений при лечении боли, связанной с заболеваниями скелетно-мышечной системы. В качестве препарата «первой линии» было предложено использовать парацетамол, в случае его неэффективности — аспирин, а затем трамадол и другие анальгетики опиоидного ряда. При необходимости применения НПВП предлагалось начинать лечение именно с напроксена как самого безопасного для ССС препарата данной фармакологической группы [30]. К аналогичному заключению пришли эксперты Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), которые считают назначение напроксена в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП) наиболее целесообразным у больных РЗ с высоким риском кардиоваскулярных осложнений [31]. Такого же мнения о безопасности напроксена для ССС придерживаются и британские эксперты из Национального института здравоохранения и передового опыта (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [32]. Российские эксперты в целом поддерживают точку зрения западных коллег. Согласно положениям национальных рекомендаций по рациональному использованию НПВП в клинической практике (2018), применение напроксена в комбинации с ИПП — наиболее безопасный подход при необходимости контроля боли у лиц, имеющих умеренный/высокий риск осложнений со стороны ССС. Назначение низких доз напроксена (до 500 мг/сут) — единственно возможный вариант использования НПВП у больных с кардиоваскулярными осложнениями в анамнезе [33].

Напроксен не только имеет очевидное преимущество в отношении кардиоваскулярной безопасности, но и является эффективным анальгетиком, который может с успехом применяться как при острой, так и при хронической боли. Этот препарат изучался в серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) при разных заболеваниях (от острого подагрического артрита и послеоперационной боли до многолетней терапии ОА) и сравнивался с плацебо, парацетамолом, опиоидами, другими НПВП и глюкокортикоидами. Во всех случаях терапия напроксеном обеспечивала

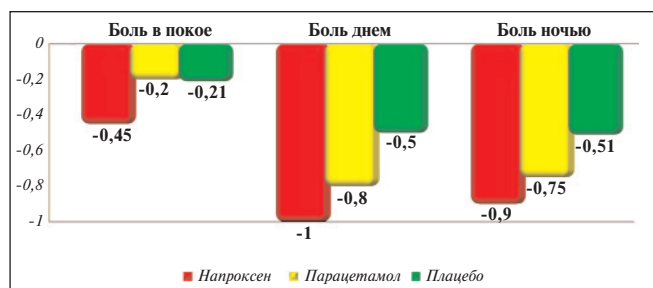


Рис. 1. Уменьшение боли (по ВАШ) на фоне приема безрецептурного напроксена 440–660 мг/сут, парацетамола 4000 мг/сут и плацебо у 445 больных ОА (адаптировано из [41])

Fig. 1. Relief pain on a visual analogue scale (VAS) when taking over-the-counter naproxen 440–660 mg/day, paracetamol 4000 mg/day, or placebo in 445 patients with OA (adapted from [41])

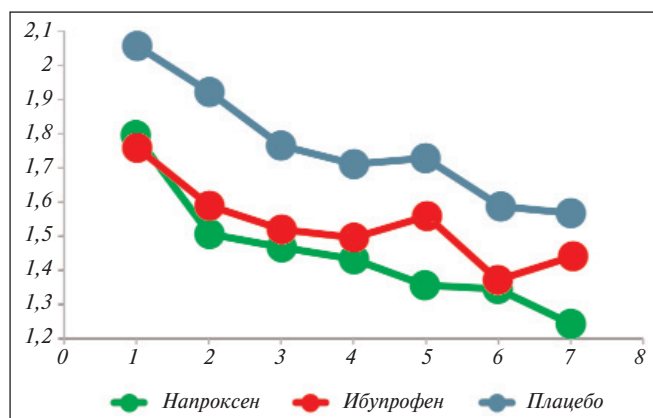


Рис. 2. Сравнение эффективности безрецептурного напроксена 440–660 мг/сут, ибупрофена 1200 мг/сут и плацебо у 444 больных ОА (адаптировано из [42]). Боль в ночное время (по ВАШ)

Fig. 2. Comparison of the efficacy of over-the-counter naproxen 440–660 mg/day, ibuprofen 1200 mg/day, and placebo in 444 patients with OA (adapted from [42]). Pain at night (on VAS)

ла выраженный обезболивающий и противовоспалительный эффект, который был сопоставим с таковым препаратов контроля или даже выше [27, 28].

