

Боль и воспаление.

Часть 2. Анальгетический потенциал противовоспалительных препаратов

Каратеев А.Е.¹, Каратеев Д.Е.¹, Давыдов О.С.²

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

²Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²115419 Москва, ул. Донская, 43

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Z.P. Solovyev Research and Practical Center of Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²43, Donskaya St., Moscow 115419

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarateev@rambler.ru

Contact: Andrei Karateev; aekarateev@rambler.ru

Поступила 08.07.16



Каратеев
Андрей Евгеньевич –
зав. лабораторией
гастроэнтерологических
проблем при ревматических
заболеваниях ФГБНУ НИИР
им. В.А. Насоновой,
канд. мед. наук



Каратеев
Дмитрий Евгеньевич –
врио директора
ФГБНУ НИИР
им. В.А. Насоновой,
докт. мед. наук



Давыдов
Олег Сергеевич –
ведущий научный сотрудник
Научно-практического
психоневрологического
центра им. З.П. Соловьева
Департамента
здравоохранения г. Москвы,
канд. мед. наук

Воспалительная реакция и развитие боли – взаимозависимые процессы. Воспаление, сопровождающееся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и медиаторов, не только вызывает боль, но и является основной причиной ее хронизации. Поэтому главным направлением анальгетической терапии следует считать использование противовоспалительных препаратов. Во второй части обзора обсуждаются анальгетический потенциал различных фармакологических групп, обладающих противовоспалительным действием, – нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, генно-инженерных биологических препаратов, метотрексата, медленно действующих противовоспалительных средств («хондропротекторов»), а также ряда перспективных и экспериментальных средств, таких как ингибиторы фактора роста нервов. Приводятся данные основных клинических исследований, в которых оценивалось обезболивающее действие этих препаратов при различных заболеваниях и патологических состояниях.

Ключевые слова: боль; воспаление; парацетамол; нестероидные противовоспалительные препараты; глюкокортикоиды; метотрексат; генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы фактора роста нервов.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Давыдов ОС. Боль и воспаление. Часть 2. Анальгетический потенциал противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):58–67.

PAIN AND INFLAMMATION. PART 2. THE ANALGESIC POTENTIAL OF ANTI-INFLAMMATORY DRUGS Karateev A.E.¹, Karateev D.E.¹, Davydov O.S.²

An inflammatory response and the development of pain are interdependent processes. Inflammation accompanied by the overproduction of proinflammatory cytokines and mediators not only causes pain, but is also the main cause of its chronicity. Therefore, the use of anti-inflammatory drugs should be considered to be the mainstay of analgesic therapy. Part 2 of the review discusses the analgesic potential of various pharmacological groups that have an anti-inflammatory effect: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, biological agents, methotrexate, slow-acting anti-inflammatory drugs (chondroprotectors), as well as a number of promising and experimental agents, such as nerve growth factor inhibitors. It provides data from major clinical trials that have evaluated the analgesic effect of these drugs in various diseases and pathological conditions.

Key words: pain; inflammation; paracetamol; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; glucocorticoids; methotrexate; biological agents; nerve growth factor inhibitors.

For reference: Karateev AE, Karateev DE, Davydov OS. Pain and inflammation. Part 2. The analgesic potential of anti-inflammatory drugs. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):58–67 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-58-67>

В первой части настоящего обзора была представлена ключевая роль воспаления в развитии боли. Провоспалительные цитокины и медиаторы, такие как простагландин (ПГ) E₂, не только вызывают и усиливают болевые ощущения, связанные с повреждением живой ткани, за счет прямой активации и сенсилизации периферических ноцицепторов. Неконтролируемая воспалительная реакция запускает процесс формирования хронической боли, что связано с феноменами центральной сенсилизации и нейропластичности. Становится очевидным, что основным направлением комплексной анальгетической терапии должно быть целенаправленное применение фармакологических средств, обладающих противовоспалительным потенциалом [1–3].

В настоящее время в арсенале врача имеется широкий спектр препаратов, которые могут блокировать развитие воспалительной реакции. К ним относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), антицитокиновые препараты, а также медленно действующие противовоспалительные средства (МДПС, ранее именуемые «хондропротекторами»). Кроме того, многие лекарства для «точечного» воздействия на отдельные медиаторы воспаления находятся в стадии разработки или клинической апробации.

Парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты

Анальгетический эффект парацетамола (ацетаминофена), наиболее популярного в мире анальгетика, связан с его способностью блокировать циклооксигеназу 2 (ЦОГ2) в ткани ЦНС. Некоторые авторы говорят о его влиянии на особую разновидность индуцируемой формы ЦОГ, специфичной для головного мозга, ЦОГ3, а также о его способности выступать в роли лиганда эндоканнабиноидной системы [4–6]. Периферическое противовоспалительное действие парацетамола выражено слабо. И хотя парацетамол постоянно рекомендуется в качестве препарата «первой линии» для купирования боли при остеоартрите (ОА) и неспецифической боли в спине (НБС), его обезболивающий потенциал относительно невелик, а главными достоинствами являются хорошая переносимость и возможность безрецептурного применения. Данные недавно опубликованного метаанализа 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сравнивалось действие парацетамола и плацебо (ПЛ) при НБС и ОА, демонстрируют низкую эффективность этого препарата. Так, снижение выраженности боли по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при использовании парацетамола при НБС отличалось от ПЛ лишь на 0,5 мм [95% доверительный интервал (ДИ) 1,9–2,9], при ОА — на 3,7 мм (95% ДИ 1,9–5,5). Надо отметить, что риск повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), отражающего возможное негативное влияние на печень, при использовании парацетамола был почти в 4 раза выше, чем у получавших ПЛ — 3,8 (95% ДИ 1,9–7,4) [7].

НПВП, обширный класс селективных и неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ2), наиболее широко используются в клинической практике для купирования боли, связанной с травмами и периферическим воспалением. Их эффективность не вызывает сомнений: при острой/подострой НБС и ОА применение НПВП в средних и высоких терапевтических дозах позволяет дос-

тичь существенного улучшения (снижения выраженности боли на 50% от исходного уровня) у 40–50% больных. При НБС и ОА анальгетический потенциал НПВП выше, чем у парацетамола, и не уступает обезболивающему действию «слабых» опиоидных препаратов, таких как трамадол [8–10].

При ревматоидном артрите (РА) использование НПВП менее эффективно — по данным РКИ, динамика выраженности боли составляет в среднем 25%. Значительно меньше выражено действие НПВП на системное воспаление. Это демонстрирует, в частности, масштабное РКИ, в ходе которого 1171 больной с РА в течение 12 нед получал эторикоксиб 90 мг/сут, напроксен 1000 мг/сут или ПЛ. В сравнении с ПЛ, активная терапия позволила существенно уменьшить боль и улучшить самочувствие больных. Но при этом число воспаленных суставов, которое в среднем составляло 19 (из 66 оцениваемых) в каждой из исследуемых групп, на фоне приема эторикоксиба и напроксена снизилось лишь на 1,43 и 1,39; средний уровень С-реактивного белка (СРБ) несколько повысился, в сравнении с группой ПЛ, причем у получавших эторикоксиб это повышение (на 1,11 мг/мл) оказалось статистически достоверным [11].

Отсутствие позитивного влияния НПВП на уровень СРБ при РА подтверждает метаанализ 19 РКИ, в которых изучалась эффективность 10 различных представителей этой группы. Лишь один НПВП — напроксен — демонстрировал небольшое, но значимое и стойкое снижение уровня СРБ [12].

Однако при других воспалительных ревматических заболеваниях, например при анкилозирующем спондилите (АС), противовоспалительное и анальгетическое действие НПВП значительно выше, что позволяет рассматривать их в качестве основного патогенетического средства. В отличие от РА, при АС применение НПВП существенно снижает концентрацию СРБ [13, 14].

Четким подтверждением высокого противовоспалительного потенциала НПВП является их эффективность при купировании приступов подагрического артрита [15]. При этой патологии, характеризующейся острым метаболическим воспалением, ассоциированным с гиперпродукцией интерлейкина 1β (ИЛ1β) и массивной активацией М1-макрофагов, стандартные дозы НПВП не уступают по эффективности высоким дозам ГК (см. далее) [16].

Обезболивающее действие НПВП в основном связано с их способностью снижать выраженность периферического воспаления и сенсилизации ноцицепторов. Это в наибольшей степени определяется подавлением синтеза ПГЕ₂ — одного из главных медиаторов боли и воспаления. Кроме того, для НПВП описаны такие эффекты, как снижение экспрессии РНК ЦОГ2 и простагландиновых рецепторов EP 1–4, снижение синтеза цитокинов (включая ИЛ6), ингибирование индуцируемой NO-синтетазы, торможение провоспалительных сигнальных путей (в частности, связанных с активацией ядерного фактора каппа В NF-κB), катаболическое действие за счет блокады ферментных систем митохондрий, стимуляция апоптоза, а также за счет влияния на синтез и реализацию эффектов факторов роста, подавление неоангиогенеза и развития гетеротопической оссификации [1, 17].

Следует отметить, что НПВП могут оказывать влияние и на центральные механизмы формирования боли.

