

# Напроксен: универсальный анальгетик с минимальным риском кардиоваскулярных осложнений

Каратеев А.Е.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — основной инструмент, используемый в реальной клинической практике для купирования острой боли и контроля основных симптомов при хронических заболеваниях суставов и позвоночника. Они действенны, доступны и удобны в применении, однако могут вызывать нежелательные реакции (НР), которые требуют тщательного контроля и эффективной профилактики. Современная концепция безопасного использования НПВП направлена на максимальное снижение риска осложнений со стороны как желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так и сердечно-сосудистой системы. По данным клинических испытаний и популяционных исследований, среди всех НПВП (кроме аспирина) наименьший риск кардиоваскулярных катастроф отмечен для напроксена. Этот препарат, относящийся к «традиционным» (неселективным) НПВП (n-НПВП), широко используется в клинической практике более 40 лет и завоевал доверие врачей всего мира в качестве надежного анальгетика и противовоспалительного средства. Терапевтический потенциал напроксена доказан при самых разных заболеваниях и патологических состояниях — от острых травм до болезни Бехтерева. При использовании напроксена, как и других n-НПВП, нужно учитывать возможность развития НР со стороны ЖКТ. Однако этот риск может быть существенно снижен при назначении ингибиторов протонной помпы, таких как эзомепразол. В настоящем обзоре приведены основные исследования, в которых изучались эффективность и безопасность напроксена.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты; НПВП-гастропатия; кардиоваскулярные осложнения; профилактика; напроксен; ингибиторы протонной помпы.

**Контакты:** Андрей Евгеньевич Каратеев; [aekarateev@rambler.ru](mailto:aekarateev@rambler.ru)

**Для ссылки:** Каратеев АЕ. Напроксен: универсальный анальгетик с минимальным риском кардиоваскулярных осложнений. Современная ревматология. 2016;10(2):70–77.

## *Naproxen: A universal analgesic with a minimal risk of cardiovascular events*

Каратеев А.Е.

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

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a main tool used in real clinical practice to relieve acute pain and to control major symptoms in chronic diseases of the joint and spinal column. They are effective and easy-to-use; however, they may cause adverse reactions (ARs) that require careful monitoring and effective prevention. The current concept of the safe use of NSAIDs is aimed at maximally reducing both gastrointestinal and cardiovascular events. Clinical trials and population-based studies have revealed that among all NSAIDs (other than aspirin), naproxen is associated with the least cardiovascular risk. This drug that belongs to traditional (nonselective) NSAIDs (n-NSAIDs) has been commonly used in clinical practice for more than 40 years and gained physicians' confidence worldwide as a reliable analgesic and anti-inflammatory agent. The therapeutic potential of naproxen has been proven in a great variety of diseases and abnormalities: from acute injuries to Bechterew's disease. When using naproxen, like other n-NSAIDs, it should be borne in mind that gastrointestinal ARs may develop. However, this risk may be substantially decreased by the administration of proton pump inhibitors, such as pantoprazole. This review presents basic investigations that have studied the efficacy and safety of naproxen.

**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAID gastropathy; cardiovascular events; prevention; naproxen; proton pump inhibitors.

**Contact:** Andrei Evgenyevich Karateev; [aekarateev@rambler.ru](mailto:aekarateev@rambler.ru)

**For reference:** Karateev AE. Naproxen: A universal analgesic with a minimal risk of cardiovascular events. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(2):70–77.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-70-77>

Эффективный контроль боли всегда рассматривался в числе принципиальных задач терапии большинства острых и хронических заболеваний. Этот тягостный симптом в наибольшей степени определяет страдания, потерю трудоспособности и социальные проблемы больных. С точки зрения пациента, быстрое и максимально полное устранение

боли является одним из главных критериев успеха лечения и качества медицинской помощи [1].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — важнейший инструмент анальгетической терапии. Их назначение целесообразно во всех случаях, когда появление болевых ощущений связано с повреждением или

воспалением ткани. НПВП применяются для облегчения страданий и улучшения качества жизни в различных областях медицины – в неврологии, хирургической практике, травматологии, онкологии, гинекологии, при ЛОР-заболеваниях и т. д. НПВП, несомненно, являются препаратами выбора при купировании желчной и почечной колики, головной боли напряжения, зубной боли, при дисменорее [1–5].

Уникальное свойство НПВП – сочетание обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего действия, особенно ценно для терапии ревматических заболеваний (РЗ), таких как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС), остеоартроз (ОА) и неспецифическая боль в спине (НБС). Клиническое значение НПВП, по мнению академика Е.Л. Насонова, определяется тем, что они способны «перекрывать» почти весь спектр основных синдромов ревматологической патологии [2].

К сожалению, НПВП могут вызывать серьезные нежелательные реакции (НР), прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Развитие этих осложнений связано с основным механизмом действия этих препаратов – блокадой циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 типов, приводящей к дисбалансу в синтезе простагландинов, простаглицина и тромбосана (Тх), важнейших регуляторов резистентности и репаративного потенциала слизистой оболочки ЖКТ, тонуса сосудов почек, а также тромбообразования [5–7].

