

Неудовлетворенность лечением скелетно-мышечной боли: глобальная проблема и методы ее решения

Каратеев А.Е.

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

Эффективный контроль скелетно-мышечной боли (СМБ) — одна из главных задач медицинской помощи при наиболее распространенных ревматических заболеваниях, таких как остеоартрит (ОА) и неспецифическая боль в спине (НБС). Существенная часть больных (по данным эпидемиологических исследований, около 40–50%) считают назначенное им лечение малоэффективным и не удовлетворены его результатами. Причинами этого являются фенотипическое разнообразие СМБ, индивидуальные особенности ответа на анальгетические препараты и наличие коморбидной патологии (в частности, метаболических нарушений и депрессии). В плацебоконтролируемых исследованиях показано, что монотерапия наиболее популярными препаратами для лечения ОА и НБС (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, опиоиды, локальные инъекции глюкокортикоидов, дулоксетин и др.) обеспечивает значительное уменьшение боли (>50%) лишь примерно у половины больных. Это определяет необходимость проведения индивидуализированной комплексной терапии, направленной на различные звенья патогенеза боли.

Первым этапом лечения СМБ должно быть рациональное применение НПВП. Препаратом выбора может считаться нимесулид, обладающий благоприятным сочетанием эффективности, хорошей переносимости и приемлемой стоимости. Важным элементом лечения хронической СМБ также является использование медленнодействующих противовоспалительных средств, таких как диацереин.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль; остеоартрит; неспецифическая боль в спине; анальгетическая терапия; неудовлетворенность лечением; нестероидные противовоспалительные препараты; нимесулид; диацереин.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Неудовлетворенность лечением скелетно-мышечной боли: глобальная проблема и методы ее решения. Современная ревматология. 2017;11(3):4–13.

Dissatisfaction with management of musculoskeletal pain: A global problem and methods of its solution

Karateev A.E.

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

Effective control of musculoskeletal pain (MSP) is one of the main tasks of medical care for the most common rheumatic diseases, such as osteoarthritis (OA) and non-specific back pain (NSBP). Epidemiological surveys have shown that a substantial proportion (about 40–50%) of patients consider their assigned treatment to be ineffective and are dissatisfied with its results. The reasons for this are a phenotypic diversity of MSP, individual responses to analgesic drugs, and comorbidities (particularly metabolic disorders and depression). Placebo-controlled trials have demonstrated that monotherapy with the most popular drugs (non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), opioids, local glucocorticoid injections, duloxetine, etc.) for the treatment of OA and NSBP provides significant pain relief (>50%) in only nearly one-half of patients. This necessitates comprehensive and individualized patient therapy aimed at different components of the pathogenesis of pain.

The first step in the treatment of MSP should be the rational use of NSAIDs. Nimesulide that has a favorable combination of efficacy, good tolerability, and an acceptable cost may be considered as the drug of choice. The important element of treatment for chronic MSP is also the use of slow-acting anti-inflammatory drugs, such as diacerein.

Keywords: musculoskeletal pain; osteoarthritis; non-specific back pain; analgesic therapy; dissatisfaction with treatment; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; nimesulide; diacerein.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. Dissatisfaction with management of musculoskeletal pain: A global problem and methods of its solution. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):4–13.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-4-13>

Идеальная стратегия терапии любого заболевания предполагает этиотропный и патогенетический подход. Всегда следует искать причину болезни (например, если ее развитие вызвано инфекционным агентом), а когда это невозможно (как в подавляющем большинстве случаев при хронических заболеваниях), четко выделить основные зве-

нья ее патогенеза. Точное знание направления фармакотерапии ориентирует на очень высокий результат, которого можно достичь в процессе лечения: полное прекращение прогрессирования болезни, т. е. стойкая медикаментозная, а при благоприятном стечении обстоятельств и безмедикаментозная ремиссия или даже полное выздоровление.

Л Е К Ц И Я

Данный принцип – лечение до достижения цели – хорошо известен ревматологам и активно реализуется, в частности при ведении больных ревматоидным артритом (РА). Выделен формальный «маркер» достижения цели терапии: показатели суммарной активности болезни (DAS28), которые хорошо коррелируют с такими важными критериями прогрессирования, как нарастание рентгенологических изменений в суставах, что существенно облегчает работу врача [1].

К сожалению, далеко не при всех заболеваниях суставов и позвоночника цель терапии точно определена. Прежде всего это касается наиболее распространенных ревматических заболеваний – остеоартрита (ОА) и неспецифической боли в спине (НБС). Проблема заключается в гетерогенности и различных фенотипах этих нозологических форм, а также в отсутствии единой концепции их патогенеза. Нет и общепризнанной патогенетической терапии, т. е. методов, позволяющих замедлить прогрессирование или развитие рецидивов ОА и НБС и избежать хирургического вмешательства, которое завершает безуспешные попытки фармакотерапии. Поэтому основным направлением лечения ОА и НБС является устранение их основного проявления – скелетно-мышечной боли (СМБ), по сути – симптоматическая терапия, направленная на облегчение страданий пациента.

В обзоре, посвященном современному состоянию проблемы ОА, J. Martel-Pelletier и соавт. [2] отмечают: «Фармакологическое лечение в основном связано с облегчением симптомов, и нет лекарственного средства, модифицирующего болезнь (т. е. лечения, которое уменьшает симптомы в дополнение к замедлению или остановке прогрессирования заболевания), одобренного регулирующими органами» («Pharmacological treatments are mostly related to relief of symptoms and there is no disease-modifying OA drug (that is, treatment that will reduce symptoms in addition to slowing or stopping of disease progression) yet approved by the regulatory agencies»). В отношении НБС такая же позиция обозначена авторами другого обзора, опубликованного в 2017 г. в журнале *Lancet*: «Поскольку неспецифическая боль в спине не имеет известной патоанатомической причины, лечение фокусируется на уменьшении боли и ее последствий» («Because non-specific low back pain does not have a known pathoanatomical cause, treatment focuses on reducing pain and its consequences») [3].

Но можно ли расценивать боль лишь как симптом? Хорошо известна корреляция между выраженностью СМБ и прогрессированием ОА; так же и интенсивная и стойкая НБС взаимосвязана с хронизацией этого заболевания, формированием стойких нарушений функции позвоночника и потребностью в хирургических вмешательствах. На первый взгляд причинно-следственная связь между болью и вызвавшей ее патологией понятна: этот симптом возникает как проявление заболевания, и чем тяжелее структурные изменения, чем быстрее прогрессирует поражение суставов и позвоночника, чем более выражены функциональные нарушения, тем сильнее становятся болевые ощущения.

Однако боль – не просто неприятное субъективное чувство. Это многофакторный процесс, в развитии которого принимают участие различные системы организма: локальная реакция тканей непосредственно в области повреждения, активация всех уровней ноцицепции (от периферических болевых рецепторов до ЦНС), вовлечение эндокринной и сердечно-сосудистой систем, формирование поведенческой реакции и т. д. [4].

