

Что может стать альтернативой нестероидным противовоспалительным препаратам для контроля острой скелетно-мышечной боли у пациента, имевшего в анамнезе инфаркт миокарда и желудочно-кишечное кровотечение?

А.Е.Каратеев[✉]

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

Быстрое и максимально полное обезболивание является наиболее важной задачей при лечении пациентов с неспецифической болью в спине, остеоартрозом и ревматической патологией околоуставных мягких тканей. Современная концепция анальгетической терапии предполагает комплексный подход с использованием препаратов и методов лечения, влияющих на разные звенья патогенеза боли. Средством 1-й линии здесь выступают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако НПВП могут вызывать опасные осложнения, поэтому их использование существенно ограничено при серьезной коморбидной патологии желудочно-кишечного тракта и противопоказано при высоком кардиоваскулярном риске – например, у больных с клинически выраженной ишемической болезнью сердца, перенесенным инфарктом миокарда и инсультом. В настоящем обзоре рассматриваются анальгетики, которые могут стать более безопасной альтернативой НПВП в данной ситуации. Таким препаратом может считаться флупиртин, обезболивающий препарат с оригинальным механизмом действия, доказавший свою эффективность и безопасность в сравнении с НПВП и опиоидами в серии хорошо организованных клинических исследований.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль, анальгетическая терапия, нестероидные противовоспалительные препараты, осложнения, желудочно-кишечный тракт, кардиоваскулярный риск, парацетамол, трамадол, флупиртин.

[✉]aekarateev@rambler.ru

Для цитирования: Каратеев А.Е. Что может стать альтернативой нестероидным противовоспалительным препаратам для контроля острой скелетно-мышечной боли у пациента, имевшего в анамнезе инфаркт миокарда и желудочно-кишечное кровотечение? *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 141–149.

What can be an alternative to non-steroidal anti-inflammatory drugs for the control of acute musculoskeletal pain in a patient with a history of myocardial infarction and gastrointestinal bleeding?

А.Е.Каратеев[✉]

V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34A

Fast and most complete pain relief is the most important problem in the treatment of patients with non-specific back pain, osteoarthritis and rheumatic pathology of periarticular soft tissues. The modern concept of analgesic therapy involves an integrated approach to the use of drugs and treatments that affect the various links in the pathogenesis of pain. It means, that the first here are the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, NSAIDs can cause dangerous complications, so their use is severely restricted with serious comorbid diseases of the gastrointestinal tract and is contraindicated at high cardiovascular risk - for example, in patients with symptomatic ischemic heart disease, myocardial infarction and stroke. This review discusses analgesics that may be a safer alternative to NSAIDs in this situation. Such preparation may be considered as flupirtine, an analgesic drug with an original mechanism of action, has proven its effectiveness and safety compared with NSAIDs and opioids in a series of well-designed clinical trials.

Key words: musculoskeletal pain, analgesic therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, complications, gastrointestinal tract, cardiovascular risk, paracetamol, tramadol, flupirtine.

[✉]aekarateev@rambler.ru

For citation: Karateev A.E. What can be an alternative to non-steroidal anti-inflammatory drugs for the control of acute musculoskeletal pain in a patient with a history of myocardial infarction and gastrointestinal bleeding? *Consilium Medicum*. 2016; 16 (2): 141–149.

Среди потока больных, ежедневно обращающихся за помощью к врачам общей практики, значительную долю составляют лица с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, такими как неспецифическая боль в спине (НБС), остеоартроз (ОА) и ревматическая патология околоуставных мягких тканей (РПОМТ). Первая и главная жалоба, которую предъявляют эти пациенты, – скелетно-мышечная боль (СМБ); именно она вызывает наибольшие страдания, приводит к потере трудоспособности и серьезным социальным проблемам. Очевидно, что в данной ситуации быстрое и максимально полное устранение боли становится первоочередной задачей, стоящей перед лечащим врачом [1–3].

Развитие боли представляется сложным, многофакторным процессом. Поэтому современная концепция анальгетической терапии предусматривает комплексный подход с целенаправленным воздействием на разные элементы ее патогенеза [1, 4, 5]. Для этого существует широкий спектр лекарственных средств и методов лечения, знание которых совершенно необходимо любому практикующему врачу.

Наиболее популярным классом анальгетиков, которые используются в нашей стране для контроля СМБ, являются, конечно, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В России ежегодно продается более 100 млн

упаковок этих лекарств. Применение НПВП как средства 1-й линии совершенно оправданно, исходя из большой роли воспаления в развитии болевых ощущений. Субклиническая воспалительная реакция, сопровождающая локальное повреждение мягких тканей при НБС, ОА и РПОМТ, проявляется гиперпродукцией простагландинов, фактора некроза опухоли, интерлейкинов-1, 6. Эти субстанции выступают в роли медиаторов боли и воспаления, вызывая периферическую и, что немаловажно, центральную сенситизацию. НПВП, блокируя фермент циклооксигеназу (ЦОГ)-2, подавляют локальный синтез простагландинов и тем самым оказывают значимое противовоспалительное действие, купируя острую и снижая вероятность развития хронической боли [6, 7].

НПВП доказали свою эффективность при НБС, ОА и РПОМТ; их применение входит в международные стандарты лечения этих заболеваний [8–10]. Однако НПВП имеют серьезный недостаток, существенно ограничивающий их успешное применение. Это риск развития опасных нежелательных реакций (НР), прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС) [6].

Данные эпидемиологов показывают, что прием НПВП увеличивает риск серьезных ЖКТ-осложнений более чем в 4 раза. Кровотечения и перфорация возникают примерно

у 1 из 100 больных, регулярно принимающих НПВП, и становятся причиной их гибели в 2 раза чаще, чем в популяции. Тяжелые осложнения со стороны ЖКТ занимают важное место среди причин летальных исходов у больных с заболеваниями суставов и позвоночника [6, 11]. По данным датских ученых, погибает каждый 10-й больной с НПВП-гастропатией, у которого развивается кровотечение, и каждый 3-й больной – с перфорацией ЖКТ [12, 13].

В развитых странах мира прием НПВП стал важнейшей причиной развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ. В качестве примера можно привести данные недавнего исследования Prometeo, в ходе которого итальянские ученые оценили клинические особенности ЖКТ-кровотечений (не связанных с варикозом), развившихся у 1413 больных. Использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) или других НПВП было отмечено более чем у 1/2 (52,4%) больных. ЖКТ-кровотечение потребовало гемотрансфузии у 43,9%, вызвало геморрагический шок у 9,3%, привело к хирургическому вмешательству у 14,3% и стало причиной смерти 4% больных [14].

