

# Факторы, влияющие на результаты анальгетической терапии. Результаты российского многоцентрового исследования НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ)

А.Е. КАРАТЕЕВ<sup>1</sup>, Е.Ю. ПОГОЖЕВА<sup>1</sup>, Е.С. ФИЛАТОВА<sup>1</sup>, В.Н. АМИРДЖАНОВА<sup>1</sup>, А.М. ЛИЛА<sup>1</sup>, О.В. АНТИПОВА<sup>2</sup>, А.Р. БАБАЕВА<sup>3</sup>, А.В. ВОЛКОРЕЗОВА<sup>4</sup>, А.Ф. ДАВЫДОВА<sup>5</sup>, В.Г. ДАВТЯН<sup>6</sup>, Е.В. ЗОНОВА<sup>7</sup>, О.Н. ИВАНОВА<sup>8</sup>, Н.Н. КАЛИНИНА<sup>9</sup>, Н.И. КИСЕЛЕВА<sup>10</sup>, Л.А. КНЯЗЕВА<sup>11</sup>, А.И. КУЛИКОВ<sup>12</sup>, О.Б. НЕСМЕЯНОВА<sup>13</sup>, В.И. МАЗУРОВ<sup>14</sup>, Л.В. МАСНЕВА<sup>15</sup>, Л.В. МЕНЬШИКОВА<sup>16</sup>, И.В. ОБУХОВА<sup>17</sup>, Э.Н. ОТТЕВА<sup>18</sup>, Т.С. САЛЬНИКОВА<sup>19</sup>, И.Н. ШЕНДРЫГИН<sup>20</sup>, С.П. ЯКУПОВА<sup>21</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ОГУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1», Иркутск, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

<sup>4</sup>БУЗ Орловской области «Областная клиническая больница», Орел, Россия;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, Краснодар, Россия;

<sup>6</sup>ООО «Клиника медицинских экспертиз», Владимир, Россия;

<sup>7</sup>ГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

<sup>8</sup>БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия;

<sup>9</sup>ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», Тверь, Россия;

<sup>10</sup>ГБОУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина», Мурманск, Россия;

<sup>11</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

<sup>12</sup>ГБУ РО «Областная клиническая больница №2», Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>13</sup>ГЛПУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия;

<sup>14</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>15</sup>ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница», Белгород, Россия;

<sup>16</sup>ГОУ ДПО «ИГИУВ Росздрава» – Иркутский государственный институт усовершенствования врачей – филиал РМАНПО, Иркутск, Россия;

<sup>17</sup>ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница», Архангельск, Россия;

<sup>18</sup>КОГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.И. Сергеева», Хабаровск, Россия;

<sup>19</sup>ГУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница», Тула, Россия;

<sup>20</sup>ГУЗ «Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи», Ставрополь, Россия;

<sup>21</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия

## Резюме

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – основные средства контроля боли при распространенных скелетно-мышечных заболеваниях, таких как остеоартрит (ОА) и неспецифическая боль в спине (НБС). Однако до настоящего времени не изучены факторы, влияющие на эффективность этих препаратов.

**Цель исследования.** Определить факторы, влияющие на эффективность НПВП.

**Материалы и методы.** Проведено наблюдательное исследование, в котором оценивалась эффективность 2-недельного курса НПВП при ОА и НБС в реальной клинической практике. Исследуемую группу составили 3604 больных с ОА и НБС (60,6% женщин и 39,4% мужчин, средний возраст – 55,0±13,4 года). Согласно плану исследования, оценивались результаты применения ацеклофенака (Аэртал®) и любых других НПВП, назначенных лечащими врачами (соотношение назначений 1:1). Основным критерием эффективности была частота полного купирования боли через 2 нед после начала терапии. Дополнительно определялась динамика боли и самочувствия по 10-балльной часовой рейтинговой шкале (ЧРШ). Для выявления факторов, влияющих на эффективность НПВП, проведено сопоставление частоты купирования боли у пациентов, имевших и не имевших изучаемые факторы, с определением показателя отношения шансов (ОШ).

**Результаты и обсуждение.** Большинство больных получали ацеклофенак (54,9%), а также диклофенак (2,0%), кетопрофен (1,9%), лорноксикам (2,2%), мелоксикам (13,7%), напроксен (2,1%), нимесулид (5,8%), целекоксиб (5,9%), эторикоксиб (7,1%) и другие НПВП (4,4%); 56,2% больных получали миорелаксанты, в основном толперизон (74,7%), витамины группы В (10,4%), а также ингибиторы протонного насоса (42,8%).

Купирование боли достигнуто у 54,8% пациентов. Снижение уровня боли и улучшение общего самочувствия составило (по ЧРШ) 63,9±13,4% и 61,7±14,8% соответственно. Эффективность ацеклофенака оказалась выше, чем в целом в группе: при его использовании боль купирована у 59,9% больных. Нежелательные явления при использовании ацеклофенака отмечены у 2,3% больных, других НПВП – от 2,4 до 14,1%.

Вероятность купирования боли оказалась выше у мужчин: ОШ 1,239 (95% доверительный интервал – ДИ – 1,08–1,418;  $p=0,002$ ), у имевших первый эпизод боли – ОШ 3,341 (95% ДИ 2,873–3,875;  $p=0,000$ ), хороший «ответ» на НПВП в анамнезе – ОШ 1,656 (95% ДИ 1,385–1,980;  $p=0,000$ ) и получавших НПВП в комбинации с миорелаксантами – ОШ 1,218 (95% ДИ 1,067–1,390;  $p=0,004$ ). Эффект терапии ниже у больных 65 лет и старше – ОШ 0,378 (95% ДИ 0,324–0,442;  $p=0,000$ ), с индексом массы тела >30 кг/м<sup>2</sup> – ОШ 0,619 (95% ДИ 0,529–0,723;  $p=0,000$ ), с выраженной болью (≥7 баллов ЧРШ) – ОШ 0,662 (95% ДИ 0,580–0,756;  $p=0,002$ ), с болью, возникающей в покое, – ОШ 0,515 (95% ДИ 0,450–0,589;  $p=0,000$ ), ночью – ОШ 0,581 (95% ДИ 0,501–0,672;  $p=0,000$ ) и наличием чувства скованности – ОШ 0,501 (95% ДИ 0,438–0,573;  $p=0,000$ ). Результаты лечения достоверно хуже при сочетании боли в спине и суставах, а также боли в области *trochanter major* и «гусиной лапки» ( $p<0,001$ ).