Поэтому, назначая НПВП, практикующий врач должен уделять самое серьезное внимание контролю и профилактике НР. Это особенно важно, поскольку большая часть пациентов, нуждающихся в эффективном обезболивании, – лица пожилого возраста с разнообразной коморбидной патологией и факторами риска лекарственных осложнений. Масштаб этой проблемы демонстрирует эпидемиологическое исследование КОРОНА-2, в ходе которого в России и 9 странах СНГ было опрошено 21 185 больных с РЗ (преимущественно ОА и НБС), нуждающихся в приеме НПВП или уже использующих эти препараты. Согласно полученным данным, общее число больных с высоким риском ЖКТ-осложнений составило 29,0%, высоким кардиоваскулярным риском – 23,0% [8].

Сегодня на фармакологическом рынке России представлен широкий спектр различных НПВП (не менее 19 международных непатентованных наименований), что позволяет найти наиболее удачный препарат для конкретного пациента и конкретной клинической ситуации. При этом важнейшим критерием выбора НПВП является безопасность. И если раньше основное значение придавалось хорошей переносимости препарата в отношении ЖКТ, то сегодня, на фоне изменения приоритетов профилактики, едва ли не более значимым достоинством того или иного НПВП считается низкий риск развития кардиоваскулярных осложнений [5–7].

Поэтому интерес многих российских и мировых экспертов оказался обращен к одному из «традиционных», не-селективных НПВП (н-НПВП), напроксену. Этот препарат пока недостаточно популярен в нашей стране, хотя в Западной Европе и США он используется очень широко как универсальное средство для кратковременного лечения боли (в том числе как «безрецептурное»), а также для длительной симптоматической терапии хронических РЗ [9]. Так, Р. McGettigan и Henry D. [10] проанализировали назначение НПВП в 15 странах (Юго-Восточная Азия, Австралия, Но-

вая Зеландия, Великобритания и Канада). Напроксен входил в число лидеров рынка (его доля среди всех применяемых НПВП достигала 26,8%) и уступал лишь диклофенаку (8,3–43,4%) и ибупрофену (3,3–16,0%).

Напроксен появился на фармакологическом рынке Европы в 1976 г. (через 2 года после диклофенака) и быстро завоевал доверие врачей и пациентов [11]. Большое число рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые проводились с середины 70-х гг. XX в., доказали эффективность напроксена во всех клинических ситуациях, в которых целесообразно применять НПВП – от мигрени до хирургической боли. Так, напроксен успешно прошел сравнение с аспирином, индометацином, пироксикамом и другими н-НПВП. При этом он не уступал препаратам контроля или превосходил их по эффективности и в целом обладал существенно лучшей переносимостью [12–19]. Терапевтическая эффективность напроксена подтверждена в анестезиологической практике: продемонстрировано его хорошее обезболивающее и опиоид-сберегающее действие после хирургических вмешательств [20–22].

Тем не менее в последние годы лечебный потенциал напроксена обсуждается многими экспертами лишь в плане его сопоставления с более новыми НПВП, прежде всего коксибами. Это связано с тем, что напроксен очень часто используется в качестве препарата сравнения в крупных клинических исследованиях. При этом его собственные терапевтические достоинства зачастую остаются в тени, скрытые активным продвижением фармакологических новинок.

Такой подход нельзя считать объективным. Ведь напроксен, с одной стороны, не уступает другим НПВП по анальгетическому и противовоспалительному действию, а с другой – обладает явным, не вызывающим сомнения преимуществом в плане кардиоваскулярной переносимости. Например, в исследовании К. Malmstrom и соавт. [23] изучалась эффективность эторикоксиба у 201 больного, перенесшего удаление зуба. Контролем являлись напроксен в дозе 550 мг, комбинированный препарат, содержащий 60 мг кодеина и 600 мг парацетамола, а также плацебо (ПЛ). Результаты этой работы четко подтвердили преимущество эторикоксиба по сравнению с комбинированным анальгетиком и «пустышкой»: число больных, у которых боль через 8 ч после приема лекарств полностью отсутствовала, составило 20,9, 11,5 и 5,4% ( $p < 0,001$ ). Этот результат рассматривался как несомненный успех нового препарата. Однако напроксен обеспечил такой же эффект: после его приема боль отсутствовала у 21,3% больных.

Напроксен и сегодня остается одним из наиболее удачных препаратов для ургентного обезбоживания. Это подтверждает проведенный С. Derry и соавт. [24] метаанализ 15 РКИ ( $n=1509$ ), в которых оценивалась эффективность однократного приема напроксена для купирования острой боли. Он достоверно превосходил ПЛ. Так, индекс NNT (number needed to treat, число больных, которых надо пролечить, чтобы зафиксировать отличие) для 50% улучшения составил 2,7 (95% доверительный интервал – ДИ 2,3–3,2). При этом среднее время действия напроксена превышало 8 ч, а для ПЛ (если было улучшение) оно равнялось всего 2 ч.

Особенно наглядным становится преимущество напроксена как быстродействующего анальгетика при его сравнении с опиоидными препаратами. Например, R. Simmons и соавт. [25] изучали эффективность напроксена и комбиниро-

О Б З О Р Ы

ванного опиоидного препарата декспропиксифена в комбинации с парацетамолом у 184 лиц со спортивными травмами. К концу 7-дневного периода лечения напроксен не только показал лучший результат в плане обезболивания и восстановления функции, но и значительно меньшую частоту НР.