Изначально боль – приспособительный процесс, «сигнал тревоги», призванный обеспечить функциональный покой поврежденной части тела при ранении или травме. Но при хроническом заболевании полное восстановление невозможно, и организм вынужден адаптироваться к новым условиям, вызванным патологическим процессом, на ином, нефизиологическом уровне. Роль боли в этой ситуации становится патологической [4]. Ведь болевое ощущение тесно связано с воспалительной реакцией – стойкая активация болевых рецепторов и возбуждение ноцицептивных нейронов сопровождаются выбросом нейромедиаторов и цитокинов, способных вызывать хемотаксис клеток «воспалительного ответа», синтез медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов и окиси азота), активацию симпатико-адреналовой системы и др. [4, 5]. Так, один из наиболее изученных нейромедиаторов – фактор роста нервов (ФРН) – оказывает существенное влияние на развитие иммунного воспаления, стимулируя пролиферацию и дифференцировку CD4 Т-лимфоцитов (Т-хелперов) [6]. Провоспалительным потенциалом обладают такие нейромедиаторы, активно синтезируемые нейроглией и самими нервными окончаниями, как кальцитонин-родственный пептид, тахикинины (в частности, субстанция Р), меланокортины, вазоактивный интестинальный пептид, гипофизарный полипептид, активирующий аденилатциклазу (РАСАР), грелин и др. [7–9].

Очевидно, боль – не только следствие, но и один из важных факторов прогрессирования хронического заболевания, определяющий персистенцию воспалительной реакции, рефлекторный гипертонус мышц, нарушения биомеханики, а также изменения ЦНС (центральная сенситизация, депрессия, тревожность, негативные поведенческие реакции). Можно предположить, что эффективный контроль боли при заболеваниях суставов и позвоночника не только уменьшает страдания и улучшает качество жизни, но и способствует замедлению прогрессирования болезни и предотвращает ее рецидивы. Подтверждением этого является хорошо известный факт: часто при ОА и НБС значительное уменьшение болевых ощущений, которое достигается применением анальгетиков, не имеющих какого-либо противовоспалительного, метаболического или репаративного потенциала, способно привести к стойкой многомесячной ремиссии и значительному восстановлению функции. Такой эффект может отмечаться при использовании, например, местных анестетиков или даже плацебо, причем в тех случаях, когда имеются выраженные структурные изменения суставов и позвоночника, т. е. «органическая» причина для сохранения клинических проявлений и прогрессирования болезни.

Блестящей иллюстрацией эффекта плацебо при ОА стала недавно опубликованная работа R. Altman и соавт. [10]. Авторы провели метаанализ 38 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых внутрисуставное (в/с) введение гиалуроновой кислоты или глюкокортикоидов (ГК) сравнивалось с плацебо (физиологический раствор). Оказалось, что в/с введение плацебо обеспечивало весьма высокий клинический результат в сравнении с исходным уровнем в плане уменьшения боли. Так, кратковременное (до 3 мес) улучшение было оценено у 1705 больных, при этом величина эффекта составила $-0,68$ (95% доверительный интервал, ДИ – от $-0,78$ до $-0,57$; $p < 0,001$). В то же время плацебо демонстрировало и достоверное улучшение при оценке у 1445 больных в срок от 6 до 12 мес (!): величина эф-

Л Е К Ц И Я

фекта составила $-0,61$ (95% ДИ – от $-0,76$ до $-0,45$; $p < 0,001$). Получается, что физиологический раствор действует не намного хуже, чем гиалуроновая кислота – средство, которое многие эксперты относят к числу патогенетических при ОА.

Еще одним примером парадоксально стойкого эффекта «чистых» анальгетиков при СМБ является успешное применение эпидуральных блокад с местными анестетиками при сильнейшей радикулярной боли, связанной с грыжами межпозвоночного диска. Это подтверждают результаты метаанализа 43 РКИ ($n=3641$), в котором сопоставлялась эффективность эпидуральных инъекций ГК, местных анестетиков и неэпидуральных введений аналогичных препаратов в качестве контроля. Было показано, что вероятность достижения клинически значимого уменьшения боли существенно выше при эпидуральном введении ГК в сравнении с контролем: отношение шансов (ОШ) составило $4,07$ (95% ДИ – $2,44-6,79$). Но применение только местного анестетика давало близкие результаты: ОШ – $3,18$ (95% ДИ – $2,37-4,27$). Суммарно преимущество введения ГК в сравнении с местными анестетиками было минимальным: ОШ – $1,28$ (95% ДИ – $0,98-1,67$) [11]. При этом отмечено не только кратковременное, но и стойкое купирование боли, что подтверждается данными метаанализа 12 РКИ [12].

Получается, что введение местного анестетика, действие которого продолжается лишь несколько часов, позволяет добиться значительного и длительного терапевтического успеха при сохранении грыжи диска, повреждении нервного корешка и перирадикулярном воспалении – основных проявлениях заболевания, на которые это средство прямо не влияет.

Таким образом, при отсутствии иных четко очерченных целей фармакотерапии при ОА и НБС такой целью следует признать максимально полное и быстрое купирование боли. Основным критерием эффективности в данной ситуации будет субъективное уменьшение выраженности болевых ощущений и, как комплексный и очень важный показатель, удовлетворенность больных результатами лечения. По данным серии клинических исследований, пациенты дают высокую оценку («хорошая» или «очень хорошая») анальгетической терапии при снижении боли $>50\%$ по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [13–16]. Но добиться такого ответа на терапию удается далеко не во всех случаях.

Именно поэтому в последние годы так активно изучается проблема неадекватной терапии СМБ и неудовлетворенности больных ее результатами. И это, без преувеличения, глобальная проблема [17]. Ее значение показывают, в частности, результаты известного эпидемиологического исследования Н. Вре́йв́ик и соавт. [18], охватившего 15 стран Евросоюза и Израиль. Согласно полученным данным, 19% жителей развитых стран испытывают хроническую боль, причиной которой в подавляющем большинстве случаев является патология скелетно-мышечной системы. Только в пяти государствах Евросоюза (Великобритания, Франция, Испания, Германия и Италия) около 50 млн жителей страдают от боли, причем 11,2 млн испытывают сильную боль [19]. Большинство из этих пациентов (примерно $2/3$) периодически или регулярно принимали анальгетики, в основном нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): 55% – безрецептурные и 44% – рецептурные; 13 и 23% – безрецептурные и рецептурные слабые опиоиды, 5% – сильные опиоиды. Но при этом более 40% опрошенных сообщали о неадекватном контроле боли (рис. 1) [18].