Конечно, опасность серьезных ЖКТ-осложнений существенно отличается при использовании разных НПВП: она намного ниже при использовании высокоселективных ЦОГ-2-ингибиторов (коксибов) в сравнении с «традиционными» препаратами [6]. Тем не менее даже коксибы не могут считаться полностью безопасными при наличии таких факторов риска, как язвенный анамнез, или на фоне сопутствующего приема препаратов, влияющих на свертывающую систему крови.

Это четко показывают данные 6-месячного исследования CLASS, в котором целекоксиб в дозе 800 мг/сут сравнивался с диклофенаком 150 мг/сут и ибупрофеном 2400 мг/сут у 8059 пациентов. У пациентов, получавших целекоксиб без низких доз АСК, частота серьезных ЖКТ-осложнений составила 0,44% (вместе с симптоматическими язвами – 1,4%). В то же время на фоне приема низких доз АСК частота этих осложнений достигла 2,01 и 4,7% соответственно, т.е. оказалась более чем в 3 раза выше. В контрольной группе аналогичные показатели составили 1,27 и 2,91% для не получавших низкие дозы АСК и 2,12 и 6,0% – для получавших [15].

Весьма показательны данные исследования F.Chan и соавт., участниками которого стал 441 пациент. У больных в анамнезе отмечалось серьезное кровотечение из верхних отделов ЖКТ, возникших на фоне приема НПВП. После успешного заживления язв и, если было необходимо, эрадикации *Helicobacter pylori*, все больные в течение 12 мес получали целекоксиб 400 мг/сут – без профилактики или в комбинации с эзомепразолом 20 мг. За период наблюдения рецидив кровотечения возник у 8,9% больных, принимавших только целекоксиб, и ни у кого среди лиц, получавших целекоксиб с эзомепразолом [16].

Эторикоксиб – в сравнении с «традиционными» НПВП существенно реже вызывает диспепсию и язвы верхних отделов ЖКТ. Однако частота кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ при использовании этого препарата не отличается от диклофенака. Это подтверждают данные исследования MEDAL, в ходе которого 34 700 больных в течение не менее 1,5 года получали эторикоксиб 60 или 90 мг или диклофенак 150 мг/сут. На фоне приема эторикоксиба частота ЖКТ-кровотечений составила 0,3 и 0,19, диклофенака – 0,32 и 0,23 эпизода на 100 пациенто-лет [17].

Проблема ЖКТ-осложнений, возникающих на фоне приема НПВП, очень серьезна и все еще далека от своего решения. Тем не менее существенно большее беспокойство вызывает негативное действие этих препаратов на состояние ССС, которое реализуется в виде повышения риска развития кардиоваскулярных катастроф [6, 7, 11].

Этот факт демонстрирует работа S.Trelle и соавт., представляющая результаты метаанализа 31 рандомизирован-

ного контролируемого исследования – РКИ (суммарно 116 429 больных), в которых изучалась кардиоваскулярная безопасность целекоксиба, эторикоксиба, лумирококсиба и рофекоксиба; контролем служили разные неселективные НПВП, а также плацебо. В соответствии с полученными данными ни один из НПВП нельзя считать полностью безопасным. Так, риск инфаркта миокарда был отчетливо повышен на фоне приема целекоксиба и ибупрофена – отношение шансов (ОШ) составило 1,35 и 1,61. В то же время целекоксиб практически не повышал риск ишемического инсульта – 1,12, в отличие от эторикоксиба (2,67), напроксена (1,76), диклофенака (2,86) и ибупрофена (3,36). Самое неприятное, что при использовании НПВП отчетливо возрастал риск гибели от кардиоваскулярных причин: ОШ для целекоксиба составило 2,07, ибупрофена – 2,39, диклофенака – 3,98 и эторикоксиба – 4,07 [18].

Особенно опасным представляется использование НПВП у пациентов, которые имеют высокий или очень высокий кардиоваскулярный риск, – прежде всего у лиц, перенесших инфаркт миокарда или инсульт. Подтверждением этого стало масштабное популяционное исследование датских ученых G.Gislason и соавт., которые изучали зависимость между приемом НПВП и риском гибели больных, перенесших инфаркт миокарда. Исследуемую группу составили 58 432 пациента, которые прошли успешный курс лечения после первого инфаркта миокарда в период с 1995 по 2002 г. В дальнейшем 9773 перенесли кардиоваскулярную катастрофу повторно, а 16 573 умерли. По данным анализа, прием любых НПВП ассоциировался с повышением риска гибели пациентов. Так, для целекоксиба отношение риска (ОР) составило 2,57, для диклофенака – 2,40, а для ибупрофена – 1,50 [19].

Настороженность в отношении НПВП у пациентов с очень высоким риском кардиоваскулярных осложнений нашла свое отражение в последних российских рекомендациях по применению этих препаратов. Отечественные эксперты не рекомендуют назначать системные НПВП у больных, перенесших инфаркт миокарда, ишемический инсульт или имеющих клинически выраженную ишемическую болезнь сердца [6].

Становится очевидным, что применение НПВП может быть весьма рискованным у существенной части пациентов, испытывающих выраженную СМБ и нуждающихся в активной анальгетической терапии. Данная проблема изучалась в популяционном исследовании КОРОНА-2, представляющем опрос 21 185 больных, имеющих показания для назначения НПВП (выраженная боль) или уже принимавших эти препараты. Оказалось, что у 29,0% опрошенных отмечался высокий риск ЖКТ-осложнений, у 23,0% – кардиоваскулярных осложнений, а 10,8% имели комбинацию этих рисков. Причем 1,8% имели в анамнезе ЖКТ-кровотечение, 17,8% – ишемическую болезнь сердца, а 7,0% перенесли инфаркт миокарда или ишемический инсульт [20].

Однако ограничение на использование НПВП не означает отказ от обезболивающей терапии. И здесь приходится вернуться к вопросу, представленному в названии настоящей статьи: какие анальгетики можно назначить пациентам с серьезными коморбидными заболеваниями, если имеются очевидные противопоказания для применения НПВП?