В недавнем исследовании М. Fathi и соавт. [26] сравнивался эффект небольшой дозы напроксена (250 мг) и опиоидного анальгетика оксикодона (5 мг) у 150 больных с острой травмой мягких тканей. По эффективности в снижении боли напроксен не уступал опиоиду: так, выраженность боли уменьшилась с  $6,21 \pm 0,9$  и  $6,0 \pm 1,0$  баллов соответственно по 10-балльной визуальной аналоговой шкале до  $4,5 \pm 1,4$  и  $4,4 \pm 1,2$  балла через 30 мин и  $2,5 \pm 1,3$  и  $2,6 \pm 1,3$  балла через 1 ч. При этом переносимость напроксена оказалась существенно лучше.

В 2015 г. были опубликованы любопытные данные, подтверждающие эффективность напроксена при НБС. В.W. Friedman и соавт. [27] сравнивали действие напроксена 1000 мг/сут в комбинации с опиоидным анальгетиком (оксикодон 5 мг + парацетамол 325 мг), миорелаксантом циклобензаприном и ПЛ у 215 пациентов с острой НБС. Опиоид и миорелаксант могли использоваться в режиме «по требованию», по 1–2 таблетки до 3 раз в сутки. Критерием оценки была динамика функционального индекса Роланда–Морриса. Как оказалось, комбинированное лечение не улучшало результатов, полученных при монотерапии напроксеном. Динамика индекса Роланда–Морриса, который исходно достигал 19–20 баллов, через 7 дней составила 11,1, 10,1 и 9,8 балла. Как видно, назначение напроксена позволило добиться улучшения состояния (снижение индекса Роланда–Морриса в 2 раза) независимо от применения дополнительных средств.

Напроксен оказывает не только выраженное анальгетическое, но и значимое противовоспалительное действие. Наилучшей моделью для оценки противовоспалительного эффекта НПВП является купирование подагрического артрита, развитие которого определяется острой воспалительной реакцией, вызванной реакцией макрофагов и моноцитов на отложение кристаллов моноурата натрия. В этой ситуации напроксен показал себя с самой лучшей стороны [28, 29]. Это демонстрирует и исследование Н. J. Janssens [30], в котором сравнивали действие напроксена 1000 мг/сут и преднизолона 35 мг/сут у 120 больных острым подагрическим артритом. Эффект НПВП и гормонального препарата не различался: через 90 ч суммарная выраженность боли уменьшилась на 46,0 и 44,7% (рис. 1).

Не случайно, согласно международным рекомендациям, именно напроксен в небольших дозах (250 мг 2 раза в день) рекомендуется в качестве препарата «первой линии» (как и колхицин) для длительной профилактики рецидивов подагрического артрита на фоне гипоурикемической терапии [31].

Напроксен не уступает «модным» анальгетикам и при сверхдлительном использовании, что было продемонстрировано в масштабном исследовании J. Reginster и соавт. [32], в котором 997 больных ОА в течение 138 нед (2,5 года!) принимали эторикоксиб 60 мг или напроксен 1000 мг/сут. Лечебный потенциал обоих НПВП не различался: так, индекс WOMAC (боль), который исходно составлял 67 мм в каждой группе, через год снизился до 29 и 28 мм, а в конце исследования составил 33 и 34 мм. Кстати, это исследование четко

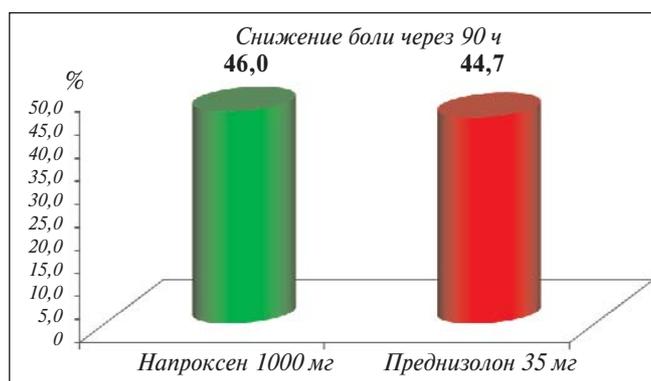


Рис. 1. Сравнение эффективности напроксена 1000 мг/сут и преднизолона 35 мг/сут для купирования острого подагрического артрита (n=120) [30]

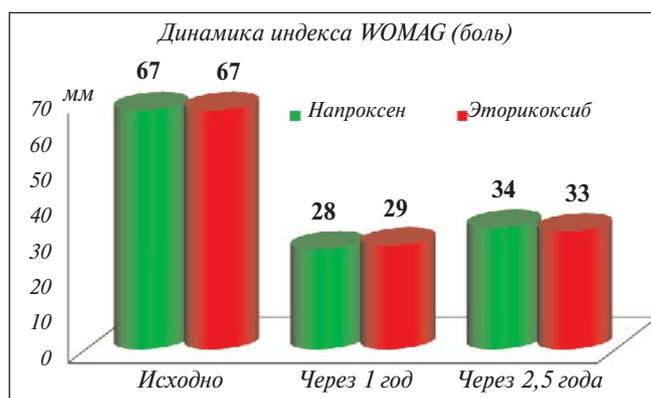


Рис. 2. Сравнение эффективности напроксена 1000 мг/сут и эторикоксиба 60 мг/сут для лечения ОА (n=997, длительность терапии – 2,5 года) [32]



Рис. 3. Сравнение безопасности напроксена 1000 мг/сут и эторикоксиба 60 мг/сут у больных ОА (n=997, длительность терапии 2,5 года) [32]

обозначило «минусы» и «плюсы» напроксена, касающиеся его безопасности. Так, в группе напроксена серьезные ЖКТ-осложнения развились у 31 больного, а в группе эторикоксиба — лишь у 7. Вместе с тем опасные кардиоваскулярные осложнения гораздо реже возникали в группе напроксена — соответственно в 6 и 13 случаях (рис. 2, 3).