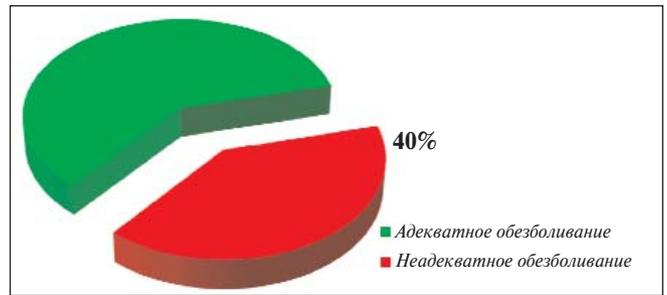


Рис. 1. Неадекватный контроль боли: результаты опроса 4839 пациентов с хронической болью в 15 странах Европы и Израиле [18]

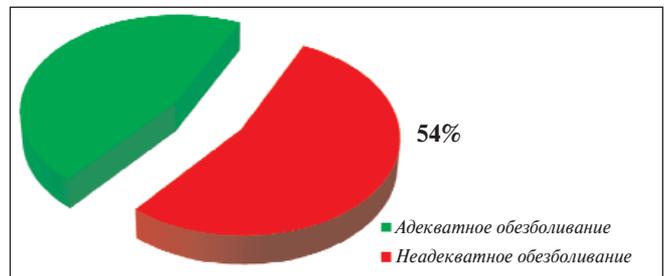


Рис. 2. Неадекватная терапия боли у пациентов с ОА крупных суставов: исследование SORT ($n=1187$) [20]

В последние годы в рамках международной программы SORT (Survey of Osteoarthritis Real World Therapies – Обзор лечения ОА в реальной практике) в ряде стран изучалась удовлетворенность больных ОА проводимым лечением. Так, P.G. Conaghan и соавт. [20] опросили 1187 больных ОА (средний возраст – 68 лет), проживающих в шести государствах Европы, для оценки неадекватного контроля боли. Критерием оценки являлся индекс BPI (Brief Pain Inventory – краткая оценка боли): лечение считалось недостаточно эффективным, если BPI был >4 баллов из 10 возможных. Согласно полученным данным, большинство пациентов (54%) с ОА имели неадекватный контроль боли (рис. 2). Факторами, ассоциирующимися с плохим ответом на терапию, оказались женский пол, поражение обоих коленных суставов, высокий индекс массы тела (ИМТ), депрессия и коморбидный сахарный диабет.

Совсем недавно близкие данные были представлены учеными из Бразилии P.A. Laires и соавт. [21]: при обследовании 197 больных ОА неадекватный контроль боли (BPI >4 баллов) был зафиксирован в 51,3% случаев.

То, что существенная часть пациентов с ОА и хронической НБС не удовлетворены результатами лечения, не удивляет. Сегодня в арсенале врача нет препаратов, способных полностью или хотя бы в значительной степени купировать боль во всех случаях при этих заболеваниях. Так, по данным РКИ, число пациентов с ОА, ответивших на лечение (улучшение $>50\%$) наиболее популярными средствами, составляет не более 50%. При этом использовались препараты с самым разным механизмом действия.

Начать следует с НПВП – признанного инструмента контроля боли. Так, R. Moore и соавт. [22] провели метаанализ серии 12-недельных РКИ, в которых эффективность различных НПВП сравнивалась с плацебо ($n=3354$). На фоне активной терапии число лиц с улучшением $>50\%$ составило 45–50%, в группах плацебо – 30–35%.

Л Е К Ц И Я

Примерно такое же число ответивших на лечение отмечается и при использовании в/с инъекций гиалуроновой кислоты, которую широко используют для лечения ОА крупных суставов. Интересно отметить серьезное расхождение в оценке терапевтического потенциала гиалуроната по данным открытых исследований, в реальной клинической практике (например, в нашей стране эффективность «протеза синовиальной жидкости» традиционно оценивается очень высоко) и по результатам хорошо организованных международных РКИ. Последние часто демонстрируют лишь небольшое преимущество гиалуроновой кислоты в сравнении с плацебо [23, 24].

Весьма показательны результаты недавнего РКИ R. Leighton и соавт. [25], в котором оценивалась эффективность однократной в/с инъекции высокомолекулярной синтетической гиалуроновой кислоты и ГК (метилпреднизолон) у 442 больных ОА коленного сустава. Через 12 нед число ответивших на лечение по WOMAC-боль (уменьшение на >40%) в исследуемых группах не различалось (44,6 и 46,2% соответственно, т. е. <50%).

Дулоксетин – антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), который с успехом используется для лечения невропатической боли и фибромиалгии. Он занял важное место в терапии ОА и НБС как средство, влияющее на феномен «центральной сенситизации», во многом определяющий хронизацию боли при этих заболеваниях. В серии РКИ подтвержден хороший терапевтический потенциал дулоксетина при ОА. Но, тем не менее, число пациентов, у которых такая терапия эффективна, составляет около 40–50%, в то время как при использовании плацебо – около 30% [26].

Как видно, ни один из современных фармакологических препаратов, применяемых для лечения СМБ, не может считаться идеальным, обеспечивающим полный терапевтический успех у большинства пациентов. Причинами этого, как было отмечено выше, являются фенотипическое разнообразие ОА и НБС, а также влияние коморбидных состояний (депрессия, тревожность, метаболические нарушения и т. д.).

Для адекватного контроля боли предлагается применять наиболее мощные анальгетики – опиоиды. Так, в последние годы в клиническую практику внедряются новые средства этого ряда, обладающие хорошей эффективностью и приемлемым уровнем безопасности, например тапентадол, сочетающий в себе свойства агониста опиоидных рецепторов и СИОЗС [27, 28]. Однако опиоиды, которые прекрасно облегчают сильнейшую боль, вызванную хирургическими вмешательствами и острыми травмами, не столь эффективны при хронической СМБ. К тому же их клиническое применение ограничивается плохой переносимостью – нежелательные реакции (НР) становятся причиной прерывания лечения у 15–50% больных, а также риском привыкания и нецелевого (криминального) использования [29, 30].

Большие надежды на прогресс в лечении ОА и хронической НБС связаны с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), способных целенаправленно воздействовать на цитокины, играющие ключевую роль в развитии «воспалительного каскада» и формировании хронической СМБ. Эти надежды определяются поистине революционным успехом, который был достигнут при использовании ГИБП в лечении ревматических заболеваний, вызванных иммунным воспалением (РА и спондилоартри-

ты) [31]. Как уже было отмечено, основные провоспалительные цитокины – интерлейкин (ИЛ) 1, 6, фактор некроза опухоли α (ФНО α) – играют ключевую роль в развитии персистирующего воспаления при ОА и хронической НБС, следовательно, ингибиторы этих субстанций или их рецепторов, как представлялось, должны не только оказывать выраженное анальгетическое действие, но и предотвращать прогрессирование и рецидивы болезни.

К сожалению, клинические исследования не подтвердили это предположение. Так, X. Chevalier и соавт. [32] изучили эффективность рекомбинантного ингибитора рецептора ИЛ1 (ИЛ1Ra) анакинры при ОА. В этом РКИ 170 пациентам с ОА коленного сустава была выполнена однократная в/с инъекция анакинры в дозе 50 или 150 мг либо плацебо (физиологический раствор). Согласно полученным данным, достоверного улучшения состояния по динамике индекса WOMAC у больных, получавших активную терапию, в сравнении с группой плацебо не отмечено.

