

Каратеев А.Е.

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

## Пациент с остеоартритом вне «поля зрения» врача: как контролировать боль в суставах в рамках концепции «ответственного самолечения»?

Разработка эффективных и безопасных методов лечения остеоартрита (ОА) — наиболее распространенного хронического заболевания суставов — является одной из главных задач, стоящих перед современной медициной. Несмотря на множество лекарств и методов немедикаментозной терапии, лечение ОА не всегда успешно, особенно в плане долгосрочного прогноза. Это определяется гетерогенностью ОА — различными фенотипами данного заболевания, а также значительной вариабельностью его течения, затрудняющей индивидуальный подбор терапии. В этой ситуации хорошо информированный пациент может стать действенным помощником врача. Так, больной может сам контролировать свое состояние в соответствии с принципами «ответственного самолечения»: оценивать результаты терапии и обострения заболевания, поддерживать тонус мышц и необходимый уровень двигательной активности, заниматься лечебной гимнастикой, а также самостоятельно купировать кратковременные эпизоды усиления боли с помощью безрецептурных анальгетиков. Одним из наиболее популярных безрецептурных обезболивающих средств, используемых во всем мире, является напроксен в низких дозах. Этот препарат зарекомендовал себя как эффективный анальгетик с хорошей переносимостью, выделяющийся среди всех нестероидных противовоспалительных препаратов минимальным риском кардиоваскулярных осложнений. В настоящее время в России появился новый препарат безрецептурного напроксена — Тералив 275 мг. Представляется, что этот препарат станет необходимым элементом терапии ОА в рамках концепции «ответственного самолечения».

**Ключевые слова:** остеоартрит; фенотипы; вариабельность; ответственное самолечение; напроксен.

**Контакты:** Андрей Евгеньевич Каратеев; [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**Для ссылки:** Каратеев АЕ. Пациент с остеоартритом вне «поля зрения» врача: как контролировать боль в суставах в рамках концепции «ответственного самолечения»? Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 2):52–61.

*A patient with osteoarthritis out of a doctor's field of vision: how should joint pain be controlled within the concept of responsible self-treatment?*  
Karateev A.E.

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

The development of effective and safe treatments for osteoarthritis (OA), the most common chronic joint disease, is one of the main challenges facing modern medicine. Despite the fact that there are many drugs and non-drug therapies, the treatment of OA is not always successful, especially in terms of long-term prognosis. This is determined by the heterogeneity of OA, different phenotypes of this disease, as well as by a significant variability in its course, which complicates individual therapy choice. In this situation, a well-informed patient can become an effective physician assistant. Thus, the patient can control his/her condition in accordance with the responsible self-treatment principles: to assess therapy results and disease exacerbations, to maintain muscle tone and the necessary level of motor activity, to carry out therapeutic exercises, as well as to independently stop short-term increased pain episodes with over-the-counter analgesics. One of the most popular over-the-counter painkillers used worldwide is naproxen administered in low doses. This drug has proven to be an effective analgesic with good tolerability, standing out among all nonsteroidal anti-inflammatory drugs having a minimal risk for cardiovascular events. Teraliv 275 mg, a new over-the-counter formulation of naproxen, has currently emerged in Russia now. It seems that this medication will become an essential element of therapy for OA within the concept of responsible self-medication.

**Keywords:** osteoarthritis; phenotypes; variability; responsible self-treatment; naproxen.

**Contact:** Andrey Evgenyevich Karateev; [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**For reference:** Karateev AE. A patient with osteoarthritis out of a doctor's field of vision: how should joint pain be controlled within the concept of responsible self-treatment? Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019; 11(Suppl. 2):52–61 (In Russ.).

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2019-2S-52-61

### Ведение пациентов с остеоартритом

Мировое медицинское сообщество проявляет все больший интерес к проблеме остеоартрита (ОА) [1–3]. Обсуждение вопросов, связанных с диагностикой, лечением и профи-

лактикой этой болезни, занимает одно из центральных мест на многочисленных научных конференциях, проходящих в нашей стране и за рубежом. При этом пристальное внимание к ОА сегодня проявляют не только ревматологи, к професси-

ональной «зоне ответственности» которых, собственно, относится данная нозологическая форма, но и представители других врачебных специальностей: терапевты, хирурги-ортопеды, неврологи, физиотерапевты, кардиологи и др. Весьма характерен анализ числа публикаций по этой теме. Так, в электронной библиотеке PubMed на запрос «osteoarthritis» за 1998 г. выдается 1051, за 2008 г. — 3092, а за 2018 г. — уже 5798 ссылок на источники в медицинской литературе.

Еще два десятилетия назад ОА рассматривался многими врачами как неблагоприятное в плане функционального прогноза, но не опасное в отношении фатальных последствий «возрастное», «дегенеративное» заболевание, неизбежный спутник старения человека. ОА считали болезнью пожилых людей, которая не требует чрезмерно активной терапии. Единственным по-настоящему эффективным методом лечения ОА тогда признавали лишь эндопротезирование пораженного сустава.

Однако сейчас отношение к ОА со стороны медицинской общественности поменялось кардинальным образом, что, в первую очередь, связано с переоценкой медицинской и социальной значимости этого заболевания [4, 5].

Во-первых, люди старшей возрастной группы, которые в основном страдают ОА, составляют все большую часть современной популяции. Так, по данным Росстата, на 146 804 тыс. жителей России (данные на 1 января 2017 г.) приходилось 36 685 тыс. лиц в возрасте 60 лет и старше (24,9%). Эта пропорция выглядит еще более значимой — 32,0% — по отношению к взрослому населению (лица 20 лет и старше, число которых составляет 114 566 тыс. человек) [6]. И сегодня люди старшего возраста в большинстве своем — не пассивные «пенсионеры», а деятельные члены общества, многие из которых продолжают работать и занимают весьма активную жизненную позицию. Естественно, они не желают мириться с «возрастной» патологией, ограничивающей их возможности.

Во-вторых, ОА вовсе не столь безобиден в отношении жизненного прогноза, как это представлялось ранее. Он является одной из наиболее частых причин развития хронической боли — серьезной патологии, вызывающей тяжелые страдания и инвалидизацию и способствующей прогрессированию коморбидных заболеваний, прежде всего — сердечно-сосудистой системы (ССС). Следствием этого становится повышение риска угрожающих жизни кардиоваскулярных катастроф [1].

Так, серия исследований, проведенных в последние годы, убедительно доказывает связь между ОА и кардиоваскулярной летальностью [7–9]. Совсем недавно А. Mendy и соавт. [10] представили анализ взаимосвязи между повышением смертности от заболеваний ССС и наличием ОА. Исследуемую группу составили 51 938 пациентов, 40,6% из которых страдали ОА. Риск гибели от кардиоваскулярных причин у больных ОА возрастал почти на 50%: отношение случаев (HR) составило 1,43 в целом и 1,53 для больных с ранним началом этого заболевания.

