

Комбинированное использование нестероидных противовоспалительных препаратов и симптоматических средств замедленного действия при болезнях костно-мышечной системы

Каратеев А.Е.¹, Лиля А.М.^{1,2}, Парфенов В.А.³, Хохлова М.Н.¹, Страхов М.А.^{4,5}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁵Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ⁴Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁵Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91

Болезни костно-мышечной системы, такие как остеоартрит (ОА), неспецифическая боль в спине (НБС) и патология околосуставных мягких тканей (ПОМТ — тендинит, энтезит, бурсит и др.), — одна из наиболее частых причин обращения к врачам общей практики. Лечение этой патологии основывается на комплексном применении медикаментозных и немедикаментозных методов с целью максимально полного контроля боли и восстановления утраченной функции. Учитывая общность патогенеза скелетно-мышечной боли при ОА, НБС и ПОМТ, терапию данных заболеваний целесообразно основывать на едином алгоритме. Конечно, при назначении лечения следует учитывать «красные флаги» (симптомы угрожающих здоровью и жизни заболеваний), особенности клинического течения, психоэмоционального настроя пациента и коморбидный фон.

Формирование единой тактики лечения скелетно-мышечной боли позволит существенно сократить затраты времени на проведение диагностического поиска и выбор адекватной терапии, что облегчит работу врача общей практики. Так, наиболее рациональным в дебюте терапии ОА, НБС и ПОМТ представляется использование немедикаментозных подходов (обучение пациента, кинезиотерапия, психотерапевтические методы и др.), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и симптоматических средств замедленного действия (SYSADOA). Среди НПВП одним из оптимальных препаратов по соотношению эффективности и безопасности представляется целекоксиб, среди SYSADOA — диацереин. Имеются данные о том, что комбинированное применение этих препаратов может повысить их анальгетический и противовоспалительный потенциал.

Ключевые слова: остеоартрит; неспецифическая боль в спине; патология околосуставных мягких тканей; терапия; немедикаментозные методы; целекоксиб; диацереин.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Комбинированное использование нестероидных противовоспалительных препаратов и симптоматических средств замедленного действия при болезнях костно-мышечной системы. Каратеев АЕ, Лиля АМ, Парфенов ВА, Хохлова МН, Страхов МА. Современная ревматология. 2023;17(3):121–128. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-121-128

Combined use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and symptomatic slow-acting drugs in musculoskeletal diseases

Karateev A.E.¹, Lila A.M.^{1,2}, Parfenov V.A.³, Khokhlova M.N.¹, Strakhov M.A.^{4,5}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;

³11, Rossolimo Street, Build. 1, Moscow 119021, Russia; ⁴1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia;

⁵91, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia

Musculoskeletal diseases, such as osteoarthritis (OA), nonspecific back pain (NBP), and periarticular soft tissue pathology (PSTP – tendinitis, enthesitis, bursitis, etc.) are one of the most common reasons for visiting general practitioners. The treatment of this pathology is based on the complex use of drugs and non-drug methods for maximum pain control and lost function restoration. Considering the common pathogenesis of musculoskeletal pain in OA, NBP, and PSTP, it is advisable to base the therapy of these diseases on a single algorithm. Of course, when prescribing treatment, one should take into account "red flags" (symptoms of life threatening diseases), features of the clinical course, patient's psycho-emotional condition, and comorbid diseases.

Development of a unified tactic for the treatment of musculoskeletal pain will significantly reduce the time spent on a diagnostic search and the choice of adequate therapy, which will facilitate the work of a general practitioner. Thus, non-drug approaches (patient education, kinesiotherapy, psychotherapeutic methods, etc.), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and symptomatic slow-acting drugs (SYSADOA) seem to be the most rational approach in the debut of the treatment of OA, NBP and PSTP. Among NSAIDs, celecoxib seems to be one of the optimal drugs in terms of efficacy and safety, and among SYSADOAs – diacerein. There is evidence that the combined use of these drugs may increase their analgesic and anti-inflammatory potential.

Keywords: osteoarthritis; nonspecific back pain; periarticular soft tissue pathology; therapy; non-drug methods; celecoxib; diacerein.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Lila AM, Parfenov VA, Khokhlova MN, Strakhov MA. Combined use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and symptomatic slow-acting drugs in musculoskeletal diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3): 121–128. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-121-128

Болезни костно-мышечной системы (БКМС) – основная причина развития хронической боли, нарушения функции, утраты трудоспособности и снижения социальной активности миллионов жителей нашей страны. По данным Росстата, на 2019 г. число пациентов с этой патологией составляло 13643,3 на 100 тыс. [1]. К наиболее распространенным БКМС относятся остеоартрит (ОА) коленного и тазобедренного (ТБС) суставов, острая и хроническая неспецифическая боль в спине (НБС), а также патология околосуставных мягких тканей (ПОМТ) [2–5]. Лечение этих заболеваний требует комплексного подхода, включающего применение фармакологических средств, немедикаментозных методов и реабилитационных программ [6].