**Заключение.** НПВП являются средством выбора для лечения боли при НБС и ОА. Ацеклофенак эффективен и безопасен при данной патологии. При проведении анальгетической терапии следует учитывать факторы, влияющие на эффективность лечения: пожилой возраст, избыточную массу тела, недостаточный эффект НПВП в анамнезе, выраженную боль, признаки «воспалительной» боли, множественные источники болевых ощущений.

*Ключевые слова:* нестероидные противовоспалительные препараты, эффективность, остеоартрит, неспецифическая боль в спине, ацеклофенак, Аэртал.

## Factors affecting the results of analgesic therapy. Results of the Russian multicentre study of NOTE (NSAID: Open-label Trial of Efficacy)

A.E. KARATEEV<sup>1</sup>, E.Yu. POGOZHEVA<sup>1</sup>, E.A. FILATOVA<sup>1</sup>, V.N. AMIRJANOVA<sup>1</sup>, A.M. LILA<sup>1</sup>, O.V. ANTIPOVA<sup>2</sup>, A.R. BABAIEVA<sup>3</sup>, A.V. VOLKOREZOVA<sup>4</sup>, A.F. DAVYDOVA<sup>5</sup>, V.G. DAVTYAN<sup>6</sup>, E.V. ZONOVA<sup>7</sup>, O.N. IVANOVA<sup>8</sup>, N.N. KALININA<sup>9</sup>, N.I. KISELEVA<sup>10</sup>, L.A. KNYAZEVA<sup>11</sup>, A.I. KULIKOV<sup>12</sup>, O.B. NESMEYANOVA<sup>13</sup>, V.I. MAZUROV<sup>14</sup>, L.V. MASNEVA<sup>15</sup>, L.V. MENSHIKOVA<sup>16</sup>, I.V. OBUHOVA<sup>17</sup>, E.N. OTTEVA<sup>18</sup>, T.S. SALNIKOVA<sup>19</sup>, I.N. SHCHENDRYGIN<sup>20</sup>, S.P. YAKUPOVA<sup>21</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Autonomous Healthcare Institution "Irkutsk Clinical Hospital №1", Irkutsk, Russia;

<sup>3</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

<sup>4</sup>Orel Regional Clinical Hospital, Orel, Russia;

<sup>5</sup>S.V.Ochapovskiy Regional Clinical Hospital №1, Ministry of Health of Krasnodar Region, Krasnodar, Russia;

<sup>6</sup>Clinic of medical expertise, LLC, Vladimir, Russia;

<sup>7</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

<sup>8</sup>Voronezh Regional Clinical Hospital №1, Voronezh, Russia;

<sup>9</sup>Budgetary State Institution "Regional Hospital" Tver, Russia;

<sup>10</sup>Murmansk Regional Clinical Hospital named after P.A. Bayandin, Murmansk, Russia;

<sup>11</sup>Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

<sup>12</sup>Rostov Regional Clinical Hospital №2, Rostov-on-Don, Russia

<sup>13</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

<sup>14</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>15</sup>Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia;

<sup>16</sup>Irkutsk State Medical Academy for Postgraduate Education, Irkutsk, Russia;

<sup>17</sup>Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia;

<sup>18</sup>Professor S.I. Sergeev Regional Clinical Hospital №1, Khabarovsk, Russia;

<sup>19</sup>Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russia;

<sup>20</sup>The State Budget Health Care Institution of Stavropol Territory «Stavropol Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care» Stavropol, Russia;

<sup>21</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are most popular medications for the treatment of pain in common musculoskeletal diseases such as osteoarthritis (OA) and non-specific low back pain (LBP). However, the factors affecting the effectiveness of these drugs have not been determined fully.

**Aim:** to identify factors affecting the effectiveness of NSAIDs in patients with OA and LBP.

**Materials and methods.** An observational study was conducted to evaluate the effectiveness of a 2-week course of NSAIDs in OA and LBP in real clinical practice. The study group consisted of 3604 patients with OA and LBP (60.6% women and 39.4% men, mean age 55.0±13.4 years). According to the study design, aceclofenac (Airtal) and other NSAIDs used in the ratio 1:1. The main criterion of effectiveness was the frequency of complete pain relief after 2 weeks of therapy. In addition, the decrease of pain and general health were determined on a 10-point numerical rating scale (NRS). We compared the frequency of complete pain relief in patients who had and did not have the studied factors. The value of the studied factors was determined using OR (95% CI).

**Results and discussion.** Most patients received aceclofenac (54.9%), as well as diclofenac (2.0%), ketoprofen (1.9%), lornoxicam (2.2%), meloxicam (13.7%), naproxen (2.1%), nimesulide (5.8%), celecoxib (5.9%), ethicoxib (7.1%) and other NSAIDs (4.4%); 56.2% of patients received muscle relaxants, mainly tolperisone (74.7%), vitamin B (10.4%), and proton pump inhibitors (42.8%).

Complete pain relief was achieved in 54.8% of patients. The pain decrease and general health improvement were (for NRS) 63.9±13.4% and 61.7±14.8%, respectively. The efficacy of aceclofenac was slightly higher than in the whole group: complete pain relief was in 59.9% of patients. Adverse events in aceclofenac use were observed in 2.3% of patients, other NSAIDs from 2.4 to 14.1%.

The frequency of complete pain relief was higher in men: OR 1.239 (95% CI 1.08–1.418;  $p=0.002$ ), who had the first episode of pain – OR 3.341 (95% CI 2.873–3.875;  $p=0.000$ ), a good response to NSAIDs in history – OR 1.656 (95% CI 1.385–1.980;  $p=0.000$ ) and received NSAIDs in combination with muscle relaxants – OR 1.218 (95% CI 1.067–1.390;  $p=0.004$ ). The effect of therapy is lower in patients 65 years and older – OR 0.378 (95% CI 0.324–0.442;  $p=0.000$ ), with body mass index >30 kg/m<sup>2</sup> – OR 0.619 (95% CI 0.529–0.723;  $p=0.000$ ), with severe pain (≥7 points NRS) – OR 0.662 (95% CI 0.580–0.756;  $p=0.002$ ), with pain at rest, – OR 0.515 (95% CI 0.450–0.589;  $p=0.000$ ), pain at night – OR 0.581 (95% CI 0.501–0.672;  $p=0.000$ ) and the presence of stiffness – OR 0.501 (95% CI 0.438–0.573;  $p=0.000$ ). Treatment results are significantly worse in the cases of combination of LBP and joint pain, as well as pain in the trochanter major and pes anserinus area ( $p<0.001$ ).