Как было отмечено выше, один из важнейших механизмов формирования феномена центральной сенситизации определяется выработкой и накоплением в ткани ЦНС провоспалительных медиаторов, среди которых ПГЕ2 играет ведущую роль. НПВП способны проникать через гемато-энцефалический барьер (за счет свободной, не связанной альбумином фракции) и создавать в ткани ЦНС концентрацию, достаточную для эффективной блокады ЦОГ2 и подавления синтеза ПГЕ2 [2, 3, 18]. Экспериментальные работы четко подтверждают обезболивающее действие НПВП, связанное с их влиянием на синтез провоспалительных медиаторов в ЦНС [2, 3, 19, 20].

Имеются лишь единичные клинические исследования, в которых оценивалась эффективность «центрального» введения НПВП (непосредственно к структурам спинного мозга) для купирования острой и хронической боли. В этих работах получены спорные результаты. Так, использование интратекального введения кеторолака в трех контролируемых исследованиях (два — при хронической боли на фоне интратекальной терапии морфином, одно — при острой боли после хирургического вмешательства, суммарно 57 больных) не показало достоверного отличия действия этого препарата от ПЛ [21].

Главный недостаток НПВП — существенный риск развития опасных неблагоприятных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек [9, 22, 23]. Данная проблема существенно ограничивает (а в ряде случаев делает невозможным) использование этого класса анальгетиков у пациентов с серьезной коморбидной патологией, прежде всего у пожилых людей с кардиоваскулярной патологией и значительным нарушением функции почек.

Глюкокортикоиды

ГК — одни из наиболее широко используемых в мире препаратов. Их постоянно получает около 0,5% населения Земли, а в некоторых группах они используются существенно шире (среди женщин старше 55 лет — около 1,5%). Несмотря на активное распространение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ГК не теряют своей позиции как важнейшего средства для лечения ревматических заболеваний. Так, их принимают от 15 до 90% больных РА, большинство больных системной красной волчанкой (СКВ) и дермато/полимиозитом, почти все больные ревматической полимиалгией и системными васкулитами [24].

Противовоспалительное действие ГК осуществляется двумя основными путями. При медленном, «геномном», пути липотропные молекулы ГК проникают через клеточную мембрану и взаимодействуют со специфическим цитозольным рецептором (GCR). Возникший комплекс свободно перемещается в ядро и здесь оказывает два, в общем, противоположных эффекта в отношении работы ДНК. С одной стороны, он запускает транскрипцию мРНК, обеспечивающую синтез ряда белков, изменяющих клеточный метаболизм; с другой — он блокирует взаимодействие с ДНК ряда важнейших сигнальных молекул (NF-κB, AP1, IFR1), активирующих экспрессию провоспалительных цитокинов. Геномный путь реализуется при воздействии малых доз ГК (<7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон), а эффект после контакта молекулы ГК с клеткой-«мишенью» развивается примерно через 30 мин [24–26].

Другой, «негеномный», путь противовоспалительно-го действия ГК проявляется при их использовании в высоких дозах (>30 мг/сут в пересчете на преднизолон). В этом случае влияние ГК опосредуется через мембранный рецептор, а также при неспецифическом взаимодействии с мембранами клеточных органелл, в частности митохондрий. Этот путь воздействия обеспечивает существенно более быстрый эффект, который отмечается уже в первые минуты — например, при внутривенном введении мегадоз ГК (пульс-терапия) [24–26].

Обычно ГК рассматривают лишь в качестве противовоспалительного средства. Однако эти препараты имеют серьезный анальгетический потенциал. В частности, при РА обезболивающее действие системных ГК выше, чем у НПВП. Это демонстрируют данные метаанализа 10 РКИ (n=320), в которых сравнивалась эффективность перорального приема ГК в дозе <15 мг/сут (в пересчете на преднизолон), НПВП и ПЛ в течение первого месяца после их назначения. По сравнению с ПЛ и НПВП, ГК более эффективно уменьшали число болезненных суставов: к концу периода наблюдения оно отличалось в среднем на 12 и 9 (p<0,001), — а также более эффективно повышали силу сжатия кисти — на 22 и 12 мм рт. ст. соответственно (достоверное отличие только в отношении ПЛ) [27].

Хороший симптоматический эффект ГК оправдывает их применение в дебюте РА для достижения быстрого улучшения и комфортного ожидания начала действия базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), таких как метотрексат (МТ), — так называемая бридж-терапия. Использование ГК также может быть показано при высокой, плохо контролируемой активности и развитии системных проявлений; в последнем случае целесообразно кратковременное применение мегадоз этих препаратов (пульс-терапия). Однако, поскольку влияние ГК на прогрессирование РА как минимум сомнительно, а риск развития НР достаточно велик, современная концепция использования этих препаратов предполагает постепенное снижение дозы и по возможности полную их отмену после достижения низкой активности или ремиссии на фоне правильно подобранной терапии БПВП [25].