Комплексный подход – основной принцип ведения пациентов с болью в спине. Данная патология занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний по числу лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья (disability-adjusted life year, DALY) [7]. Согласно российским и международным рекомендациям, при обследовании пациента с болью в спине нужно определить одну из возможных ее причин. У таких пациентов могут выявляться неспецифическая (скелетно-мышечная) боль, патология, угрожающая жизни и здоровью (перелом, злокачественное новообразование, септический процесс, спондилоартрит и др.), а также поражение позвоночника, сопровождающееся серьезными неврологическими нарушениями (дискогенная радикулопатия, шейная миелопатия или поясничный стеноз) [3, 4, 8–11]. В 90–95% случаев определяется НБС, которая бывает связана с поражением межпозвоночного диска, фасеточного сустава, крестцово-подвздошного сустава, мышц и связок. При острой НБС следует объяснить пациенту доброкачественный характер заболевания, отсутствие необходимости в проведении рентгенографии, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии позвоночника, высокую вероятность быстрого выздоровления при адекватной терапии, важность сохранения активного образа жизни и при возможности продолжения работы, социальной и бытовой деятельности. При хронической НБС наиболее эффективен мультидисциплинарный подход, который включает кинезиотерапию, психологические методы,

образовательную программу и персонифицированную лекарственную терапию [3, 4, 8–11].

При лечении ОА, самого распространенного хронического заболевания суставов, также наиболее рациональным считается комплексный подход, базирующийся на применении нефармакологических, фармакологических средств и методов медицинской реабилитации [12–14].

Подавляющее большинство пациентов с БКМС обращаются на прием к врачам общей практики, имеющим ограниченное время для проведения диагностического поиска и выбора адекватной терапии. Это диктует необходимость выделения наиболее эффективных, безопасных и удобных для использования в реальной клинической практике методов лечения данной патологии, а также создания на их основе четких алгоритмов, призванных максимально облегчить работу врача.

Лечение наиболее распространенных БКМС

Нефармакологические методы. Эти методы играют важную роль в лечении ОА, что четко обозначено в российских и международных рекомендациях по ведению таких больных [12–14]. Имеется серьезная доказательная база, подтверждающая эффективность нефармакологических подходов и методов медицинской реабилитации при ОА [15, 16]. В частности, J. Tong и соавт. [17] в метаанализе 10 рандомизированных контролируемых исследований – РКИ (n=614) продемонстрировали значимое уменьшение боли при ОА на фоне магнитотерапии: стандартизированное различие средних значений (СРС) составило 0,71 (95% доверительный интервал, ДИ 0,08–1,34; p=0,03). Метаанализ 22 РКИ (n=1063), выполненный M.B. Stausholm и соавт. [18], выявил значимое преимущество низкоинтенсивной лазерной терапии при ОА: по сравнению с плацебо уменьшение боли через 1–12 нед после курса терапии составило 15,92 мм по визуальной аналоговой шкале – ВАШ (95% ДИ 6,47–25,37). В метаанализе 13 РКИ (n=1398), проведенном J.B. Thorlund и соавт. [19], установлено, что при ОА физические упражнения по эффективности не уступают нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) и опиоидам.

Как было отмечено выше, немедикаментозные методы занимают принципиальную позицию в комплексном лечении НБС. Имеется большая доказательная база кинезиотерапии, под которой подразумеваются динамические и статические техники, направленные на снижение мышечного гипертонуса, повышение эластичности мышц и объема движений, улучшение кровоснабжения и уменьшение локальной воспалительной реакции [10, 20]. Столь же важны психологические методы (когнитивно-функциональная терапия) и обучение пациентов, в частности объяснение причин развития и характера заболевания, а также формирование правильного двигательного режима [20–22]. Так, в обзоре 90 исследований, в которых оценивалось влияние обучения на состояние пациентов с НБС, показано, что объяснение причин развития боли существенно снижает тревожность пациентов [22].

Немедикаментозные подходы имеют большое значение и при лечении ПОМТ [23, 24]. В частности, недавно представленный М. Ortega-Castillo и соавт. [25] метаанализ 11 РКИ продемонстрировал существенное уменьшение боли и улучшение функционального статуса под влиянием лечебной физкультуры у пациентов с тендинитами верхней конечности. В метаанализе 5 РКИ (n=297) отмечено, что применение упражнений при импинджмент-синдроме плеча обеспечивает столь же выраженное уменьшение боли и улучшение функции, как и хирургическое вмешательство [26]. А в метаанализе Кохрановского общества при хронической боли в плече подтверждена эффективность таких методов физиотерапии, как ультразвуковая терапия и низкоинтенсивная лазеротерапия [27].

