

Дифференцированный подход к лечению скелетно-мышечной боли: более высокие дозы анальгетиков обеспечивают лучший эффект. Краткий описательный обзор

Каратеев А.Е.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

Эффективный контроль боли — одна из главных задач лечения пациента со скелетно-мышечной патологией. С болью связаны основные страдания пациентов: снижение работоспособности и качества жизни, инвалидизация и тяжелые психоэмоциональные нарушения. Патогенез скелетно-мышечной боли сложен и включает: повреждение (вследствие аутоиммунного процесса, механического или метаболического стресса), воспаление, периферическую и центральную сенситизацию, дегенеративные процессы (неоангиогенез, гетеротопическая оссификация, фиброз), мышечный гипертонус, психоэмоциональные расстройства (депрессия, тревожность), негативные поведенческие реакции. Лечение боли должно быть комплексным с использованием как фармакотерапии, так и методик немедикаментозной терапии и реабилитации.

Одно из ведущих мест в лечении боли занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они эффективны, удобны и доступны, но способны вызывать широкий спектр осложнений. Поэтому индивидуальный подход к обезболиванию терапии основывается на выборе «правильного» НПВП. По соотношению эффективность/безопасность препаратом первой линии может считаться целекоксиб. Он имеет обширную доказательную базу, подтверждающую его терапевтический потенциал при острой боли, остеоартрите, хронической боли в спине, системных ревматических заболеваниях и другой патологии, а также относительно низкий риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Назначение целекоксиба должно быть персонализированным: в случае интенсивной боли и при системных ревматических заболеваниях начинать лечение следует с дозы 400 мг/сут (в первый день возможно применение 600 мг) с последующим переходом, по мере достижения контроля боли, к поддерживающей дозе 200 мг/сут.

Ключевые слова: хроническая скелетно-мышечная боль; эпидемиология; патогенез; мультимодальный подход; нестероидные противовоспалительные препараты; целекоксиб; эффективность; различные дозы; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; ackarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Ли́ла АМ. Дифференцированный подход к лечению скелетно-мышечной боли: более высокие дозы анальгетиков обеспечивают лучший эффект. Краткий описательный обзор. Современная ревматология. 2023;17(6):115–121. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-115-121

Differentiated approach to the treatment of musculoskeletal pain: higher doses of analgesics provide a better effect. A brief narrative review

Karateev A.E.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

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

Effective pain control is one of the main goals in the treatment of patient with musculoskeletal disorders. The main suffering of patients is associated with pain: decrease in working capacity and quality of life, disability and severe psycho-emotional disturbances. The pathogenesis of musculoskeletal pain is complex and includes damage (due to an autoimmune process, mechanical or metabolic stress), inflammation, peripheral and central sensitization, degenerative processes (neoangiogenesis, heterotopic ossification, fibrosis), muscle tension, psychoemotional disorders (depression, anxiety), negative behavioral reactions. Pain treatment should be comprehensive and include pharmacotherapy as well as non-pharmacological therapy and rehabilitation methods.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are at the forefront of pain treatment. They are effective, convenient and affordable, but can cause a wide range of complications. A personalized approach to pain management is therefore based on the choice of the “right” NSAID. Based on the balance between efficacy and safety, celecoxib can be considered the first choice. It has an extensive evidence base confirming its therapeutic potential in acute pain, osteoarthritis, chronic back pain, systemic rheumatic diseases and other pathologies, as well as a relatively low risk of gastrointestinal and cardiovascular complications. The prescription of celecoxib should be personalized: for severe pain and systemic rheumatic

diseases, treatment should be started with a dose of 400 mg/day (600 mg can be used on the first day), followed by a transition to a maintenance dose of 200 mg/day once pain control is achieved.

Keywords: chronic musculoskeletal pain; epidemiology; pathogenesis; multimodal approach; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; celecoxib; efficacy; different doses; safety.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; ae karat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Lila AM. Differentiated approach to the treatment of musculoskeletal pain: higher doses of analgesics provide a better effect. A brief narrative review. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):115–121. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-115-121

Хроническая боль — глобальная проблема, вызывающая серьезное беспокойство современного общества и находящаяся в центре внимания врачей, ученых и организаторов медицины. По данным серии эпидемиологических исследований, число лиц с хронической болью в экономически развитых странах достигает 20–40%, охватывая наиболее социально активную часть популяции. Данный синдром определяет значительные страдания, снижение качества жизни и трудоспособности (вплоть до инвалидизации) сотен миллионов жителей Земли. При этом каждый пациент с хронической болью — почти всегда терапевтическая загадка, что требует проведения комплекса диагностических мероприятий, сложного и длительного лечения, а также медицинской и социальной реабилитации. Все это сопряжено с огромными материальными затратами: на ведение пациентов с хронической болью в развитых странах приходится от 1 до 5% валового национального продукта [1–3]. Остроту проблемы усугубляет общее старение популяции (в 2022 г. доля лиц ≥ 65 лет составляла 9,8%) [4], с которым связано увеличение доли «возрастных» заболеваний, являющихся причиной формирования синдрома хронической боли.