Системное и локальное применение ГК достаточно широко используется для купирования острого подагрического артрита. Правда, по данным двух РКИ (n=210), пероральный прием высоких доз ГК (>30 мг/сут в пересчете на преднизолон) не имел преимуществ в отношении снижения боли и воспаления, в сравнении с НПВП [15, 16].

Имеются единичные работы, в которых изучалась эффективность системного назначения ГК при «механической» боли в спине (не связанной со спондилитом) и ОА. В. Friedman и соавт. [28] представили данные РКИ, в ходе которого 82 молодых (до 50 лет) больных с острой люмбагоишалгией получили однократно внутримышечно 160 мг метилпреднизолона или ПЛ. Значимое улучшение чаще отмечалось в группе активного лечения: вероятность хорошего ответа составила 1,3; однако статистически достоверных различий выявлено не было (p=0,1). Нужно отметить, что внутримышечная инъекция ГК обеспечила снижение потребности в анальгетиках (до 22 и 43% случаев в группах активной терапии и ПЛ), а также уменьшение функциональных нарушений (до 19 и 49% соответственно). Однако НР также чаще отмечались

в группе активной терапии — 32 и 24% соответственно. Недавно были опубликованы результаты исследования A. Abou-Raya и соавт. [29], которые сравнили лечебное действие перорального приема преднизолона 7,5 мг/сут и ПЛ у 125 больных ОА коленного сустава. Через 6 нед терапии была отмечена достоверная разница между группами по динамике боли, самочувствия и функционального статуса. Так, отличие в уменьшении выраженности болевых ощущений составило 10,9 (95% ДИ 4,8–18,0) мм по 100-миллиметровой ВАШ ($p < 0,001$) [29].

Тем не менее целесообразность широкого применения системных ГК при НБС и ОА вызывает сомнения, прежде всего из-за риска развития серьезных осложнений. Гораздо шире ГК применяются в виде локальных инъекций, позволяющих «доставить» действующее вещество непосредственно к области воспаления и снизить вероятность системных НР.

Эффективность локальных инъекций ГК не вызывает сомнений [30–32]: их использование рекомендовано для лечения ОА крупных суставов российскими и зарубежными экспертами [33, 34]. Хорошим доказательством высокого терапевтического потенциала инъекций ГК стал метаанализ 63 РКИ ($n = 14\,060$), в которых изучалась эффективность различных фармакологических методов при ОА при наблюдении до 4 нед. Так, внутрисуставное введение ГК обеспечивало наибольшее снижение интенсивности боли, в отличие от ПЛ: в среднем 14,5 мм по 100-миллиметровой ВАШ, что было выше эффекта НПВП (10,2 мм), опиоидов (10,5 мм) и парацетамола (4,7 мм) [35].

Правда, локальное введение ГК обеспечивает лишь кратковременное улучшение [36, 37]; кроме того, множественные инъекции могут приводить к атрофии мягких тканей и развитию такой патологии, как разрыв связок и ускорение прогрессирования ОА. Поэтому не следует проводить инъекции ГК более 2–3 раз в год в один анатомический объект [34]. Кроме того, системное действие ГК может приводить к повышению АД и уровня глюкозы (что важно для страдающих сахарным диабетом), а также другим НР [38–41].

Локальные инъекции ГК и местных анестетиков широко используются для лечения боли в спине. Эта методика имеет важное диагностическое и терапевтическое значение при так называемом «фасеточном синдроме» (НБС, вызванной ОА дугоотростчатых суставов), а также для купирования боли при люмбаго и стенозе позвоночного канала. Однако, по данным серии РКИ, инъекции в область фасеточных суставов, нервных корешков и в эпидуральное пространство обеспечивают лишь кратковременное облегчение страданий и относительно мало влияют на функциональное состояние больных и отдаленные результаты лечения [42–44]. Кроме того, локальные инъекции могут вызывать хотя и достаточно редкие, но крайне опасные неврологические и септические осложнения [45, 46]. Поэтому данный метод лечения НБС должен применяться по четким показаниям, хорошо подготовленными специалистами в стерильных условиях, с обязательным использованием инструментальной визуализации.

Метотрексат

МТ — основной представитель фармакологического класса БПВП, который широко используется при различных заболеваниях аутоиммунной или иммуновоспалительной природы.