**Conclusion.** NSAIDs are the first-line medications for the pain treatment in LBP and OA. Aceclofenac is effective and safe in this conditions. When carrying out analgesic therapy should take into account factors that affect the effectiveness of treatment: old age, overweight, insufficient effect of NSAIDs in history, severe pain, signs of "inflammatory" pain, multiple sources of pain.

*Key words:* non-steroidal anti-inflammatory drugs, efficacy, osteoarthritis, non-specific low back pain, aceclofenac, Airtal.

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ДИ – доверительный интервал

ИПН – ингибиторы протонного насоса

МДПВС – медленнодействующие противовоспалительные средства

НБС – неспецифическая боль в спине

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НЯ – нежелательные явления

ОА – остеоартрит

ОШ – отношение шансов

РКИ – рандомизированные клинические исследования

ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2-го типа

ЧРШ – числовая рейтинговая шкала

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) активно используются в клинической практике как действенные и удобные средства для купирования боли, вызванной повреждением и воспалением. Особенно широко эти лекарства применяют для лечения неспецифической боли в спине (НБС) и остеоартрита (ОА) – заболеваний, с которыми связано наибольшее число эпизодов развития острой и хронической скелетно-мышечной боли в современной популяции [1–3].

Благодаря своему основному фармакологическому эффекту – блокаде циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) и подавлению синтеза провоспалительных простагландинов – НПВП влияют на развитие ключевых процессов, лежащих в основе появления и хронизации болевых ощущений. НПВП предупреждают активацию периферических болевых рецепторов, образование провоспалительных медиаторов, цитокинов и продуктов перекисного окисления, хемотаксис макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов, процесс синтеза агрессивных ферментов (каспазы, металлопротеиназы), апоптоз, неоангиогенез, активацию костной резорпции и т. д. [4, 5].

В соответствии с российскими и международными рекомендациями, НПВП являются препаратами выбора для купирования острой/подострой НБС [1, 6, 7]. При ОА, согласно алгоритму лечения этого заболевания, разработанному международной группой экспертов ESCEO, НПВП следует назначать при неэффективности немедикаментоз-

ной терапии и медленнодействующих противовоспалительных средств (МДПВС, «хондропротекторов»), причем использовать НПВП следует «прерывисто или постоянно (продолжительными циклами)» [8, 9].

Число «потребителей» НПВП очень велико и все время растет: на 2016 г. в нашей стране зарегистрировано 19,2 млн людей с болезнями костно-мышечной системы, большинство из которых составляют больные ОА и НБС [10]. О потребности в НПВП можно судить по объему реализации этих препаратов. Так, за 2017 г. в России продано 125 млн упаковок различных НПВП, среди которых 91,74 млн пришлось на таблетки и капсулы, а 22,67 млн – на инъекционные формы [11].

Хотя НПВП занимают позицию наиболее востребованного класса анальгетиков уже более 110 лет, многие аспекты их клинического применения до конца не изучены. Так, далеко не все больные являются «ответчиками» на НПВП, и в ряде случаев при типичной ноцицептивной боли (в том числе при ОА и НБС) эффект этих препаратов оказывается недостаточным или отсутствует вовсе. Согласно данным многочисленных наблюдательных и рандомизированных клинических исследований (РКИ), значительное уменьшение боли на фоне регулярного приема НПВП отмечается примерно у 50–60% пациентов [12–14]. Очевидно, существуют факторы, которые существенно влияют на терапевтический потенциал НПВП. Однако в мировой медицинской литературе есть лишь единичные работы, посвященные изучению данной проблемы.

#### Сведения об авторах:

*Позожьева Елена Юрьевна* – к.м.н., н.с. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

*Филатова Екатерина Сергеевна* – врач-невролог, к.м.н., н.с. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

*Амирджанова Вера Николаевна* – д.м.н., в.н.с. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

*Лиля Александр Михайлович* – д.м.н., проф., врио директора ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

*Антипова Ольга Валентиновна* – ОГУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1» зав. ревматологическим центром Иркутской ГКБ №1

*Бабаева Аида Руфатовна* – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии ВолГМУ, главный внештатный специалист Южного федерального округа

*Волкорезова Алла Викторовна* – к.м.н., БУЗ Орловской области «Областная клиническая больница», главный внештатный ревматолог Орловской области

*Давыдова Антонина Федоровна* – БУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», зав. ревматологическим отд-нием, главный внештатный специалист Краснодарского края

*Давтян Виктория Григорьевна* – к.м.н., ООО «Клиника медицинских экспертиз» (Владимир)

*Зонова Елена Владимировна* – д.м.н., проф., ГБОУ ВО «Новосибирский гос. медицинский университет», каф. терапии факультета усовершенствования врачей, главный внештатный специалист Сибирского федерального округа

*Иванова Ольга Николаевна* – к.м.н., БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», главный внештатный ревматолог Воронежской области

*Калинина Наталья Николаевна* – к.м.н., ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», каф. внутренних болезней ФДПО ФГБУ ВО «Тверской государственной медицинской университет»

*Киселева Наталья Ивановна* – ГОБУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина»

*Князева Лариса Александровна* – д.м.н., ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», проф. каф. внутренних болезней №1, зав. кабинетом терапии гено-инженерными биологическими препаратами, главный внештатный специалист Курской области

*Куликов Алексей Игоревич* – ГБУ РО «Областная клиническая больница №2», главный внештатный специалист Ростовской области

*Мазуров Вадим Иванович* – академик РАН, д.м.н., проф., ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», зав. каф. терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда, главный ревматолог Северо-Западного федерального округа

*Маснева Людмила Викторовна* – ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница», зав. ревматологическим отд-нием, главный внештатный специалист Белгородской области

*Меньшикова Лариса Васильевна* – д.м.н., проф., ГОУ ДПО «ИГИУВ Росздрава» – Иркутский государственный институт усовершенствования врачей – филиал РМАНПО, зав. каф. семейной медицины, главный внештатный специалист Иркутской области

*Несмеянова Ольга Борисовна* – к.м.н., ГЛПУЗ «Челябинская областная клиническая больница», главный внештатный специалист Челябинской области, главный внештатный ревматолог Уральского федерального округа

*Обухова Инна Владимировна* – БУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница»

*Оттева Эльвира Николаевна* – д.м.н., проф., КОГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.И. Сергеева», главный внештатный специалист Хабаровского края, главный внештатный ревматолог Дальневосточного федерального округа

*Сальникова Татьяна Сергеевна* – к.м.н., ГУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница», зав. ревматологическим отд-нием, главный внештатный ревматолог Тульской области

*Шендрьгин Иван Николаевич* – ГУЗ «Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи», зав. ревматологическим отд-нием, главный внештатный специалист Ставропольского края