Альтернативой системному применению НПВП может быть использование этих препаратов в виде локальных форм для кожного нанесения (мази, гели, спреи) или применение анальгетиков с другим механизмом фармакологического действия. К ним следует отнести парацетамол, опиоиды и флупиртин. Может быть также рассмотрено назначение медленнодействующих симптоматических средств – МДСС (хондропротекторов) и немедикаментоз-

Достоинства и недостатки препаратов, которые могут быть альтернативой НПВП у пациентов с высоким риском желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений			
Препараты	Механизм действия	Достоинства	Недостатки
Локальные формы НПВП (мази, гели, спреи)	Блокада ЦОГ-2	Практически отсутствует системное действие; низкий риск системных НР	Достаточно слабое средство, которое можно использовать в качестве монотерапии лишь при умеренно выраженной боли
Парацетамол	Блокада ЦОГ-2 и ЦОГ-3 (вероятно) в ЦНС	Меньший риск развития осложнений со стороны ЖКТ и ССС	Умеренная эффективность (отчетливо уступает НПВП); риск тяжелых гепатотоксических реакций при передозировке
Трамадол	Слабый агонист опиоидных рецепторов; ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина	Эффективный анальгетик. Низкий риск развития осложнений со стороны ЖКТ и ССС	Плохая переносимость (у 15–30% больных отменяется из-за НР); сложная система выписки и контроля
МДСС (хондропротекторы)	Подавление биологического ответа на цитокины, «медленный» противовоспалительный эффект	Низкая частота серьезных НР; замедление разрушения суставного хряща при ОА	Медленное и относительно слабое действие; не могут быть использованы для купирования выраженной острой СМБ
Флупиртин	Селективный активатор нейрональных калиевых каналов	Не уступает по эффективности НПВП и опиоидам; редко вызывает НР. Не имеет ограничений по использованию при коморбидной патологии со стороны ЖКТ и ССС	Применение ассоциируется с определенным (достаточно низким) риском развития гепатотоксических реакций

ных методов – например, разных видов физиотерапии и «комплементарной» (дополнительной) медицины (акупунктура, гирудотерапия, мануальная терапия и др.); см. таблицу.

Использование **локальных форм НПВП** не ассоциируется с существенным повышением риска системных НР, поскольку концентрация действующего вещества в плазме крови после его нанесения на кожу ничтожно мала в сравнении с пероральным, внутримышечным или ректальным введением. В настоящее время имеются четкие доказательства, что локальные формы НПВП могут уменьшать выраженность СМБ. Это подтверждает метаанализ 34 РКИ (n=7688), в которых сравнивалась эффективность НПВП для кожного нанесения и плацебо при разных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, преимущественно ОА [21]. Однако эффективность этого средства невысока. Так, индекс NNT (number needed to treat) для 50% уменьшения боли при использовании геля диклофенака в течение 8–12 нед составляет примерно 11,0 т.е., условно говоря, для того чтобы увидеть значимое отличие от «пустышки», этим средством надо пролечить не менее 11 пациентов.

В качестве примера оценки терапевтического потенциала локальных форм НПВП можно привести результаты масштабного 12-недельного РКИ, проведенного H. Varga и соавт. Эти ученые сравнили эффективность геля диклофенака и плацебо (мазевой основы геля) у 976 больных ОА. Отличие в снижении уровня боли в группах активной терапии и плацебо у пациентов моложе 65 лет и старше 65 лет составило лишь 8,3 и 7,3 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [22].

Очевидно, что локальные формы НПВП, обладающие лишь умеренным анальгетическим действием, не могут рассматриваться как самостоятельный метод лечения выраженной СМБ и считаться приемлемой альтернативой системным НПВП.

Парацетамол – безрецептурный («простой») анальгетик, основные фармакологические эффекты которого связаны с блокадой фермента ЦОГ-2 и ЦОГ-3 в ткани центральной нервной системы (ЦНС). Преимущественно центральное действие и отсутствие влияния на ЦОГ-1 существенно снижают риск развития НР со стороны ЖКТ и ССС [23, 24].

Однако это лекарство обладает умеренной или даже слабой эффективностью при СМБ. Это подтверждают результаты метаанализа 13 РКИ, в которых сравнивалась действие парацетамола и плацебо при НБС и ОА. Так, динамика боли по 100-балльной ВАШ при использовании параце-

тамола отличалась от плацебо лишь на 0,5 балла (1,9–2,9), при ОА – на 3,7 (1,9–5,5). При этом риск бессимптомного повышения аланинаминотрансферазы (АЛТ) при использовании парацетамола был почти в 4 раза выше – 3,8 (1,9–7,4) [25].

Парацетамол не обладает значимым противовоспалительным действием, поэтому отчетливо уступает НПВП, даже при назначении в максимальной дозе (4 г/сут) [6].

Следует отметить, что есть данные, показывающие взаимосвязь между приемом высоких доз этого препарата и развитием серьезных ЖКТ-осложнений [26]. Также есть информация о негативном влиянии парацетамола на состояние ССС, в том числе повышении риска развития сердечно-сосудистых катастроф [27–29]. Тем не менее российские и зарубежные эксперты рекомендуют использовать парацетамол в качестве средства 1-й линии при купировании боли у пациентов с ОА и БНС как более безопасное средство, чем НПВП.

Однако применение парацетамола как основного анальгетика оправдано лишь при умеренно выраженной СМБ. Более рационально использовать его в комбинации с локальными НПВП или МДСС. При выраженной боли он может с успехом выступать в роли дополнительного анальгетика на фоне лечения НПВП или опиоидами: по данным метаанализа серии РКИ, комбинация с парацетамолом усиливает анальгетический эффект последних на 20–50% [30, 31].

Основной проблемой, связанной с использованием парацетамола, считается опасность токсического поражения печени. Тяжелые гепатотоксические реакции, которые могут приводить к развитию фульминантной печеночной недостаточности и летальному исходу, закономерно возникают при значительной передозировке парацетамола (>10 г/сут) в случае ошибок или суицидальных попыток [32, 33]. При использовании парацетамола в дозе до 4 г/сут риск развития подобных осложнений достаточно низок [23, 24]. Тем не менее даже при применении терапевтических доз этого препарата нередко отмечается бессимптомное повышение АЛТ, свидетельствующее о негативном влиянии на печень [25]. Поэтому при длительном использовании парацетамола необходим соответствующий контроль; особую осторожность следует соблюдать при совместном применении парацетамола и других потенциально гепатотоксичных препаратов.

Трамадол – слабый опиоидный препарат, агонист опиоидных рецепторов, который также проявляет свойства ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина. На сегодняшний день это фактически един-

ственный опиоидный анальгетик, который реально доступен российским врачам для лечения неонкологических больных. Несмотря на серьезные ограничения по выписке, связанные с громоздкой системой контроля, трамадол в ряде случаев все же может быть назначен больным с СМБ.