Хороший анальгетический потенциал напроксена подтверждает метаанализ Кохрановского общества, проведенный С. Derry и соавт. [34]. В этой работе оценивались результаты 10 РКИ (n=996), в которых напроксен в дозе от 200 до 500 мг (однократный прием) сравнивался с плацебо при острой послеоперационной боли, в основном связанной со стоматологическими манипуляциями. Число пациентов, у которых было отмечено уменьшение боли на 50% через 4–6 ч после приема напроксена в дозе 200 мг, составило 45%, 400 мг – 49%, 500 мг – 52%; плацебо – от 11 до 16%. Дополнительное обезболивание после приема напроксена требовалось в среднем через 8,9 ч, плацебо – через 2 ч.

В метаанализе ряда РКИ, в которых изучалось обезболивающее действие нескольких популярных НПВП (в том числе напроксена) в сравнении с трамadolом и сильными опиоидами (оксикодоном и гидроморфоном) у пациентов с

ОА, показано, что напроксен не уступает по эффективности опиоидным анальгетикам [35]. Так, динамика индекса WOMAC боль на фоне приема НПВП, трамadora и более сильных опиоидов в течение 2–12 нед не различалась и составляла в среднем -18, -18 и -19 мм. При этом на фоне использования напроксена в дозе 750 мг и 1000 мг/сут уменьшение интенсивности болевых ощущений достигало в среднем 11–25 мм.

Как было отмечено выше, имеются зарубежные сообщения об очень длительном использовании напроксена¹. Так, Н. Williams и соавт. [36] в РКИ сравнивали результаты 2-летнего применения напроксена 750 мг/сут и парацетамола 3000 мг/сут у 178 больных ОА. Через 2 года после начала наблюдения в группе напроксена отмечалась отчетливая тенденция к более действенному контролю боли, чем при использовании парацетамола. Динамика боли (по ВАШ 10 см) в покое варьировалась от 3,0±2,2 до 1,0±1,8 см и от 3,0±2,2 до 2,0±2,4 см; при движении – от 5,0±2,7 до 3,0±2,2 см и от 5,0±3,3 до 4,0±3,0 см соответственно. Время, которое требовалось больному, чтобы пройти 50 футов (примерно 15 м) изменилось с 16,0±10,8 до 12,0±5,8 с и с 14,0±5,6 до 14,0±6,7 с соответственно (p=0,03). При этом число отмен вследствие НР на фоне приема напроксена и парацетамола не различалось, составив 23 и 18%. Близкие данные были получены А.Р. Temple и соавт. [37] в 12-месячном РКИ, в котором 571 пациент с ОА получал напроксен по 375 мг 2 раза в день или парацетамол по 1000 мг 4 раза в день. Динамика индекса WOMAC на фоне приема умеренной дозы напроксена и максимальной дозы парацетамола была сходной; при этом число отмен из-за НР в группе парацетамола составило 24,7%, напроксена – 22,2%.

Наиболее показательной среди исследований, в которых оценивалась эффективность напроксена при длительном использовании, является работа J. Reginster и соавт. [38]. В этом 2,5-летнем РКИ проводилось сравнение напроксена 1000 мг/сут и этиорикоксиба 60 мг/сут у 997 пациентов с ОА. Обезболивающее действие обоих НПВП было примерно одинаковым: индекс WOMAC боль снизился в среднем с 67 и 67 мм в начале до 33 и 34 мм соответственно в конце периода наблюдения. Важно, что осложнения со стороны ССС у больных, получавших напроксен, отмечались существенно реже (6 случаев), чем при назначении этиорикоксиба (13 случаев).

Низкие дозы напроксена (до 300 мг), которые содержатся в ряде безрецептурных анальгетиков, также весьма эффективны у пациентов с острой/подострой скелетно-мышечной болью. Так, М. Fathi и соавт. [39] сопоставляли разовое действие 250 мг напроксена и 5 мг наркотического анальгетика оксикодона у 150 пациентов с острой травмой мягких тканей. Эффект оказался примерно равным – через час после приема напроксена интенсивность боли по ЧРШ уменьшилась в среднем с 6,21±0,9 до 2,5±1,3, оксикодона – с 6,0±1,0 до 2,6±1,3. При этом НР при использовании напроксена возникали достоверно реже, чем при назначении оксикодона.