*Якупова Светлана Петровна* – к.м.н., ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», доц. каф. госпитальной терапии, главный внештатный специалист Республики Татарстан

**Таблица 1. Особенности клинических проявлений**

| Симптомы   | Частота (% от общего числа) |
|--|-----------------------------|
| Усиление боли при нагрузке                           | 91,1                        |
| Усиление боли при начале движения («стартовая боль») | 53,5                        |
| Боль в покое   | 42,2                        |
| Боль ночью   | 27,5                        |
| Ощущение скованности утром или после состояния покоя | 54,8                        |
| Боли при пальпации в поясничном отделе               | 48,9                        |
| Боли при пальпации в области ягодиц                  | 26,9                        |
| Боли при пальпации в области <i>trochanter major</i> | 22,0                        |
| Припухлость в области коленного сустава              | 32,9                        |
| Боли при пальпации коленного сустава                 | 45,3                        |
| Боли при пальпации «гусиной лапки»                   | 23,6                        |
| Иррадиация боли в спине в ногу                       | 20,3                        |

Выделение факторов, влияющих на эффективность обезболивающей терапии при использовании НПВП, представляется интересным и актуальным для современной медицинской науки, поскольку может позволить в существенной степени улучшить контроль боли у пациентов, страдающих заболеваниями костно-мышечной системы. Для изучения этого вопроса проведено наблюдательное исследование НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ).

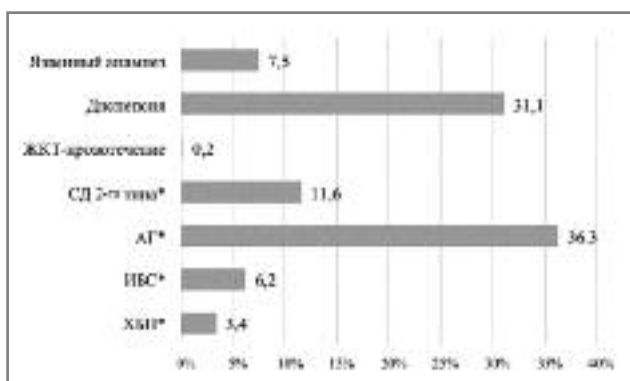
## Материалы и методы

Исследование НОТА представляет собой ретроспективный анализ использования НПВП для кратковременного лечения боли у пациентов с ОА коленного или тазобедренного суставов и НБС в реальной клинической практике. Материалом для анализа послужили результаты применения НПВП в течение  $\geq 2$  нед, зафиксированные лечащими врачами в медицинской документации. Исследование носило не интервенционный характер: показания для назначения терапии, выбор препарата, необходимость в дополнительных лекарственных средствах определялись лечащими врачами исходя из имеющихся клинических рекомендаций и собственного опыта.

В исследовании приняли участие врачи, которые в своей повседневной деятельности занимаются лечением ОА и НБС. Каждый из них должен был оценить за 1 мес работы не менее 10 законченных случаев применения НПВП при этих заболеваниях. В соответствии с планом исследования врачи оценивали применение ацеклофенака (Аэргал®) – хорошо известного российским специалистам и широко используемого в отечественной медицинской практике НПВП, а также любых других представителей этой лекарственной группы (соотношение назначений 1:1).

Критерии включения в исследование: возраст  $\geq 18$  лет, наличие показаний для назначения НПВП (выраженная скелетно-мышечная боль,  $\geq 4$  баллов по 10-балльной числовой рейтинговой шкале – ЧРШ), а также возможность оценить состояние больного через 2 нед терапии.

В исследуемую группу вошли 3604 больных с ОА и НБС (60,6% женщин и 39,4% мужчин, средний возраст –  $55,0 \pm 13,4$  года). У 33,5% пациентов отмечался первый эпизод боли, у 39,6% – рецидивирующие эпизоды, у 26,9% –



**Рис. 1. Коморбидные заболевания у пациентов, включенных в исследование НОТА, %.**

\*СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек

постоянная боль в суставах и/или спине. В случае рецидивирующей боли два эпизода обострения в течение последнего года отмечены у 49,0%, три эпизода – у 28,8%, четыре эпизода – у 11,2%, пять и более эпизодов – у 11% пациентов.

Основные клинические проявления отмечены в табл. 1. Существенная часть больных имели признаки «воспалительной боли» (болевые ощущения, возникающие в ночное время и в состоянии покоя); помимо боли в суставах и спине, у значительного числа пациентов также отмечались признаки энтезопатии (боли в области большого вертела бедренной кости и «гусиной лапки»).

Большинство пациентов (79,9%) ранее получали НПВП, причем 32,5% принимали их «по требованию», 20,9% – короткими курсами (до 5 дней), а 46,6% – продолжительными курсами ( $> 5$  дней) или постоянно. При этом лишь 22,7% оценивали эффект НПВП в анамнезе как хороший, 57,1% – как удовлетворительный, а 20,2% – как низкий.

При опросе больных выявлено, что на фоне приема НПВП в анамнезе у них отмечалось появление следующих нежелательных явлений (НЯ): диспепсия – у 39,6%, язва желудка или двенадцатиперстной кишки – у 2,5%, повышенные артериального давления – у 19,1%, кожные аллергические реакции – у 4,1%.

Существенная часть пациентов имели коморбидные заболевания, наиболее часто – диспепсию и АГ (рис. 1).

Основной критерий оценки эффективности НПВП – частота полного купирования боли через 2 нед после нача-

### Контактная информация:

Каратеев Андрей Евгеньевич – д.м.н., зав. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; ORCID 0000-0002-1391-0711; e-mail: aekarat@yandex.ru.