В-третьих, возможности для фармакотерапии ОА сегодня существенно расширились. Внедрение в практику более безопасных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), широкое применение медленно действующих противовоспалительных средств (МДПВС), препаратов гиалуроновой кислоты, центральных анальгетиков (габапентиноидов и антидепрессантов), попытки использова-

ния метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов, обогащенной тромбоцитами плазмы, активная разработка перспективных новых лекарств, таких как ингибиторы фактора роста нервов, блокаторы Wnt-сигнального пути, ингибиторы металлопротеиназ и др., — все это вселяет уверенность в том, что медикаментозное лечение ОА может быть по-настоящему действенным [1, 4, 5, 11–15].

Современная концепция терапии ОА — комплексный подход, основанный на использовании лекарств и немедикаментозных методов, направленных на различные звенья патогенеза этого заболевания. Целью лечения является максимально полное купирование боли и других неприятных симптомов, сопровождающих ОА, замедление прогрессирования структурных изменений сустава и восстановление его функциональных способностей [1, 4].

К сожалению, на пути к достижению терапевтического успеха при ОА имеются серьезные препятствия. Следует признать, что при этом заболевании не существует однозначно эффективных средств. По данным хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), наиболее широко используемые для лечения ОА препараты — НПВП, МДПВС, гиалуроновая кислота — обеспечивают существенное (на 50% и более от исходного уровня) уменьшение боли и улучшение функции пораженных суставов лишь примерно у половины больных [16–21].

В первую очередь, это связано с тем, что имеется множество разновидностей (фенотипов) ОА, существенно различающихся по механизму развития, клиническим проявлениям и темпам прогрессирования. Так, А. Dell'Isola и М. Steultjens [22] в обзоре, посвященном данной теме, представляют 6 фенотипов ОА, наличие которых признают международные эксперты: «минимальная болезнь суставов»; ОА, связанный с биомеханическими нарушениями; ОА, связанный с хронической болью и центральной сенситизацией; «воспалительный» ОА; ОА на фоне метаболического синдрома; ОА, возникающий на фоне нарушения метаболизма кости и хряща.

Очевидно, что эффективность фармакологических средств с разным механизмом действия будет существенно различаться у лиц с указанными выше фенотипами ОА. Так, при «воспалительном» ОА следует ожидать большего эффекта от противовоспалительных препаратов, однако они едва ли будут действенны при фенотипе ОА, ассоциированным с центральной сенситизацией. Аналогично, при «метаболическом» ОА любое лечение будет обречено на неудачу без активной коррекции — немедикаментозной и медикаментозной — имеющихся метаболических нарушений.

При лечении ОА в долгосрочной перспективе лечащий врач неизбежно столкнется еще с одним серьезным затруднением — вариабельностью течения этого заболевания, которая определяется не только его клиническим фенотипом, но и индивидуальными особенностями конкретного больного: генетикой, характерологическими параметрами, наличием коморбидной патологии, социальным статусом, образом жизни и др.

В настоящее время многие исследователи изучают проблему «траектории» ОА, от которой во многом зависят прогноз заболевания и стратегия персонифицированной терапии. Так, А. Bastick и соавт. [23] в рамках проекта СНЕСК (Cohort Hip and Cohort Knee study) оценили 5-летнюю динамику боли, нарушения функции, отечности и скованности в

суставах у 705 больных ОА коленного сустава. Длительное наблюдение позволило ученым выделить пять основных типов течения («траектории») болезни: с медленным улучшением, с быстрым улучшением, с быстрым прогрессированием, с медленным прогрессированием и с постоянным тяжелым течением.

Р. Рап и соавт. [24] в течение более чем 10 лет наблюдали когорту из 963 пациентов старше 50 лет, испытывающих скелетно-мышечную боль. Многолетний анализ позволил выделить три основные категории лиц с различными «траекториями» боли: «минимальной» (52%), «умеренной» (34%) и «средней» (14%). При этом наличие последних двух вариантов клинической картины коррелировало с более выраженными изменениями в коленных суставах — наличием МРТ-признаков повреждения хряща, отека костного мозга и синовита.

А. Trouvin и соавт. [25] провели анализ дневной динамики боли при ОА коленного и тазобедренного суставов, изучая клинические проявления этого заболевания у 886 пациентов в течение 1 мес. Согласно полученным результатам, стабильная боль в течение дня отмечалась лишь у 59,5% пациентов.

Большой интерес представляет работа Е. Раггу и соавт. [26], которые изучали вариабельность течения ОА у 761 больного за 6-летний период. Исходно периодическое усиление боли отмечалось у 32% больных. В процессе наблюдения и лечения частота ежегодных обострений ОА оставалась примерно на этом же уровне — от 23 до 30%. Как видно, течение ОА не отличается стабильностью: периоды улучшения сменяются циклами усиления боли и скованности, что требует коррекции терапии.

Этот факт позволяет сформулировать важное положение: длительная терапия ОА (а лечение этого заболевания, без сомнения, должно быть длительным) должна включать тщательный контроль за состоянием пациента. Тактика лечения должна быть гибкой и меняться в зависимости от «ответа» на назначенные ранее фармакологические средства и немедикаментозные методы, учитывать изменения трудового и социального статуса больного, а также течение коморбидных заболеваний, которые могут выступать в роли серьезных факторов риска лекарственных осложнений или влиять на функциональную активность.

Следует также учитывать приверженность больного назначенному лечению — а это еще одна серьезная проблема при ведении пациентов с ОА. Ведь большинство из них составляют лица пожилого возраста, многие из которых имеют коморбидные заболевания, требующие активной терапии. Нарушение памяти на фоне полипрагмазии создает условия для ошибок при выполнении назначений врача. В этом плане весьма показательна работа К. Dominick и соавт. [27], которые оценили приверженность лечению у 156 больных ОА. Как оказалось, 25% из них периодически забывают использовать назначенные лекарства, 16% — путают препараты, а 27% — не принимают их вовсе. Недавно J. Margolis и соавт. [28] опубликовали данные, касающиеся приверженности лечению при различных заболеваниях, связанных с хронической болью, ориентируясь на новую компьютеризированную систему учета. Согласно выводам этих исследователей, соблюдают назначения врача лишь 51,1% больных ОА.

К сожалению, реальные условия здравоохранения не позволяют проводить планомерный и регулярный контроль

больных ОА. Подавляющее число пациентов с этим заболеванием наблюдаются врачами амбулаторно, и объективный анализ клинической ситуации происходит при визитах, которые проводятся 3–4 раза в год. Практически все остальное время больной находится вне «поля зрения» врача.