По анальгетическому действию напроксен соответствует наиболее популярным «ургентным» НПВП, таким как кеторолак. Р.Г. Plapler и соавт. [40] оценивали результат применения напроксена по 250 мг 3 раза в день и кеторола-

¹В США и ряде других стран напроксен в безрецептурных дозах (Aleve®) зарегистрирован без ограничения длительности применения.

Безрецептурные НПВП в ревматологической практике Over-the-counter NSAIDs in rheumatology practice

Категория пациентов	Показания для кратковременного использования напроксена в низких дозах
Пациенты с РА и ПсА в состоянии ремиссии/низкой активности, получающие с-БПВП в сочетании с ГИБП или в виде монотерапии либо тс-БПВП	Кратковременное усиление боли, вызванное нагрузкой (часто вследствие повреждения или воспаления околосуставных мягких тканей)
Пациенты с РА и ОА в стадии обострения	Необходимость применения НПВП в комплексном лечении выраженной боли у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском
Пациенты с благоприятным течением ОА (например, на фоне приема SYSADOA) при амбулаторном наблюдении	Кратковременное обострение, связанное с чрезмерным напряжением, эмоциональным переживанием или изменением погоды (при первом появлении боли)
Пациенты с острой/подострой НБС	Амбулаторная терапия в дебюте заболевания (при первом появлении боли)
Пациенты с хронической НБС при амбулаторном наблюдении	Кратковременное обострение, связанное с чрезмерным напряжением, эмоциональным переживанием или изменением погоды (при первом появлении боли)
Пациенты с острой/подострой болью, связанной с поражением околосуставных мягких тканей (синдром сдавления ротаторов плеча, эпикондилит, синдром де Кервена, бурсит «гусиной лапки» и др.)	Амбулаторная терапия в дебюте заболевания (при первом появлении боли)
Пациенты со стабильным течением РЗ (не получающие регулярно рецептурные НПВП)	Кратковременная боль, не связанная с РЗ: головная, зубная боль, дисменорея, боль после небольших травм, в качестве жаропонижающей терапии при ОРВИ и др.

Примечание. ПсА — псориатический артрит; с-БПВП — синтетические базисные противовоспалительные препараты; тс-БПВП — таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

Note. PsA — psoriatic arthritis; sDMARDs — synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; ts-DMARDs — targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; ARVI — acute respiratory viral infection.

ка по 10 мг 3 раза в день у 83 пациентов с острой неспецифической болью в спине (НБС). После 5 дней лечения динамика болевых ощущений и нарушения функции (по опроснику Роланда—Морриса) на фоне приема обоих препаратов статистически не различалась. Но потребность в использовании кеторолака при этом была в 2 раза выше, чем напроксена.

Преимущества напроксена в низких дозах отчетливо показаны в работе Н.Е. Golden и соавт. [41]. Этими авторами изучены результаты двух идентичных по дизайну РКИ, в которых 445 больных ОА получали напроксен 440/660 мг/сут, парацетамол 4000 мг/сут или плацебо. После 7 дней лечения результаты были достоверно лучше в группе напроксена по сравнению как с плацебо по всем параметрам, так и с парацетамолом по ряду параметров: боли при ходьбе, сгибании, подъеме и наклонах (рис. 1).

Столь же хороший результат получен М. Schiff и М. Minic [42] при анализе двух аналогичных по дизайну РКИ, в которых проводилось сравнение напроксена 440/660 мг/сут, ибупрофена 1200 мг/сут и плацебо у 444 больных ОА. После недели терапии напроксен достоверно превосходил по эффективности плацебо и не отличался (а по некоторым параметрам превосходил) от ибупрофена (рис. 2).