Не слишком успешными оказались и результаты применения ГИБП при НБС. D. Pimentel и соавт. [33] выполнили метаанализ данных наблюдательного исследования (n=143) и 11 РКИ (n=539), в которых сравнивалось действие эпидуральной инъекции ингибиторов ФНО α этанерцепта, адалимумаба, инфликсимаба, экспериментального REN-1654 и плацебо. Статистически значимое отличие от плацебо по динамике болевых ощущений было выявлено лишь в 5 РКИ, но уровень эффекта оценивался лишь как умеренный или незначительный.

Большое внимание исследователей и практикующих врачей приковано к новой «мишени» фармакотерапии боли при хронических заболеваниях – ФРН. В настоящее время разработано несколько ГИБП – танезумаб, фуланумаб и фасинумаб (REGN475), представляющих собой моноклональные антитела, способные блокировать ФРН и существенно снижать сенситизацию периферических болевых рецепторов [34]. В нескольких крупных РКИ показана эффективность нового класса анальгетиков. Наиболее изученным из ингибиторов ФРН является танезумаб: его вводят внутривенно в дозе 5 или 10 мг 1 раз в 2 мес. Серия масштабных хорошо организованных РКИ, участниками которых стали тысячи пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов, четко показала его преимущество, особенно в комбинации с НПВП, в сравнении с монотерапией НПВП (напроксен, целекоксиб и диклофенак) или опиоидами (оксикодон). Но в этих работах выявлен и ряд недостатков танезумаба, что в итоге приостановило его регистрацию и начало применения в реальной практике. Это серьезные НР: появление сенсорных симптомов (парестезия и гипестезия), в некоторых случаях развитие полиневропатии, а также ускорение прогрессирования ОА, которое у отдельных пациентов потребовало выполнения эндопротезирования [35–37].

Также проведено 4 РКИ (n=2109), в которых изучался лечебный потенциал трех различных ингибиторов ФРН (танезумаб, фуланумаб и фасинумаб) при НБС. Результаты исследований оказались скромными: только танезумаб проявил клинически значимую, хотя и относительно небольшую, анальгетическую активность. Стандартизированная разница средних для значимого клинического ответа в группах танезумаба и плацебо составила -0,44 (95% ДИ – от -0,81 до -0,07), что соответствует лишь умеренному отличию. При этом число НР (прежде всего, неврологических) на фо-

ЛЕКЦИЯ

не использования ингибиторов ФРН было значимо больше, чем на фоне применения плацебо: ОШ – 1,93 [38].

Как видно, проблема эффективного контроля СМБ требует самого серьезного внимания (см. таблицу). И ее решение нельзя связать с применением какого-либо одного, пусть даже самого революционного, класса фармакологических средств. Ключ к достижению успеха при лечении СМБ – в индивидуальном подходе с учетом особенностей конкретного пациента, комплексной терапии с использованием препаратов, имеющих различные «точки приложения» [4, 39]. Ведь даже терапия простыми, хорошо известными анальгетическими препаратами может быть успешной, если они правильно подобраны и назначены своевременно и в адекватной дозе. Однако в реальной клинической практике это нередко вызывает серьезные затруднения.

M. Goge и соавт. [40] оценивали, как часто врачи Великобритании прекращают, изменяют или усиливают терапию различными обезболивающими препаратами при ОА и хронической НБС. Оказалось, что при использовании любых анальгетиков в течение первого месяца терапии первый назначенный препарат отменяется практически всегда из-за недостаточного эффекта, непереносимости и (реже) купирования боли. Так, при терапии ОА неселективными НПВП (н-НПВП) частота отмен составляет 91,9%, селективными НПВП (с-НПВП) – 86,9%, парацетамолом – 91,4%, трамадом – 89,7%, слабыми опиоидами – 93,2%, сильными опиоидами – 84,3%; при хронической НБС частота отмен н-НПВП – 97,2%, с-НПВП – 94,0%, парацетамола – 95,0%, трамадола – 92,8%, слабых опиоидов – 97,0%, сильных опиоидов – 86,8%. Частота переключения на другой препарат составляла от 30 до 60%, усиления терапии – от 7,5 до 15,2%. Согласно выводам авторов, полученные данные свидетельствуют о несовершенной системе выбора лекарства для лечения боли. Так, если врач назначает лечение, впоследствии в 2/3 случаев ему приходится его отменять, назначать другое, увеличивать дозы или добавлять другие препараты.

Наиболее удачным дебютом терапии острой СМБ следует считать назначение НПВП. Как было отмечено выше, воспалительная реакция, возникающая в ответ на повреждение живой ткани, – ключевой момент развития скелетно-мышечных заболеваний. Поэтому применение противовоспалительного агента наиболее оправдано: достигается не только анальгетический эффект, но и разрывается патогенетическая цепь, приводящая к хронизации боли и прогрессированию патологического процесса в целом. Ведь НПВП оказывают комплексное действие на механизмы болезни – синтез важнейших провоспалительных медиаторов, развитие локального воспалительного отека, периферическая и центральная сенситизация, а также неоангиогенез [41, 42].

Очевидно, что успех при назначении НПВП зависит от двух важнейших факторов – использования адекватной противовоспалительной дозы и достаточной длительности применения. Ведь для достижения стойкого фармакологического эффекта необходимо добиться устойчивой посто-

Факторы, влияющие на недостаточно эффективный контроль СМБ

1. Фенотипическое разнообразие СМБ – преобладание различных патогенетических механизмов (например, воспаления, биомеханических нарушений, элементов дисфункции ноцицептивной системы и др.)
2. Особенности индивидуального ответа на фармакологические средства
3. Депрессия, тревожность
4. Неблагоприятный психологический настрой пациента («катастрофизация», потребительское поведение, негативный опыт предшествующей терапии)
5. Метаболические нарушения (избыточная масса тела, сахарный диабет 2-го типа)
6. Коморбидные заболевания, затрудняющие проведение адекватной терапии
7. Ошибки при назначении анальгетических препаратов (использование неправильно подобранных доз, короткие курсы, монотерапия, отсутствие адекватной профилактики лекарственных осложнений и т. д.)

янной концентрации препарата в плазме крови и области поражения. Но хотя эти правила представляются очень простыми, в реальной практике они соблюдаются далеко не всегда. Например, хорошо известно пристрастие российских врачей к инъекционным формам НПВП. Но при этом надо понимать, что одно-, двукратные инъекции короткодействующего препарата (например, кетопрофена или диклофенака) не могут обеспечить устойчивой концентрации препарата в плазме крови. Также ошибочной тактикой представляется применение НПВП «по требованию» или очень короткими (3–5 дней) курсами.

Разумеется, выбор препарата крайне важен. Ведь применение НПВП ассоциируется с широким спектром НР, в том числе представляющих серьезную угрозу для жизни, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы [42]. Поэтому решение о назначении конкретного НПВП следует основывать на тщательной оценке соотношения эффективности, безопасности и, конечно, стоимости.