Особое значение МТ имеет для лечения РА, где он рассматривается в качестве препарата «первой линии» в реализации современной концепции ведения больных с этой тяжелой болезнью — «Treat to Target», целенаправленной терапии до достижения ремиссии или стойкой низкой активности [47]. Активное применение МТ в дебюте РА позволяет добиться ремиссии примерно у 30–50% больных. Даже если монотерапия МТ не приводит к полному терапевтическому успеху и требуется назначение ГИБП, его противовоспалительное и иммуномодулирующее действие создает основу для более эффективного применения последних. Комбинированное использование МТ и ГИБП не только существенно повышает эффективность лечения, но и способствует сохранению терапевтического потенциала последних. Ведь ГИБП имеют белковую природу (см. далее), поэтому важнейшим фактором, снижающим их эффективность, становится образование иммунной системой пациента блокирующих антител. МТ способен предотвращать или замедлять этот процесс [48].

Фармакологическое действие МТ связывают с его антиметаболическим эффектом: способность выступать в роли антагониста фолиевой кислоты и блокировать фермент дигидрофолатредуктазу, нарушая тем самым образование фолатов, синтез ДНК и РНК. Однако этот грубый механизм реализуется лишь при использовании высоких («онкологических») доз МТ. При ревматических заболеваниях, когда МТ применяется в относительно низких дозах, не превышающих 30 мг/нед, его влияние на иммунное воспаление представляется более «тонким» и многоплановым. Это подавление синтеза фолат-зависимых белков, играющих важную роль в развитии воспалительной реакции, блокада внутриклеточных сигнальных путей (в том числе за счет влияния на протеинкиназы JAK1–3 и Tyk2), связывание протеинов — DAMS (в частности, HMGB1), снижение синтеза провоспалительных цитокинов — ИЛ1 β , ИЛ6, фактора некроза опухоли α (ФНО α) и др. МТ способен опосредованно подавлять дифференциацию Т-хелперов и активацию антитело-продуцирующих В-клеток и усиливать супрессивную функцию Т-регуляторных клеток [48, 49].

МТ рассматривается прежде всего как противовоспалительное средство, использование которого направлено на замедление прогрессирования заболевания. Как и в случае с ГК, врачи редко задумываются о наличии у МТ собственного — и достаточно мощного — анальгетического потенциала. Способность монотерапии МТ существенно уменьшать активность, выраженность боли и улучшать функцию суставов подтверждается результатами недавно опубликованного метаанализа 7 РКИ ($n = 732$), в которых МТ сравнивался с ПЛ при сроке наблюдения до 52 нед [50].

Хороший симптоматический эффект МТ имеет огромное значение для реальной клинической практики — очевидно, что активное применение этого препарата позволяет существенно снизить потребность в других обезболивающих средствах, и прежде всего НПВП. Последние, хотя и обеспечивают быстрое уменьшение основных симптомов РА, представляются весьма небезопасными анальгетиками, особенно у лиц с кардиоваскулярными факторами риска. МТ, напротив, способен снижать риск прогрессирования заболеваний ССС и развития кардиоваскулярных катастроф [48]. Конечно, лечебное действие МТ

развивается постепенно, и это явный недостаток для препарата, используемого для обезболивания. С другой стороны, скорость наступления эффекта МТ зависит от его лекарственной формы. Хорошо известно, что подкожное введение МТ обеспечивает более устойчивую фармакокинетику, что повышает эффективность лечения и снижает риск развития НР. Форма МТ для подкожного введения обеспечивает более быстрое и мощное анальгетическое действие [48].

Этот факт четко подтверждает работа D. Li и соавт. [51], представляющая собой метаанализ 7 РКИ (n=1335), в которых сравнивалось действие перорального приема и подкожного введения МТ при РА. В сравнении с пероральным приемом, подкожные инъекции обеспечивали существенно большее снижение активности болезни (улучшение на 20 и 70%), отношение шансов (ОШ) 1,68 (95% ДИ 1,09–2,61) и 1,52 (95% ДИ 1,02–2,26). Аналогичная ситуация отмечалась и в отношении купирования боли: среднее отличие (MD) составило -0,65 (95% ДИ – от -0,93 до -0,37).

МТ представляет большой интерес и для лечения ОА, с учетом роли хронического воспаления в развитии боли и прогрессирования структурных изменений при этом заболевании [52]. Имеется небольшой, но крайне интересный опыт применения МТ при ОА. Так, C. Wenham и соавт. [53] оценили результаты применения МТ 20 мг/нед у 30 больных ОА коленного сустава в ходе открытого 24-недельного исследования. Критериями включения являлось наличие выраженной боли (в среднем 68 мм ВАШ), а также неэффективность или непереносимость НПВП и опиоидов. Терапия МТ обеспечила существенное улучшение состояния у большинства пациентов: уменьшение боли как минимум на 30% было отмечено у 66% участников исследования (рис. 1).