Фармакологические методы. Основным классом лекарственных средств, используемым для контроля боли при БКМС, являются НПВП. Они позволяют быстро снизить интенсивности боли, выраженность скованности и улучшить функцию.

Эффективность НПВП при ОА установлена в метаанализе 192 РКИ (n=102 829): НПВП обеспечивали более значимый терапевтический результат, чем опиоиды и высокие дозы парацетамола [28]. Имеются веские доказательства успешного применения НПВП и при острой НБС. Это демонстрирует метаанализ 32 РКИ (n=5356), представленный Кохрановским обществом. При кратковременном применении (≤ 3 нед) снижение интенсивности боли на фоне лечения НПВП превосходило таковое плацебо на 7,29 мм по ВАШ (95% ДИ 3,61–10,98) [29]. При хронической НБС НПВП обеспечивают относительно небольшое, но статистически значимое (по сравнению с плацебо) уменьшение интенсивности боли [30]. НПВП также являются эффективным средством для контроля боли, связанной с ПОМТ: хороший терапевтический результат был получен при назначении этих препаратов пациентам с импинджмент-синдромом плеча [31].

Однако НПВП не оказывают благоприятного влияния на прогрессирование болезни (за исключением спондилоартритов) и способны вызывать ряд серьезных нежелательных реакций (НР), прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек. Следует отметить, что многие пациенты с БКМС — люди старших возрастных групп, имеющие множественную коморбидную патологию, и это необходимо учитывать при выборе конкретного НПВП [32].

НПВП с благоприятным сочетанием эффективности и хорошего профиля безопасности является целекоксиб. Он рассматривается как средство выбора у больных с умеренным риском осложнений со стороны ССС и ЖКТ [32].

Терапевтическое действие целекоксиба при БКМС не ограничивается анальгетическим эффектом, который определяется блокадой циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и подавлением синтеза простагландина (ПГ) Е₂. Целекоксиб демонстрирует многоплановое влияние на воспалительный процесс и способен ингибировать пролиферацию клеток, участвующих в развитии деструкции и дегенерации хряща и субхондральной кости [33]. В ряде экспериментальных и клинических исследований было показано, что целекоксиб подавляет экспрессию генов ЦОГ2, матриксной ПГЕ₂-синтетазы и рецепторов EP1–4, блокирует внутриклеточные сигнальные пути (в частности, связанные с NF- κ B и STAT), препятствуя тем самым продукции цитокинов, индуцируемой формы NO-синтазы, матриксных металлопротеиназ (ММП) и фосфолипазы А₂. Этот препарат способен угнетать активность факторов роста, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста, предупреждая прогрессирование неоангиогенеза. Целекоксиб подавляет эффекты костных морфогенетических пептидов (bone morphogenetic proteins, BMP), препятствуя активации остеобластов, гетеротопической оссификации и формированию остеофитов [33–35].

Эффективность целекоксиба при БКМС подтверждена серий РКИ и соответствующими метаанализами. Так, недавно Н. Huang и соавт. [36] представили метаанализ 12 РКИ (n=2350), в которых сравнивался анальгетический эффект целекоксиба и диклофенака при ОА. Было показано, что целекоксиб имел преимущество по уменьшению боли: СРС составило -1,44 (95% ДИ от -2,27 до -0,60), $p < 0,001$. При этом частота НР на фоне приема целекоксиба была существенно ниже: СРС - 0,34 (95 ДИ 0,20–0,59), $p < 0,001$.

Целекоксиб в дозе 400 мг/сут хорошо зарекомендовал себя в лечении ревматоидного артрита (РА). Это демонстрирует метаанализ Кохрановского общества, в который вошло 9 РКИ (n=3988): целекоксиб сравнивался с другими НПВП, и с плацебо при РА. Суммарно целекоксиб был несколько более эффективен, чем другие НПВП, — динамика боли оказалась на 4% выше (95% ДИ 0–10%). При этом целекоксиб гораздо реже вызывал НР. Так, частота язв ЖКТ при использовании целекоксиба составила всего 3,9%, тогда как при приеме других НПВП — 16,6% [37].

Безопасность целекоксиба для ЖКТ подтверждается результатами метаанализа 52 РКИ (n=51 048), в которых оценивался относительный риск (ОР) кровотечений из ЖКТ, перфораций и развития анемии (снижение уровня гемоглобина ≥ 20 г/л). ОР данных НР у пациентов, получавших целекоксиб и плацебо, оказался практически одинаковым (1,0 и 0,9 соответственно), что более чем в 2 раза ниже, чем у пациентов, использовавших неселективные НПВП (ОР 2,3) [38].