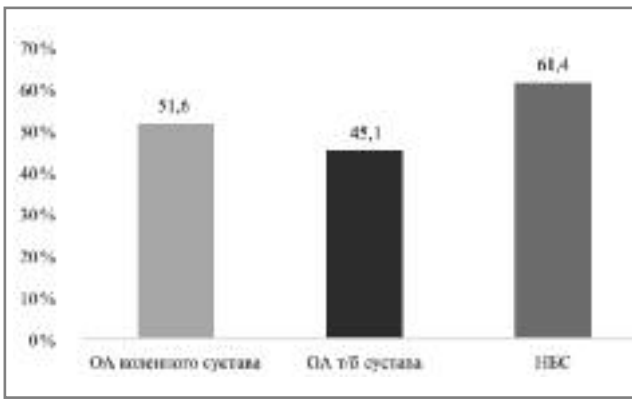


Рис. 2. Частота купирования боли у пациентов с различными заболеваниями, %

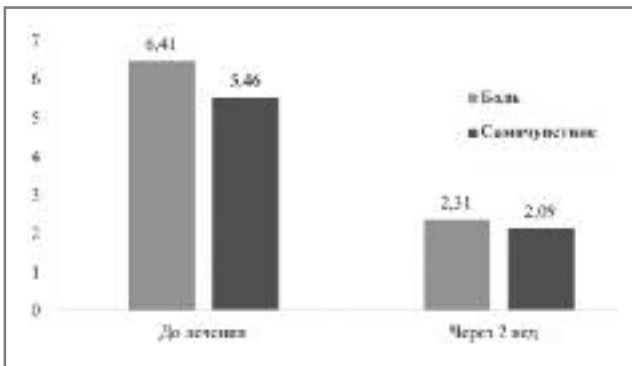


Рис. 3. Динамика боли и общего самочувствия, баллы ЧРШ

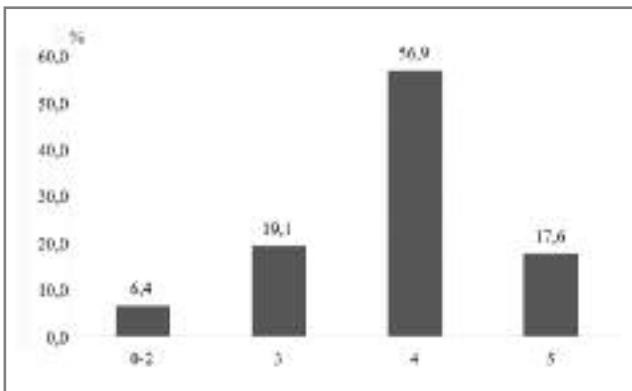


Рис. 4. Субъективная оценка эффективности лечения больными (от 0 до 5 баллов, где 0 – ухудшение, 5 – превосходный эффект), %

ла терапии. Дополнительно определялась динамика боли и самочувствия пациентов по 10-балльной ЧРШ, где 0 – отсутствие боли и отсутствие ухудшения самочувствия, 10 – максимально выраженная боль и максимально выраженное ухудшение самочувствия. Также учитывалась субъективная оценка больными эффективности лечения по шкале 0–5 баллов, где 0 – ухудшение, а 5 – превосходный эффект.

Был проведен анализ частоты и характера НЯ, возникших на фоне терапии.

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS 17.0. Все количественные параметры представлены в статье в виде  $M \pm \sigma$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение). Для сравнения качественных параметров использован точный тест Фишера. Для выявления

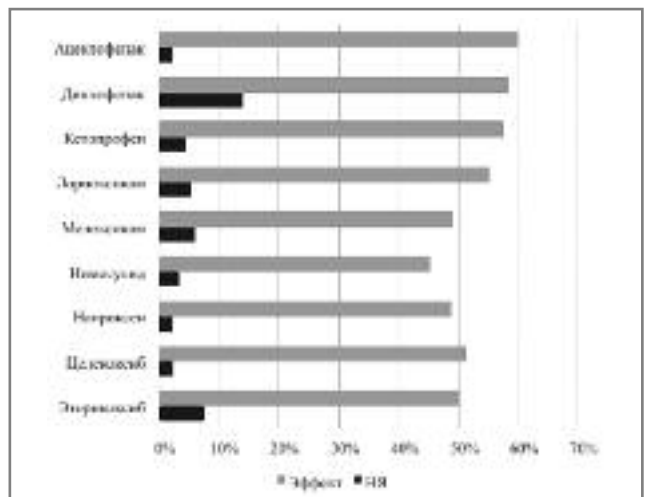


Рис. 5. Доля больных с полным купированием боли и с НЯ при использовании различных НПВП, %

факторов, влияющих на эффективность НПВП, проведено сопоставление частоты полного купирования боли у пациентов, имевших и не имевших изучаемые факторы, с определением показателя отношения шансов (ОШ).

## Результаты

Большинство больных получали ацеклофенак (54,9%); кроме этого препарата, использовались диклофенак (2,0%), кетопрофен (1,9%), лорноксикам (2,2%), мелоксикам (13,7%), напроксен (2,1%), нимесулид (5,8%), целекоксиб (5,9%), эторикоксиб (7,1%), а также другие НПВП (4,4%).

Кроме НПВП, большей части больных (56,2%) назначались миорелаксанты, в основном толперизон (Мидокалм®; 74,7%), витамины группы В (10,4%), различные МДПВС – «хондропротекторы» (9,5%), парацетамол (2,7%), а также ингибиторы протонного насоса (ИПН; 42,8%).

Проводимая терапия позволила добиться купирования боли у большинства пациентов (54,8%), причем эффект достоверно выше при НБС, чем при ОА коленного и тазобедренного суставов ( $p < 0,001$ ; рис. 2).

У тех больных, у которых не достигнуто полное купирование боли, ее интенсивность значительно уменьшилась. Так, снижение уровня боли и улучшения общего самочувствия составило (по ЧРШ)  $63,9 \pm 13,4$  и  $61,7 \pm 14,8\%$  (рис. 3).

Хороший эффект терапии подтверждает субъективная оценка больных: так, оценку 4 и 5 (т. е. «хороший» и «отличный» результат) дали 74,5% пациентов (рис. 4).

Сравнение эффективности различных НПВП показало, что их терапевтический потенциал примерно одинаков: доля больных с полным или почти полным прекращением боли варьировала от 45,2% при использовании нимесулида до 59,9% при использовании ацеклофенака. Доля НЯ относительно невелика и оказалась минимальной на фоне приема ацеклофенака (2,3%) и максимальной при использовании диклофенака (14,1%; рис. 5). Основные НЯ – диспепсия и повышение артериального давления. О серьезных НЯ, потребовавших специального лечения или госпитализации, врачи – участники исследования не сообщали.