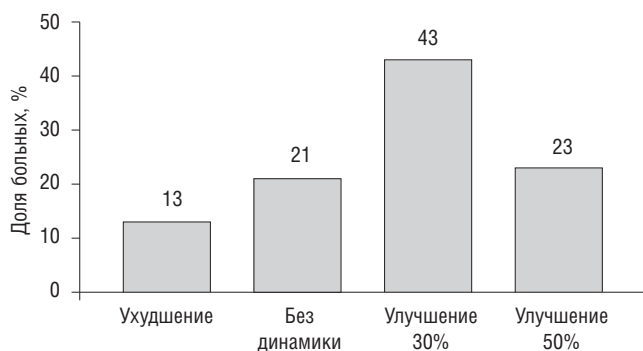


Рис. 1. Эффективность МТ 20 мг/нед при ОА коленного сустава (n=30; 24 нед), адаптировано из [53]

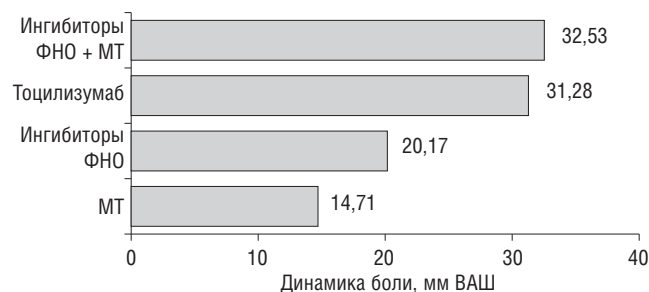


Рис. 2. Анальгетический эффект ГИБП и МТ при РА (метаанализ 17 РКИ, 24 нед), адаптировано из [57]

Вероятно, будущие работы позволят более точно определить место МТ в терапии ОА. В настоящее время британскими учеными проводится масштабное многоцентровое 12-месячное РКИ PROMOTE, в ходе которого будет изучено влияние МТ (до 25 мг/нед) на динамику боли при ОА коленного сустава [54].

Генно-инженерные биологические препараты

В последние годы в лечении иммуновоспалительных и онкологических заболеваний произошли революционные изменения. Они связаны с разработкой концепции «таргетной терапии», целенаправленного фармакологического вмешательства в механизм болезни, когда «мишенями» для препаратов становятся конкретные клеточные элементы или гуморальные факторы, играющие ключевую патогенетическую роль. Основным средством для этого являются ГИБП, представляющие собой моноклональные антитела (мАТ) или растворимые рецепторы, блокирующие определенные цитокины или рецепторы на поверхности клеток иммунной системы [55, 56].

ГИБП (ингибиторы ФНОα, ИЛ1, ИЛ6 и др.) обладают мощным противовоспалительным потенциалом и способностью останавливать развитие болезни (этот эффект отчетливо выражен при РА). Их использование существенно снижает выраженность болевых ощущений при РА и АС. Это демонстрирует, в частности, метаанализ 17 РКИ, в которых изучалось влияние различных ГИБП (в сравнении с ПЛ и МТ) на субъективные, оцениваемые самими пациентами параметры активности РА. Так, было показано, что монотерапия ингибиторами ФНОα (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт и др.) и ингибитором ИЛ6 (тоцилизумаб) через 24 нед обеспечивала снижение выраженности боли на 20–30 мм по 100-миллиметровой ВАШ. Комбинированное применение ГИБП и МТ дает еще больший анальгетический эффект (рис. 2) [57].

Конечно, ГИБП имеют определенные недостатки. Это очень высокая стоимость и риск развития широкого спектра осложнений, среди которых наибольшее медицинское и социальное значение имеет активация оппортунистических инфекций, в частности туберкулеза. Тем не менее их применение неуклонно расширяется, и сегодня большинство экспертов рассматривают ГИБП в качестве важнейшего инструмента при лечении заболеваний аутоиммунного и иммуновоспалительного генеза.

Успех ГИБП при РА и АС привел к попыткам использования этих препаратов и для терапии ОА и НБС. Так, серьезные доказательства ключевой роли ИЛ1β в развитии и прогрессировании ОА вызвали идею испытать при данной патологии анакинру – рекомбинантный ингибитор рецептора ИЛ1 (ИЛ1Ra). Однако клиническое исследование X. Chevalier и соавт. [58] не подтвердило эффективность этого ГИБП. В ходе этой работы 170 больных с выраженным ОА коленных суставов однократно получили внутрисуставную инъекцию анакинры 50 или 150 мг либо ПЛ. Результаты лечения оценивались через 4 нед. К сожалению, достоверного улучшения состояния (по динамике индекса WOMAC) у получавших активную терапию, в сравнении с группой ПЛ, отмечено не было.