Целекоксиб характеризуется относительно низким риском НР со стороны ССС. Так, по данным метаанализа 21 исследования, в которых принимали участие от 60 до 24 000 пациентов (продолжительность наблюдения — от 3 до 30 мес), риск кардиоваскулярной летальности (отношение шансов) для целекоксиба составил -0,75 (95% ДИ 0,57–0,99), т. е. был на 25% меньше, чем при использовании других НПВП [39].

Учитывая доказанную эффективность и хороший профиль безопасности, целекоксиб представляется препаратом выбора для контроля боли при БКМС, особенно в дебюте заболевания, когда пациент еще недостаточно полно обследован. Для получения более быстрого анальгетического и противовоспалительного эффекта целекоксиб целесообразно сначала назначить в дозе 400 мг/сут (в 1-й день возможно применение 600 мг), а затем, при снижении интенсивности боли, перейти на поддерживающую дозу 200 мг/сут, которую при необходимости можно использовать длительно. Сегодня в арсенале российских врачей появился новый генерик целекоксиба (Симкоксіб®), не уступающий по фармакологическим свойствам оригинальному препарату [40].

Важную роль в лечении ОА играют симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), обеспечивающие более стойкое и длительное улучшение, чем НПВП, благодаря замедлению разрушения костной и хрящевой ткани (структурно-модифицирующий эффект). Терапевтическое действие SYSADOA опосредовано различными механизмами: снижением синтеза и передачи сигнала провоспалительных цитокинов, в том числе на уровне внутриклеточных сигнальных путей; подавлением активности ММП; связыванием ряда провоспалительных медиаторов и факторов роста; подавлением катаболических процессов, активацией синтеза эндогенных протеогликанов и др. [41, 42].

По мнению ведущих российских экспертов, SYSADOA целесообразно назначать всем пациентам с ОА, независимо от стадии заболевания [2, 12]. Имеются также данные об успешном применении SYSADOA при лечении хронической НБС [43, 44]. Важным преимуществом SYSADOA является низкий риск системных НР, что позволяет использовать их у пациентов с коморбидной патологией [2, 12, 45].

Один из наиболее ярких представителей группы SYSADOA — диацереин, который хорошо известен российским врачам и активно применяется в реальной клинической практике. Этот препарат обладает разносторонним влиянием на скелетно-мышечную патологию, оказывая противовоспалительное (торможение внутриклеточных путей, активируемых интерлейкином — ИЛ — 1 и ИЛ6) и антиноцицептивное (подавление экспрессии генов ЦОГ2, матричной ПГЕ₂-синтазы, TRPV1 и др.) действие, снижая активность ММТ1–9 и ADAMTS5, а также стимулируя пролиферацию и анаболический потенциал хондроцитов и остеоцитов [41, 46].

Важным достоинством диацереина является позитивное влияние на метаболические процессы, в частности уменьшение уровня гликемии [47], а также улучшение параметров кардиометаболического профиля [48].

Клиническая эффективность диацереина доказана в серии хорошо организованных РКИ [49], что позволило экспертам международной экспертной группы ESCO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) отнести его к препаратам первой линии для лечения ОА [50]. Одним из недавних РКИ, в которых оценивался терапевтический потенциал диацереина, стала работа J.P. Pelletier и соавт. DISSCO [51]. В этом исследовании 288 больных ОА в течение 6 мес получали диацереин по 100 мг/сут или целекоксиб 200 мг/сут. Была показана идентичная динамика симптомов ОА при использовании обоих препаратов: сни-

жение интенсивности боли по ВАШ, индекса WOMAC и ответ по критериям OMERACT–OARSI (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials – Osteoarthritis Research Society International). Судя по этим данным, SYSADOA диацереин не уступает по обезболивающему эффекту НПВП.

Структурно-модифицирующее действие этого препарата подтверждает масштабное 3-летнее РКИ ECHODIACH, в котором 502 больных ОА ТБС получали диацереин или плацебо. Было выявлено статистически значимое преимущество активной терапии в отношении замедления прогрессирования болезни: число пациентов с сужением суставной щели >0,5 мм составило в группе диацереина 50,7%, а в группе плацебо — 60,4% ($p=0,036$) [52].

Диацереин хорошо переносится и редко вызывает серьезные НР. Его наиболее частой клинически значимой НР считается диарея, которая возникает в 1–3% случаев [49, 50].