О растущем интересе мирового врачебного сообщества к проблеме хронической боли можно судить по статистике публикаций на эту тему в электронной библиотечной системе PubMed. Так, на сентябрь 2023 г. по ключевым словам «chronic pain» там определялось более 154 тыс. ссылок, при этом в 2022 г. таких ссылок было больше (12 264), чем в предшествующие годы.

«Лицом» проблемы хронической боли являются болезни скелетно-мышечной системы (хроническая скелетно-мышечная боль, ХСМБ), поскольку именно этой патологией обусловлено подавляющее большинство случаев хронической боли в современной популяции.

ХСМБ

Ведущими причинами развития ХСМБ являются ревматические заболевания (РЗ), относящиеся к XIII классу по МКБ-10: остеоартрит (ОА), хроническая неспецифическая боль в спине (ХНБС), аутоиммунные и иммуновоспалительные РЗ (ревматоидный артрит — РА; спондилоартриты — СпА; подагра и др.) и локальная патология околосуставных мягких тканей (хроническая боль в области плеча, связанная с синдромом сдавления ротатора плеча) [1].

ОА — самое распространенное заболевание суставов, которым страдает более 7% популяции. По данным Исследования глобального бремени болезней 2019 г. (Global Burden of Disease), в мире было зафиксировано 527 млн случаев ОА различной локализации (преимущественно коленного сустава — 60,6%) [5]. Распространенность ХНБС, по материалам этого же исследования, составляет 6,97 случая на 100 человек, всего было зарегистрировано более 568 млн

пациентов с этим заболеванием [6]. РА — наиболее распространенное аутоиммунное воспалительное РЗ, которое поражает от 0,4 до 1,0% жителей Земли, в зависимости от региона и конкретной страны [7].

Основным клиническим проявлением этих болезней является ХСМБ. Ее патогенез сложен и носит комплексный характер [8]. Главным пусковым моментом здесь являются повреждение специализированных клеток скелетно-мышечной системы (синовиальных фибробластов, хондроцитов, остеоцитов, теноцитов), а также деструкция межклеточного матрикса (МКМ), вызванные аутоиммунной агрессией, механическим или метаболическим стрессом. Разрушение клеточных элементов запускает каскад апоптоза, в котором центральную роль играют агрессивные протеолитические ферменты (каспазы, металлопротеиназы, ADAMTs — дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами). Продукты распада клеток и элементов МКМ — «обломки» белковых структур, белки «теплового шока», ДНК и РНК, различные метаболиты, свободные жирные кислоты, ионы H^+ , K^+ , Ca^{2+} , OH^- и др. (так называемый DAMP — молекулярный паттерн повреждения) становятся мощным активатором для клеток воспалительного ответа, прежде всего макрофагов, а также стимулом для ноцицептивной системы, вызывая возбуждение периферических болевых рецепторов. Развивающаяся воспалительная реакция сопровождается гиперпродукцией цитокинов: фактора некроза опухоли α , интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6, интерферона γ и др., хемокинов: CXCL8, CCL2, CXCL10 и др., а также различных медиаторов воспаления и боли. Среди последних принципиальную роль играет простагландин (ПГ) E_2 — продукт активности фермента циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ2), вызывающий стойкую активацию и сенсибилизацию ноцицепторов [9–11].

В последние годы в качестве важнейшего элемента развития ХСМБ рассматривается феномен центральной сенсибилизации (ЦС), под которым понимают связанное с нейропластическими процессами снижение потенциала действия нейронов, значительно повышающее чувствительность болевых рецепторов к болевым и неболевым стимулам. Механизм формирования ЦС обусловлен длительной и стойкой ноцицептивной афферентацией, вызывающей открытие потенциал-зависимых клеточных каналов, и хроническим воспалением, определяющим цитокин-опосредованную активацию глиальных клеток и резидентных макрофагов нейронального окружения в области синапсов задних рогов спинного мозга и выходящих отделов центральной нервной системы. Нейропластические процессы приводят к повышению проницаемости мембраны нейрональных клеток вследствие открытия лиганд-зависимых ионных каналов (в частности, связанных с глутаматным рецептором NMDA), при этом потенциал действия, необходимый для активации ноцицептивного нейрона, значительно снижается [9–11].