Не слишком успешным оказался и опыт применения ГИБП – ингибиторов ФНОα при НБС. Этот факт

показывает работа D. Pimentel и соавт. [59], представляющая собой метаанализ одного наблюдательного исследования ($n=143$) и 11 РКИ ($n=539$), в которых сравнивался эффект эпидурального введения ингибиторов ФНО α и ПЛ. Исследуемыми препаратами были этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб и экспериментальный REN-1654. Как оказалось, статистически значимое отличие от ПЛ по динамике болевых ощущений было выявлено лишь в 5 РКИ, при этом уровень эффекта оценивался как умеренный или небольшой.

Новой «мишенью» для фармакотерапии боли при хронических заболеваниях стал фактор роста нервов (ФРН). В настоящее время разработано несколько ГИБП — танезумаб, фуранумаб и фасинумаб (REGN475), представляющих собой МАТ, способные блокировать этот фактор и тем самым существенно снижать патологическую гиперчувствительность к боли [60]. Серия масштабных РКИ подтвердила высокую эффективность нового класса анальгетических препаратов при ОА. Наиболее изученным из ингибиторов ФРН оказался танезумаб: этот препарат вводится внутривенно в дозе 5 или 10 мг 1 раз в 2 мес. Серия масштабных, хорошо организованных РКИ, участниками которых стали тысячи больных ОА коленного и тазобедренного сустава, четко показала его преимущество, особенно в комбинации с НПВП, в сравнении с монотерапией НПВП (напроксен, целекоксиб и диклофенак) или опиоидами (оксикодон). Однако проведенные исследования, к сожалению, обнаружили и ряд недостатков танезумаба, которые в итоге приостановили его регистрацию и начало применения в реальной практике. Оказалось, что новое лекарство вызывает серьезные НР — появление сенсорных симптомов (парестезия и гипестезия), в ряде случаев появление или ухудшение полиневропатии, а также ускорение прогрессирования ОА, которое в отдельных случаях потребовало проведения эндопротезирования [61–63].

Были выполнены 4 РКИ, в которых изучалась эффективность трех различных ингибиторов ФРН — танезумаба, фуранумаба и фасинумаба (суммарно 2109 больных) при НБС. Результаты этих работ оказались достаточно скромными — лишь танезумаб демонстрировал значимую, хотя и относительно небольшую, анальгетическую активность. Стандартизированная разница средних для значимого клинического ответа в группах танезумаба и ПЛ составила -0,44 (95% ДИ — от -0,81 до -0,07), что соответствует лишь умеренному отличию. При этом число НР на фоне использования ингибиторов ФРН (прежде всего, неврологических), оказалось значимо больше, чем на фоне ПЛ: ОШ составило 1,93 [64].

Медленно действующие противовоспалительные средства («хондропротекторы»)

Препараты этого ряда — глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, диацереин и неомыляемые соединения авокадо и сои — повсеместно используются в комплексной терапии ОА крупных суставов. По современным представлениям, их фармакологическое действие связано с подавлением активации «цитокинового каскада», сопровождающего развитие хронического воспаления и деструкцию хрящевой ткани [65, 66]. Поэтому МДПС могут быть отнесены к числу противовоспалительных препаратов.

Обезболивающее действие большинства МДПС развивается постепенно и становится значимым не ранее чем через 1–2 мес после начала приема. Снижение интенсивности боли, которое достигается при использовании препаратов этого ряда, относительно невелико и обычно не превышает 20–25% от исходного уровня. Однако назначение МДПС в комбинации с быстрыми обезболивающими препаратами — парацетамолом или НПВП — позволяет существенно улучшить результаты терапии, снизить дозу последних и постепенно вовсе отменить их [67–70]. В настоящее время отмечается устойчивая тенденция к расширению области применения МДПС — они все чаще используются именно как своеобразные анальгетики, например при боли в спине [71, 72]. Главное преимущество этих препаратов — хорошая переносимость и отсутствие серьезных НР, поэтому их можно назначать даже при наличии у больных тяжелых коморбидных заболеваний. Это особенно важно при проведении анальгетической терапии у лиц, страдающих ОА и имеющих противопоказания для назначения НПВП — например, при наличии клинически выраженной ишемической болезни сердца, перенесенных кардиоваскулярных катастрофах или хронической болезни почек с низким уровнем клубочковой фильтрации.