Как было отмечено выше, клиническая картина ОА с течением времени может существенно меняться: может возникать обострение и/или кратковременное усиление боли, связанное как с особенностями «траектории» болезни, так и с внешними факторами — с нагрузкой, эмоциональным напряжением, неблагоприятным изменением метеороусловий, влиянием коморбидной патологии и т. д. Очевидно, что пациенты не могут обращаться к врачу по поводу каждого такого обострения и поэтому нередко вынуждены менять свою терапию — в частности, самостоятельно принимать дополнительные анальгетики. Однако такое самолечение представляет серьезную угрозу, ведь многие фармакологические средства могут вызывать опасные нежелательные реакции (НР).

Эту проблему иллюстрирует работа S. Kingsbury и соавт. [29], которые провели анализ самостоятельного использования дополнительных анальгетиков у 987 больных ОА коленного сустава. Как оказалось, 68% из них прибегают к обезболивающим средствам, причем 27% приобретают НПВП (использование которых может сопровождаться серьезными НР), а 12% одновременно используют несколько разных анальгетиков.

Даже применение парацетамола, наиболее популярного на Западе безрецептурного анальгетика, который широко рекомендуется для купирования боли при ОА, без врачебного контроля может представлять серьезную опасность. Ведь в случае передозировки парацетамол становится прямым гепатотропным ядом, разрушающим клетки печени и вызывающим острую печеночную недостаточность. Тревожные данные по данному вопросу предоставили М. Gokhale и В. Martin [30], которые оценили использование парацетамола у 790 188 пациентов в США (2001–2008). Как оказалось, 13,7% из них принимали этот препарат в дозе, превышающей терапевтическую (>4 г/сут), а 2–3% — в заведомо токсичной дозе (до 10 г/сут).

Проблемы с четким соблюдением указаний врача особенно часто возникают у лиц с низким социальным уровнем и недостатком образования. Эта категория больных характеризуется более высоким риском развития хронической боли и быстрого прогрессирования ОА. Например, недавно были опубликованы данные, показывающие взаимосвязь между уровнем дохода и образованием, с одной стороны, и частотой развития хронической послеоперационной боли после эндопротезирования коленного сустава по поводу ОА — с другой. S. Goodman и соавт. [31] оценили уровень болевых ощущений через 2 года после данного хирургического вмешательства у 3970 пациентов. Согласно проведенному анализу, выраженность боли оказалась статистически значимо более высокой у лиц с отсутствием высшего образования, у проживающих в неблагополучных районах и особенно — у пациентов, имеющих сочетание этих факторов ( $p < 0,001$ ).

Становится очевидным, что успех лечения ОА в длительной перспективе напрямую зависит от активной позиции самого пациента, его готовности поддерживать здоровый образ жизни и аккуратно выполнять назначения врача [32]. Именно поэтому ведущие эксперты по проблеме ОА так много внимания уделяют образованию больных, кото-

*«Ответственное самолечение» при ОА: что может делать информированный пациент в плане терапии своего заболевания*

1. Тщательное и осмысленное соблюдение назначений врача, основанное на понимании цели лечения и методов, которые для этого используются
2. Самооценка выраженности боли и функциональных нарушений с использованием стандартных шкал: ВАШ, WOMAC, NAQ, PainDETECT и др.
3. Контроль коморбидных заболеваний: регулярное измерение артериального давления при артериальной гипертензии, определение уровня глюкозы в крови при сахарном диабете и т. д.
4. Контроль результатов лечения, своевременное информирование врача об обострении ОА и коморбидных заболеваний, появлении признаков НР на фоне приема лекарственных препаратов
5. Поддержание двигательной активности и тонуса мышц: ежедневные занятия лечебной физкультурой, прогулки, физиотерапевтические процедуры (по согласованию с врачом)
6. Контроль факторов риска прогрессирования ОА: избыточной физической нагрузки (в том числе в рамках профессиональной и повседневной деятельности), психоэмоционального стресса, бытовых травм; создание удобной и безопасной окружающей обстановки
7. Регулярное использование ортезов для снижения нагрузки на пораженные суставы
8. Контроль и (при необходимости) снижение массы тела за счет соблюдения диеты и физических упражнений
9. Посещение занятий в рамках «школ пациентов», поддержание контакта с другими пациентами для обмена позитивной информацией и моральной поддержки
10. Купирование кратковременных обострений ОА, вызванных повышенной нагрузкой, изменением метеоусловий, перерывами в лечении МДПВС и др., с помощью коротких курсов безрецептурных анальгетиков: парацетамола, НПВП в виде локальных форм (мази, гели), низких доз НПВП (напроксен)

**Примечание.** ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

рые должны четко понимать причины и механизм развития болезни, суть проводимого лечения, необходимость контроля массы тела и физических упражнений, устранения факторов риска прогрессирования поражения суставов (в том числе связанных с профессиональной деятельностью), а также знать о максимально безопасных методах купирования боли при ее кратковременном усилении в периоды обострения. Так, в известном алгоритме лечения ОА коленного сустава, разработанном экспертами Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO), информирование и обучение пациентов ставится на первое место среди немедикаментозных методов терапии этого заболевания [33].

К сожалению, жесткий регламент приема во многих случаях не позволяет врачу уделять должное внимание доверительной беседе с пациентом. Однако следует понимать, что больные все равно будут стремиться к обладанию максимально полной, с их точки зрения, информацией о своем заболевании. И если они не получают необходимые сведения от лечащего доктора, то нередко обращаются к таким источникам, как «желтая пресса», интернет, а также «опыт» знакомых или родственников. Однако информация из подобных источников может быть неточной, ошибочной или откровенно ложной. Не будет преувеличением сказать, что именно пробелы в образовании пациентов являются сегодня основной причиной формирования вредных заблуждений, суеверий и обращения к недоказанным и антинаучным методам лечения.

С другой стороны, хорошо обученный пациент становится сознательным союзником врача, не только тщательно выполняя его назначения, но и проводя при необходимости определенную коррекцию терапии в рамках «ответственного

самолечения» [34]. Имея необходимые знания, он может успешно контролировать свое состояние (в том числе объективно, используя стандартные опросники и тесты), вовремя определяя признаки серьезного ухудшения или осложнений терапии, требующих обращения к врачу. Он может эффективно выполнять программы контроля массы тела, коррекции метаболических нарушений, поддержания тонуса мышц и двигательной активности, заниматься лечебной физкультурой и проводить различные физиотерапевтические процедуры. Кроме того, сам пациент может купировать кратковременные эпизоды появления или усиления боли, разумеется, используя для этого лишь максимально безопасные и проверенные лекарственные средства (см. таблицу).