Трамадол широко используется в мировой медицинской практике и доказал свою эффективность для купирования боли при ОА и НБС [34–39]. Его серьезным достоинством является низкий риск развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ и ССС. Это определяет основную область применения трамадола – лечение СМБ у пациентов, имеющих противопоказания для назначения НПВП [34, 35]. Кроме того, трамадол (особенно в комбинации с парацетамолом) может оказаться весьма удачным дополнением, позволяющим усилить суммарный обезболивающий эффект в тех случаях, когда назначения НПВП оказалось недостаточно для эффективного контроля СМБ.

Следует отметить, что анальгетическое действие трамадола при его использовании в дозе 200–400 мг/сут не превышает эффекта терапевтических доз НПВП. При этом переносимость трамадола существенно хуже: примерно у 15–20% больных, получавших этот препарат, лечение приходится прерывать из-за НР – сонливости, тошноты, головокружения, нарушения сна, запоров и т.д. [40–42].

МДСС (хондропротекторы) – глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат, диацереин и неомыляемые соединения авокадо и сои – широко используются для лечения ОА крупных суставов. По современным представлениям их фармакологическое действие связано с подавлением активации цитокинового каскада, сопровождающего развитие хронического воспаления и деструкцию хрящевой ткани [43–46].

Основным плюсом МДСС следует считать хорошую переносимость и отсутствие серьезных НР, что позволяет назначать их даже пациентам с тяжелыми коморбидными заболеваниями. Особенностью этих препаратов является постепенное развитие терапевтического эффекта, который становится значимым не ранее чем через 1–2 мес после начала приема. Уменьшение боли, которое достигается при использовании МДСС, относительно невелико и обычно не превышает 20–25% от исходного уровня. Для повышения эффективности хондропротекторы комбинируют с быстродействующими анальгетиками – парацетамолом или НПВП [47–50].

В настоящее время наметилась тенденция к расширению показаний для использования МДСС. Так, имеются отдельные наблюдательные исследования, подтверждающие целесообразность применения этих препаратов в комплексной терапии при НБС [51, 52]. Тем не менее едва ли МДСС, с их относительно небольшим анальгетическим потенциалом, могут стать реальной альтернативой НПВП для купирования острой СМБ.

Трудно сказать, насколько немедикаментозные методы могут заменить фармакологические средства при лечении острой боли. Многие энтузиасты альтернативной медицины (по крайней мере на словах) однозначно уверены в эффективности своих подходов. Однако результаты контролируемых исследований не позволяют быть чрезмерно оптимистичными [53, 54]. В качестве примера можно привести результаты метаанализа 17 РКИ (n=3498), в которых изучалась эффективность акупунктуры при ОА. Согласно полученным данным, суммарное различие между обезболивающим эффектом истинной и ложной (воздействие на «ложные» точки) акупунктуры (снижение боли) составило лишь 0,9 пункта по 20-балльной шкале, или 10,3%. По мнению авторов метаанализа, такое различие меньше порога восприятия и не ощущается больными [55].

Флупиртин – анальгетик с оригинальным механизмом действия, селективный активатор нейрональных калиевых

каналов (Kv7), способный оказывать обезболивающее, спазмолитическое и нейропротективное действие [56–58]. Флупиртин используется в европейских странах, начиная с 1984 г. В настоящее время он зарегистрирован в 11 странах Евросоюза: Болгарии, Венгрии, Германии, Италии, Латвии, Литве, Польше, Португалии, Румынии, Словакии и Эстонии [59].

Фармакологические эффекты этого препарата определяются стабилизацией мембран и антагонизмом с N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторами, отвечающими за активацию нейрональных кальциевых каналов. Снижая возбудимость нейронов, флупиртин не только препятствует проведению афферентного болевого импульса (и тем самым уменьшает ощущение острой боли), но и предупреждает развитие феномена центральной сенситизации, ответственного за формирование хронической боли [56–58].

Следует особенно отметить, что действие флупиртина (в отличие от НПВП) не связано с блокадой ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а значит, его использование не повышает риск развития гастроинтестинальных и кардиоваскулярных осложнений. Флупиртин не влияет на опиоидные рецепторы и синтез нейромедиаторов, соответственно, он не может вызывать НР, свойственные опиоидным анальгетикам и антидепрессантам.

Очень важна формальная сторона вопроса: согласно инструкции и рекомендациям производителя препарата, наличие у пациента серьезных коморбидных заболеваний ЖКТ и ССС не считается противопоказанием для назначения флупиртина [60].

Флупиртин хорошо зарекомендовал себя в качестве анальгетика при онкологических заболеваниях, в послеоперационном периоде и при головной боли напряжения [57, 61–67]. Однако наибольший опыт применения этого препарата связан с лечением заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Так, в Германии было проведено наблюдательное исследование эффективности флупиртина, включавшее 7806 пациентов с острой, подострой и хронической СМБ. Доза и длительность использования препарата определялись лечащими врачами самостоятельно с учетом особенностей клинической ситуации: в итоге подавляющее большинство больных получали 200–300 мг/сут на протяжении до 4 нед. Согласно полученным данным, более 95% пациентов с разной СМБ отметили значимое облегчение – его критерием было снижение выраженности болевых ощущений более 1 пункта по 5-балльной ВАШ. При этом НР встречались крайне редко, лишь у 0,9% больных, причем серьезных осложнений не было [68].

Большой интерес (правда, сейчас лишь исторический, так как в настоящее время применение флупиртина ограничено 2 нед [60]) представляют работы, в которых изучалась эффективность флупиртина при длительном использовании. Имеются два наблюдательных исследования, включавшие 263 и 214 пациентов с СМБ (в основном связанной с хронической НБС и ОА), в которых флупиртин назначался на период соответственно до 6 и 12 мес. Рекомендованная доза составляла 100 мг 3 раза в день, однако в некоторых случаях она повышалась до 600 мг/сут. Обе работы показали сохранение обезболивающего действия препарата на протяжении длительного срока лечения. Так, в 12-месячном исследовании лишь 17% больных прекратили прием флупиртина из-за недостаточной эффективности [69].

В настоящее время имеется большое число исследований, свидетельствующих, что флупиртин не уступает по своей эффективности «традиционным» НПВП, таким как диклофенак. В 2013 г. был опубликован анализ 4 наблюдательных исследований, в которых проводилось сравнение 2-недельных курсов этих препаратов при острой и под-

Рис. 1. Сравнение эффективности и переносимости флупиртина 300 мг/сут и трамадола 150 мг/сут у 208 пациентов с НБС (курс лечения 5–7 дней) [73].