Роль ЦС в развитии ХСМБ подтверждается рядом клинических исследований, показавших наличие признаков распространенной боли и фибромиалгии, наиболее яркого проявления дисфункции ноцицептивной системы, у существенной части пациентов с ОА, ХНБС и РА. Так, по данным Z. Rutter-Locher и соавт. [12], которые провели метаанализ 62 исследований, признаки ЦС у больных РА, псориатическим артритом (ПсА) и анкилозирующим спондилитом (АС) выявляются в 36% случаев по опроснику PainDETECT, в 41% по опроснику LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), в 31% по опроснику DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) и в 42% по опроснику CSI (Central Sensitization Inventory). Аналогично по материалам метаанализа 39 исследований, выполненного L. Zolio и соавт. [13], признаки ЦС у пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов по опроснику PainDETECT были установлены в 20% и 9% наблюдений, по опроснику CSI — в 36% и 29% соответственно.

Не менее важным аспектом формирования ХСМБ является негативное влияние психоэмоциональных нарушений — депрессии и тревожности. Их развитие вызвано патологической активацией центров мозга и дисбалансом нейромедиаторных процессов, имеющих тесную функциональную связь с ноцицептивной системой. Поэтому психоэмоциональные нарушения не просто коморбидны ХСМБ, а взаимозависимы с ней, определяя взаимное отягощение [14, 15]. Так, метаанализ 121 исследования, проведенный D. Fonseca-Rodrigues и соавт. [16], подтвердил тесную взаимосвязь этих проявлений болезни. Коэффициент корреляции (r) боли (оценка по WOMAC) и тревоги составил 0,31 ($p < 0,001$), боли и депрессии — 0,36 ($p < 0,001$).

Контроль ХСМБ: необходимость, общие принципы и цели

Несмотря на расширение возможностей фармакотерапии РЗ, связанное с появлением новых классов патогенетических средств (в частности, генно-инженерных биологических препаратов — ГИБП — и ингибиторов Янус-киназ для лечения иммуновоспалительных болезней), проблема контроля основных симптомов остается весьма актуальной. По данным систематического обзора серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) симптоматического эффекта ГИБП при РА, значимое снижение выраженности боли отмечается лишь у 30–50% пациентов [17]. Это оправдывает необходимость активного использования анальгетиков. Так, по материалам германского регистра больных РЗ, из 150 394 пациентов с РА регулярно использовали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиоиды 61% и 21%, из 30 636 пациентов с АС — 62% и 17%, из 5642 пациентов с системной красной волчанкой — 52% и 17% соответственно [18]. По сообщениям американских исследователей, потребность в применении опиоидов отмечалась у 17–67% пациентов с РА, у 18–25% с ПсА и у 19–57% с АС [19].

Еще более сложной проблемой является контроль ХСМБ при ОА и ХНБС, при которых, по сути, до настоящего времени не разработаны однозначно эффективные методы патогенетической терапии. Использование анальгетиков в этой ситуации рассматривается как важнейшее направление фармакотерапии. Востребованность такого лечения показана в масштабном эпидемиологическом исследовании BISCUIT, в котором участвовали 1,4 млн пациентов с ОА и 0,4 млн больных с ХНБС в Швеции, Норвегии, Финляндии и Дании. Было установлено, что среди больных ОА и ХНБС соответ-

ственно 44,7% и 77,7% регулярно принимают опиоиды, а 20,9% и 37,2% — НПВП [20].

В лечении ХСМБ общепризнанным является патогенетический мультимодальный подход, включающий обязательную комбинацию медикаментозных и нефармакологических методов, а также медицинскую и социальную реабилитацию. Отражением этого подхода является знаковый консенсус специалистов по лечению ОА, недавно представленный в работе N. Veronese и соавт. «Мультимодальное мультидисциплинарное ведение пациентов с умеренной и сильной болью при остеоартрите коленного сустава: необходимость соответствовать ожиданиям пациентов» [21]. По мнению этой группы экспертов, контроль боли должен носить индивидуализированный характер, с «титрацией» и «адаптацией» к особенностям пациента и клинической ситуации.

Принципиальное значение имеет применение лекарственных средств с различным механизмом действия с учетом сложного и многогранного патогенеза ХСМБ. Здесь следует учесть и возможности использования быстродействующих анальгетиков, таких как НПВП, парацетамол и опиоиды; и применение обладающих более мягким, но стойким эффектом симптоматических средств замедленного действия для лечения ОА («хондропротекторы», Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA); и локальную инъекционную терапию; и назначение антидепрессантов и антиконвульсантов в случаях выраженных проявлений ЦС, наличия признаков депрессии или невропатической боли; и «добавочную» (адъювантную) терапию — применение миорелаксантов, комбинаций витаминов группы В, анксиолитиков и др. [1].

Целью лечения ХСМБ должно быть достижение максимального контроля болевых ощущений, т. е. снижение их интенсивности до полного прекращения (до 0–10 по визуальной аналоговой шкале, ВАШ 0–100 мм) или хотя бы до уровня, приемлемого для пациента (PASS — Patient Acceptable Symptoms State). При этом хорошим ответом на противоболевую терапию следует считать уменьшение выраженности боли $>50\%$ по отношению к исходному уровню [22–24].