Современная доказательная база эффективности напроксена при длительном использовании пополнилась результатами масштабных РКИ VIGOR, SUCCESS-1 и TARGET, в которых этот препарат служил активным контролем для

различных коксибов. В этих трех исследованиях получали напроксен на протяжении 3–12 мес 13 177 больных. И во всех этих работах он не уступал по обезболивающему действию новым препаратам, обеспечивая снижение выраженности боли и улучшение общего самочувствия как минимум на 20–25% у большинства участников испытаний [33–35].

В 2010 г. R.A. Moore и соавт. [36] представили метаанализ 7 РКИ (n=3554), в которых сравнивался терапевтический потенциал целекоксиба, эторикоксиба, напроксена и ибупрофена при ОА. Было показано, что целекоксиб, эторикоксиб и напроксен обеспечивают значимое и примерно одинаковое улучшение: уменьшение выраженности боли как минимум на 50% отмечалось у 40–50% пациентов. Любопытно, что эти три препарата однозначно превосходили по лечебному действию ибупрофен, хотя последний применялся в высокой дозе – 2400 мг/сут.

Аналогичные данные были получены G. Song и соавт., которые в 2016 г. опубликовали данные метаанализа 8 РКИ (n=5942), в которых сравнивалась эффективность целекоксиба, эторикоксиба, напроксена и ПЛ при ОА. Суммарно по лечебному действию все три НПВП существенно не различались, но значительно превосходили ПЛ. Так, число отмен из-за неэффективности на фоне активного лечения было в 3–5 раз меньше, чем при использовании ПЛ [37].

Напроксен хорошо зарекомендовал себя при длительном лечении таких тяжелых ревматических заболеваний, как РА и АС. В отношении болезни Бехтерева это подтверждает самый свежий метаанализ Cochrane, в котором оценивается использование различных НПВП и ПЛ по результатам 31 РКИ (n=4356). Согласно полученным данным, все НПВП (включая напроксен) были эффективнее ПЛ, при этом терапевтический потенциал различных НПВП существенно (статистически значимо) не различался [38].

Как известно, при АС НПВП играют роль не просто анальгетика, но важнейшего патогенетического средства, способного замедлить необратимую деформацию позвоночника. В этом плане очень интересны данные недавнего исследования INFAST, в котором 156 больных АС в течение 6 мес получали напроксен в дозе 1000 мг/сут в комбинации с ингибитором фактора некроза опухоли инфликсимабом или в качестве монотерапии. Хотя комбинированная терапия была существенно эффективнее, напроксен сам по себе обеспечивал достаточно высокий результат: так, частичная ремиссия АС по критериям ASAS была достигнута у 61,9 и 35,3% больных [39].

При лечении РА напроксен успешно выдержал сравнение с эторикоксибом. Подтверждением этого стали результаты 12-недельного РКИ, в котором 891 больной РА еже-

дневно получал 1000 мг напроксена, 90 мг эторикоксиба или ПЛ [40]. Эффективность обоих НПВП оказалась одинаковой: число ответивших на лечение по критерию ACR20 составило 58 и 59% (41% в группе ПЛ). При этом эторикоксиб чаще вызывал НР (их общее число составило 23,2%), в то время как в группе напроксена НР отмечены в 19,3% случаев, а в ПЛ – в 15,4%. Серьезные осложнения возникли у 2,0, 1,7 и 0,8% больных соответственно.

*Но все же интерес к напроксену сегодня определяется не его эффективностью.* Главное достоинство этого препарата заключается в том, что по результатам РКИ, наблюдательных и эпидемиологических исследований он демонстрирует наименьший по сравнению со всеми другими НПВП (за исключением аспирина) риск развития кардиоваскулярных осложнений [5]. Минимальный риск сердечно-сосудистых осложнений при использовании напроксена может быть связан с тем, что он обладает антиромботическим влиянием. Как показано в ряде экспериментальных работ, препарат стойко связывает ЦОГ1 и на длительный срок подавляет синтез ТхА<sub>2</sub>. Данный эффект близок к действию аспирина и наблюдается даже при использовании низких («безрецептурных») доз напроксена [41–43].

Как уже было сказано, главным доказательством относительной «кардиобезопасности» напроксена являются данные клинических испытаний и опыт его применения в реальной клинической практике, отражением которого являются популяционные исследования по типу «случай-контроль». Таким доказательством стал результат метаанализа 31 РКИ (суммарно 116 429 больных), в котором определялась кардиоваскулярная безопасность н-НПВП (напроксена, диклофенака, ибупрофена) и селективных НПВП, а контролем служило ПЛ. Критерием оценки являлась частота эпизодов инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и смерти вследствие кардиоваскулярных причин. Наиболее важный показатель – риск летального исхода из-за ИМ или инсульта, а также суммарный риск осложнений (число нефатальных ИМ + нефатальных инсультов + всех случаев гибели из-за кардиоваскулярных катастроф) был наиболее низким для напроксена [44] (см. таблицу).