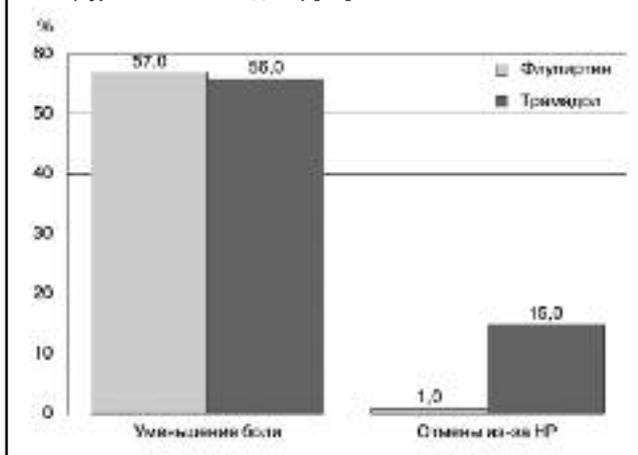
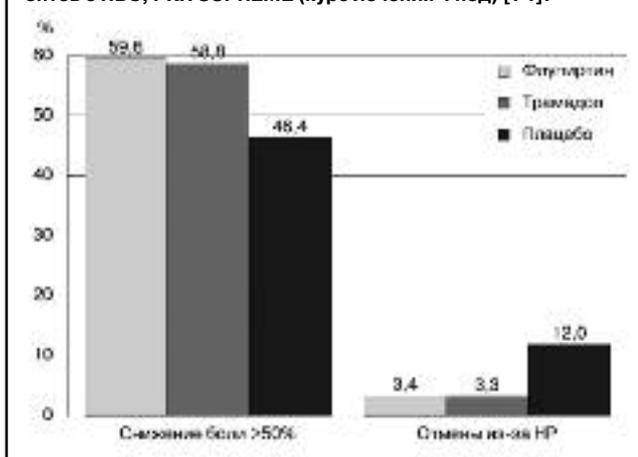


Рис. 2. Сравнение эффективности и переносимости флупиртина 400 мг/сут, трамадола 200 мг/сут и плацебо у 363 пациентов с НБС, РКИ SUPREME (курс лечения 4 нед) [74].



острой НБС (n=349). Флупиртин демонстрировал преимущество в отношении снижения выраженности боли, восстановления функции и – главное, значительно лучшей переносимости [70]. Это показывает, например, исследование L.Marczyk, в ходе которого 61 больной с МСБ получал 300 мг флупиртина или 150 мг диклофенака. Суммарное число НР при использовании этих лекарств составило 5 и 23%, причем выраженные гастралгии были отмечены у 7,5% принимавших диклофенак, и ни у кого из больных, принимавших флупиртин [71].

Недавно был опубликован обзор серии исследований, в которых эффективность и безопасность флупиртина сравнивалась с НПВП и опиоидными препаратами у пациентов с СМБ (n=1095). Было показано, что флупиртин не уступал (а по отдельным параметрам превосходил) препаратам сравнения по уровню обезболивающего действия и оказался однозначно лучше в плане переносимости. Так, суммарное число НР при использовании флупиртина и других анальгетиков составило 28,6 и 39,1%, а число отмен из-за побочных эффектов – 7,1 и 11,7% [72].

Однако наибольший интерес представляет сравнение флупиртина и трамадола, ведь последний, как было показано выше, представляется наиболее приемлемой в отношении эффективности альтернативой НПВП. Недавно были опубликованы результаты двух РКИ, в которых изучался данный вопрос. В первое из них, выполненное С.Ли и соавт., были включены 209 больных с подострой НБС, которые получали флупиртин 300 мг/сут или трамадол 150 мг/сут на протяжении 5–7 дней. Согласно полученным результатам, обезболивающее действие обоих препаратов не раз-

личалось: после короткого курса терапии было достигнуто снижение боли на 57,0 и 56,0% от исходного уровня. Однако различие в переносимости оказалось однозначным: если в группе флупиртина НР стала причиной прерывания лечения у 1 (1%) больного, то в контрольной группе – у 15% ($p<0,001$); рис. 1 [73].

Исследование SUPREME было более длительным и масштабным. В нем участвовали 363 больных с хронической НБС, которые получали флупиртин 400 мг, трамадол 200 мг или плацебо на протяжении 4 нед. К концу периода наблюдения оба анальгетика показали одинаковую эффективность – боль снизилась не менее чем на 50% у 59,6 и 58,8% больных соответственно (в группе плацебо – у 46,4%). При этом число отмен из-за НР в группе флупиртина не отличалось от плацебо: 3,4 и 3,3% соответственно и было гораздо выше в группе трамадола – 12,0% ($p<0,001$); рис. 2 [74].

В нашей стране выполнено несколько исследований, подтверждающих хорошую эффективность и относительную безопасность флупиртина. В основном они касались назначения этого препарата у пациентов с НБС.

Так, Я.И.Левин и соавт. применили флупиртин у 40 больных (средний возраст 53 года) с острой болью в спине, продолжавшейся не менее 7 дней. Флупиртин назначался на 2 нед в дозе 300 мг/сут с увеличением в случае недостаточного эффекта до 600 мг/сут. Препарат показал хорошую эффективность: в среднем выраженность боли снизилась с 68,7 до 38,8 мм по ВАШ. Помимо анальгетического эффекта было отмечено достоверное снижение уровня сонливости, тревоги и уровня депрессии. Половина (50%) пациентов оценили эффективность терапии как «хорошую», и 87,5% дали такую же оценку ее переносимости [75].

Более крупное исследование провели П.Р.Камчатнов и соавт. Исследуемую группу представляли 90 больных с острой болью в спине, причем у 43,3% была выявлена клиника радикулопатии. Флупиртин назначался в дозе 300 мг/сут на 2 нед. Основным инструментом оценки эффективности была числовая рейтинговая шкала (ЧРШ) 100 баллов. Результаты лечения оказались превосходными – боль снизилась с 69,7±4,3 до 17,6±0,11 балла по ЧРШ. При этом полное устранение боли было зафиксировано у 65,6% больных. Любопытно отметить, что эффект не зависел от наличия корешкового синдрома. НР отмечались крайне редко – лишь у 1 пациента (!) [76].

Работа А.Б.Данилова и Н.С.Николаева представляла контролируемое исследование, где в качестве препарата сравнения использовался диклофенак. Исследуемую группу составили 60 больных с острой болью в спине, 26 мужчин и 34 женщины, средний возраст которых – 49,6±0,5 года. Общая группа была разделена на 3 подгруппы, в 1-й из которых пациенты принимали флупиртин (Катадолон® форте) 400 мг/сут, во 2-й – диклофенак 75 мг/сут, а в 3-й – комбинацию флупиртина и диклофенака. Через 2 нед максимальный результат лечения был отмечен в 3-й подгруппе (комбинированная терапия): выраженность боли (по 10-сантиметровой ВАШ) снизилась с 5,95±1,34 до 2,05±0,85, с 6,05±1,01 до 2,8±1,1 и с 5,85±1,73 до 1,35±0,87 см. Наименьшее число НР отмечалось в 1-й подгруппе: 91% больных дали «хорошую» оценку переносимости лечения. Среди получавших только диклофенак или комбинированную терапию аналогичную оценку дали лишь 63 и 61% больных [77].