В нашей стране применяется несколько генериков диацереина, в том числе Артрокер®. Эффективность и безопасность этого препарата была подтверждена в серии клинических исследований [53–56] и отмечена в ряде обзоров российских экспертов [57, 58]. В этих работах была установлена эффективность диацереина (Артрокер®), позволяющая добиться снижения интенсивности боли и выраженности функциональных нарушений как минимум на 50% по сравнению с исходным уровнем более чем у половины пациентов через 4–12 нед терапии [53–56].

Представленные выше данные позволяют рассматривать диацереин как один из центральных компонентов комплексного лечения БКМС.

Комбинированное применение фармакологических и нефармакологических методов. В российских и международных рекомендациях по лечению наиболее распространенных БКМС, таких как ОА и НБС, четко обозначена необходимость комплексного применения медикаментозных и немедикаментозных методов [2–4, 11, 13, 14, 16]. Использование анальгетиков повышает физическую активность пациентов и снижает риск появления неприятных ощущений, связанных с физическими упражнениями, что значительно улучшает приверженность лечению. Вместе с тем кинезиотерапия, психологические подходы и физиотерапия обеспечивают существенное улучшение состояния больных и снижают потребность в приеме быстродействующих обезболивающих средств (НПВП), что уменьшает риск НР, которые могут возникнуть при их применении [2–4, 11, 13, 14, 16].

Учитывая особенности фармакологического действия НПВП и SYSADOA, при лечении ОА, хронической НБС и ПОМТ целесообразно их совместное назначение. Такая тактика позволяет быстро устранить боль и другие симптомы (что особенно важно при обострении заболевания) за счет анальгетического и противовоспалительного потенциала НПВП, а постепенно развивающийся симптоматический эффект SYSADOA будет способствовать более успешному контролю состояния пациента при необходимости длительной терапии. На фоне стихания обострения и начала действия SYSADOA возможна частичная или полная отмена НПВП, что существенно снижает риск развития НР. В последующем, на фоне длительной терапии SYSADOA, возможно назначение НПВП в режиме «по требованию» [2, 6, 14].

Важно отметить, что комбинация НПВП и SYSADOA фармакологически выгодна. Это, в частности, отмечалось в



Схема выбора терапии в начале лечения БКМС (ОА, острая и хроническая НБС, боль на фоне ПОМТ). ФТ – физиотерапия; ЛФК – лечебная физкультура

Choice of therapy in the beginning of the treatment for musculoskeletal diseases (OA, acute and chronic NBP, PSTP), scheme. ФТ – physiotherapy; ЛФК – therapeutic exercise

экспериментальных работах, в которых изучалась суммация терапевтических эффектов целекоксиба и диацереина. В исследовании М.А. Alvarez-Soria и соавт. [59] было выявлено, что эти препараты действуют на различные фармакологические «мишени». В результате на фоне комбинированного применения целекоксиба и диацереина наблюдалось существенное усиление ингибирующего влияния на внутриклеточные сигнальные пути (в том числе связанные с JNK, NF-κB, p38 и др.), а также подавление экспрессии генов MMP13 и ЦОГ2 [60].

Таким образом, комбинированное назначение целекоксиба и диацереина на фоне использования нефармакологических методов (обучение пациентов, кинезиотерапия, психологическая коррекция, физиотерапия и др.) представляет удачную тактику лечения БКМС, сопровождающихся умеренной или выраженной хронической болью (см. схему).

Основные положения, сформулированные в ходе Совета экспертов:

1. Комбинированное назначение НПВП и SYSADOA представляется наиболее целесообразной тактикой фармакотерапии в начале лечения БКМС, сопровождающихся умеренной или выраженной хронической болью, особенно у пациентов с коморбидной патологией ЖКТ и ССС.

2. При острой НБС необходимо информировать пациента о хорошем прогнозе, доброкачественном характере заболевания, необходимости сохранения активного образа жизни.

При хронической НБС наиболее эффективно мультидисциплинарное лечение, которое включает кинезиотерапию, психологические методы, образовательную программу и оптимизацию лекарственной терапии.

3. Целекоксиб следует рассматривать как один из наиболее удачных препаратов из группы НПВП по соотношению эффективности и переносимости; он является средством выбора для лечения пациентов с БКМС с умеренным риском желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых заболеваний.

4. Диацереин – представитель группы SYSADOA, оказывающий комплексное терапевтическое действие (анальгетическое, антиноцицептивное, противовоспалительное, анаболическое, метаболическое); его эффективность и хороший профиль безопасности доказаны при ОА и хронической НБС.

5. Комбинированное использование целекоксиба и диацереина фармакологически выгодно.

6. Для более быстрого купирования интенсивной боли при БКМС целекоксиб в 1-е сутки может использоваться в дозе 600 мг/сут, а затем – 400 мг/сут до значительного уменьшения боли. Для длительного контроля хронической боли при ОА, хронической НБС и ПОМТ целекоксиб применяют в дозе 200 мг/сут.