Место НПВП

Первой ступенью в лечении ХСМБ при РЗ следует считать назначение НПВП. Применение этого класса анальгетиков *патогенетически оправдано*, поскольку, как было отмечено выше, их основная фармакологическая мишень — ПГЕ₂ — относится к числу важнейших медиаторов боли и воспаления. ПГЕ₂ прямо активирует периферические болевые рецепторы и играет ключевую роль в развитии периферической сенситизации и ЦС. Подавление синтеза ПГЕ₂ путем блокады фермента ЦОГ2 (отвечающего за синтез ПГЕ₂, метаболитического предшественника всех ПГ), не только уменьшает болевые ощущения, но и способствует замедлению развития неопластического, гетеротопического оссификации и остеопороза — процессов, во многом определяющих формирование ХСМБ [25, 26].

Эффективность НПВП хорошо доказана при ОА и ХНБС, что подтверждают метаанализ 192 РКИ ($n=102\,829$), проведенный B.R. da Costa и соавт. [27], и метаанализ 32 РКИ ($n=5336$), выполненный W.H. van der Gaag и соавт. [28].

Преимущества НПВП при ХСМБ демонстрирует метаанализ 17 РКИ, в которых сравнивалась эффективность НПВП и опиоидов при ОА [29]. Установлено, что НПВП несколько не уступали препаратам сравнения (которые тра-

диционно считаются наиболее мощными анальгетиками): среднее уменьшение уровня боли (по WOMAC) на фоне применения НПВП составило 18, трамадола — 18, оксикодона и гидроморфона — 19.

Важно отметить, что продолжительное применение НПВП позволяет в определенной степени длительно контролировать ХСМБ. Это показывает работа М.С. Osani и соавт. [30], которые провели метаанализ 72 РКИ при ОА ($n=26\,424$). Стандартизированное различие средних (СРС) после 2 нед терапии составило $-0,42$ (95% доверительный интервал, ДИ $-0,48, -0,38$), через 12 нед — $-0,30$ (95% ДИ $-0,34, -0,26$), через 26 нед — $-0,21$ (95% ДИ $-0,39, -0,03$). Как видно, действие НПВП было максимальным в первые 2 нед после начала приема, но сохранялось и в последующие 6 мес.

Однако следует помнить, что НПВП — потенциально небезопасный класс анальгетиков: их применение чревато развитием широкого спектра осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек. Поэтому при назначении НПВП следует учитывать наличие факторов риска и с особой осторожностью применять их у лиц пожилого возраста, у которых обычно имеется множество коморбидных заболеваний [1, 31].

Рациональный выбор НПВП: целекоксиб

Выбирая НПВП, в каждой ситуации врач должен ориентироваться на четкие доказательства эффективности и профиля безопасности конкретного представителя данной лекарственной группы. И в этом плане для реальной клинической работы представляет интерес селективный ЦОГ2-ингибитор целекоксиб, совмещающий в себе ряд принципиальных достоинств. С одной стороны, он характеризуется доказанной эффективностью как для купирования острой боли, так и для длительного контроля ХСМБ, а с другой — и это принципиально важно — суммарно наилучшей среди всех НПВП переносимостью [32]. Терапевтический потенциал целекоксиба подтверждают исследования, в которых он сопоставлялся с другими НПВП. Так, в недавнем метаанализе 12 РКИ ($n=2350$) сравнивалась эффективность целекоксиба и диклофенака при ОА [33]. Было показано, что целекоксиб в большей степени снижал интенсивность боли (по ВАШ) — СРС составило $-1,44$ (95% ДИ $-2,27, -0,60$; $p<0,001$). При этом, в отличие от диклофенака, целекоксиб вызывал значительно меньшее число нежелательных реакций: СРС — $0,34$ (95% ДИ $0,20-0,59$; $p<0,001$).

Большой интерес представляет Кохрановский метаанализ М. Fidahic и соавт. [34], оценивших данные 9 РКИ ($n=3988$), в которых целекоксиб сопоставлялся с плацебо и другими НПВП при лечении РА. Улучшение на фоне приема целекоксиба наблюдалось на 4% чаще (95% ДИ $0-10\%$), чем при использовании других НПВП, а частота развития язв ЖКТ оказалась в 4 раза меньше (3,9% и 16,6% соответственно).