Так, фармакотерапия ОА для пациента может быть представлена двумя основными «блоками». Первый из них — препараты, влияющие на развитие заболевания и требующие длительного постоянного приема. Это МДПВС, среди которых одну из главных позиций занимают препараты глюкозамина и хондроитина [33, 35–37]. В настоящее время многие российские и зарубежные эксперты считают анальгетическое и структурно-модифицирующее действие этих препаратов хорошо доказанным [33, 38]. По данным ряда клинических исследований, длительное применение комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата (препарат Терафлекс®) позволяет не только уменьшить суставную боль, но и замедлить разрушение структуры сустава. Важнейшим достоинством этого препарата следует считать хорошую переносимость и практически полное отсутствие серьезных НР, что делает возможным его безопасное применение у больных с серьезными коморбидными заболеваниями [39, 40]. При этом, с учетом безрецептурного статуса Терафлекса®, больные, оценивая позитивные результа-

ты лечения, сами могут повторять 3–6-месячные курсы этого препарата для контроля развития ОА.

Вторая группа лекарств, которые могут применяться при ОА в рамках «ответственного самолечения», включает быстродействующие анальгетики. Их следует использовать для кратковременного купирования боли в дебюте заболевания или его периодических обострениях.

#### Напроксен: эффективность для контроля боли

Одним из наиболее популярных в мере безрецептурных анальгетиков является напроксен в низких дозах (до 600 мг/сут). Этот представитель НПВП широко используется в странах Западной Европы и в США, занимая позицию универсального препарата как для кратковременного лечения боли (в том числе для безрецептурного применения), так и для продолжительного контроля основных симптомов хронических скелетно-мышечных заболеваний [41].

В 2011 г. Р. McGettigan и D. Henry [42] оценили назначение разных НПВП в 15 странах: государствах Юго-Восточной Азии, Австралии, Новой Зеландии, Великобритании и Канаде. Доля напроксена среди всех имевшихся на фармакологическом рынке НПВП достигала 26,8% — он уверенно входил в тройку лидеров и уступал только диклофенаку (от 8,3 до 43,4%) и ибупрофену (от 3,3 до 16,0%).

Напроксен вошел в медицинскую практику Европы в 1976 г. и быстро завоевал доверие врачей и пациентов [41]. Длительная серия РКИ, которые выполнялись с конца 70-х годов XX в., подтвердили высокий терапевтический потенциал напроксена при всех заболеваниях и патологических состояниях, когда показано применение НПВП: начиная от купирования головной боли напряжения и заканчивая анестезиологическим пособием при травмах и хирургических вмешательствах. Напроксен сравнивали с аспирином, индометацином, пироксикамом и другими НПВП. При этом напроксен не уступал контрольным препаратам или был более эффективным, чем они, и в целом демонстрировал значительно меньшее число НР [43–50]. Хорошее анальгетическое и опиоид-сберегающее действие напроксена было доказано при лечении послеоперационной боли [51–54].

Напроксен был и остается одним из наиболее эффективных средств для купирования острой интенсивной боли [55, 56]. Подтверждением этого является работа L. Mason и соавт. [56], которые провели метаанализ 10 РКИ (n=996), где оценивалась эффективность однократного приема низких доз напроксена (220–500 мг) при острой послеоперационной боли. Показатель относительного риска (RR) для вероятности уменьшения интенсивности болевых ощущений >50% при использовании напроксена, в сравнении с плацебо, составил 4,2–4,8. Это указывает, что эффективность напроксена была значительно выше, чем плацебо [56].

Напроксен выигрывает и в сравнении с опиоидными анальгетиками. Так, R. Sammour и соавт. [57] сопоставили действие напроксена и трамадола у 120 женщин, перенесших кесарево сечение. При оценке через 6, 12, 24 и 48 ч напроксен по эффективности не уступал трамадолу. Но при этом переносимость напроксена была существенно лучше: число НР было в 2 раза больше у пациентов, получавших трамадол.

M. Fathi и соавт. [58] оценили эффект небольшой дозы напроксена (250 мг) и опиоидного анальгетика оксикодона (5 мг) у 150 больных с острой травмой мягких тканей. Дей-

ствие обоих препаратов было примерно одинаковым: интенсивность боли уменьшилась с  $6,21 \pm 0,9$  и  $6,0 \pm 1,0$  балла (по 10-балльной ВАШ) до  $4,5 \pm 1,4$  и  $4,4 \pm 1,2$  балла через 30 мин и  $2,5 \pm 1,3$  и  $2,6 \pm 1,3$  балла через 1 ч. При этом число НР на фоне использования напроксена оказалось достоверно меньше, чем при использовании оксикодона.

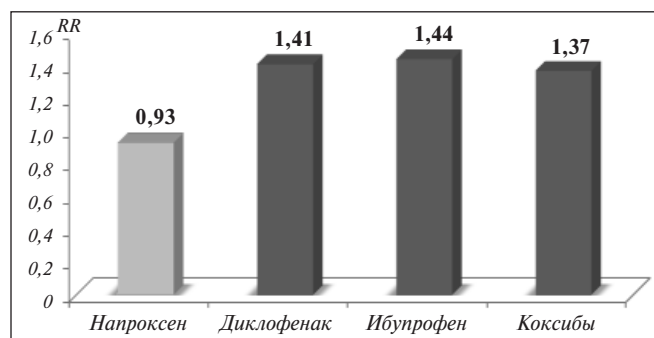
Напроксен не уступает по своему обезболивающему потенциалу кеторолаку. Это подтверждает работа P. Plapleg и соавт. [59], которые сравнили действие напроксена 250 мг 3 раза в день и кеторолака 10 мг 3 раза в день у 83 пациентов с острой болью в нижней части спины. Через 5 дней терапии снижение интенсивности боли и нарушения функции (по опроснику Роланда–Морриса) в обеих группах статистически не различалось. Но при этом к 5-му дню лечения потребность в приеме кеторолака оказалась в 2 раза выше, чем в приеме напроксена.

Напроксен эффективно контролирует боль, связанную с ОА. Это, в частности, демонстрирует исследование A. Kivitz и соавт. [60], которые сравнили действие напроксена 1000 мг/сут, целекоксиба 400, 200 и 100 мг/сут и плацебо у 1061 больного ОА тазобедренного сустава. Через 12 нед лечения на фоне приема напроксена уменьшение боли было таким же, как при использовании целекоксиба, и существенно превосходило эффект плацебо: -22,3, -19,3, -23,3, -19,0 и -11,1 мм ВАШ соответственно.