Важным преимуществом напроксена является длительность эффекта. Так, в обзоре А.М. Lila и соавт. [43] представлены данные, свидетельствующие о сохранении обезболивающего действия безрецептурных доз напроксена на протяжении 12–15 ч. Это преимущество показано С. Соорег и соавт. [44], которые сравнивали результаты однократного приема напроксена 440 мг, ибупрофена 400 мг и плацебо у 385 пациентов, испытывавших выраженную боль (≥ 5 по ЧРШ 0–10) после стоматологических опера-

ций. Согласно полученным данным, напроксен достоверно превосходил ибупрофен и плацебо по выраженности и длительности анальгетического эффекта. Так, в течение 24 ч после приема 440 мг напроксена дополнительное обезболивание потребовалось лишь 34,9% пациентов, в то время как после приема 400 мг ибупрофена и плацебо — 83,0 и 81,5% соответственно.

Хотя напроксен является неселективным ингибитором циклооксигеназы 2 и способен, как и все представители этой подгруппы НПВП, вызывать осложнения со стороны ЖКТ, его безрецептурные формы отличаются хорошей переносимостью и низким риском развития серьезных гастроинтестинальных НР. Это подтверждают данные V. Bansal и соавт. [45], выполнивших метаанализ 46 РКИ, в которых оценивалась частота осложнений при использовании низких доз напроксена и плацебо; 4623 пациента принимали напроксен и 2659 пациентов — плацебо. В 22 РКИ напроксен назначали однократно по 220 мг, в 15 — многократно (440–660 мг/сут), а в 9 — в режиме «по требованию». В итоге суммарная частота НР при использовании низких доз напроксена не превышала количество НР у пациентов, получавших плацебо. Отношение шансов (ОШ) ЖКТ-осложнений для однократного приема низкой дозы напроксена равнялось 0,925, для многократного приема низких доз — 0,830, для приема «по требованию» — 0,998. Во всех случаях различие оказалось незначимым по сравнению с плацебо.

Безрецептурный напроксен практически не повышает риск кардиоваскулярных нарушений. Это подтверждают результаты масштабной работы Р. McGettigan и D. Henry [46], которые провели метаанализ 30 исследований случай-контроль (n=184 946) и 21 когортного исследования (популяция более 2,7 млн). При использовании как низких, так и

высоких доз напроксена риск ИМ не повышался (ОШ 0,97 и 1,05). Иные показатели были определены для диклофенака и ибупрофена. Так, если использование низких доз этих препаратов ассоциировалось с минимальным риском развития ИМ (ОШ 1,22 и 1,05), то применение высоких доз резко его увеличивало (ОШ 1,98 и 1,78 соответственно).

Таким образом, напроксен в низких дозах может с успехом применяться для кратковременного контроля скелетно-мышечной боли при РЗ. В настоящее время в России имеется новый препарат безрецептурного напроксена (Тералив 275®), который показан при различных клинических ситуациях (см. таблицу). Важно, что кратковременное

(до 5 дней в соответствии с инструкцией) применение Тералив 275® ассоциируется с очень низким риском лекарственных осложнений и не требует специального врачебного контроля, поэтому может осуществляться в рамках «ответственного самолечения» пациента. Конечно, при назначении препарата следует учитывать все факторы риска и противопоказания, отмеченные как в национальных рекомендациях по применению НПВП, так и в инструкции фирмы-производителя.