Аналогичные данные получены при метаанализе 25 эпидемиологических исследований, проведенных в 18 независимых популяциях и представляющих индивидуальный риск кардиоваскулярных осложнений при использовании различных НПВП. Критерием оценки стала частота фатального и нефатального ИМ, развитие которого зафиксировано примерно у 100 000 пациентов. Для напроксена, как и ожидалось, был показан наименьший риск – отношение шансов (ОШ) составило 1,06 (95% ДИ 0,94–1,2), затем сле-

*Риск развития тромботических осложнений при использовании различных НПВП: метаанализ 31 РКИ (n=116 429; ОШ, 95% ДИ) [44]*

Препарат	ИМ	Инсульт	Кардиоваскулярная смерть	Суммарный риск осложнений
Напроксен	0,8 (0,37–1,67)	1,76 (0,91–3,33)	0,98 (0,41–2,37)	1,23 (0,71–2,12)
Ибупрофен	1,61 (0,5–5,77)	3,36 (1,0–11,6)	2,39 (0,69–8,64)	1,77 (0,73–4,3)
Диклофенак	0,82 (0,29–2,2)	2,86 (1,09–8,36)	3,98 (1,48–12,7)	2,31 (1,0–4,95)
Целекоксиб	1,35 (0,71–2,72)	1,12 (0,6–2,06)	2,07 (0,98–4,55)	1,5 (0,96–2,54)
Эторикоксиб	0,75 (0,23–2,39)	2,67 (0,82–8,72)	4,07 (1,23–15,7)	2,29 (0,94–5,71)

довал целекоксиб 1,12 (95% ДИ 1,00–1,24), ибупрофен 1,14 (95% ДИ 0,98–1,31), мелоксикам 1,25 (95% ДИ 1,04–1,49), рофекоксиб 1,34 (95% ДИ 1,22–1,48), диклофенак 1,38 (95% ДИ 1,26–1,52), индометацин 1,40 (95% ДИ 1,21–1,62), этодолак 1,55 (95% ДИ 1,16–2,06) и эторикоксиб 1,97 (95% ДИ 1,35–2,89) [45].

Отсутствие серьезного риска сердечно-сосудистых осложнений при использовании напроксена продемонстрировали W. Ray и соавт. [46], которые провели когортное ретроспективное исследование влияния различных НПВП на риск развития сердечно-сосудистых осложнений в реальной клинической практике. Материалом являлись данные электронных систем сбора медицинской информации штата Теннесси (США) и Великобритании (всего 48 566 больных, перенесших ИМ, реваскуляризацию миокарда или эпизод нестабильной стенокардии). Прием напроксена (даже в дозе >1000 мг) не повышал риск ИМ, инсульта и коронарной смерти по сравнению с лицами, не принимавшими НПВП – ОШ 0,91 (0,78–1,06). Все другие НПВП отчетливо увеличивали риск сердечно-сосудистых катастроф: ибупрофен – 1,67, диклофенак – 1,86, целекоксиб – 1,37, рофекоксиб – 1,46.

G. Gislason и соавт. [47] изучили сравнительное влияние различных НПВП на исход сердечной недостаточности. Обследовано 107 092 больных с данной патологией, внесенных в национальный регистр Дании с 1995 по 2004 г. Из них 36 354 пациентам за период наблюдения хотя бы раз назначали НПВП. 60 974 (56,9%) больных умерли от прогрессирования сердечной недостаточности. У лиц, принимавших любые НПВП, риск смерти оказался выше, чем у пациентов, не принимавших эти препараты. Однако напроксен демонстрировал минимальный риск (отношение рисков – HR), составивший 1,22 (95% ДИ 1,07–1,39), по сравнению с рофекоксибом (1,7), целекоксибом (1,75), ибупрофеном (1,31) и диклофенаком (2,08).

Еще одним веским доказательством низкого сердечно-сосудистого риска при использовании напроксена стало когортное исследование (n=610 001) американских ученых C. Roumie и соавт. [48]. В исследуемой когорте 84 752 лиц страдали заболеваниями ССС. В этой подгруппе, включавшей, по сути, пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, даже без использования НПВП частота ИМ, инсульта и коронарной смерти составила 28,3 на 1000 в год. Это было почти в 4 раза больше, чем у лиц, не имевших заболеваний ССС и не получавших НПВП (7,9 на 1000) или получавших их (максимально 13,25 на 1000 у принимавших индометацин). Показательно, что у лиц с максимальным риском осложнений использование напроксена в отличие от других НПВП ассоциировалось со снижением частоты сердечно-сосудистых катастроф (22,66 на 1000).

Помимо хорошей переносимости в отношении ССС, напроксен также демонстрирует относительно низкий риск развития осложнений со стороны почек, прежде всего эпизодов острой почечной недостаточности или прогрессирования хронической болезни почек. Это показал метаанализ 19 исследований (3 РКИ, 4 когортных и 12 случай-контроль), в которых сравнивалась частота ИМ, иных тромбоэмболических (инсульт и тромбоэмболия легочной артерии) и почечных осложнений у больных, получавших 8 разных НПВП – напроксен, мелоксикам, рофекоксиб, целекоксиб, ибупрофен, диклофенак, индометацин и этодолак. Согласно результатам метаанализа риск развития пораже-

ния почек при использовании напроксена практически не повышался: ОШ 1,13 (1,04–1,22). Суммарный риск осложнений со стороны ССС и почек также был минимальным: 1,18 (1,11–1,25) [49].