Вероятно, наиболее крупной работой, в которой оценивался терапевтический потенциал флупиртина, стало многоцентровое исследование Ш.Ф.Эрдес и соавт. Исследуемую группу составили 120 больных с хронической НБС (т.е. продолжительностью приступа не менее 12 нед или имевших не менее 3 рецидивов НБС в течение года), испытывавших выраженную боль. Больные составили 2 группы: в 1-й использовался флупиртин 300 мг/сут, во 2-й – диклофенак

150 мг/сут, длительность лечения составила 4 нед. Согласно полученным данным, диклофенак был несколько более эффективен – снижение выраженности боли к концу периода наблюдения составило 39,1 и 51,9% от исходного уровня. По другим параметрам – удовлетворенности лечением и оценке самочувствия, эффективность обоих препаратов практически не различалась. НР в период использования флупиртина были отмечены у 28,3% пациентов, диклофенака – у 20% пациентов. Однако к концу 4-й недели НР сохранялись у 5 и 10% больных соответственно [78].

Как видно из представленных работ, флупиртин прекрасно работает при СМБ и обладает более благоприятной (в сравнении с «традиционными» НПВП и трамаолом) переносимостью. Однако этот препарат, помимо широкого спектра достоинств, имеет также некоторые недостатки, самый главный из которых – возможность развития гепатотоксических реакций [79]. В 2013 г. данный вопрос стал предметом обсуждения экспертов основного контролирующего медицинского органа Евросоюза – Европейского медицинского агентства (ЕМА) [59].

По данным, приведенным на сайте ЕМА, на 28 марта 2013 г. (т.е. почти за 30 лет использования флупиртина в клинической практике) имелась информация о 570 случаях поражения печени, возникших в период приема этого препарата. Из них 421 эпизод был расценен как «серьезный» и 149 – как «несерьезные». У 46 больных развилась острая печеночная недостаточность, в ряде случаев потребовавшая пересадки печени или приведшая к гибели. Всего было зафиксировано 16 летальных исходов, причем все они были отмечены при достаточно длительном приеме флупиртина – в среднем 8 нед (от 4 до 12). Необходимо отметить, что в 7 случаях больные кроме флупиртина получали и другие потенциально гепатотоксичные препараты, а в отношении других пациентов информация о сопутствующей терапии отсутствовала. В соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения, связь между приемом флупиртина и гибелью от патологии печени в 3 случаях была признана «возможной», в 3 – «маловероятной» и еще в 10 – «неясной». Как видно, в большинстве случаев «вина» флупиртина в развитии смертельного осложнения представляется весьма сомнительной. Аналогичная картина отмечается и в отношении эпизодов острой печеночной недостаточности, не приведших к гибели: в 80% случаев пациенты получали не только флупиртин, но и другие препараты, способные вызвать поражение печени. Кроме того, не было зарегистрировано развития ни одного случая острой печеночной недостаточности у пациентов, которые принимали флупиртин в течение 2 нед или менее [59].

Исходя из имеющихся данных, эксперты рассчитали общую частоту гепатотоксических реакций (как «серьезных», так и «несерьезных») при использовании флупиртина – она составила 15,2 случая на 100 тыс. пациенто-лет [59]. Это очень немного, учитывая, что пациенты получают данный препарат короткими курсами: легко рассчитать, что 1 пациенто-год соответствует 26 стандартным 2-недельным курсам. Вообще частота осложнений со стороны печени представляется низкой в сравнении, например, с частотой ЖКТ-кровотечений (каждое из которых представляет угрозу жизни!) при использовании НПВП: примерно 5–10 случаев на 1 тыс. пациенто-лет [6].

Следует также отметить, что в последние годы частота осложнений при использовании флупиртина отчетливо снизилась. Это показывает масштабное исследование ученых из Германии, собравших сведения обо всех случаях гепатотоксических реакций, связанных с флупиртином и зарегистрированных во всех медицинских учреждениях Берлина, население которого составляет почти 3,5 млн человек. За 10 лет, с 2002 по 2011 г., было отмечено лишь 7 таких осложнений, 3 из которых представляли эпизоды ост-

рой печеночной недостаточности, ни один из них не привел к летальному исходу [80].

Хотя осложнения со стороны печени при использовании флупиртина возникают редко, эксперты ЕМА приняли решение ограничить непрерывный курс использования препарата 2 нед. Они также указали на необходимость учета заболеваний гепатобилиарной системы и ограничения совместного применения потенциально гепатотоксичных препаратов. Было рекомендовано проводить регулярный контроль уровня АЛТ как наиболее простого и ценного показателя негативного влияния препарата на печень. Все эти указания были учтены и внесены фирмой-производителем в инструкцию, прилагаемую к препарату.

Таким образом, флупиртин (известный в России как Катадолон®), представляется эффективным и относительно безопасным анальгетиком, обладающим оригинальным механизмом фармакологического действия, который может с успехом использоваться для купирования острой боли у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата. Важнейшим достоинством этого препарата следует считать отсутствие выраженного негативного влияния на ЖКТ и ССС. Это позволяет рассматривать его как весьма удачную альтернативу НПВП у больных с высоким желудочно-кишечным и кардиоваскулярным риском.