Главная часть нашей работы – выявление факторов, влияющих на терапевтический потенциал НПВП. Для этого мы сопоставили частоту купирования боли у пациентов, имевших и не имевших те или иные анамнестические и

**Таблица 2. Факторы, влияющие на купирование боли под действием НПВП (демография, анамнез, комбинированная терапия)**

| Фактор                       | Купирование боли, %           | ОШ (95% ДИ) | p             |
|------------------------------|-------------------------------|-------------|---------------|
| Пол                          | М                             | 57,8        | 1,239         |
|                              | Ж                             | 52,5        | (1,08–1,418)  |
| Возраст, годы                | >65                           | 36,8        | 0,378         |
|                              | <65                           | 60,7        | (0,324–0,442) |
| Диагноз                      | ОА                            | 49,8        | 0,624         |
|                              | НБС                           | 61,4        | (0,546–0,714) |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>       | >30                           | 45,4        | 0,619         |
|                              | <30                           | 57,3        | (0,529–0,723) |
| Анамнез боли                 | Первый эпизод                 | 73,4        | 3,341         |
|                              | Повторный                     | 45,2        | (2,873–3,875) |
| Эффект НПВП в анамнезе       | Хороший                       | 64,6        | 1,656         |
|                              | Удовлетворительный или плохой | 52,5        | (1,385–1,980) |
| Использование миорелаксантов | Да                            | 56,7        | 1,218         |
|                              | Нет                           | 51,9        | (1,067–1,390) |

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

**Таблица 3. Факторы, влияющие на купирование боли под действием НПВП (клиническая картина)**

| Фактор                                 | Купирование боли, %: | ОШ (95% ДИ) | p             |
|--|----------------------|-------------|---------------|
| Сильная боль, баллы ЧРШ                | ≥7                   | 49,5        | 0,662         |
|  | <7                   | 59,7        | (0,580–0,756) |
| «Стартовая» боль                       | Есть                 | 52,6        | 0,842         |
|  | Нет                  | 56,9        | (0,738–0,960) |
| Боль в покое                           | Есть                 | 45,1        | 0,515         |
|  | Нет                  | 61,5        | (0,450–0,589) |
| Боль ночью                             | Есть                 | 44,9        | 0,581         |
|  | Нет                  | 58,4        | (0,501–0,672) |
| Скованность                            | Есть                 | 47,0        | 0,501         |
|  | Нет                  | 63,9        | (0,438–0,573) |
| Боль в области <i>trochanter major</i> | Есть                 | 38,3        | 0,427         |
|  | Нет                  | 59,2        | (0,363–0,502) |
| Припухлость колена                     | Есть                 | 45,7        | 0,585         |
|  | Нет                  | 59,0        | (0,509–0,674) |
| Боль в области «гусиной лапки»         | Есть                 | 45,2        | 0,611         |
|  | Нет                  | 57,5        | (0,523–0,713) |
| Боль в спине при ОА                    | Есть                 | 44,4        | 0,773         |
|  | Нет                  | 50,8        | (0,609–0,982) |
| Боль в колене при НБС                  | Есть                 | 35,0        | 0,303         |
|  | Нет                  | 64,0        | (0,210–0,438) |

клинические особенности. Данный анализ представлен в табл. 2 и 3. Как видно, мужской пол, первый эпизод боли в суставах и/или спине, хороший эффект НПВП в анамнезе и комбинация НПВП с миорелаксантами ассоциировались с достоверно лучшим результатом терапии. Возраст ≥65 лет, диагноз ОА, ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>, исходно сильная боль, «стартовая» боль, боль в покое и ночью, скованность, боль в области большого вертела бедренной кости и «гусиной лапки», а также сочетание ОА с болью в спине и, наоборот, НБС и болей в суставах четко ассоциировались с более низким действием НПВП.

## Обсуждение

Полученные данные подтверждают целесообразность применения НПВП как средства первой линии при скелетно-мышечной боли, связанной с такими распростра-

ненными заболеваниями, как ОА и НБС. Назначение НПВП позволило добиться купирования боли у половины пациентов с ОА и большей части пациентов с НБС, а также значительного снижения интенсивности боли у тех пациентов, у которых не достигнуто ее полного прекращения. Почти ¾ пациентов удовлетворены проведенным лечением: 74,5% оценили его результат как «хороший» или «отличный».

Следует также отметить хорошую эффективность и переносимость ацеклофенака, который использовался в половине случаев, включенных в настоящий анализ. По частоте купирования боли (59,9%) он не уступал другим НПВП и даже превосходил многие из них. Аналогично, он демонстрировал хорошую переносимость: процент НЯ при его использовании – существенно наименьший среди всех НПВП (2,3) и достоверно ниже, чем при использовании диклофенака (14,1).

Наши данные подтверждают результаты многочисленных исследований, показавших хороший анальгетический потенциал и безопасность ацеклофенака [15].

Анализ этих работ, в частности, проведен М. Dolley и соавт. [16], которые оценили данные 13 РКИ ( $n=3574$ ), а также серии наблюдательных, когортных и не рандомизированных исследований ( $n=142\ 746$ ). Ацеклофенак продемонстрировал эффективность в отношении купирования боли у пациентов с ревматическими и неревматическими заболеваниями, а также улучшения функции суставов и позвоночника. Он не уступал другим популярным НПВП или показал преимущество в сравнении с некоторыми из них, такими как диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и напроксен. При этом число НЯ на фоне приема ацеклофенака, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, достоверно меньше.

Недавно опубликована работа Р. Patel и Т. Patel [17], представляющая метаанализ 9 РКИ продолжительностью от 6 до 12 нед ( $n=2422$ ), в которых ацеклофенак 200 мг/сут сравнивался с диклофенаком 150 мг, напроксеном 1000 мг, пироксикамом 20 мг и парацетамолом 3 г/сут.

Согласно проведенным расчетам, снижение боли при использовании ацеклофенака оказалось несколько большим, чем при использовании других НПВП: суммарно на 0,75 см по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Стандартизированное отличие средних (SMD) составило  $-0,30$  (95% ДИ от  $-0,62$  до  $0,01$ ). При этом число НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта при использовании ацеклофенака оказалось достоверно меньше, чем на фоне приема других НПВП: 21,9 и 33,2% соответственно (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,57–0,83).

В нашей стране с 2005 г. выполнено 14 клинических испытаний ацеклофенака (Аэртал®), участниками которых стали 4096 больных. Эти работы подтвердили эффективность ацеклофенака: на фоне терапии этим препаратом боль в среднем уменьшилась на  $52,9 \pm 15,9\%$ . Число НЯ в среднем составляло около 3%, что четко соотносится с данными исследования НОТА [18].

Проведенное исследование позволило выделить ряд факторов, наличие которых существенно влияло на эффективность анальгетической терапии. Так, частота купирования боли оказалась существенно выше у лиц мужского пола. Гендерные различия в оценке выраженности боли, ее эмоциональной окраске и результатах лечения хорошо известны, хотя их направленность до настоящего времени является предметом дискуссий. Так, по мнению ряда экспертов, женщины более склонны к хронизации боли и демонстрируют более вариабельный ответ на лечение, чем мужчины [19, 20].