Таким образом, появление нового препарата существенно расширяет возможности лечения РЗ, особую ценность он представляет для амбулаторной практики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-65. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles for treating musculoskeletal pain: an interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(3):247-65. (In Russ.)].
2. Cao Y, Fan D, Yin Y. Pain Mechanism in Rheumatoid Arthritis: From Cytokines to Central Sensitization. *Mediators Inflamm*. 2020 Sep 12;2020:2076328. doi: 10.1155/2020/2076328. eCollection
3. Berenbaum F, Walker C. Osteoarthritis and inflammation: a serious disease with overlapping phenotypic patterns. *Postgrad Med*. 2020 May;132(4):377-84. doi: 10.1080/00325481.2020.1730669. Epub 2020 Feb 26.
4. Lampa J. Pain without inflammation in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019 Jun;33(3):101439. doi: 10.1016/j.berh.2019.101439. Epub 2019 Sep 6.
5. Lwin MN, Serhal L, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid Arthritis: The Impact of Mental Health on Disease: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020 Sep;7(3):457-71. doi: 10.1007/s40744-020-00217-4. Epub 2020 Jun 13.
6. Pincus T, Castrejon I, Yazici Y, et al. Osteoarthritis is as severe as rheumatoid arthritis: evidence over 40 years according to the same measure in each disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5):7-17. Epub 2019 Oct 14.
7. Harth M, Nielson WR. Pain and affective distress in arthritis: relationship to immunity and inflammation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 May;15(5):541-52. doi: 10.1080/1744666X.2019.1573675. Epub 2019 Feb 11.
8. Michaud K, Pope J, van de Laar M, et al. A Systematic Literature Review of Residual Symptoms and Unmet Need in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jul 3. doi: 10.1002/acr.24369. Online ahead of print.
9. Vergne-Salle P, Pouplin S, Trouvin A, et al. The burden of pain in rheumatoid arthritis: Impact of disease activity and psychological factors. *Eur J Pain*. 2020 Aug 25. doi: 10.1002/ejp.1651. Online ahead of print.
10. Steffen A, Holstiege J, Klimke K, et al. Patterns of the initiation of disease-modifying antirheumatic drugs in incident rheumatoid arthritis: a German perspective based on nationwide ambulatory drug prescription data. *Rheumatol Int*. 2018 Nov;38(11):2111-20. doi: 10.1007/s00296-018-4161-7. Epub 2018 Oct 10.
11. Charlesworth J, Fitzpatrick J, Perera NKP, Orchard J. Osteoarthritis – a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2019 Apr 9;20(1):151. doi: 10.1186/s12891-019-2525-0.
12. Akazawa M, Mimura W, Togo K, et al. Patterns of drug treatment in patients with osteoarthritis and chronic low back pain in Japan: a retrospective database study. *J Pain Res*. 2019 May 21;12:1631-48. doi: 10.2147/JPR.S203553. eCollection 2019.
13. Zeng C, Zhang W, Doherty M, et al. Initial analgesic prescriptions for osteoarthritis in the United Kingdom, 2000-2016. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jun 28;keaa244. doi: 10.1093/rheumatology/keaa244. Online ahead of print.
14. Rane MA, Gitin A, Fiedler B, et al. Risks of Cardiovascular Disease and Beyond in Prescription of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020 Jan;25(1):3-6. doi: 10.1177/1074248419871902. Epub 2019 Aug 29.
15. Braun J, Baraliakos X, Westhoff T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk – a matter of indication. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Apr;50(2):285-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.07.012.
16. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, et al. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018 Feb;154(3):500-14. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049. Epub 2017 Dec 6.
17. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis*. 2018 Feb 1;9(1):143-50. doi: 10.14336/AD.2017.0306. eCollection 2018 Feb.
18. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1.
19. Bally M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M, et al. Risk of acute myocardial infarction with real-world NSAIDs depends on dose and timing of exposure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 Jan;27(1):69-77. doi: 10.1002/pds.4358. Epub 2017 Nov 24.
20. Guillemin F, Ricatte C, Barcenilla-Wong A, et al. Developing a Preliminary Definition and Domains of Flare in Knee and Hip Osteoarthritis (OA): Consensus Building of the Flare-in-OA OMERACT Group. *J Rheumatol*. 2019 Sep;46(9):1188-191. doi: 10.3899/jrheum.181085. Epub 2019 May 15.
21. Parry E, Ogollah R, Peat G. 'Acute flare-ups' in patients with, or at high risk of, knee osteoarthritis: a daily diary study with case-crossover analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Aug;27(8):1124-1128. doi: 10.1016/j.joca.2019.04.003. Epub 2019 Apr 14.
22. Thomas MJ, Yu D, Nicholls E, et al. Short-term recovery trajectories of acute flares in knee pain: a UK-Netherlands multicentre prospective cohort analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Oct 10;10.1002/acr.24088. doi: 10.1002/acr.24088.
23. Каратеев АЕ. Пациент с остеоартритом вне «поля зрения» врача: как контролировать боль в суставах в рамках концепции «ответственного самолечения»? Неврология, нейropsychиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 2):52-61. [Karateev AE. A patient with osteoarthritis out of a doctor's field of vision: how should joint pain be controlled within the concept of responsible self-treatment? *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):52-61. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-52-61]
24. Noone J, Blanchette CM. The value of self-medication: summary of existing evidence. *J Med Econ*. 2018 Feb;21(2):201-11. doi: 10.1080/13696998.2017.1390473. Epub 2017 Nov 3.
25. Ferreira ML, Zhang Y, Metcalf B, et al. The influence of weather on the risk of pain