Низкая частота возникновения угрожающих здоровью и жизни осложнений со стороны ЖКТ (язвы, кровотечения, перфорации и анемия, связанная с поражением тонкого кишечника, — проявления НПВП-энтеропатии) на фоне лечения целекоксибом была показана в метаанализе А. Мооге и соавт. [35]. Изучив данные 52 РКИ ($n=51\,048$), авторы заключили, что суммарная частота указанных выше осложнений (на 100 па-

циентов/лет) составила при использовании целекоксиба 0,3, плацебо — также 0,3, неселективных НПВП — 0,9 ($p=0,0004$). Как видно, частота развития серьезного поражения ЖКТ у лиц, принимавших целекоксиб, не отличалась от таковой при применении плацебо и была в 3 раза ниже, чем при назначении других НПВП.

Целекоксиб характеризуется и относительно низким риском развития опасных осложнений со стороны СССР. Достоинством внимания недавно опубликованная работа В.Р. Cheng и соавт. [36] — метаанализ 21 РКИ ($n=61\,979$), в котором оценивалась частота кардиоваскулярных осложнений при использовании целекоксиба в дозе 200–400 мг в сравнении с другими НПВП. Было показано, что общее число серьезных кардиоваскулярных событий на фоне приема целекоксиба было статистически значимо меньше, чем при использовании препаратов сравнения: отношение шансов (ОШ) — 0,89 (95% ДИ $0,80-1,00$). При этом летальность от данных осложнений была ниже на 25% (ОШ 0,75; 95% ДИ $0,57-0,99$).

Ориентируясь на большой массив доказательных данных, группа ведущих российских экспертов, представляющих различные медицинские специальности, определила целекоксиб как препарат выбора для лечения боли при скелетно-мышечных заболеваниях, особенно в тех ситуациях, когда повышен риск осложнений и со стороны ЖКТ, и со стороны СССР [37].

Различные дозы целекоксиба

Целекоксиб в дозе 200 мг/сут по соотношению хорошо доказанной терапевтической эффективности при продолжительном использовании и благоприятного профиля безопасности может считаться наиболее удачным средством для длительного контроля ХНБС (конечно, в рамках мультимодальной комплексной терапии). Способность целекоксиба 200 мг/сут быстро (в первые 7–14 дней) и значительно снижать боль, а затем в течение весьма продолжительного времени (до 24 мес на фоне регулярного приема) поддерживать приемлемый уровень симптомов при ОА была продемонстрирована в РКИ GAIT, MOVES, CONCEPT, в которых его сравнивали с «хондропротекторами» [38–40]. Однако в клинической практике нередко приходится сталкиваться с ситуацией, когда требуется более мощное средство для лечения острой боли или «обострений» ХСМБ (ее кратковременное усиление). Более высокие дозы препарата используются и при системных РЗ (РА, АС, ПсА). Таким пациентам целесообразно назначать удвоенную дозу препарата — 400 мг/сут.

Анальгетическое и противовоспалительное действие НПВП зависит от дозы: чем она выше, тем лучше терапевтический эффект [41]. Для целекоксиба эта зависимость подтверждается серией исследований, выполненных у пациентов с острой болью и различной скелетно-мышечной патологией. В 2015 г. было опубликовано принципиально важное исследование Р.А. Мооге и соавт. [42], представляющее собой метаанализ Кохрановского общества, оценивающий эффективность различных НПВП для купирования острой боли. Согласно полученным данным, основанным на результатах 9 исследований ($n=1427$), целекоксиб в дозе 400 мг обладал лучшим эффектом, чем в дозе 200 мг. Так, индекс NNT (number need to treat — число больных, которых необходимо пролечить для получения заданного отличия от плацебо) для целекоксиба 200 мг составил 4,2 (95% ДИ $3,4-$

5,6), для целекоксиба 400 мг — 2,4 (95% ДИ 1,9–3,2). При этом среднее время действия препарата (до необходимости повторного приема) для двух доз достигало 6,6 и 8,4 ч соответственно.

В приведенном выше исследовании М. Fidahic и соавт. [34] оценивалось анальгетическое действие целекоксиба в дозе 200 и 400 мг/сут в сравнении с плацебо и неселективными НПВП при РА по данным 9 РКИ (n=3988). Этот эффект был ожидаемо выше при использовании более высокой дозы: в сравнении с плацебо уменьшение боли в среднем (по ВАШ) составило -12,4 мм у получавших целекоксиб 400 мг/сут и -9,6 мм у получавших этот препарат в дозе 200 мг/сут.

А.И. Kivitz и соавт. [43] изучали эффективность целекоксиба 400, 200 мг/сут и плацебо у 608 пациентов с ПсА. После 2 нед терапии 20% улучшение по критериям ACR (ответ по ACR20) в группе целекоксиба 400 мг отмечалось чаще, чем в группе целекоксиба 200 мг: соответственно у 49% и 39% больных (на фоне плацебо — у 28%). Правда, в дальнейшем (к 12 нед) уровень ответа при применении обеих доз целекоксиба сравнялся.