Было показано, что первый эпизод боли в суставах и/или спине ассоциируется с лучшим результатом лечения. Этот факт может иметь следующее объяснение. НПВП наиболее эффективны при острой боли, когда механизм развития болевого ощущения связан с локальным повреждением и сопровождающим его воспалением. Процесс хронизации боли связан с подключением иных патогенетических механизмов – в частности, центральной сенситизации и «истощения» нисходящих антиноцицептивных влияний [21, 22]. НПВП не способны оказывать существенное влияние на этот процесс, что подтверждается низкой эффективностью этих препаратов при невропатической и дисфункциональной боли [23]. Поэтому при хронической боли НПВП менее действенны, что, в частности, подтверждается различием в результатах применения этих препаратов при острой [24] и хронической НБС [25]. Так, согласно данным метаанализа 6 РКИ ( $n=1354$ ), при хронической НБС различие в эффекте между НПВП и плацебо состав-

ляло в среднем всего 3 мм по 100-миллиметровой ВАШ [25]. Больные, у которых отмечаются повторные эпизоды боли в суставах и спине, очевидно, имеют большую склонность к хронизации боли и «подключению» механизмов дисфункции ноцицептивной системы. Нельзя также исключить, что эти пациенты имеют более выраженные структурные изменения (в частности, более выраженное поражение ткани суставов при ОА), что также обуславливает большую вероятность развития стойкой боли. Очевидно, что это может определять меньший эффект короткого курса НПВП.

То, что НПВП лучше «работали» у пациентов, которые ранее уже отмечали хороший результат при использовании препаратов этой группы, представляется вполне логичным. С одной стороны, хороший ответ на терапию в этом случае может быть связан с преобладанием у данной категории пациентов механизма боли, связанного с экспрессией ЦОГ-2 и усиленным синтезом простагландинов. С другой стороны, существенное влияние может оказывать благоприятный психологический настрой – ведь больным назначаются лекарства, которые им ранее хорошо помогали.

Комбинация НПВП и миорелаксантов обеспечивала лучший эффект лечения. Это вполне ожидаемый результат: сочетание этих лекарств весьма популярно в отечественной медицинской практике при лечении скелетно-мышечной боли и считается целесообразным, особенно при НБС [26]. Имеется ряд исследований и соответствующий метаанализ, показывающий успешное применение миорелаксантов при данной патологии [27, 28]. Кроме того, имеется удачный опыт применения миорелаксантов, таких как толперизон (Мидокалм®), при лечении боли у пациентов с ОА [29].

Ряд факторов ассоциировались с худшими результатами лечения. Так, число больных с полным купированием боли достоверно меньше среди лиц  $\geq 65$  лет. Негативное влияние пожилого возраста на развитие и хронизацию боли хорошо известно. Существенную роль здесь играет связанное со старением снижение темпов разрешения воспаления и репарации. У пожилых людей часто имеются коморбидные заболевания сердечно-сосудистой системы и обмена веществ (такие как СД 2-го типа), вызывающие нарушение трофики ткани и замедляющие восстановление ее структуры после повреждения на фоне воспалительного процесса. Помимо этого, у пожилых людей закономерно чаще отмечается развитие дегенеративных структурных изменений – как при ОА, так и при НБС, – поддерживающих биомеханические нарушения и являющихся «субстратом» для появления и хронизации боли [30–32].

Сходные соображения можно высказать и в отношении такого фактора, как избыточная масса тела. У людей с признаками ожирения имеются серьезные метаболические нарушения, сопровождающиеся системным воспалением, способствующие прогрессированию ОА и НБС. Гиперпродукция жировой тканью провоспалительных гормонов (адипокинов) и цитокинов замедляет полное разрешение локального воспалительного процесса, вызванного травмой или заболеванием [33, 34]. Поэтому люди с избыточной массой тела имеют склонность к хронизации боли. Кроме того, сохраняющаяся повышенная механическая нагрузка на суставы и позвоночник (причина биомеханических нарушений) и мощный стимул катаболического воспаления снижает эффективность анальгетической терапии при ОА и НБС.

Интересным представляется факт более низкой эффективности НПВП у пациентов с типичными проявлениями «воспалительной» боли: наличием болевых ощущений в

покое и ночью, а также ощущения скованности после сна и пребывания в покое. НПВП обладают мощным противовоспалительным потенциалом, поэтому данные препараты должны, как представляется, лучше «работать» именно в том случае, когда есть признаки воспалительной реакции [35]. Однако полученные нами данные показывают обратную ситуацию. Это может объясняться тем, что появление клинических признаков воспаления служит свидетельством более серьезного повреждения ткани с развитием стойких изменений: синовита, остеоита, энтезита и т. д. [36]. Разумеется, НПВП будут эффективны в данной ситуации, однако для разрешения патологических изменений потребуется более длительный срок, чем 2 нед.

Косвенно значение степени тканевого повреждения как фактора, влияющего на эффективность анальгетической терапии, подтверждается более низким результатом применения НПВП у лиц, имевших исходно сильную боль ( $\geq 7$  баллов ЧРШ). Можно предположить, что появление сильной боли свидетельствует о более выраженной локальной патологии. С другой стороны, сильные болевые ощущения могут свидетельствовать о наличии низкого болевого порога и эмоциональной лабильности пациента, что также может определять более низкую оценку результатов обезболивающего лечения [37].

Важным фактором, оказывающим негативное влияние на результаты терапии, стало наличие нескольких одновременно существующих источников боли. Так, недостаточный эффект 2-недельного курса НПВП чаще отмечался у пациентов, имевших сочетание боли в суставах и спине или признаки сопутствующей энтезопатии – боли в области *trochanter major* и «гусиной лапки». Наши данные подтверждают описанный в ряде исследований факт, что множественность источников болевых ощущений способствует развитию хронической боли и снижает эффективность обезболивания. Причиной этого может быть суммация аф-

ферентных ноцицептивных сигналов, исходящих из разных областей, на уровне центральной нервной системы с развитием стойкого возбуждения центров боли (элемент центральной сенситизации) [32, 38–40]. Следует учесть, что поражение нескольких отделов скелетно-мышечной системы может приводить к более выраженным нарушениям биомеханики и свидетельствовать о наличии системной патологии, влияющей на развитие поражения суставов и позвоночника (например, системных метаболических нарушений).

## Заключение

Таким образом, на основании полученных нами данных можно сделать вывод о хорошей эффективности НПВП при острой/подострой боли, связанной с ОА и НБС. Эти препараты показаны как средства «первой линии» при названных заболеваниях, для быстрого устранения основных симптомов и улучшения качества жизни пациентов. Разумеется, назначение конкретного препарата из группы НПВП должен основываться на критериях безопасности и учете факторов риска лекарственных осложнений. Ацеклофенак (Аэртал®) в этой ситуации может считаться препаратом выбора, с учетом его эффективности и хорошей переносимости.