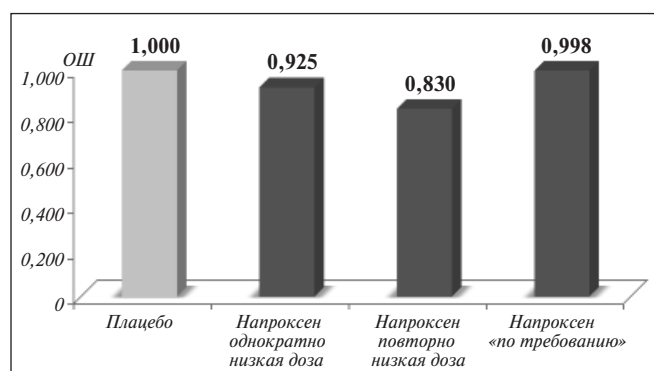
Напроксен может с успехом использоваться и для очень длительного лечения ОА. Так, J. Reginster и соавт. [61] сравнили эффект напроксена 1000 мг/сут и эторикоксиба 60 мг/сут у 997 больных ОА, причем длительность терапии составила 2,5 года. Лечебный потенциал обоих НПВП не различался: индекс WOMAC (боль) снизился с 67 мм соответственно до 29 и 28 мм, а в конце периода наблюдения он составил 33 и 34 мм. Это исследование обозначило «минусы» и «плюсы» напроксена, касающиеся его безопасности. Так, на фоне приема этого препарата развитие серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) было отмечено у 31, а в группе эторикоксиба — лишь у 7 больных. С другой стороны, кардиоваскулярные осложнения гораздо реже отмечались в группе напроксена — 6 и 13 случаев соответственно.

В XXI в. доказательная база терапевтического потенциала напроксена при длительном использовании пополнилась данными масштабных РКИ VIGOR, SUCCESS-1, TARGET и PRECISION, в которых этот препарат выступил в роли активного контроля для различных коксибов. Суммарное число больных, получавших напроксен в этих четырех исследованиях на протяжении 3–12 мес, составило 21 146 человек. Во всех этих работах он не уступал по обезболивающему эффекту новым препаратам, обеспечивая уменьшение интенсивности болевых ощущений и улучшение общего самочувствия как минимум на 20–25% у большей части пациентов [62–65].

R. Moore и соавт. [20] провели метаанализ 7 РКИ (n=3554), в которых сравнивался эффект целекоксиба, эторикоксиба, напроксена и ибупрофена при ОА. Было показано, что первые три НПВП (включая напроксен) обеспечивают выраженное и примерно равное улучшение: динамика боли как минимум на 50% была зафиксирована у 40–50% пациентов. При этом все три препарата превосходили по эффективности ибупрофен, хотя тот использовался в максимальной дозе 2400 мг/сут.



**Рис. 1.** Риск развития сердечно-сосудистых катастроф на фоне приема различных НПВП, по данным метаанализа 280 РКИ, в которых НПВП сравнивались с плацебо ( $n=124\ 513$ ), и 474 РКИ, в которых одни НПВП сравнивались с другими НПВП ( $n=229\ 296$ ). Адаптировано из [73]



**Рис. 2.** Риск развития НР на фоне приема низких доз напроксена и плацебо (метаанализ 46 РКИ,  $n=7282$ ). Адаптировано из [81]

Близкие результаты были получены G. Song и соавт. [66] в ходе метаанализа 8 РКИ ( $n=5942$ ), в которых сравнивалась эффективность целекоксиба, эторикоксиба, напроксена и плацебо у больных ОА. Обезболивающее действие всех трех НПВП существенно не различалось и значительно превосходило действие плацебо. В частности, число отмен из-за неэффективности на фоне активного лечения было в 3–5 раз меньше, чем в группе плацебо.

Важно отметить, что в качестве средства для длительного контроля боли при ОА напроксен не уступал опиоидным анальгетикам. Это демонстрирует работа S. Smith и соавт. [67], которые провели метаанализ серии исследований, в которых оценивалась эффективность различных НПВП (в том числе напроксена), трамадола и более сильных опиоидов (оксикодона и гидроморфона) у больных ОА. Согласно полученным данным, снижение индекса WOMAC (боль) не различалось на фоне приема НПВП, трамадола и более сильных опиоидов: в среднем -18, -18 и -19 мм. В группах больных, получавших напроксен 750 и 1000 мг, снижение боли в среднем составило -11 и -25 мм.

#### Напроксен: основное преимущество – «кардиобезопасность»

Однако главным достоинством напроксена, выделяющим его среди всех других НПВП, является, конечно же, наиболее низкий риск развития осложнений со стороны

ССС [41]. Это делает напроксен незаменимым средством для купирования боли при ОА – заболевании, при котором частота коморбидной сердечно-сосудистой патологии очень высока.

Низкий уровень сердечно-сосудистых осложнений при использовании напроксена может определяться собственным антитромботическим влиянием этого препарата. Согласно серии экспериментальных исследований, напроксен, подобно аспирину, достаточно прочно связывает циклооксигеназу-1 и подавляет синтез тромбоксана А<sub>2</sub> на длительный срок. Такой эффект напроксена наблюдается и при использовании низких («безрецептурных») доз этого препарата [68–70].

Низкая «кардиотоксичность» напроксена не вызывает сомнений: она доказана множеством клинических и эпидемиологических исследований.

Так, S. Trelle и соавт. [71] провели метаанализ 31 РКИ (суммарно 116 429 больных), в которых определялась сердечно-сосудистая безопасность неселективных НПВП (напроксена, диклофенака, ибупрофена) и селективных НПВП, а контролем служило плацебо. Критерием оценки являлась частота эпизодов инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и смерти из-за сердечно-сосудистых причин. Наиболее важный показатель – риск летального исхода из-за ИМ или инсульта, а также суммарный риск осложнений (число нефатальных ИМ + нефатальных инсультов + всех случаев гибели из-за сердечно-сосудистых катастроф) – оказался самым низким при использовании напроксена: RR 0,98 (95% ДИ 0,41–2,37) и 1,23 (95% ДИ 0,71–2,12).

Важные результаты были получены в ходе метаанализа 25 эпидемиологических исследований, проведенных в 18 независимых популяциях и представляющих индивидуальный риск осложнений со стороны ССС при использовании различных НПВП. Критерием оценки была частота фатального и нефатального ИМ, развитие которого было отмечено примерно в 100 тыс. случаев. Для напроксена, как и ожидалось, был показан наименьший риск: отношение шансов (ОШ) – 1,06 (95% ДИ 0,94–1,2), затем следовали целекоксиб – 1,12 (95% ДИ 1,00–1,24), ибупрофен – 1,14 (95% ДИ 0,98–1,31), мелоксикам – 1,25 (95% ДИ 1,04–1,49), рофекоксиб – 1,34 (95% ДИ 1,22–1,48), диклофенак – 1,38 (95% ДИ 1,26–1,52), индометацин – 1,40 (95% ДИ 1,21–1,62), этодолак – 1,55 (95% ДИ 1,16–2,06) и эторикоксиб – 1,97 (95% ДИ 1,35–2,89) [72].