Еще одним примером более высокой эффективности целекоксиба 400 мг/сут может служить РКИ J. Sieper и соавт. [44], которые сравнивали целекоксиб 200 и 400 мг/сут с диклофенаком 150 мг/сут у 458 больных АС. После 12 нед терапии частота улучшения по ASAS20 (Assessment of SpondyloArthritis International Society) и снижение BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) при использовании целекоксиба 400 мг/сут существенно не отличались от соответствующих показателей при назначении диклофенака 150 мг/сут и были выше, чем при использовании целекоксиба 200 мг/сут: 59,7% и -1,32 пункта, 60,2% и -1,48 пункта, 46,0% и -0,99 пункта соответственно.

Целекоксиб в дозе 400 мг/сут — весьма эффективное обезболивающее и противовоспалительное средство. Он не уступает наиболее «сильным» неселективным НПВП, назначаемым в полной противовоспалительной дозе. Доказательством этого, в частности, может служить масштабное 6-месячное РКИ CONDOR, в котором 4484 пациента с РА и ОА получали целекоксиб по 200 мг 2 раза в сутки или диклофенак 75 мг 2 раза в сутки в комбинации с омепразолом 20 мг/сут. При этом не отмечено различия в динамике общей оценки активности заболевания пациентом: данный параметр в среднем снизился (оценка по шкале Ликерта 1–5) с 3,22 до 2,47 и с 3,22 до 2,46 соответственно (рис. 1). Число пациентов, которые к моменту завершения наблюдения оценили результат лечения как хороший или очень хороший, составило в группе целекоксиба 56,6%, в группе препарата сравнения — 56,3%. При этом число серьезных осложнений со стороны ЖКТ при использовании целекоксиба оказалось статистически значимо меньше, чем при приеме диклофенака: 0,9% и 3,8% соответственно (p<0,001) [45].

Отличным доказательством высокого анальгетического потенциала целекоксиба в дозе 400 мг стали результаты двух 6-недельных РКИ (n=1598), в которых сравнивалась эффективность целекоксиба 400 мг/сут и трамадола 200 мг/сут у пациентов с ХНБС. В обеих работах целекоксиб однозначно показал лучший обезболивающий эффект, чем трамадол. Так, в первом РКИ число больных с улучшением >30% по сравнению с исходным уровнем достигло 63,2% и 49,9%, во втором — 64,1% и 55,1% соответственно (в обоих случаях p<0,001; рис. 2). Отметим, что число нежелательных реакций при исполь-

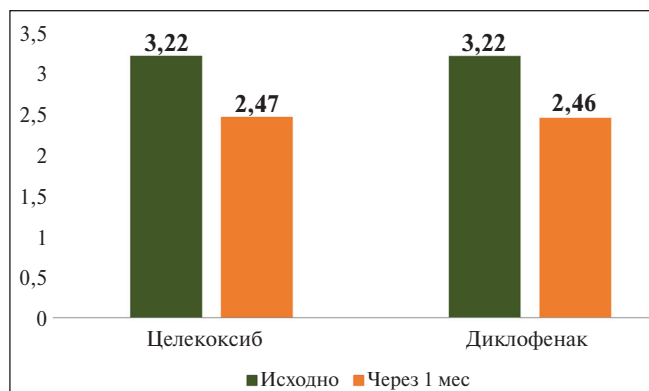


Рис. 1. Динамика общей оценки активности артрита пациентами с ОА и РА (шкала Ликерта 1–5) на фоне приема целекоксиба 400 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут, по данным исследования CONDOR (n=4484) [45]

Fig. 1. Dynamics of general arthritis activity assessment in patients with OA and RA (Likert scale 1–5) while taking celecoxib 400 mg/day and diclofenac 150 mg/day, according to the CONDOR study (n=4484) [45]



Рис. 2. Число пациентов с ХНБС с улучшением >30% на фоне 6-недельной терапии целекоксибом 400 мг/сут и трамадолом 200 мг/сут (два идентичных исследования, n=1598) [46]

Fig. 2. Number of patients with chronic nonspecific backpain with >30% improvement during 6 weeks of therapy with celecoxib 400 mg/day and tramadol 200 mg/day (two identical studies, n=1598) [46]

зовании трамадола было значительно выше, чем при терапии целекоксибом. Вследствие лекарственных осложнений лечение было прервано у 16% пациентов, получавших трамадол, и лишь у 4% больных, принимавших целекоксиб [46].

Добиться максимального обезболивающего действия целекоксиба можно, добавив в первый день лечения к дозе 400 мг еще 200 мг, т. е. использовав суммарно дозу 600 мг/сут. Именно такая схема применения целекоксиба была эффективной для купирования дисменореи [47]. Важно указать, что при использовании удвоенной дозы целекоксиба риск осложнений (в сравнении с применением дозы 200 мг/сут) не нарастает. В отношении осложнений со стороны ССС это было показано в метаанализе 25 популяционных исследований, выполненном С. Varas-Lorenzo и соавт. [48]. Согласно полученным данным, риск развития

инфаркта миокарда при приеме цекоксиба в низких и высоких дозах не различался: ОШ — 1,14 (95% ДИ 0,99–1,31) и ОШ — 1,24 (95% ДИ 0,99–1,57) соответственно, межгрупповое различие недостоверно ($p=0,53$).