По-видимому, одним из наиболее удачных НПВП, обладающих сочетанием этих благоприятных свойств, может считаться нимесулид [43–45]. Препарат хорошо подходит для быстрого облегчения умеренной или выраженной СМБ. Его молекула, в отличие от многих других НПВП (слабых органических кислот), имеет свойства основания, что затрудняет ее проникновение в слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ, снижая тем самым вероятность контактного раздражения. В то же время нимесулид свободно проникает в область воспаления, накапливаясь в зоне тканевого повреждения в большей концентрации, чем в плазме крови [45, 46].

Из-за высокой биодоступности уже через 30 мин после перорального приема концентрация препарата в крови достигает ~50% пиковой, и отмечается отчетливый обезболивающий эффект. Через 1–3 ч наступает пик концентрации препарата и, соответственно, максимальное анальгетическое действие [45, 46].

Как и все другие НПВП, нимесулид подавляет активность циклооксигеназы (ЦОГ) 2 в очаге воспаления. Помимо основного фармакологического действия, он характеризуется рядом эффектов, не зависящих от класс-специфического влияния на синтез простагландинов и во многом оп-

ЛЕКЦИЯ

ределяющих его терапевтическое своеобразие. Это способность подавлять синтез провоспалительных цитокинов, активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при ОА), блокировать фермент фосфодиэстеразу IV, тем самым снижая активность клеток воспалительной агрессии (макрофагов и нейтрофилов), а также оказывать антигистаминное действие [46–48].

Эффективность нимесулида при лечении СМБ прошла серьезную проверку. Например, он не уступает диклофенаку и даже превосходит его при лечении острой патологии околоуставных мягких тканей, что было показано W. Wober [49]. В этом РКИ 122 больных с тендинитом ротаторов плеча и/или субакромиальным бурситом 14 дней получали нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. Хороший или отличный эффект на момент окончания исследования в группе нимесулида отмечен у 82,3% пациентов, в группе диклофенака – у 78,0%. Важное преимущество нимесулида показала субъективная оценка пациентами переносимости лечения: 96,8% из них отметили, что нимесулид переносится хорошо или отлично, при этом аналогичную оценку диклофенаку дали лишь 72,9% участников исследования ($p < 0,05$).

Эффективность нимесулида при острой боли в нижней части спины подтверждена в работе T. Pohjolainen и соавт. [50], которые сравнивали действие нимесулида 200 мг/сут и ибупрофена 1800 мг/сут у 102 больных с этой патологией. Как по степени облегчения боли, так и по влиянию на функцию позвоночника нимесулид превосходил препарат контроля. У больных, получавших нимесулид, динамика индекса Отверсти в среднем составила 23 балла (с 38 до 15), в то время как на фоне приема ибупрофена – 16 (с 35 до 20); $p = 0,02$. За время терапии нимесулидом НР со стороны ЖКТ возникли лишь у 7% пациентов, а в группе ибупрофена – у 13%.

Терапия нимесулидом дает прекрасные результаты и при хронической СМБ, в частности при ОА. В РКИ, проведенном P. Lüscher и соавт. [51], 199 больных ОА получали нимесулид 200 мг или этодолак 600 мг в течение 3 мес. Терапевтический потенциал нимесулида оказался выше: его действие оценили как хорошее или превосходное 80% больных, в то время как препарату сравнения аналогичную оценку дали лишь 68% опрошенных. Хотя этодолак относится к умеренно селективным НПВП и считается препаратом с очень хорошей переносимостью, число НР в обеих лечебных группах не различалось.

E. Husskisson и соавт. [52] сравнивали нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут у 279 больных ОА, причем курс лечения составил 6 мес. Эффективность препаратов, которая оценивалась по динамике самочувствия больных и функциональному индексу Лекена, оказалась фактически одинаковой. При этом нимесулид существенно превосходил диклофенак по переносимости: НР со стороны ЖКТ отмечались у 36 и 47% больных соответственно ($p < 0,05$).

Наиболее длительным и крупным РКИ нимесулида при ОА является 12-месячное исследование W. Kriegel и соавт. [53], которые сопоставляли эффективность и безопасность нимесулида 200 мг/сут и напроксена 750 мг/сут у 370 больных ОА. Как и в работе E. Husskisson соавт., эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, правда, с некоторым преимуществом нимесулида. Например, суммарное

изменение индекса WOMAC на момент окончания исследования составило -22,5% и -19,9% соответственно. Суммарное число НР при использовании нимесулида также оказалось ниже: 47,5% в сравнении с 54,5% у получавших напроксен. Очень важно, что ни в одной из трех представленных выше работ не зафиксировано значимого повышения частоты сердечно-сосудистых осложнений на фоне длительного приема нимесулида [51–53].

Хорошая переносимость является важнейшим достоинством нимесулида. Итальянские ученые A. Conforti и соавт. [54] проанализировали 10 608 сообщений о серьезных нежелательных эффектах, связанных с приемом различных НПВП, опубликованных с 1988 по 2000 г. Оказалось, что нимесулид был причиной развития тех или иных осложнений со стороны ЖКТ в 2 раза реже, чем иные НПВП. Так, жалобы на нимесулид предъявляли 10,4% пациентов, в то время как на диклофенак – 21,2%, на кетопрофен – 21,7%, на пироксикам – 18,6%.

Сравнительный риск ЖКТ-кровотечения при использовании нимесулида в реальной клинической практике оценивался в масштабном эпидемиологическом исследовании J. Laporte и соавт. [55]. В этой работе был использован анализ 2813 эпизодов опасного ЖКТ-кровотечения. Соответствующий по полу и возрасту контроль составили 7193 пациента без данного осложнения. Согласно полученным данным, нимесулид отличался большей безопасностью, чем ряд других популярных в Европе НПВП. Так, относительный риск кровотечения для нимесулида составил 3,2, для диклофенака – 3,7, для мелоксикама – 5,7, а для рофекоксиба – 7,2.

Не так давно опубликовано масштабное исследование J. Castellsague и соавт. [56], в котором оценивалась безопасность нимесулида. Эпидемиологи определяли риск ЖКТ-кровотечений при использовании различных НПВП в ряде регионов Италии с 2001 по 2008 г. (всего 588 827 лиц, принимавших НПВП, 3031 эпизод ЖКТ-кровотечений). Для нимесулида риск оказался минимальным: ОШ – 1,53; ниже он был только при использовании целекоксиба – 1,53. Для напроксена он составил 2,74, для ибупрофена – 3,04, для диклофенака – 3,24, для эторикоксиба – 3,27, для мелоксикама – 4,47, для кетопрофена – 5,45.

По мнению ведущих европейских экспертов, которое прозвучало на совещании в 2015 г., нимесулид по соотношению высокой анальгетической активности и относительно низкому риску НР может считаться одним из наиболее удачных средств для лечения острой боли [57].