Литература/References

1. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н.Яхно, М.Л.Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2012. / Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei). Pod red. N.N.Iakhno, M.L.Kukushkina. M.: Izdatel'stvo RAMN, 2012 [in Russian]
2. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестн. РАМН. 2012; 9: 54–8. / Iakhno N.N., Kukushkin M.L. Khronicheskaiia bol': mediko-biologicheskie i sotsial'no-ekonomicheskie aspekty. Vestn. RAMN. 2012; 9: 54–8. [in Russian]
3. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. Consilium Medicum. 2000; 2 (12): 7–14. / Nasonov E.L., Nasonova V.A. Farmakoterapiia boli: vzgliad revmatologa. Consilium Medicum. 2000; 2 (12): 7–14. [in Russian]
4. Blondell RD, Azadfarid M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. Am Fam Physician 2013; 87 (11): 766–72.
5. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. Gen Hosp Psychiatry. 2009; 31 (3): 206–19. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2008.12.006. Epub 2009 Mar 4.
6. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015; 1: 4–24. / Karateev A.E., Nasonov E.L., Iakhno N.N. i dr. Klinicheskie rekomendatsii "Ratsional'noe primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike". Sovrem. revmatologiya. 2015; 1: 4–24. [in Russian]
7. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Pain Res 2015; 8: 105–18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
8. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2014; 22 (3): 363–88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
9. Bruyère O, Cooper C, Pelletier J-P et al. An algorithm recommendation for the management of knee Osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Seminars in Arthritis and Rheumatism 2014; 44: 253–63.
10. Koes BW, van Tulder M, Lin CW et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. Eur Spine J 2010; 19 (12): 2075–94.
11. Hariforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. J Pharm Pharm Sci 2013; 16 (5): 821–47.
12. Thomsen R, Riis A, Christensen S et al. Outcome of peptic ulcer bleeding among users of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24 (10): 1431–8.
13. Thomsen R, Riis A, Munk E et al. 30-day mortality after peptic ulcer perforation among users of newer selective COX-2 inhibitors and traditional NSAIDs: a population-based study. Am J Gastroenterol 2006; 101 (12): 2704–10.

14. Del Piano M, Bianco MA, Cipolletta L et al. The "Prometeo" study: online collection of clinical data and outcome of Italian patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47 (4): e33-7. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182617dcc.
15. Silverstein F, Faich G, Goldstein J et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA* 2000; 84: 1247-55.
16. Chan F, Wong V, Suen B et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a pro-ton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621-6.
17. Laine L, Curtis SP, Cryer B et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007; 369: 465-73.
18. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 7086.
19. Gislason G, Jacobsen S, Rasmussen J et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113 (25): 2906-13.
20. Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ. Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (6): 600-6. / Karateev A.E., Popkova T.V., Novikova D.S. i dr. Otsenka riska zheludochno-kishechnykh i serdechno-sosudytykh oslozhnenii, assotsiirovannykh s priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v populiatsii SNG. Nauchno-prakticheskaiia revmatologiya. 2014; 52 (6): 600- [in Russian]
21. Derry S, Moore R, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Sys Rev* 2012; sep 12; 9 CD 007400.
22. Baraf H, Gloth F, Barthel H et al. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. *Drugs Aging* 2011; 28 (1): 27-40.
23. Day R, Graham G, Whelton A. The position of paracetamol in the world of analgesics. *Am J Therap* 2000; 7: 51-5.
24. Prescott L. Paracetamol: past, present and future. *Am J Therap* 2000; 7: 135-43.
25. Machado G, Maher C, Ferreira P et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015; 350: h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225.
26. García Rodríguez L, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001; 12 (5): 570-6.
27. Chan A, Manson J, Albert C et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006; 113 (12): 1578-87.
28. Dedier J, Stampfer M, Hankinson S et al. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension* 2002; 40 (5): 604-8.
29. Forman J, Rimm E, Curhan G. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med* 2007; 167 (4): 394-9.
30. Ong C, Seymour R, Lirk P, Merry A. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg* 2010; 110 (4): 1170-9.
31. McQuay H, Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol (Suppl.)* 2003; 28: 19-22.
32. Tieggs G, Karimi K, Brune K, Arck P. New problems arising from old drugs: second-generation effects of acetaminophen. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7 (5): 655-62. doi: 10.1586/17512433.2014.944502. Epub 2014 Jul 30.
33. Bunchornatavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2013; 17 (4): 587-607. viii. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.005. Epub 2013 Sep 4.
34. Schaefer R, Welsch P, Klose P et al. Opioids in chronic osteoarthritis pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Schmerz* 2015; 29 (1): 47-59. doi: 10.1007/s00482-014-1451-1.
35. Petzke F, Welsch P, Klose P et al. Opioids in chronic low back pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Schmerz* 2015; 29 (1): 60-72. doi: 10.1007/s00482-014-1449-8.
36. Rosenberg M. The role of tramadol ER in the treatment of chronic pain. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (10): 1531-43.
37. Peloso P, Fortin L, Beaulieu A et al. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31 (12): 2454-63.
38. Perrot S, Krause D, Crozes P, Naïm C. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37.5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. *Clin Ther* 2006; 28 (10): 1592-606.
39. Аняньева Л.П., Старовойтова М.Н., Десинова О.В. и др. Залдиар (трамадол/ацетаминофен) в лечении хронической боли при остеоартрозе. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (12): 34-8. / Anan'eva L.P., Starovoitova M.N., Desinova O.V. i dr. Zaldiar (tramadol/atsetaminofen) v lechenii khronicheskoi boli pri osteoartroze. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (12): 34-8. [in Russian]
40. Pavelka K, Pelisková Z, Stehliková H et al. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clin Drug Invest* 1998; 16 (6): 421-9.
41. Beaulieu A, Peloso P, Haraoui B et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled tri-al. *Pain Res Manag* 2008; 13 (2): 103-10.
42. O'Donnell J, Ekman E, Spalding W et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res* 2009; 37 (6): 1789-802.
43. Алексеева Л.И. Препараты замедленного действия в лечении остеоартроза. *РМЖ*. 2012; 7: 389-94.
44. Imagawa K, de Andrés M, Hashimoto K et al. The epigenetic effect of glucosamine and a nuclear factor-kappa B (NF-kB) inhibitor on primary human chondrocytes-implications for osteoarthritis. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 405 (3): 362-7.
45. Calamia V, Ruiz-Romero C, Rocha B et al. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther* 2010; 12 (4): R138.
46. Au R, Au A, Rashmir-Raven A, Frondoza C. Inhibition pro-inflammatory gene expression in chondrocytes, monocytes, and fibroblasts by combination of avocado soybean unsaponifiables, glucosamine and chondroitin sulfate. *FASEB* 2007; 21 (6): 702-7.
47. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades T et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD002946.
48. 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.
49. Fidelix T, Soares B, Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD005117.
50. Christensen R, Bartels E, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16 (4): 399-408.
51. Singh G, Alekseeva L, Alexeev V, Triadafilopoulos G. Glucosamin-chondroitin sulfate reduces pain, disability and NSAID consumption in patients with chronic low back pain: a large, community-based, pilot, open prospective observational study. *ELAR* 2013; SAT0419.
52. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (ретроспективная оценка клинических аспектов применения диафлекса при остеоартрозе). Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 169-74. / Karateev A.E., Alekseeva L.I. Otsenka perenosimosti diatseraina v real'noi klinicheskoi praktike. Rezultaty issledovaniia ROKADA (retrospektivnaia otsenka klinicheskikh aspektov primeneniia diafleksa pri osteoartroze). *Nauchno-prakticheskaiia revmatologiya*. 2015; 53 (2): 169-74. [in Russian]
53. Bennell KL, Buchbinder R, Hinman RS. Physical therapies in the management of osteoarthritis: current state of the evidence. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27 (3): 304-11. doi: 10.1097/BOR.0000000000000160.
54. Rubinstein SM, Terwee CB, Assendelft WJ et al. Spinal manipulative therapy for acute low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD008880. doi: 10.1002/14651858.CD008880.pub2.
55. Manheimer E, Cheng K, Linde K et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD001977. doi: 10.1002/14651858.CD001977.pub2.
56. Raffa R, Pergolizzi Jr J. The evolving understanding of the analgesic mechanism of action of flupirtine. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37: 4-6. doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01233.x
57. Devulder J. Flupirtine in Pain Management Pharmacological Properties and Clinical Use. *CNS Drugs* 2010; 24 (10): 867-81.