В 2007 г. были опубликованы рекомендации по контролю мышечно-скелетной боли, созданные ассоциацией американских кардиологов (American Heart Association, АНА). Их целью являлось снижение до минимума опасности сердечно-сосудистых осложнений при использовании анальгетиков. В качестве препарата первой линии в этих рекомендациях определен парацетамол. При его неэффективности следует использовать аспирин, трамадол и другие опиоидные анальгетики. Далее могут быть назначены салицилаты, а вопрос о применении любых НПВП возможно рассмотреть лишь при неэффективности предыдущих назначений. Согласно данным рекомендациям, выбор НПВП следует начинать с напроксена – препарата, наиболее безопасного в отношении ССС [50].

Совещание экспертов европейского сообщества ревматологов (EULAR) также признало применение напроксена в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП) наиболее приемлемым в тех случаях, когда вероятность развития осложнений со стороны ССС оценивается как высокая. Интересно, что для упрощения выбора того или иного препарата данной группы, с учетом наличия факторов риска (как сердечно-сосудистых, так и со стороны ЖКТ), было предложено использовать специальную компьютерную программу, в которую необходимо ввести соответствующие данные о конкретном пациенте и тотчас получить рекомендацию по назначению [51].

Аналогичные выводы в отношении напроксена сделали российские эксперты, представившие в 2015 г. национальные рекомендации по рациональному использованию НПВП в клинической практике. *Назначение напроксена в комбинации с ИПП было признано наиболее целесообразным подходом для купирования боли у пациентов с сочетанием умеренного/высокого сердечно-сосудистого риска и умеренного риска ЖКТ-осложнений* [5].

Заключение о необходимости применения напроксена в комбинации с ИПП связано со стремлением максимально снизить вероятность развития осложнений, связанных с повреждением слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. Как известно, все «традиционные» НПВП способны вызывать эрозии, язвы и повышать риск развития ЖКТ-кровотечения [52]. Это четко показывают данные J. Castellsague и соавт. [53], которые провели метаанализ 28 эпидемиологических исследований, выполненных с января 1980 по май 2011 г. и оценивающих развитие ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВП. Согласно полученным результатам, наименьший риск отмечен для целекоксиба (ОШ 1,45; 95% ДИ 1,17–1,81), ацеклофенака (ОШ 1,43; 95% ДИ 0,65–3,15) и ибупрофена (ОШ 1,84; 95% ДИ 1,54–2,20). Риск ЖКТ-кровотечения для диклофенака, мелоксикама, нимесулида, кетопрофена, напроксена и индометацина оказался примерно равен: ОШ составляло от 3,34 (95% ДИ 2,79–3,99) для диклофенака до 4,14 (95% ДИ 2,19–5,90) для индометацина.

Опасность НПВП-гастропатии может быть значительно снижена при профилактическом назначении ИПП. Доказана эффективность этого класса противоязвенных средств для предупреждения и лечения язв, ЖКТ-кровотечения и диспепсии, связанных с приемом НПВП и низких

доз ацетилсалициловой кислоты [54, 55]. Так, недавно опубликованы данные двух 6-месячных РКИ (n=854), в которых сравнивали терапевтический потенциал и безопасность напроксена и комбинации напроксена с эзомепразолом. Результаты этих исследований однозначно подтвердили успех профилактического применения НПВП: число язв желудка и двенадцатиперстной кишки при монотерапии напроксеном суммарно составило 29,1%, при использовании комбинации напроксена с эзомепразолом – 6,5%. При этом напроксен в сочетании с ИПП был столь же эффективен, как и без ИПП [56]. Еще одно исследование, в котором 239 больных в течение 12 мес принимали комбинацию напроксена и эзомепразола, не показало нарастания частоты осложнений со стороны ЖКТ и ССС по сравнению с исходным уровнем [57].

Многие эксперты считают эзомепразол<sup>1</sup> одним из наиболее удачных средств для профилактики НПВП-гастропатии.

Интересной и малоизученной темой является влияние НПВП на развитие острого панкреатита, не менее опасного, чем ЖКТ-кровотечение. Есть данные, что у больных с РЗ (в частности, РА) острый панкреатит возникает чаще, чем в общей популяции. Этот факт подтверждает работа ученых из Тайваня С.С. Chang и соавт. [58], которые сравнили частоту острого панкреатита у 29 755 пациентов с РА и 119 020 лиц без РА (контроль). Риск развития этого опасного осложнения оказался более чем на 60% выше у больных РА: частота острого панкреатита составила 185,7 и 119,0 случаев на 100 000 пациентов-лет соответственно (ОШ 1,62; 95% ДИ 1,43–1,83).

Способность НПВП повышать риск развития ОП была подтверждена Н.Т. Sorensen и соавт. [59], которые сопоставили использование различных НПВП у 3083 больных с этим заболеванием и 30 830 лиц в качестве соответствующего по полу и возрасту контроля. Прием НПВП однозначно

увеличивал вероятность развития острого панкреатита: ОШ 2,7 (95% ДИ 2,4–3,0), при этом риск оказался максимальным при использовании диклофенака: ОШ 5,0 (95% ДИ 4,2–5,9). Прием целекоксиба ассоциировался с минимальным риском: ОШ 1,4 (95% ДИ 0,8–2,3), а использование напроксена практически не оказывало негативного влияния: ОШ 1,1 (95% ДИ 0,7–1,7).