Этот препарат остается одним из самых популярных НПВП в России. Его успешное применение продемонстрировано в обзоре отечественных клинических исследований, в которых изучались сравнительная эффективность и безопасность нимесулида. С 1995 по 2009 г. в нашей стране выполнена 21 работа, в которой оценивалось действие нимесулида в дозе от 200 до 400 мг/сут при использовании от 7 дней до 1 года (всего 1590 больных). Были представлены пациенты с ревматическими заболеваниями, острыми травмами, а также перенесшие стоматологические операции и страдающие урологической патологией. Активный контроль составили больные, которые получали другие НПВП (в основном диклофенак), парацетамол, трамадол, а также гомеопатический препарат артрофоон ($n = 526$).

Суммарно нимесулид не уступал препаратам сравнения или превосходил их. В среднем более чем у 50% больных от-

Л Е К Ц И Я

мечено значительное улучшение. При оценке безопасности показано, что нимесулид существенно реже вызывал язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки; повышение артериального давления, гепатотоксические реакции; при его использовании реже возникала потребность в прерывании терапии [58].

Важное условие успешного применения любого лекарства — уверенность в его качестве и доверие врачей, особенно это касается широкого спектра генериков коммерческих препаратов. Данное положение справедливо и для нимесулида: до настоящего времени многие российские врачи предпочитают назначать нимулид¹, первый генерик этого препарата, появившийся на российском рынке 22 года назад (в 1995 г.). В недавно опубликованном обзоре известные эксперты-ревматологи Г.Р. Имамединова и Н.В. Чичасова [59] приводят развернутый анализ отечественных исследований, в которых использовался этот препарат, и дают высокую оценку его эффективности и безопасности.

Важным компонентом лечения хронической боли при ОА (а по мнению многих экспертов, и при НБС) является использование медленнодействующих противовоспалительных средств (хондропротекторов). Среди препаратов этого ряда нужно отметить диацереин (Д), обладающий свойствами антагониста ИЛ-1 β и способный замедлять разрушение суставного хряща и резорбцию субхондральной кости [60–63]. Эффективность Д как симптоматического и структурно-модифицирующего средства доказана в серии хорошо организованных РКИ и признается многими зарубежными экспертами [64]. В частности, Европейское общество по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO), недавно представившее алгоритм ведения больных ОА, выпустило специальную обзорную статью, посвященную Д. Скрупулезно рассматривая его клинические параметры, эксперты ESCEO делают вывод: «...подобно другим SYSADOA, ESCEO определяет Д как фоновое лечение первой линии при остеоартрите...» («...similarly to other SYSADOAs, the ESCEO positions diacerein as a first-line pharmacological background treatment of osteoarthritis...») [65].

Клинические преимущества и растущая популярность Д привели к появлению на фармакологическом рынке нескольких его генериков. Одним из них является Артрокер^{®2}, который сегодня широко используется в российской медицинской практике, а его клинические достоинства подтверждены серией клинических исследований [60]. Так, С.А. Лапшина и соавт. [66] назначали Д в дозе 100 мг/сут 24 больным гонартрозом, испытывавшим выраженную суставную боль. Все больные на момент включения в исследование регулярно принимали НПВП. Через 1 мес терапии боль при ходьбе (по ВАШ, мм) уменьшалась с 61,3 до 23,2 мм, а суммарный индекс WOMAC снизился на 51,1%. У половины пациентов удалось отменить НПВП. Суммарно эффективность Д была оценена как хорошая у 58,8% больных. Серьезных НР не отмечено, лишь у 2 больных возникла тошнота и у 1 — изжога.

Н.К. Заигрова [67] оценила действие Д² у 20 больных гонартрозом, принимавших НПВП «по требованию». Конт-

рольную группу составили 20 больных, получавших только НПВП. Через 3 мес лечения в основной группе, в отличие от контрольной, отмечалось достоверно большее улучшение по таким параметрам, как боль (по ВАШ) и качество жизни (по SF-36). На фоне приема Д удалось отменить НПВП у 22% больных, в контрольной группе таких пациентов не было. Побочные эффекты в основной группе носили легкий, обратимый характер, в то время как в контрольной группе у 3 больных терапия была прервана из-за развития НПВП-гастропатии.

В оригинальном исследовании И.А. Стародубцевой и соавт. [68] Д использовался у больных с вторичным ОА, который развился на фоне РА. Д в дозе 100 мг/сут был назначен на 2 нед 17 больным, которые при этом получали метотрексат и НПВП. Контроль составили 16 больных соответствующего возраста и пола, леченные только метотрексатом и НПВП. За время наблюдения были отмечены определенные сдвиги в состоянии больных, в том числе в уровне боли и показателях активности. Эти данные позволили авторам говорить о целесообразности включения Д в схему лечения подобных пациентов.

Интересные данные получены в работе Л.В. Лучихиной и Д.Е. Каратеева [69], которые сравнили эффективность трех различных препаратов: Д 100 мг/сут, гиалуроновой кислоты (3 еженедельные в/с инъекции) и диклофенака 75 мг/сут у 192 больных ОА. Через 2 мес лечения суставная боль значительно уменьшилась во всех трех группах: на 92; 92,8 и 92% соответственно. Однако после отмены терапии к 12-й неделе у пациентов, получавших диклофенак, интенсивность боли быстро достигла прежнего уровня. Этого не отмечалось в группах Д и гиалуроновой кислоты. Переносимость Д оказалась существенно лучше, чем диклофенака: из-за НР лечение диклофенаком было прервано у 7 больных, Д — у 10.

Совсем недавно опубликованы данные исследования Е.П. Шараповой и соавт. [70], в котором изучалась эффективность Д² у больных ОА тазобедренного сустава. 30 больных в течение 4 мес получали Д 100 мг/сут, при этом результаты лечения оценивались в ходе всего периода активной терапии и через 2 мес после ее прекращения. По всем параметрам оценки (уровень боли, скованность и функциональное состояние) получено значимое улучшение. Так, индекс WOMAC боль исходно составил 245,6 \pm 64,3, через 1 мес — 208,5 \pm 58,6, через 4 мес — 145,0 \pm 66,8, через 2 мес после прекращения приема Д — 142,5 \pm 67,3 мм (во всех случаях различия достоверны). Важно отметить хорошую переносимость терапии — лишь у 1 больного ее пришлось прервать из-за развития тошноты.

Разумеется, представленные здесь российские работы имели открытый характер и включали относительно небольшие группы пациентов, что отчасти ограничивает их доказательность. Тем не менее полученные результаты — это ценный опыт, который оправдывает широкое использование Д в реальной практике и определяет необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Преодоление проблемы неудовлетворенности лечением зависит от индивидуализации подхода и проведения

¹Нимулид, таблетки («Панацея Биотек Лтд», Индия, рег. уд. № П №011525/02. Эксклюзивный поставщик — ЗАО «КОРАЛ-МЕД», Россия).

²Артрокер, капсулы 50 мг («Микро Лабс Лимитед», Индия, рег. уд. ЛСР-007748/09. Эксклюзивный поставщик — ЗАО «КОРАЛ-МЕД», Россия).