7. Диацереин следует назначать вместе с целекоксибом, начиная с 50 мг/сут. Через 2 нед, при хорошей переносимости, доза диацереина должна быть увеличена до 50 мг 2 раза в день.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2021.pdf>
2. Ли́ла АМ, Мазу́ров ВИ, Ма́ртынов АИ и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022. Современная ревматология. 2022;16(6):106-16. [Lila AM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. Resolution of the consensus of the Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis, 2022. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):106-16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-106-116
3. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):4-11. [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) lumbar pain. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (RASP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2018-2-4-11
4. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2S):7-16. [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (skeletal-muscular) lumbar pain. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (RASP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2019;11(2S):7-16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16
5. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Орлова ЕС, Ермакова ЮА. «Малая» ревматология: не-системная ревматическая патология около-суставных мягких тканей верхней конечности. Часть 1. Современная ревматология. 2015;9(2):4-15. [Karateev AE, Karateev DE, Orlova ES, Ermakova YuA. Minor rheumatology: Nonsystemic rheumatic disease of juxta-articular soft tissues of the upper extremity. Part 1. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):4-15. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-4-15
6. 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 of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(3):247-65. (In Russ.)].
7. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
8. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боли в поясничной области. Москва: МЕДпресс-информ; 2018. [Parfenov VA, Isaikin AI. *Boli v poyasnichnoy oblasti* [Low back pain]. Moscow: MEDpress-inform; 2018].
9. Bardin LD, King P, Maher CG. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Med J Aust*. 2017 Apr 3;206(6):268-73. doi: 10.5694/mja16.00828.
10. Bernstein IA, Malik Q, Carville S, Ward S. Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2017 Jan 6;356:i6748. doi: 10.1136/bmj.i6748.
11. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514-30. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
12. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таски́на ЕА, Каше́варова НГ. Современный алгоритм лечения остеоартрита. Терапия. 2022; (2):65-76. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Modern algorithm of osteoarthritis treatment. *Terapiya*. 2022;(2):65-76. (In Russ.)].
13. Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Jan;17(1):59-66. doi: 10.1038/s41584-020-00523-9. Epub 2020 Oct 28.
14. Veronese N, Cooper C, Bruyere O, et al. Multimodal Multidisciplinary Management of Patients with Moderate to Severe Pain in Knee Osteoarthritis: A Need to Meet Patient Expectations. *Drugs*. 2022 Sep;82(13):1347-55. doi: 10.1007/s40265-022-01773-5. Epub 2022 Sep 16.
15. Smedslund G, Kjekken I, Musial F, et al. Interventions for osteoarthritis pain: A systematic review with network meta-analysis of existing Cochrane reviews. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Feb 15;42(2):100242. doi: 10.1016/j.jocarto.2022.100242.
16. Holden MA, Nicolson PJA, Thomas MJ, et al. Osteoarthritis year in review 2022: rehabilitation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023 Feb; 31(2):177-86. doi: 10.1016/j.joca.2022.10.004. Epub 2022 Oct 13.
17. Tong J, Chen Z, Sun G, et al. The Efficacy of Pulsed Electromagnetic Fields on Pain, Stiffness, and Physical Function in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Res Manag*. 2022 May 9;2022:9939891. doi: 10.1155/2022/9939891.
18. Stausholm MB, Naterstad IF, Joensen J, et al. Efficacy of low-level laser therapy on pain and disability in knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open*. 2019 Oct 28;9(10):e031142. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031142
19. Thorlund JB, Simic M, Pihl K, et al. Similar Effects of Exercise Therapy, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, and Opioids for Knee Osteoarthritis Pain: A Systematic Review with Network Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2022 Apr;52(4):207-16. doi: 10.2519/jospt.2022.10490.
20. Головачева АА, Головачева ВА, Парфенов ВА. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбагии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):89-96. [Golovacheva AA, Golovacheva VA, Parfenov VA. Kinesiotherapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs for nonspecific lumbago. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):89-96. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-89-96
21. O'Sullivan PB, Caneiro JP, O'Keefe M, et al. Cognitive Functional Therapy: An Integrated Behavioral Approach for the Targeted Management of Disabling Low Back Pain. *Phys Ther*. 2018 May 1;98(5):408-23. doi: 10.1093/ptj/pzy022. Erratum in: *Phys Ther*. 2018 Oct 1;98(10):903.
22. Roesner A, Zerritsch I, Schäfer A. Patient education for acute low back pain : Contents of pain education in patients with acute non-specific low back pain – a scoping review. *Schmerz*. 2022 Aug;36(4):266-71. doi: 10.1007/s00482-022-00622-4. Epub 2022 Feb 8.
23. Canosa-Carro L, Bravo-Aguilar M, Abuin-Porras V, et al. Current understanding of the diagnosis and management of the tendinopathy: An update from the lab to the clinical practice. *Dis Mon*. 2022 Oct;68(10):101314. doi: 10.1016/j.disamonth.2021.101314. Epub 2022 Jan 4.
24. Edgar N, Clifford C, O'Neill S, et al. Biopsychosocial approach to tendinopathy. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2022 Aug 1;8(3):e001326. doi: 10.1136/bmjsem-2022-001326.
25. Ortega-Castillo M, Cuesta-Vargas A, Luque-Teba A, Trinidad-Fernandez M. The role of progressive, therapeutic exercise in the management of upper limb tendinopathies: A systematic review and meta-analysis. *Musculoskeletal Sci Pract*. 2022 Dec;62:102645. doi: 10.1016/j.msksp.2022.102645. Epub 2022 Aug 8.
26. Fahy K, Galvin R, Lewis J, Mc Creesh K.