- exacerbation in patients with knee osteoarthritis — a case-crossover study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Dec;24(12):2042-47. doi: 10.1016/j.joca.2016.07.016. Epub 2016 Aug 1.
26. Peultier L, Lion A, Chary-Valckenaere I, et al. Influence of meteorological elements on balance control and pain in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *Int J Biometeorol*. 2017 May;61(5):903-10. doi: 10.1007/s00484-016-1269-x. Epub 2016 Nov 10.
27. Brutzkus JC, Shahrokhi M, Varacallo M. Naproxen. 2020 May 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan—. PMID: 30247840
28. Angiolillo D, Weisman S. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017 Apr;17(2):97-107. doi: 10.1007/s40256-016-0200-5.
29. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
30. Antman E, Bennett J, Daugherty A, et al. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. An Update for Clinicians: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2007 Mar 27;115(12):1634-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.181424. Epub 2007 Feb 26.
31. Burmester G, Lanais A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):818-22. doi: 10.1136/ard.2010.128660. Epub 2010 Sep 10.
32. <https://www.nice.org.uk/advice/ktt13/resources/nonsteroidal-antiinflammatory-drugs-pdf-58757951055301>
33. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(Прил. 1):1-29.
- [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1S):1-29. (In Russ.)].
34. Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21; 2009(1):CD004234. doi: 10.1002/14651858.CD004234.pub3.
35. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Jun;24(6):962-72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135. Epub 2016 Feb 1.
36. Williams H, Ward J, Egger M, et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1993 Sep; 36(9):1196-206. doi: 10.1002/art.1780360904.
37. Temple AR, Benson GD, Zinsenheim JR, Schweinle JE. Multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group trial of the long-term (6–12 months) safety of acetaminophen in adult patients with osteoarthritis. *Clin Ther*. 2006 Feb;28(2):222-35. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.02.004.
38. Reginster J, Malmstrom K, Mehta A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):945-51. doi: 10.1136/ard.2006.059162. Epub 2006 Dec 1.
39. Fathi M, Zare MA, Bahmani HR, Zehtabchi S. Comparison of oral oxycodone and naproxen in soft tissue injury pain control: a double-blind randomized clinical trial. *Am J Emerg Med*. 2015 Sep;33(9):1205-8. doi: 10.1016/j.ajem.2015.05.021. Epub 2015 May 29.
40. Plapler PG, Scheinberg MA, Ecclesato CC, et al. Double-blind, randomized, double-dummy clinical trial comparing the efficacy of ketorolac trometamol and naproxen for acute low back pain. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Jun 17;10:1987-93. doi: 10.2147/DDDT.S97756. eCollection 2016.
41. Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Am J Ther*. 2004 Mar-Apr;11(2):85-94. doi: 10.1097/00045391-200403000-00002.
42. Schiff M, Minic M. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium and Ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2004 Jul;31(7):1373-83.
43. Lila AM, Parfenov VA, Cattray E, Paredes-Diaz A. Pharmacokinetic linearity of naproxen and efficacy of naproxen sodium at various doses. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2020 Jun; 58(6):316-31. doi: 10.5414/CP203696.
44. Cooper S, Desjardins P, Brain P, et al. Longer analgesic effect with naproxen sodium than ibuprofen in post-surgical dental pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose trial. *Curr Med Res Opin*. 2019 Dec;35(12):2149-58. doi: 10.1080/03007995.2019.1655257. Epub 2019 Aug 27.
45. Bansal V, Dex T, Proskin H, Garreffa S. A look at the safety profile of over-the-counter naproxen sodium: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2001 Feb;41(2):127-38. doi: 10.1177/00912700122009935.
46. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011 Sep;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098. Epub 2011 Sep 27.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.09.2020/29.10.2020/3.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Байер». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Bayer. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>