Наиболее масштабный обзор данной проблемы был представлен N. Bhala и соавт. [73], которые провели метаанализ 280 РКИ, в которых НПВП сравнивались с плацебо ( $n=124\ 513$ ), и 474 РКИ, в которых одни НПВП сравнивались с другими НПВП ( $n=229\ 296$ ). Суммарный риск (RR) сердечно-сосудистых осложнений для напроксена составил 0,93 (95% ДИ 0,69–1,27), для диклофенака – 1,41 (95% ДИ 1,12–1,78), для ибупрофена – 1,44 (95% ДИ 0,89–2,33), для коксибов в целом – 1,37 (95% ДИ 1,14–1,66). Как видно, напроксен, в отличие от всех других НПВП, не повышает риск «больших» сердечно-сосудистых осложнений (рис. 1).

Совсем недавно были опубликованы данные датского регистра сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приемом НПВП. В него входили 533 502 пациента, 64,3% из которых принимали разные НПВП, а у 38 226 был отмечен летальный исход, связанный с сердечно-сосудистой патологией, нефатальный ИМ и/или инсульт. Напроксен в низкой

дозе показал наименьший суммарный риск осложнений со стороны ССС — НР 1,12 (95% ДИ 1,07–1,19) [74].

Кроме минимального риска развития кардиоваскулярных осложнений, напроксен также обладает весьма благоприятным профилем переносимости в отношении почек. Данный факт подтверждает метаанализ 19 исследований (3 РКИ, 4 когортных и 12 — случай-контроль), в которых сравнивалась частота ИМ, иных тромбоэмболических (таких как инсульт и тромбоэмболия легочной артерии) и ренальных осложнений у больных, получавших 8 разных НПВП (напроксен, мелоксикам, рофекоксиб, целекоксиб, ибупрофен, диклофенак, индометацин и этодолак). Как оказалось, опасность развития поражения почек при использовании напроксена практически не повышалась: риск составил (ОШ) 1,13 (95% ДИ 1,04–1,22). Суммарный риск кардиоваскулярных и ренальных осложнений также оказался очень низким: 1,18 (95% ДИ 1,11–1,25) [75].

В 2007 г. Ассоциация американских кардиологов (American Heart Association — АНА) опубликовала рекомендации по лечению скелетно-мышечной боли, направленные на максимальное снижение кардиоваскулярного риска. Средством «первой линии» они посчитали парацетамол. При его неэффективности следует использовать аспирин, трамадол и другие опиоидные анальгетики. Далее могут быть использованы салицилаты, а вопрос о назначении любых НПВП возможно рассмотреть лишь при неэффективности предыдущих лекарств. По мнению АНА, выбор НПВП следует начинать с наиболее безопасного в плане ССС препарата — напроксена [76].

Аналогичное заключение было сделано экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR). Они также считают использование напроксена в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП) наиболее приемлемым в тех случаях, когда имеется значительная вероятность развития осложнений со стороны ССС [77]. Мнение о высокой «кардиобезопасности» напроксена также поддерживает Национальный институт здравоохранения и передового опыта (NICE) Великобритании [78].

Примерно такие же выводы в отношении напроксена сделали российские эксперты, представившие в 2018 г. национальные рекомендации по рациональному использованию НПВП в клинической практике. Назначение напроксена в комбинации с ИПП было признано наиболее целесообразным для купирования боли у пациентов с сочетанием умеренного/высокого кардиоваскулярного риска и умеренного риска осложнений со стороны ЖКТ. Более того, использование низких доз напроксена (до 500 мг/сут)

признано единственным возможным вариантом системного применения НПВП у лиц, имевших в анамнезе кардиоваскулярные осложнения, выраженную сердечную недостаточность или страдающих клинически выраженной ишемической болезнью сердца [79].

Рекомендация комбинировать напроксен с ИПП направлена на максимальное снижение риска осложнений, связанных с повреждением слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, поскольку все «традиционные» НПВП способны вызывать такие НР [79, 80].

С другой стороны, результаты кратковременного применения безрецептурного (over-the-counter — ОТС) напроксена в реальной клинической практике показывают превосходную переносимость этого препарата. Это демонстрирует работа V. Bansal и соавт. [81], которые провели метаанализ 46 РКИ, где сравнивались эффективность и безопасность низких доз напроксена и плацебо (суммарно 4623 больных, принимавших напроксен, и 2659 — плацебо). При этом в 22 РКИ напроксен принимался однократно 220 мг, в 15 использовались множественные дозы (440–660 мг/сут), а в 9 препарат назначался «по требованию». Согласно полученным данным, частота НР на фоне приема ОТС напроксена не превышала число осложнений на фоне приема плацебо. ОШ для однократного приема низкой дозы составило 0,925, для множественного приема низких доз — 0,830, для приема «по требованию» — 0,998 (во всех случаях  $p > 0,05$  в сравнении с плацебо; рис. 2).

Аналогичные результаты — отсутствие значимого повышения риска осложнений со стороны ССС для ОТС напроксена — были представлены в недавно опубликованном методическом обзоре W. White и соавт. [82], изучавших кардиоренальную безопасность безрецептурных анальгетиков в реальной клинической практике.

Таким образом, напроксен в низких дозах является эффективным и безопасным инструментом для симптоматического лечения ОА. В настоящее время в России появился новый безрецептурный напроксен — Тералив 275 мг. На основании вышеизложенного, этот препарат может стать весьма удачным средством для кратковременного контроля скелетно-мышечной боли. Широкое применение этого препарата представляется особенно целесообразным в рамках концепции «ответственного самолечения» ОА. Использование Тералив 275 мг в течение 3–5 дней не будет требовать специального врачебного контроля и может проводиться даже у лиц, имеющих компенсированные коморбидные заболевания ССС. Без сомнения, этот препарат существенно расширит возможности терапии такого социально значимого заболевания, как ОА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 446 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4261-6
2. Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases

- and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015 Nov 28;386(10009):2145–91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61340-X. Epub 2015 Aug 28.
3. Xie F, Kovic B, Jin X, et al. Economic and Humanistic Burden of Osteoarthritis: A Systematic Review of Large Sample Studies. *Pharmacoeconomics*. 2016 Nov;34(11):1087–100. doi: 10.1007/s40273-016-0424-x

4. Каратеев АЕ, Лиля АМ. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):70–81 [Karateev AE, Lila AM. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56(1):70–81 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-70-81