Л Е К Ц И Я

комплексной патогенетически обоснованной терапии СМБ. НПВП и медленнодействующие противовоспалительные средства – это препараты, с которых следует начинать лечение СМБ при ОА и НБС. Если первые дают быстрое, но нестойкое улучшение, то эффект вторых развивается постепенно, нарастает со временем и сохраняется даже после прекращения их приема.

Сохранение боли на фоне приема НПВП и медленнодействующих противовоспалительных средств требует подключения к терапии препаратов с иным механизмом действия – миорелаксантов, опиоидных анальгетиков (наиболее целесообразно применение СИОЗС, в частности трамадола

и тапентадола), локальных инъекций ГК, местных анестетиков и др. Конечно, нельзя забывать и о нефармакологических методах: физиотерапии и методах психологической коррекции.

Практикующие врачи нуждаются в удобном и простом, предназначенном для повседневной работы алгоритме мультимодальной аналгетической терапии. Этот вопрос привлекает внимание многих специалистов и уже рассматривался при создании междисциплинарного консенсуса по лечению СМБ [71]. Тем не менее нужны дальнейшие исследования для решения этой актуальной медицинской и социальной проблемы.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557-71. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: russian and international guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
- Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 13;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72.
- Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017 Feb 18;389(10070):736-747. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9. Epub 2016 Oct 11.
- 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.]
- Cohen E, Lee YC. A Mechanism-Based Approach to the Management of Osteoarthritis Pain. *Curr Osteoporos Rep*. 2015 Dec;13(6):399-406. doi: 10.1007/s11914-015-0291-y.
- Minnone G, De Benedetti F, Bracci-Laudiero L. NGF and Its Receptors in the Regulation of Inflammatory Response. *Int J Mol Sci*. 2017 May 11;18(5). pii: E1028. doi: 10.3390/ijms18051028.
- Ackermann PW, Franklin SL, Dean BJ, et al. Neuronal pathways in tendon healing and tendinopathy – update. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014 Jun 1;19:1251-78.
- Carniglia L, Ramirez D, Durand D, et al. Neuropeptides and Microglial Activation in Inflammation, Pain, and Neurodegenerative Diseases. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5048616. doi: 10.1155/2017/5048616. Epub 2017 Jan 5.
- Straub RH, Bijlsma JW, Masi A, Cutolo M. Role of neuroendocrine and neuroimmune mechanisms in chronic inflammatory rheumatic diseases – the 10-year update. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Dec;43(3):392-404. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.008. Epub 2013 May 31.
- Altman RD, Devji T, Bhandari M, et al. Clinical benefit of intra-articular saline as a comparator in clinical trials of knee osteoarthritis treatments: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):151-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.003. Epub 2016 Apr 27.
- Bicket MC, Gupta A, Brown CH, Cohen SP. Epidural injections for spinal pain: a systematic review and meta-analysis evaluating the «control» injections in randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2013 Oct;119(4):907-31. doi: 10.1097/ALN.0b013e31829c2ddd.
- Manchikanti L, Knezevic NN, Boswell MV, et al. Epidural Injections for Lumbar Radiculopathy and Spinal Stenosis: A Comparative Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2016 Mar;19(3):E365-410.
- Englbrecht M, Tarner I, van der Heijde D, et al. Measuring Pain and Efficacy of Pain Treatment in Inflammatory Arthritis: A Systematic Literature Review. *J Rheumatol Suppl*. 2012 Sep;90:3-10. doi: 10.3899/jrheum.120335.
- Ostelo R, de Vet H. Clinically important outcomes in low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Aug;19(4):593-607.
- Stauffer M, Taylor S, Watson D, et al. Definition of nonresponse to analgesic treatment of arthritic pain: an analytical literature review of the smallest detectable difference, the minimal detectable change, and the minimal clinically important difference on the pain visual analog scale. *Int J Inflamm*. 2011;2011:231926. doi: 10.4061/2011/231926. Epub 2011 May 5.
- Salaffi F, Stancati A, Silvestri C, et al. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain*. 2004 Aug;8(4):283-91.
- Dworkin RH, Jensen MP, Gould E, et al. Treatment satisfaction in osteoarthritis and chronic low back pain: the role of pain, physical and emotional functioning, sleep, and adverse events. *J Pain*. 2011 Apr;12(4):416-24. doi: 10.1016/j.jpain.2010.07.009.
- Brevik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287-333. Epub 2005 Aug 10.
- Langley P. The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union. *Curr Med Res Opin*. 2011 Feb;27(2):463-80. doi: 10.1185/03007995.2010.542136. Epub 2011 Jan 11.
- Conaghan PG, Peloso PM, Everett SV, et al. Inadequate pain relief and large functional loss among patients with knee osteoarthritis: evidence from a prospective multinational longitudinal study of osteoarthritis real-world therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Feb;54(2):270-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu332. Epub 2014 Aug 23.
- Laires PA, Lains J, Miranda LC, et al. Inadequate pain relief among patients with primary knee osteoarthritis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017 May–Jun;57(3):229-237. doi: 10.1016/j.rbre.2016.11.005. Epub 2016 Dec 5.
- 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.
- Maheu E, Rannou F, Reginster JY. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S28-33. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.008. Epub 2015 Dec 2.
- Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Dec 16;97(24):2047-60. doi: 10.2106/JBJS.N.00743.
- Leighton R, Akermark C, Therrien R, et al. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Jan;22(1):17-25. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.008.