- Exercise as effective as surgery in improving quality of life, disability, and pain for large to massive rotator cuff tears: A systematic review & meta-analysis. *Musculoskeletal Sci Pract.* 2022 Oct;61:102597. doi: 10.1016/j.msksp.2022.102597. Epub 2022 Jun 10.
27. Page MJ, Green S, Mroczek MA, et al. Electrotherapy modalities for rotator cuff disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 10;2016(6):CD012225. doi: 10.1002/14651858.CD012225.
28. Da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ.* 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321.
29. Van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 16;4(4):CD013581. doi: 10.1002/14651858.CD013581.
30. Enthoven WTM, Roelofs PD, Koes BW. NSAIDs for Chronic Low Back Pain. *JAMA.* 2017 Jun 13;317(22):2327-8. doi: 10.1001/jama.2017.4571.
31. Boudreault J, Desmeules F, Roy JS, et al. The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2014 Apr;46(4):294-306. doi: 10.2340/16501977-1800.
32. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1-29.
- [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018;56:1-29. (In Russ.)].
33. Zweers MC, de Boer TN, van Roon J, et al. Celecoxib: considerations regarding its potential disease-modifying properties in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):239. doi: 10.1186/ar3437. Epub 2011 Sep 21.
34. Alvarez-Soria MA, Herrero-Beaumont G, Moreno-Rubio J, et al. Long-term NSAID treatment directly decreases COX-2 and mPGES-1 production in the articular cartilage of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008 Dec;16(12):1484-93. doi: 10.1016/j.joca.2008.04.022. Epub 2008 Jun 10.
35. Nakata K, Hanai T, Take Y, et al. Disease-modifying effects of COX-2 selective inhibitors and non-selective NSAIDs in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018 Oct;26(10):1263-73. doi: 10.1016/j.joca.2018.05.021. Epub 2018 Jun 8.
36. Huang H, Luo M, Liang H, et al. Meta-analysis Comparing Celecoxib with Diclofenac Sodium in Patients with Knee Osteoarthritis. *Pain Med.* 2021 Feb 23;22(2):352-62. doi: 10.1093/pm/pnaa230.
37. Fidahic M, Jelacic Kadic A, Radic M, Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 9;6(6):CD012095. doi: 10.1002/14651858.CD012095.pub2.
38. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther.* 2013 Jan 8;15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134.
39. Cheng BR, Chen JQ, Zhang XW, et al. Cardiovascular safety of celecoxib in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Dec 21;16(12):e0261239. doi: 10.1371/journal.pone.0261239. eCollection 2021.
40. Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Башкинов РА и др. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных форм цефекоксиба у пациентов с остеоартритом коленного сустава. Терапия. 2023;(1):37-47.
- [Trofimov EA, Mazurov VI, Bashkirov RA, et al. Comparative analysis of the efficacy and safety of various forms of celecoxib in patients with osteoarthritis of the knee joint. *Terapiya.* 2023;(1):37-47. (In Russ.)].
41. Patel V, Joharapurkar A, Jain M. Therapeutic Potential of Diacerein in Management of Pain. *Curr Drug Res Rev.* 2022;14(3):215-24. doi: 10.2174/2589977514666220428124623.
42. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther.* 2014 Jun;142(3):362-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002. Epub 2014 Jan 21.
43. Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ. Применение препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте при остеоартрите крупных суставов и болях в нижней части спины. Медицинский совет. 2019;(9):96-100.
- [Sharapova EP, Alekseeva LI. Use of artira and artira msm Forte in osteoarthritis of the large joints and low back pain. *Meditinsky Sovet.* 2019;(9):96-100. (In Russ.)].
44. Алексеева ЛИ, Алексеев ВВ, Барин АН и др. Новые подходы к лечению неспецифической боли в нижней части спины. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):16-20.
- [Alekseeva LI, Alekseev VV, Barinov AN, et al. Novel approaches to treating nonspecific low back pain. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2016;54(1):16-20. (In Russ.)].
45. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019 Apr;36(Suppl 1):65-99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
46. Almezgagi M, Zhang Y, Hezam K, et al. Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother.* 2020 Nov;131:110594. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110594. Epub 2020 Aug 25.
47. Guo S, Guo X, Zhang H, et al. The Effect of Diacerein on Type 2 Diabetic Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Trial Sequential Analysis. *J Diabetes Res.* 2020 Feb 10;2020:2593792. doi: 10.1155/2020/2593792.
48. Nowrouzi-Sohrabi P, Tabrizi R, Jalali M, et al. Effects of Diacerein Intake on Cardio-metabolic Profiles in Type 2 Diabetics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Curr Med Chem.* 2021;28(4):840-52. doi: 10.2174/0929867327666200728134755.
49. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moca Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 10;(2):CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3.
50. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCO. *Drugs Aging.* 2016 Feb;33(2):75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
51. Pelletier JP, Raynaud JP, Dorais M, et al; DISSCO Trial Investigator Group. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Dec 1;59(12):3858-68. doi: 10.1093/rheumatology/keaa072.
52. Dougados M, Nguyen M, Berdahl L, et al; ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. *Arthritis Rheum.* 2001 Nov;44(11):2539-47. doi: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2539::aid-art434>3.0.co;2-t.
53. Стародубцева ИА, Васильева ЛВ, Никитин АВ. Терапевтический подход с использованием препарата Артрокер в лечении вторичного остеоартроза у больных ревматоидным артритом. Клиническая геронтология. 2013;19(5-6):49-51.
- [Starodubtseva IA, Vasilyeva LV, Nikitin AV. Therapeutic approach using the drug Arthroker in the treatment of secondary osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2013;19(5-6):49-51. (In Russ.)].
54. Заигрова НК. Оценка эффективности препарата Артрокер® при остеоартрозе коленных суставов. Современная ревматология. 2013;7(4):23-5.
- [Zaigrova NK. Evaluation of the efficacy of Arthrocare® for knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(4):23-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2434
55. Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Зайцева ЕМ и др. Оценка эффективности и безопасности диациреина у пациентов с остеоартрозом тазобедренных суставов. Медицинский совет. 2017;(18):84-9.
- [Sharapova EP, Kashevarova NG, Zaitseva EM,