5. Favero M, Ramonda R, Goldring MB, et al. Early knee osteoarthritis. *RMD Open*. 2015 Aug 15;1(Suppl 1):e000062. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000062. eCollection 2015.
6. Демография. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/) [Demographics. Official site of the Federal State Statistics Service [Electronic resource]]. Available from: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/) (In Russ.).
7. Haugen IK, Ramachandran VS, Misra D, et al. Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:74–81. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203789
8. Kluzek S, Sanchez-Santos MT, Leyland KM, et al. Painful knee but not hand osteoarthritis is an independent predictor of mortality over 23-years follow-up of a population-based cohort of middle-aged women. *Ann Rheum Dis*. 2016 Oct;75(10):1749–56. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208056. Epub 2015 Nov 5.
9. Veronese N, Cereda E, Maggi S, et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):160–7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.002. Epub 2016 Apr 13.
10. Mendy A, Park J, Vieira ER. Osteoarthritis and risk of mortality in the USA: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018 Aug 29. doi: 10.1093/ije/dyy187 [Epub ahead of print].
11. Persson MSM, Sarmanova A, Doherty M, Zhang W. Conventional and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Oct 1;57(10):1830–7. doi: 10.1093/rheumatology/key131
12. Wang J. Efficacy and safety of adalimumab by intra-articular injection for moderate to severe knee osteoarthritis: An open-label randomized controlled trial. *J Int Med Res*. 2017 Jan 1;300060517723182. doi: 10.1177/0300060517723182
13. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, et al. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy*. 2016 Mar;32(3):495–505. doi: 10.1016/j.arthro.2015.08.005. Epub 2015 Oct 1.
14. Yazici Y, McAlindon TE, Fleischmann R, et al. A novel Wnt pathway inhibitor, SM04690, for the treatment of moderate to severe osteoarthritis of the knee: results of a 24-week, randomized, controlled, phase 1 study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Oct;25(10):1598–606. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.006. Epub 2017 Jul 13.
15. Yang CY, Chantalari A, Troeberg L. ADAMTS and ADAM metalloproteinases in osteoarthritis — looking beyond the 'usual suspects'. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Jul;25(7):1000–9. doi: 10.1016/j.joca.2017.02.791. Epub 2017 Feb 13.
16. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades T, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD002946. doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2
17. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):580–90. doi: 10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00009
18. Fidelix T, Soares B, Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub2
19. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):795–808. doi: 10.1056/NEJMoa052771
20. 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.
21. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН, Филатова ЕС. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита: все ли нам ясно? Современная ревматология. 2018;12(3):40–52 [Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirdzhanova VN, Filatova ES. Hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis: is it clear to us? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):40–52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-40-52
22. Dell'Isola A, Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: Data from the osteoarthritis initiative. *PLoS One*. 2018 Jan 12;13(1):e0191045. doi: 10.1371/journal.pone.0191045. eCollection 2018.
23. Bastick AN, Wesseling J, Damen J, et al. Defining knee pain trajectories in early symptomatic knee osteoarthritis in primary care: 5-year results from a nationwide prospective cohort study (CHECK). *Br J Gen Pract*. 2016 Jan;66(642):e32–9. doi: 10.3399/bjgp15X688129. Epub 2015 Dec 6.
24. Pan F, Tian J, Aitken D, et al. Predictors of pain severity trajectory in older adults: a 10.7-year follow-up study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Dec;26(12):1619–26. doi: 10.1016/j.joca.2018.08.002. Epub 2018 Aug 17.
25. Trouvin AP, Marty M, Goupille P, Perrot S. Determinants of daily pain trajectories and relationship with pain acceptability in hip and knee osteoarthritis. A national prospective cohort study on 886 patients. *Joint Bone Spine*. 2018 Jul 17. pii: S1297-319X(18)30137-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.06.009 [Epub ahead of print].
26. Parry E, Ogollah R, Peat G. Significant pain variability in persons with, or at high risk of, knee osteoarthritis: preliminary investigation based on secondary analysis of cohort data. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Feb 14;18(1):80. doi: 10.1186/s12891-017-1434-3
27. Dominick KL, Golightly YM, Bosworth HB. Racial differences in analgesic/anti-inflammatory medication adherence among patients with osteoarthritis. *Ethn Dis*. 2005 Winter;15(1):116–22.
28. Margolis JM, Princic N, Smith DM, et al. Development of a novel algorithm to determine adherence to chronic pain treatment guidelines using administrative claims. *J Pain Res*. 2017 Feb 8;10:327–39. doi: 10.2147/JPR.S118248. eCollection 2017.
29. Kingsbury SR, Hensor EM, Walsh CA, et al. How do people with knee osteoarthritis use osteoarthritis pain medications and does this change over time? Data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R106. doi: 10.1186/ar4286
30. Gokhale M, Martin B. Prescription acquired acetaminophen use and potential over-use patterns: 2001–2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Feb;21(2):226–30. doi:10.1002/pds.2235
31. Goodman SM, Mandl LA, Mehta B, et al. Does Education Level Mitigate the Effect of Poverty on Total Knee Arthroplasty Outcomes? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov 22. doi: 10.1002/acr.23442
32. Geenen R, Overman CL, Christensen R, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):797–807. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662. Epub 2018 May 3.
33. Bruyere 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.
34. Толпыгина СН, Марцевич СЮ, Концевая АА, Драпкина ОМ. Ответственное самолечение — основополагающие принципы и место в современной системе здравоохранения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(1):101–10 [Tolpygina SN, Martsevich SYu, Kontsevaya AV, Drapkina OM. Responsible self-care — the fundamental principles and place in the modern russian healthcare system. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2018;14(1):101–10 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-101-110
35. Simental-Mendia M, Sanchez-Garcia A, Vilchez-Cavazos F, et al. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatol Int*. 2018 Aug;38(8):1413–28. doi: 10.1007/s00296-018-4077-2. Epub 2018 Jun 11.