Таким образом, напроксен – универсальный анальгетик с выраженным противовоспалительным эффектом, который может использоваться как для кратковременного лечения умеренной и выраженной острой боли (в частности, при травмах, острой НБС и остром подагрическом артрите), так и для длительного контроля основных симптомов хронических РЗ. Уже более 20 лет напроксен<sup>2</sup> с успехом применяется в 25 странах Европы и остается одним из наиболее используемых НПВП. Несомненно, он должен занять достойное место и в арсенале российского практикующего врача. Тем более что в отечественной медицинской практике проверенный временем Налгезин<sup>®</sup> форте находит все более широкое применение [60].

На сегодняшний день Налгезин<sup>®</sup> форте – единственный в России напроксен в виде соли натрия. Благодаря этому преимуществу таблетки Налгезин<sup>®</sup> форте быстро растворяются и всасываются из ЖКТ, что обеспечивает быстрое наступление обезболивающего эффекта.

Важнейшим преимуществом напроксена, которое выделяет его среди всех других НПВП, является низкий риск сердечно-сосудистых осложнений. Сегодня это имеет принципиальное значение, поскольку опасность развития сердечно-сосудистых катастроф рассматривается как основной фактор, ограничивающий применение всего класса НПВП. Следует учесть, что пациенты с патологией суставов и позвоночника – в основном люди пожилого возраста, имеющие сопутствующие заболевания ССС. Для них напроксен может стать препаратом выбора. При этом проблема переносимости напроксена со стороны ЖКТ может быть успешно решена путем профилактического назначения ИПП, в частности пантопразола.

<sup>1</sup>Эманера<sup>®</sup> (КРКА).

<sup>2</sup>Налгезин<sup>®</sup> форте (КРКА).

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль: практическое руководство для врачей. Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (practical guide for physicians)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.]
2. Насонов ЕЛ. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. Клиническая фармакология и терапия. 2003;12(1):64-9. [Nasonov EL. Analgesic therapy in rheumatology: a journey between Scylla and Charybdis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2003;12(1):64-9. (In Russ.)].
3. Lee YC. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Jan;15(1):300. doi: 10.1007/s11926-012-0300-4.
4. van de Laar M, Pergolizzi J, Mellinghoff H, et al. Pain Treatment in Arthritis-Related Pain: Beyond NSAIDs. *Open Rheumatol J*. 2012;6:320-30. doi: 10.2174/187431290120610320. Epub 2012 Dec 13.
5. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-24. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-24. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
6. Scarpignato C, Lanasa A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
7. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-47.
8. Каратеев АЕ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):600–6. [Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, et al. Assessment of risk for gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the CIS population: preliminary data of the CORONA-2 epidemiological survey. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science*