ЛЕКЦИЯ

- 2013.10.009. Epub 2013 Nov 1.
26. Brown JP, Boulay LJ. Clinical experience with duloxetine in the management of chronic musculoskeletal pain. A focus on osteoarthritis of the knee. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Dec;5(6):291-304. doi: 10.1177/1759720X13508508.
27. Knezevic NN, Tverdohle T, Knezevic I, Candido KD. Unique pharmacology of tapentadol for treating acute and chronic pain. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(9):1475-92. doi: 10.1517/17425255.2015.1072169. Epub 2015 Jul 29.
28. Santos J, Alarcao J, Fareira F, et al. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 27;(5):CD009923. doi: 10.1002/14651858.CD009923.pub2.
29. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, et al. Efficacy, Tolerability, and Dose-Dependent Effects of Opioid Analgesics for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016 Jul 1;176(7):958-68. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1251.
30. 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.
31. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):163-9. [Nasonov EL, Karateev DE. Use of genetically engineered biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis: general characteristics (a lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):163-9. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2013-645
32. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar 15;61(3):344-52. doi: 10.1002/art.24096
33. Pimentel D, El Abd O, Benyamin R, et al. Anti-tumor necrosis factor antagonists in the treatment of low back pain and radiculopathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*. 2014 Jan-Feb;17(1):E27-44.
34. Miller CG, Guermazi A, Roemer F. The current status of imaging in anti-NGF clinical trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jan;23 Suppl 1:S3-7. doi: 10.1016/j.joca.2014.09.002
35. Ekman EF, Gimbel JS, Bello AE, et al. Efficacy and safety of intravenous tanezumab for the symptomatic treatment of osteoarthritis: 2 randomized controlled trials versus naproxen. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11):2249-59. doi: 10.3899/jrheum.131294. Epub 2014 Oct 1.
36. Spierings EL, Fidelholtz J, Wolfram G, et al. A phase III placebo- and oxycodone-controlled study of tanezumab in adults with osteoarthritis pain of the hip or knee. *Pain*. 2013 Sep;154(9):1603-12. doi: 10.1016/j.pain.2013.04.035. Epub 2013 Apr 22.
37. Kan SL, Li Y, Ning GZ, et al. Tanezumab for patients with osteoarthritis of the knee: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016 Jun 13;11(6):e0157105. doi: 10.1371/journal.pone.0157105. eCollection 2016.
38. Leite VF, Buehler AM, El Abd O, et al. Anti-nerve growth factor in the treatment of low back pain and radiculopathy: A systematic review and a meta-analysis. *Pain Physician*. 2014 Jan-Feb;17(1):E45-60.
39. Clauw DJ. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 Feb;29(1):6-19. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.024. Epub 2015 May 23.
40. Gore M, Sadosky AB, Leslie DL, et al. Therapy switching, augmentation, and discontinuation in patients with osteoarthritis and chronic low back pain. *Pain Pract*. 2012 Jul;12(6):457-68. doi: 10.1111/j.1533-2500.2011.00524.x. Epub 2012 Jan 9.
41. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
42. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23. [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):4-23. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
43. Насонов ЕЛ. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. Русский медицинский журнал. 2001;(15):6-8. [Nasonov EL. Efficacy and tolerability of nonsteroidal anti-inflammatory drug. Nimesulide: new data. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2001;(15):6-8. (In Russ.)].
44. Балабанова РМ, Белов БС, Чичасова НВ и др. Эффективность нимесулида при ревматоидном артрите. Фарматека. 2004;(7):55-8. [Balabanova RM, Belov BS, Chichasova NV, et al. Effectiveness of nimesulide in rheumatoid arthritis. *Farmateka*. 2004;(7):55-8. (In Russ.)].
45. Rainsford K. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*. 2006 Jun;22(6):1161-70.
46. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: Vein JR, Botting RM, editors. *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors*. William Harvey Press. P. 524-40
47. Pelletier JP, Mineau F, Fernandes J., et al. Two NSAIDs, nimesulide and naproxen, can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts. *Clin Exp Rheumatol*. 1997 Jul-Aug;15(4):393-8.
48. Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, et al. Can non-steroidal anti-inflammatory drugs act as metalloproteinase modulators? An in-vitro study of inhibition of collagenase activity. *J Pharm Pharmacol*. 1998 Dec;50(12):1417-23.
49. Wober W. Comparative efficacy and safety of nimesulide and diclofenac in patients with acute shoulder, and a meta-analysis of controlled studies with nimesulide. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 May;38 Suppl 1:33-8.
50. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Jun 15; 25(12):1579-85.
51. Lückner P, Pawlowski C, Friedrich I, et al. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodolac in patients suffering from osteoarthritis of the knee. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1994;14(2):29-38.
52. Husskisson E., Macciocchi A., Rahlfs V. et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res* 1999;60:253–65. doi.org/10.1016/S0011-393X(99)80002-2
53. Kriegl W, Korff K, Ehrlich J, et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract*. 2001 Oct;55(8):510-4.
54. Conforti A, Leone R, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf*. 2001;24(14):1081-90.
55. Laporte J, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411-20.
56. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Apr;22(4):365-75.
57. Kress HG, Baltov A, Basinski A, et al. Acute pain: a multifaceted challenge — the role

Л Е К Ц И Я

- of nimesulide. *Curr Med Res Opin.* 2016; 32(1):23–36.
58. Каратеев АЕ. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium medicum.* 2011;13(9):89–95. [Karateev AE. The Russian experience of use of nimesulide: an overview of clinical trials. *Consilium medicum.* 2011;13(9):89–95. (In Russ.)].
59. Имамединова ГР, Чичасова НВ. Лечение остеоартрита: фокус на нимесулид. *Современная ревматология.* 2017;11(2):80–7. [Imametdinova GR, Chichasova NV. Treatment of osteoarthritis: A focus on nimesulide. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(2):80–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-2-80-87
60. Балабанова РМ. Применение диацереина для лечения остеоартроза крупных суставов (обзор литературы и собственный опыт). *Современная ревматология.* 2015;9(3):30–2. [Balabanova RM. Use of diacerein for the treatment of large joint osteoarthritis (A review of literature and the author's own experience). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(3):30–2. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-30-32
61. Panova E, Jones G. Benefit-risk assessment of diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Drug Saf.* 2015 Mar;38(3): 245–52. doi: 10.1007/s40264-015-0266-z.
62. Mohan GC, Zhang H, Bao L, et al. Diacerein inhibits the pro-atherogenic & pro-inflammatory effects of IL-1 on human keratinocytes & endothelial cells. *PLoS One.* 2017 Mar 21;12(3):e0173981. doi: 10.1371/journal.pone.0173981. eCollection 2017.
63. Permuy M, Guede D, Lopez-Pena M, et al. Effects of diacerein on cartilage and subchondral bone in early stages of osteoarthritis in a rabbit model. *BMC Vet Res.* 2015 Jul 2;11:143. doi: 10.1186/s12917-015-0458-x.
64. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Mo?a Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 10;2:CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3.
65. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs Aging.* 2016 Feb;33(2):75–85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
66. Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Салихов ИГ, Васильев АГ. Оценка эффективности и безопасности препарата артрокер (диацереин) у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Современное искусство медицины. 2011(2):29–33. [Lapshina SA, Myasoutova LI, Salikhov IG, Vasil'ev AG. The efficacy and safety of artroker (diacerein) in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennoe iskusstvo meditsiny.* 2011(2):29–33. (In Russ.)].
67. 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 osteoarthrosis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(4):23–5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2434
68. Стародубцева ИА, Васильева ЛВ, Никитин АВ. Терапевтический подход с использованием препарата артрокер в лечении вторичного остеоартроза у больных ревматоидным артритом. Клиническая геронтология. 2013;(5):49–51. [Starodubtseva IA, Vasil'eva LV, Nikitin AV. Therapeutic approach with the use of Arthrocare in the treatment of secondary osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2013;(5):49–51. (In Russ.)].
69. Лучихина ЛВ, Каратеев ДЕ. Диацереин при остеоартрозе: открытое сравнительное исследование. Современная ревматология. 2016;10(1):21–5. [Luchikhina LV, Karateev DE. Diacerein for osteoarthritis: An open-label comparative trial. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(1):21–5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-21-25
70. Шарпапова ЕП, Кашеварова НГ, Зайцева ЕМ и др. Оценка эффективности и безопасности диацереина у больных остеоартрозом тазобедренных суставов. Медицинский совет. 2017;(1):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;(1):84–9. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-84-89
71. 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. Obshchie printsipy lecheniya skeletno-myshechnoi boli: mezhdistsiplinarnyi konsensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):247–65. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2016-247-265

Поступила 27.07.2017

Исследование поддержано ЗАО «КОРАЛ-МЕД». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.