36. Bruyere O, Cooper C, Al-Daghri NM, et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2018 Feb; 30(2):111-7. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1. Epub 2017 Nov 24.
37. Zeng C, Wei J, Li H, et al. Effectiveness and safety of Glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Sci Rep*. 2015 Nov 18; 5:16827. doi: 10.1038/srep16827
38. Чичасова НВ. Клиническое обоснование применения различных форм препарата Терафлекс при остеоартрозе. Современная ревматология. 2010;4(4):59-64 [Chichasova NV. Clinical rationale for the use of various teraflex formulations in osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(4):59-64 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-639
39. Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Шарапова ЕП и др. Сравнение постоянного и интермиттирующего лечения больных остеоартрозом коленных суставов комбинированным препаратом «Терафлекс». Научно-практическая ревматология. 2008;46(3): 68-72 [Alexeeva LI, Kashevarova NG, Sharapova EP, et al. Comparison of continuous and intermittent treatment of patients with knee osteoarthritis with combined drug "Teraflex". *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(3): 68-72 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-662
40. Лиля АМ, Мазуров ВИ, Шидловская ОВ, Шостак НА. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования). Русский медицинский журнал. 2005;13(24):1618-22 [Lila AM, Mazurov VI, Shidlovskaya OV, Shostak NA. Teraflex in the treatment of osteoarthritis of the knee and spinal osteochondrosis (the results of a clinical study). *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2005;13(24):1618-22 (In Russ.)].
41. Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017 Apr; 17(2):97-107. doi: 10.1007/s40256-016-0200-5
42. McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle- and high-income countries. *PLoS Med*. 2013;10(2): e1001388. doi: 10.1371/journal.pmed.1001388
43. Aeidler H. Clinical results of a multicenter double-blind examination of naproxen compared to indomethacin in chronic rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and osteoarthritis. *Arzneimittelforschung*. 1975;25(2A):315-8.
44. Bowers D, Dyer H, Fosdick W, et al. Naproxen in rheumatoid arthritis. A controlled trial. *Ann Intern Med*. 1975;83(4):470-5. doi: 10.7326/0003-4819-83-4-470
45. Clarke A. A double-blind comparison of naproxen against indometacin in osteoarthritis. *Arzneimittelforschung*. 1975;25(2A):302-4.
46. Castles J, Moore T, Vaughan J, et al. Multicenter comparison of naproxen and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 1978;138(3):362-6. doi: 10.1001/archinte.1978.03630270016011
47. Blechman W, Willkens R, Boncaldo G, et al. Naproxen in osteoarthritis. Double-blind crossover trial. *Ann Rheum Dis*. 1978;37(1):80-4. doi: 10.1136/ard.37.1.80
48. Melton J 3rd, Lussier A, Ward J, et al. Naproxen vs. aspirin in osteoarthritis of the hip and knee. *J Rheumatol*. 1978;5(3):338-46.
49. Martinez-Lavin M, Holman K, Smyth C, Vaughan J. A comparison of naproxen, indomethacin and aspirin in osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1980;7(5):711-6.
50. Björkenheim J, Helland J, Peltonen J. A double-blind crossover evaluation of naproxen and piroxicam in osteoarthritis of hip or knee. *J Int Med Res*. 1985;13(5):263-9. doi: 10.1177/030006058501300503
51. Dunn T, Clark V, Jones G. Preoperative oral naproxen for pain relief after day-case laparoscopic sterilization. *Br J Anaesth*. 1995;75(1): 12-4. doi: 10.1093/bja/75.1.12
52. Comfort V, Code W, Rooney M, Yip R. Naproxen premedication reduces postoperative tubal ligation pain. *Can J Anaesth*. 1992;39(4): 349-52. doi: 10.1007/BF03009045
53. Code W, Yip R, Rooney M, et al. Preoperative naproxen sodium reduces postoperative pain following arthroscopic knee surgery. *Can J Anaesth*. 1994;41(2):98-101. doi: 10.1007/BF03009799
54. Malmstrom K, Kotev P, Coughlin H, Desjardins P. A randomized, double-blind, parallel-group study comparing the analgesic effect of etoricoxib to placebo, naproxen sodium, and acetaminophen with codeine using the dental impaction pain model. *Clin J Pain*. 2004;20(3): 147-55. doi: 10.1097/00002508-200405000-00004
55. Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD004234. doi: 10.1002/14651858.CD004234.pub3
56. Mason L, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4): CD004234. doi: 10.1002/14651858.CD004234.pub2
57. Sammour RN, Ohel G, Cohen M, Gonen R. Oral naproxen versus oral tramadol for analgesia after cesarean delivery. *Int J Gynecol Obstet*. 2011;113(2):144-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.11.024
58. Fathi M, Zare MA, Bahmani HR, Zehtabchi S. Comparison of oral oxycodone and naproxen in soft tissue injury pain control: a double-blind randomized clinical trial. *Am J Emerg Med*. 2015 Sep;33(9):1205-8. doi: 10.1016/j.ajem.2015.05.021. Epub 2015 May 29.
59. Plapler PG, Scheinberg MA, Ecclesato CC, et al. Double-blind, randomized, double-dummy clinical trial comparing the efficacy of ketorolac trometamol and naproxen for acute low back pain. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10: 1987-1993. doi: 10.2147/DDDT.S97756
60. Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E, et al. Comparative Efficacy and Safety of Celecoxib and Naproxen in the Treatment of Osteoarthritis of the Hip. *J Int Med Res*. 2001 Nov-Dec;29(6):467-79.
61. Reginster J, Malmstrom K, Mehta A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7): 945-51. doi: 10.1136/ard.2006.059162
62. Singh G, Fort J, Goldstein J, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I study. *Am J Med*. 2006;119:255-66. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.054
63. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343(21): 1520-8. doi: 10.1056/NEJM200011233432103
64. Farkouh M, Kirshner H, Harrington R, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;364:675-84. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16894-3
65. Nissen S, Yeomans N, Solomon D, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Nov 13. doi: 10.1056/NEJMoa1611593
66. Song G, Seo Y, Kim J, et al. Relative efficacy and tolerability of etoricoxib, celecoxib, and naproxen in the treatment of osteoarthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials based on patient withdrawal. *Z Rheumatol*. 2016;75(5):508-16. doi: 10.1007/s00393-015-0023-9
67. 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;24(6): 962-72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135
68. Van Hecken A, Schwartz J, Depre M, et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(10):1109-20.
69. Hinz B, Cheremina O, Besz D, et al. Impact of naproxen sodium at over-the-counter doses on cyclooxygenase isoforms in human volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(4):180-6. doi: 10.5414/CP46180
70. Schiff M, Hochberg M, Oldenhof J, Brune K. Platelet inhibitory effects of OTC doses of naproxen sodium compared with pre-

- scription dose naproxen sodium and low-dose aspirin. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(10): 2471-7. doi: 10.1185/03007990903185706
71. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:7086. doi: 10.1136/bmj.c7086
72. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22:559-70. doi: 10.1002/pds.3437
73. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet.* 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
74. Barcella CA, Lamberts M, McGettigan P, et al. Differences in cardiovascular safety with non-steroidal anti-inflammatory drug therapy — a nationwide study in patients with osteoarthritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018 Nov 28. doi: 10.1111/bcpt.13182 [Epub ahead of print].
75. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology.* 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9. Epub 2014 Dec 17.
76. Antman E, Bennett J, Daugherty A, et al. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. An Update for Clinicians: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2007;115:1634-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.181424
77. Burmester G, Lanus A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):818-22. doi: 10.1136/ard.2010.128660
78. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Доступно по ссылке: <https://www.nice.org.uk/advice/ktt13/resources/nonsteroidal-antiinflammatory-drugs-pdf-58757951055301>
79. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1):1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(Suppl. 1):1-29 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
80. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012;35(12): 1127-46. doi: 10.1007/BF03261999
81. Bansal V, Dex T, Proskin H, Garreffa S. A look at the safety profile of over-the-counter naproxen sodium: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol.* 2001 Feb;41(2):127-38. doi: 10.1177/00912700122009935
82. White WB, Kloner RA, Angiolillo DJ, Davidson MH. Cardiorenal Safety of OTC Analgesics. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018 Mar;23(2):103-18. doi: 10.1177/1074248417751070

Поступила 08.02.2019

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана АО «Байер». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.