- and Practice. 2014;52(6):600–6. (In Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-600-606>
9. Capone M, Tacconelli S, Sciulli M, et al. Human pharmacology of naproxen sodium. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007 Aug;322(2):453–60. Epub 2007 May 1.
10. McGettigan P, Henry D. Use of Non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle- and high- income countries. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001388. doi: 10.1371/journal.pmed.1001388. Epub 2013 Feb 12.
11. Runkel R, Chaplin M, Boost G, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of naproxen in various laboratory animals and human subjects. *J Pharm Sci*. 1972 May;61(5):703–8.
12. Aeidler H. Clinical results of a multicenter double-blind examination of naproxen compared to indomethacin in chronic rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and osteoarthritis. *Arzneimittelforschung*. 1975 Feb;25(2A):315–8.
13. Bowers D, Dyer H, Fosdick W, et al. Naproxen in rheumatoid arthritis. A controlled trial. *Ann Intern Med*. 1975 Oct;83(4):470–5.
14. Clarke A. A Double-blind comparison of naproxen against indometacin in osteoarthritis. *Arzneimittelforschung*. 1975 Feb;25(2A):302–4.
15. Castles J, Moore T, Vaughan J, et al. Multicenter comparison of naproxen and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 1978 Mar;138(3):362–6.
16. Blechman W, Willkens R, Boncaldo G, et al. Naproxen in osteoarthritis. Double-blind crossover trial. *Ann Rheum Dis*. 1978 Feb;37(1):80–4.
17. Melton JW 3<sup>rd</sup>, Lussier A, Ward JR, et al. Naproxen vs. aspirin in osteoarthritis of the hip and knee. *J Rheumatol*. 1978 Fall;5(3):338–46.
18. Martinez-Lavin M, Holman K, Smyth C, Vaughan J. A comparison of naproxen, indomethacin and aspirin in osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1980 Sep-Oct;7(5):711–6.
19. Björkenheim J, Helland J, Peltonen J. A double-blind crossover evaluation of naproxen and piroxicam in osteoarthritis of hip or knee. *J Int Med Res*. 1985;13(5):263–9.
20. Dunn T, Clark V, Jones G. Preoperative oral naproxen for pain relief after day-case laparoscopic sterilization. *Br J Anaesth*. 1995 Jul;75(1):12–4.
21. Comfort V, Code W, Rooney M, Yip R. Naproxen premedication reduces postoperative tubal ligation pain. *Can J Anaesth*. 1992 Apr;39(4):349–52.
22. Code W, Yip R, Rooney M, et al. Preoperative naproxen sodium reduces postoperative pain following arthroscopic knee surgery. *Can J Anaesth*. 1994 Feb;41(2):98–101.
23. Malmstrom K, Kotey P, Coughlin H, Desjardins P. A randomized, double-blind, parallel-group study comparing the analgesic effect of etoricoxib to placebo, naproxen sodium, and acetaminophen with codeine using the dental impaction pain model. *Clin J Pain*. 2004 May-Jun;20(3):147–55.
24. 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;(1):CD004234. doi: 10.1002/14651858.CD004234.pub3.
25. Simmons R, Owen S, Abbott C, et al. Naproxen sodium and paracetamol/dextropropoxyphene in sports injuries – a multicentre comparative study. *Br J Sports Med*. 1982 Jun;16(2):91–5.
26. 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.
27. Friedman BW, Dym AA, Davitt M, et al. Naproxen With Cyclobenzaprine, Oxycodone/Acetaminophen, or Placebo for Treating Acute Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 20;314(15):1572–80. doi: 10.1001/jama.2015.13043.
28. Sturge RA, Scott JT, Hamilton EB, et al. Multicentre trial of naproxen and phenylbutazone in acute gout. *Ann Rheum Dis*. 1977 Feb;36(1):80–2.
29. Maccagno A, Di Giorgio E, Romanowicz A. Effectiveness of etodolac ('Lodine') compared with naproxen in patients with acute gout. *Curr Med Res Opin*. 1991;12(7):423–9.
30. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*. 2008 May 31;371(9627):1854–60. doi: 10.1016/S014031. Latourte A, Bardin T, Richette P. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):1920–6. doi: 10.1093/rheumatology/keu157. Epub 2014 Apr 23.
32. 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. Epub 2006 Dec 1.
33. Singh G, Fort J, Goldstein J, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study. *Am J Med*. 2006 Mar;119(3):255–66.
34. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2000 Nov 23;343(21):1520–8, 2 p following 1528
35. Farkouh M, Kirshner H, Harrington R, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomized controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21–27;364(9435):675–84.
36. Moore RA, Moore OA, Derry S, et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):374–9. doi: 10.1136/ard.2009.107805. Epub 2009 Apr 12.
37. Song G, Seo Y, Kim J, et al. Relative efficacy and tolerability of etoricoxib, celecoxib, and naproxen in the treatment of osteoarthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials based on patient withdrawal. *J Rheumatol*. 2016 Jan 14. [Epub ahead of print]
38. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review. *J Rheumatol*. 2016 Feb 1. pii: jrheum.150721. [Epub ahead of print]
39. Sieper J, Lenaerts J, Wöllenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):101–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203201. Epub 2013 May 21.
40. Collantes E, Curtis SP, Lee KW, et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis [ISRCTN25142273]. *BMC Fam Pract*. 2002 May 22;3:10.
41. Van Hecken A, Schwartz J, Depre M, et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2000 Oct;40(10):1109–20.
42. Hinz B, Cheremina O, Besz D, et al. Impact of naproxen sodium at over-the-counter doses on cyclooxygenase isoforms in human volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008 Apr;46(4):180–6.
43. Schiff M, Hochberg M, Oldenhof J, Brune K. Platelet inhibitory effects of OTC doses of naproxen sodium compared with prescription dose naproxen sodium and low-dose aspirin. *Curr Med Res Opin*. 2009 Oct;25(10):2471–7. doi: 10.1185/03007990903185706.
44. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011 Jan 11;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
45. 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.

## О Б З О Р Ы

46. Ray W, Varas-Lorenzo C, Chung C, et al. Cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009 May;2(3):155-63. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.805689. Epub 2009 May 5.
47. Gislason G, Rasmussen J, Abildstrom S, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med*. 2009 Jan 26;169(2):141-9. doi: 10.1001/archinternmed.2008.525.
48. Roumie C, Choma N, Kaltenbach L, et al. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events—stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Nov;18(11):1053-63. doi: 10.1002/pds.1820.
49. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9. Epub 2014 Dec 17.
50. 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. Epub 2007 Feb 26.
51. Burmester G, Lanus 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.
52. Henry D, Lim L, Garcia Rodriguez L, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996 Jun 22;312(7046):1563-6.
53. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
54. Scheiman JM. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S5. doi: 10.1186/ar4177. Epub 2013 Jul 24.
55. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015 Jan 22;7:31-41. doi: 10.2147/DHPS.S71976. eCollection 2015.
56. Goldstein J, Hochberg M, Fort J, et al. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Aug;32(3):401-13. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04378.x. Epub 2010 May 22.
57. Sostek M, Fort J, Estborn L, et al. Long-term safety of naproxen and esomeprazole magnesium fixed-dose combination: phase III study in patients at risk for NSAID-associated gastric ulcers. *Curr Med Res Opin*. 2011 Apr;27(4):847-54. doi: 10.1185/03007995.2011.555756. Epub 2011 Feb 14.
58. Chang CC, Chiou CS, Lin HL, et al. Increased Risk of Acute Pancreatitis in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015 Aug 11;10(8):e0135187. doi: 10.1371/journal.pone.0135187. eCollection 2015.
59. Sorensen HT, Jacobsen J, Norgaard M, et al. Newer cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors, other non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jul 1;24(1):111-6.
60. Камчатнов ПР, Умарова ХЯ, Чугунов АВ. Боль в спине: проблемы выбора адекватной терапии. *Consilium medicum*. Неврология и ревматология (Прил). 2015;(2):22-6. [Kamchatnov PR, Umarova KhYa, Chugunov AV. Back pain: the problem of choice of adequate therapy. *Consilium medicum*. Neurology and rheumatology (Suppl). 2015;(2):22-6. (In Russ.)].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.