- et al. Evaluation of the efficacy and safety of diacerein in patients with osteoarthritis of the hip joints. *Meditsinskii sovet*. 2017;(1S):84-9. (In Russ.).
56. Успенский ЮП, Иванов СВ, Фоминых ЮА, Рахов ДА. Влияние диацереина на клиническое течение остеоартрита и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с артериальной гипертензией. *Лечащий врач*. 2018;(4):40-5. [Uspenskii YuP, Ivanov SV, Fominykh YuA, Rakhov DA. The effect of diacerein on the clinical course of osteoarthritis and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. *Lechashchii vrach*. 2018;(4):40-5. (In Russ.).]
57. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Оптимальный выбор терапии остеоартрита у коморбидных пациентов. *Opinion Leader*. 2021;(1):36-40. [Karateev DE, Luchikhina EL. Optimal choice of osteoarthritis therapy in comorbid patients. *Opinion Leader*. 2021;(1):36-40. (In Russ.).]
58. Полищук ЕЮ, Каратеев АЕ. Диацереин в терапии хронической скелетно-мышечной боли. *Современная ревматология*. 2022;16(3):110-4. [Polishchuk EYu, Karateev AE. Diacerein in the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):110-4. (in Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-110-114
59. Alvarez-Soria MA, Herrero-Beaumont G, Sanchez-Pernaute O, et al. Diacerein has a weak effect on the catabolic pathway of human osteoarthritis synovial fibroblast – comparison to its effects on osteoarthritic chondrocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 May; 47(5):627-33. doi: 10.1093/rheumatology/ken116. Epub 2008 Mar 27.
60. Li Z, Meng D, Li G, et al. Celecoxib Combined with Diacerein Effectively Alleviates Osteoarthritis in Rats via Regulating JNK and p38MAPK Signaling Pathways. *Inflammation*. 2015 Aug;38(4):1563-72. doi: 10.1007/s10753-015-0131-3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.04.2023/19.05.2023/23.05.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется ООО «ПАНБИО ФАРМ». 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.

The article is sponsored by PBF. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

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

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Страхов М.А. <https://orcid.org/0000-0003-2527-5943>