Заключение

Лечение ХСМБ — сложная, но выполнимая задача. Залогом успеха является четкое понимание механизма развития и особенностей боли в каждом конкретном случае, индивидуализированное комплексное лечение с использованием анальгетиков, обладающих различными «точками приложения», а также немедикаментозных методов и реабилитационных техник.

НПВП были и остаются одним из центральных инструментов контроля боли. Учитывая риск осложнений, рационально в качестве препарата «первой линии» назначать це-

лекоксиб, обладающий доказанной эффективностью и хорошим профилем безопасности. При интенсивной боли следует начинать лечение с дозы 400 мг/сут, и в этом плане большим подспорьем для практикующих врачей является новая форма оригинального цекоксиба 400 мг (Целебрекс) для приема 1 раз в день. Такая форма удобна для пациентов и способна повысить приверженность терапии. Если боль очень выраженная (≥ 7 по ВАШ 0–10 см), то суточную дозу 400 мг можно «подкрепить» дополнительным назначением 200 мг препарата в первый день терапии. В дальнейшем, по мере уменьшения интенсивности болевых ощущений, нужно рассмотреть возможность перехода на поддерживающую дозу цекоксиба (200 мг/сут) и использовать препарат столь долго, сколько необходимо для успешного контроля боли на фоне комплексной терапии.

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):247–265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016; 54(3):247–265 (In Russ.).]
2. Bonanni R, Cariati I, Tancredi V, et al. Chronic Pain in Musculoskeletal Diseases: Do You Know Your Enemy? *J Clin Med*. 2022 May 6;11(9):2609. doi: 10.3390/jcm11092609.
3. Sunzini F, Schrepf A, Clauw DJ, Basu N. The Biology of Pain: Through the Rheumatology Lens. *Arthritis Rheumatol*. 2023 May; 75(5):650–660. doi: 10.1002/art.42429.
4. <https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=2&series=SP.POP.65UP.TO.ZS&country=>
5. Scheuing WJ, Reginato AM, Deeb M, Acer Kasman S. The burden of osteoarthritis: Is it a rising problem? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Aug 24;101836. doi: 10.1016/j.berh.2023.101836.
6. Chen S, Chen M, Wu X, et al. Global, regional and national burden of low back pain 1990–2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2019. *J Orthop Translat*. 2021 Sep 10;32:49–58. doi: 10.1016/j.jot.2021.07.005.
7. Ciofoaia EI, Pillarisetty A, Constantinescu F. Health disparities in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022 Nov 19;14: 1759720X221137127. doi: 10.1177/1759720X221137127.
8. Zhuang J, Mei H, Fang F, Ma X. What Is New in Classification, Diagnosis and Management of Chronic Musculoskeletal Pain: A Narrative Review. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022 Jul 15;3:937004. doi: 10.3389/fpain.2022.937004. eCollection 2022.
9. Zhao K, Ruan J, Nie L, et al. Effects of synovial macrophages in osteoarthritis. *Front Immunol*. 2023 Jul 10;14:1164137. doi: 10.3389/fimmu.2023.1164137.
10. Ohashi Y, Uchida K, Fukushima K, et al. Mechanisms of Peripheral and Central Sensitization in Osteoarthritis Pain. *Cureus*. 2023 Feb 22;15(2):e35331. doi: 10.7759/cureus.35331.
11. Coaccioli S, Sarzi-Puttini P, Zis P, et al. Osteoarthritis: New Insight on Its Pathophysiology. *J Clin Med*. 2022 Oct 12;11(20):6013. doi: 10.3390/jcm11206013.
12. Rutter-Locher Z, Arumalla N, Norton S, et al. A systematic review and meta-analysis of questionnaires to screen for pain sensitisation and neuropathic like pain in inflammatory arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2023 Aug;61: 152207. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152207.
13. Zolio L, Lim KY, McKenzie JE, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Aug;29(8):1096–1116. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.021. Epub 2021 May 8.
14. Bonilla-Jaime H, Sanchez-Salcedo JA, Estevez-Cabrera MM, et al. Depression and Pain: Use of Antidepressants. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(2):384–402. doi: 10.2174/1570159X19666210609161447.
15. Sheng J, Liu S, Wang Y, et al. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast*. 2017;2017:9724371. doi: 10.1155/2017/9724371.
16. Fonseca-Rodrigues D, Rodrigues A, Martins T, et al. Correlation between pain severity and levels of anxiety and depression in osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec 24;61(1):53–75. doi: 10.1093/rheumatology/keab512.
17. Каратеев АЕ, Лила АМ, Паневин ТС и др. Динамика показателей, оцениваемых самим пациентом, при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):427–437. [Karateev AE, Lila AM, Panevin TS, et al. Dynamics of patient reported outcomes during the use various biological disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid art-
18. Albrecht K, Marschall U, Callhoff J. Prescription of analgesics in patients with rheumatic diseases in Germany: A claims data analysis. *Z Rheumatol*. 2021 Apr;80(3): 243–250. doi: 10.1007/s00393-021-00962-z. Epub 2021 Feb 26.
19. Anastasiou C, Yazdany J. Review of publications evaluating opioid use in patients with inflammatory rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Mar 1;34(2):95–102. doi: 10.1097/BOR.0000000000000868.
20. Hallberg S, Rolfson O, Karppinen J, et al. Burden of disease and management of osteoarthritis and chronic low back pain: healthcare utilization and sick leave in Sweden, Norway, Finland and Denmark (BISCUITS): study design and patient characteristics of a real world data study. *Scand J Pain*. 2022 Jul 20; 23(1):126–138. doi: 10.1515/sjpain-2021-0212.
21. 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):1347–1355. doi: 10.1007/s40265-022-01773-5.
22. Ramasamy A, Martin ML, Blum SI, et al. Assessment of Patient-Reported Outcome Instruments to Assess Chronic Low Back Pain. *Pain Med*. 2017 Jun 1;18(6):1098–1110. doi: 10.1093/pm/pnw357.
23. Georgopoulos V, Smith S, McWilliams DF, et al. Harmonising knee pain patient-reported outcomes: a systematic literature review and meta-analysis of Patient Acceptable Symptom State (PASS) and individual participant data (IPD). *Osteoarthritis Cartilage*. 2023 Jan;31(1): 83–95. doi: 10.1016/j.joca.2022.08.011.
24. Goh GS, Tarabichi S, Baker CM, et al. Should We Aim to Help Patients "Feel Better" or "Feel Good" After Total Hip Arthroplasty? Determining Factors Affecting the Achievement of the Minimal Clinically Important Difference and Patient Acceptable Symptom State. *J Arthroplasty*. 2023 Feb;38(2):293–299. doi: 10.1016/j.arth.2022.08.014.
25. Ribeiro H, Rodrigues I, Napolero L, et al.

- Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother*. 2022 Jun;150:112958. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112958.
26. Ahmadi M, Bekeschus S, Weltmann KD, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: recent advances in the use of synthetic COX-2 inhibitors. *RSC Med Chem*. 2022 Feb 14;13(5):471-496. doi: 10.1039/d1md00280e.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Osani MC, Vaysbrot EE, Zhou M, et al. Duration of Symptom Relief and Early Trajectory of Adverse Events for Oral Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 May;72(5):641-651. doi: 10.1002/acr.23884.
31. Zeng C, Doherty M, Persson MSM, 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 Sep;29(9):1242-1251. doi: 10.1016/j.joca.2021.06.004.
32. Krasselt M, Baerwald C. Celecoxib for the treatment of musculoskeletal arthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Oct;20(14):1689-1702. doi: 10.1080/14656566.2019.1645123.
33. 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):352-362. doi: 10.1093/pm/pnaa230.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29. (In Russ.)].
38. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):795-808. doi: 10.1056/NEJMoa052771.
39. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
40. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus Celecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1537-1543. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210860.
41. Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, et al; Protocol 007 Study Group. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Sep;41(9):1052-61. doi: 10.1093/rheumatology/41.9.1052.
42. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 28;2015(9):CD008659. doi: 10.1002/14651858.CD008659.pub3.
43. Kivitz AJ, Espinoza LR, Sherrer YR, et al. A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Dec;37(3):164-73. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.03.004.
44. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):323-9. doi: 10.1136/ard.2007.075309.
45. Kellner HL, Li C, Essex MN. Celecoxib and Diclofenac Plus Omeprazole are Similarly Effective in the Treatment of Arthritis in Patients at High GI Risk in the CONDOR Trial. *Open Rheumatol J*. 2013 Nov 13;7:96-100. doi: 10.2174/1874312901307010096.
46. O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res*. 2009 Nov-Dec;37(6):1789-802. doi: 10.1177/147323000903700615.
47. Daniels S, Robbins J, West CR, Nemeth MA. Celecoxib in the treatment of primary dysmenorrhea: results from two randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, crossover studies. *Clin Ther*. 2009 Jun;31(6):1192-208. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.06.003.
48. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Jun;22(6):559-70. doi: 10.1002/pds.3437.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.10.2023/18.11.2023/23.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена при поддержке компании «Виатрис». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

The article is sponsored by VIATRIS. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication.

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

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