Планируя характер и объем анальгетической терапии, следует учитывать особенности клинического случая. Наличие выраженной, стойкой и рецидивирующей боли, пожилой возраст больного и избыточная масса тела, а также четкие признаки «воспалительной боли» могут существенно влиять на эффективность обезболивающего лечения. При наличии этих факторов следует думать о более продолжительной и комплексной терапии, основанной на использовании фармакологических средств с различным механизмом действия, а также разнообразных нефармакологических методов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247-65 [Nasonov EL, Yakho NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-65 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
2. Scarpignato C, Lanan 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 Medicine*. 2015;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8
3. Sarganas G, Buttery AK, Zhuang W, et al. Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2015 Oct 1;16:28. doi: 10.1186/s40360-015-0028-7
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.
5. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S2. doi: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24.
6. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, Macedo LG, McAuley J, Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010 Dec;19(12):2075-94.
7. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Feb 14. doi: 10.7326/M16-2367 [Epub ahead of print].
8. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S22-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009. Epub 2015 Dec 2.
9. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. Epub 2015 Dec 2.
10. Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник. Москва: Росстат; 2017. 170 с. [Zdravookhranenie v Rossii. 2017: Statisticheskii sbornik [Public health in Russia. 2017: Statistical Digest]. Moscow: Rosstat; 2017. 170 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-89476-448-1 <http://www.gks.ru>
11. Доступно по ссылке: <https://www.iqvia.com/our-customers/pharmaceutical-manufacturers>
12. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017 Jul 8;390(10090):e21-e33. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0
13. Stam W, Jansen J, Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J*. 2012;6:6-20. doi: 10.2174/1874312901206010006. Epub 2012 Apr 3.
14. Moore RA, Smugar SS, Wang H, et al. Numbers-needed-to-treat analyses – do timing, dropouts, and outcome matter? Pooled analysis of two randomized, placebo-controlled chronic low back pain trials. *Pain*. 2010 Dec;151(3):592-7. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.013



15. Иголкина Е.В., Чичасова Н.В., Имаметдинова Г.Р. Ацеклофенак в лечении патологии опорно-двигательного аппарата. *Современная ревматология*. 2017;11(3):99-105 [Igolkina EV, Chichasova NV, Imametdinova GR. Aceclofenac in the treatment of diseases of the locomotor apparatus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):99-105 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2017-3-99-105
16. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351-78.
17. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):11-8. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
18. Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенак: опыт российских исследований. *Современная ревматология*. 2017;11(4):89-94 [Karateev AE, Tsurgan AV. Aceclofenac: the experience of Russian studies. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):89-94 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2017-4-89-94
19. Schiltenswolf M, Pogatzki-Zahn EM. Pain medicine from intercultural and gender-related perspectives. *Schmerz*. 2015 Oct;29(5):569-75. doi: 10.1007/s00482-015-0038-9
20. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, et al. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*. 2009 May;10(5):447-85. doi: 10.1016/j.jpain.2008.12.001
21. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Can Recurrence After an Acute Episode of Low Back Pain Be Predicted? *Phys Ther*. 2017 Sep 1;97(9):889-95. doi: 10.1093/ptj/pzx067
22. Da Silva T, Mills K, Brown BT, et al. Risk of Recurrence of Low Back Pain: A Systematic Review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017 May;47(5):305-13. doi: 10.2519/jospt.2017.7415. Epub 2017.
23. Beal BR, Wallace MS. An Overview of Pharmacologic Management of Chronic Pain. *Med Clin North Am*. 2016 Jan;100(1):65-79. doi: 10.1016/j.mcna.2015.08.006. Epub 2015 Oct 27.
24. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3
25. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 10;2:CD012087.
26. Кукушкин М.Л. Современный взгляд на механизм действия Мидокалма. *Consilium medicum*. 2013;(2):89-94 [Kukushkin ML. Modern view on the mechanism of action of Midokalm. *Consilium medicum*. 2013;(2):89-94 (In Russ.)].
27. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*. 1996 Oct;67(2-3):417-25.
28. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):228-37. doi: 10.1002/ejp.907. Epub 2016 Jun 22.
29. Шарапова Е.П., Алексеева Л.И., Зайцева Е.М., Кашеварова Н.Г., Братыгина Е.А. Применение миорелаксантов в комплексной терапии остеоартроза. *Consilium medicum*. 2008;(2):30-2 [Sharapova EP, Alekseeva LI, Zaytseva EM, Kashevarova NG, Bratygina EA. The use of muscle relaxants in the complex therapy of osteoarthritis. *Consilium medicum*. 2008;(2):30-2 (In Russ.)].
30. Wong AY, Karppinen J, Samartzis D. Low back pain in older adults: risk factors, management options and future directions. *Scoliosis Spinal Disord*. 2017 Apr 18;12:14. doi: 10.1186/s13013-017-0121-3. eCollection 2017.
31. Nawai A, Leveille SG, Shmerling RH, et al. Pain severity and pharmacologic pain management among community-living older adults: the MOBILIZE Boston study. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Feb 21. doi: 10.1007/s40520-016-0700-9 [Epub ahead of print].
32. Larsson C, Hansson EE, Sundquist K, Jakobsson U. Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors. *Scand J Rheumatol*. 2016 Nov 25;1-9. doi: 10.1080/03009742.2016.1218543 [Epub ahead of print].
33. Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1955-65. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.016. Epub 2015 May 30.
34. Belluzzi E, El Hadi H, Granzotto M, et al. Systemic and Local Adipose Tissue in Knee Osteoarthritis. *J Cell Physiol*. 2017 Aug;232(8):1971-8. doi: 10.1002/jcp.25716. Epub 2017 Mar 3.
35. Ledford C. Spine Conditions: Mechanical and Inflammatory Low Back Pain. *FP Essent*. 2017 Oct;461:15-20.
36. Jegan NR, Brugger M, Viniol A, et al. Psychological risk and protective factors for disability in chronic low back pain – a longitudinal analysis in primary care. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Mar 20;18(1):114. doi: 10.1186/s12891-017-1482-8
37. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey)* [Pain (practical guide for doctors)]. Moscow: Publishing house of RAMS; 2012. 512 p. (In Russ.)].
38. Felson DT. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 Sep;17(5):624-8.
39. Staud R. Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Dec;13(6):513-20. doi: 10.1007/s11926-011-0206-6
40. Haviv B, Bronak S, Thein R. The complexity of pain around the knee in patients with osteoarthritis. *Isr Med Assoc J*. 2013 Apr;15(4):178-81.

Поступила 24.04.2018