58. Klawe C, Maschke M. Flupirtine: pharmacology and clinical applications of a nonopioid analgesic and potentially neuroprotective compound. *Exp Opin Pharmacother* 2009; 10 (9): 1495–500.
59. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Flupirtine-containing_medicines/human_referral_prac_000019.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
60. Флупиртин. www.vidal.ru
61. Heusinger JH. Efficacy and tolerance of flupirtine and pentazocine in two multicentre trials. *Postgrad Med J* 1987; 63: 71–9.
62. Luben V, Muller H, Lobisch M, Worz R. Treatment of tumor pain with flupirtine: Results of a double-blind study versus tramadol. *Fortschr Med* 1994; 112: 282–6.
63. Scheef W. Analgesic efficacy and safety of oral flupirtine in the treatment of cancer pain. *Postgrad Med J* 1987; 63: 67–70.
64. Mastroradi P, D'Onofrio M, Scanni E et al. Analgesic activity of flupirtine maleate: A controlled double-blind study with diclofenac sodium in orthopaedics. *J Int Med Res* 1988; 16: 338–48.
65. Riethmuller-Winzen H. Flupirtine in the treatment of post-operative pain. *Postgrad Med J* 1987; 63: 61–5.
66. Moore RA, Bullingham RE, Simpson S et al. Comparison of flupirtine maleate and dihydrocodeine in patients following surgery. *Br J Anaesth* 1983; 55: 429–32.
67. Worz R, Lobisch M, Schwittmann B et al. Effectiveness of flupirtine in chronic tension headache: results of a double-blind study versus placebo. *Fortschr Med* 1995; 113 (32): 463–8.
68. Mueller-Schwefe G. Flupirtine in acute and chronic pain associated with muscle tension: results of a postmarket surveillance study. *Fortschr Med Orig* 2003; 121 (1): 11–8.
69. Herrmann WM, Hiersemenzel R, Aigner M et al. Die Langzeitverträglichkeit von Flupirtin. Offene multizentrische Studie über ein Jahr. *Fortschr Med* 1993; 11: 46–50.
70. Uberall MA, Essner U, Müller-Schwefe GH. 2-week efficacy and tolerability of flupirtine MR and diclofenac in patients with acute low/back pain—results of a post-hoc subgroup analysis of patient-level data from four non-interventional studies. *MMW Fortschr Med* 2013; 155 (Suppl. 4): 115–23.
71. Marczyk LRS. Avaliação comparativa do maleato de flupirtina versus diclofenaco potássico em afecções musculoesqueléticas. *Arq Bras Med* 1992; 66 (3): 269–75.
72. Ueberall MA, Mueller-Schwefe GH, Terhaag B. Efficacy and tolerability of flupirtine in subacute/chronic musculoskeletal pain – results of a patient level, pooled re-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49 (11): 637–47.
73. Li C, Ni J, Wang Z et al. Analgesic efficacy and tolerability of flupirtine vs. tramadol in patients with subacute low back pain: a double-blind multicentre trial. *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (12): 3523–30.
74. Uberall MA, Mueller-Schwefe GH, Terhaag B. Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (10): 1617–34.
75. Левин Я.И., Стрыгин К.Н., Добровольская Л.Е. Катадолон в лечении боли в спине. Лечение нервных болезней. 2005; 6 (3): 12–17. / Levin Ia.I., Strygin K.N., Dobrovolskaia L.E. Katadolon v lechenii boli v spine. Lechenie nervnykh boleznei. 2005; 6 (3): 12–17. [in Russian]
76. Камчатнов П.Р., Батышева Т.Т., Ганжула П.А. и др. Применение катадолона у больных со спондилогенной дорсалгией. Журн. неврологии и психиатрии. 2006; 106 (11): 46–8. / Kamchatnov P.R., Batsysheva T.T., Ganzhula P.A. i dr. Primenie nie katadolona u bol'nykh so spondilogennoi dorsalgiei. Zhurn. nevrologii i psikiatrii. 2006; 106 (11): 46–8. [in Russian]
77. Данилов А.Б., Николаева Н.С. Эффективность новой формы флупиртина (Катадолона форте) в лечении острой боли в спине. *Managepain*. 2013; 1: 44–8. / Danilov A.B., Nikolaeva N.S. Effektivnost' novoi formy flupirtina (Katadolona forte) v lechenii ostroi boli v spine. *Managepain*. 2013; 1: 44–8. [in Russian]
78. Эрдес Ш., Галушко Е., Зоткин Е. и др. Эффективность катадолона (флупиртина) у пациентов с болями в нижней части спины. *Врач*. 2007; 5: 56–9. / Erdes Sh., Galushko E., Zotkin E. i dr. Effektivnost' katadolona (flupirtina) u patsientov s boliami v nizhnei chasti spiny. *Vrach*. 2007; 5: 56–9. [in Russian]
79. Michel MC, Radziszewski P, Falconer C et al. Unexpected frequent hepatotoxicity of a prescription drug, flupirtine, marketed for about 30 years. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73 (5): 821–5.
80. Douros A, Bronder E, Andersohn F et al. Flupirtine-induced liver injury—seven cases from the Berlin Case-control Surveillance Study and review of the German spontaneous adverse drug reaction reporting database. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70 (4): 453–9. doi: 10.1007/s00228-013-1631-4. Epub 2013 Dec 24.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Каратеев Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, ФГБУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой. E-mail: aekarateev@rambler.ru

Статья публикуется при финансовой поддержке ООО «Тева»

115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел.: +7.495.6442234, факс +7.495.6442235. www.teva.ru

KTDL-RU-00043-DOK-24022017