Иные «мишени» противовоспалительной терапии

В настоящее время благодаря успехам фармакологии создан широкий спектр молекул, способных блокировать негативное действие основных медиаторов боли и воспаления. Однако лишь малая часть из этих разработок стали эффективными анальгетическими препаратами, доступными для использования в клинической практике. Многие перспективные субстанции так и не вышли за пределы фармакологических лабораторий, или их путь остановился на уровне клинических испытаний II–III фазы. Такая судьба постигла, например, ликофелон — двойной ингибитор ЦОГ2 и 5-липоксигеназы (5ЛОГ), способный блокировать синтез лейкотриенов (ЛТЕ). Некоторые эксперты считают, что ликофелон обладает заметным преимуществом по переносимости, в сравнении с «традиционными» НПВП, прежде всего в отношении ЖКТ [73]. Кроме того, блокада 5-ЛОГ способна влиять на развитие «цитокинового каскада», лежащего в основе прогрессирования ревматических заболеваний [74]. В масштабном двухлетнем РКИ, где ликофелон сравнивался с напроксеном у 355 больных ОА, новый препарат демонстрировал не только хорошее обезболивающее действие, но и отчетливое замедление разрушения суставного хряща [75]. К сожалению, этот интересный препарат не был зарегистрирован для клинического использования, поэтому оценка его терапевтического потенциала остается делом будущего.

Пока остались на уровне лабораторных разработок перспективный ингибитор фактора активации тромбоцитов испрафафант [76] и серия антигистаминных препаратов нового поколения, способных блокировать H4-рецепторы [77, 78]. Продолжаются клинические испытания синтетических препаратов, способных блокировать рецептор кальцитонин-ген-связанного пептида (КГСП) — телкагепанта и олсегепанта, а также МАТ против молекулы КГСП и его мембранного рецептора. С этими лекарствами связывают большие надежды в отношении лечения мигрени [79–81].

Интересно отметить, что ряд зарегистрированных и вошедших в клиническую практику препаратов, которые являются антагонистами таких важных медиаторов боли, как ЛТЕ, брадикинин, серотонин и субстанция Р, не обладают прямым обезболивающим действием и используются по иным показаниям. Так, блокаторы рецепторов цистеин-содержащих ЛТЕ (ЛТЕС₄, ЛТЕД₄, ЛТЕЕ₄) — cysLT₁, такие как zileuton, зафирлукаст и монтелукаст, применяются для лечения бронхиальной астмы [82, 83]. Икатибант (блокатор В2-рецепторов брадикинина) зарегистрирован как средство для лечения наследственного ангионевротического отека [84]. Ингибиторы серотониновых рецепторов (5HT) являются мощными антиэметиками, которые активно используются в гастроэнтерологии и в качестве противорвотных средств при проведении химиотерапии в онкологии [85]. Такую же позицию занял и NK1-блокатор апрепитант, антагонист субстанции Р [86]. Любопытно, что в последние годы появились работы, указывающие на эффективность этого препарата для лечения экспериментального артрита у приматов [87].

Большие надежды связываются с созданием селективных ингибиторов м-ПГЕ2-синтазы, фермента, ответственного за конечный этап синтеза ПГЕ2, важнейшего медиатора боли и воспаления, а также ингибиторов рецепторов этого простагландина — EP2 и EP4. Такие препараты обладали бы свойствами «супер-НПВП», оказывая мощное обезболивающее и противовоспалительное действие и не вызывая свойственные обычным НПВП НР со стороны ЖКТ и ССС. Сейчас фармакологи ведут активную работу в этой области [88–91].

Еще одним принципиальным направлением разработки перспективных противовоспалительных средств может стать создание искусственных аналогов резолвинов — мощнейших эндогенных регуляторов воспалительной реакции. Эти лекарства могут реализовать совершенно иную, отличную от современной, концепцию противовоспалительной терапии: не подавлять воспаление, а стимулировать его естественное разрешение [92, 93]. Первый препарат этой группы — RX-10045 (стабильный аналог резолвина E1) — проходит клиническую апробацию при синдроме «сухих глаз» [94].

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. Москва: М-СИТИ; 1996. 345 с. [Nasonov EL. *Protivovospalitel'naya terapiya revmaticheskikh boleznei* [Anti-inflammatory therapy of rheumatic diseases]. Moscow: M-SITI; 1996. 345 p.].
2. Rainsford K. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem.* 2007;42:3–27. doi: 10.1007/1-4020-5688-5_1
3. Clauw DJ. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015 Feb;29(1):6–19. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.024. Epub 2015 May 23.
4. Ennis ZN, Dideriksen D, Vaegter HB, et al. Acetaminophen for chronic pain: A systematic review on efficacy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016 Mar;118(3):184–9. doi: 10.1111/bcpt.12527. Epub 2015 Dec 28.
5. Botting R, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005 Feb;72(2):85–7. doi: 10.1016/j.plefa.2004.10.005
6. Graham GG, Davies MJ, Day RO, et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action,

Заключение

Основным направлением анальгетической терапии является использование препаратов, обладающих противовоспалительным действием. Традиционно в качестве симптоматического обезболивающего средства используются НПВП и локальные инъекции (реже — системное назначение) ГК. Но серьезный анальгетический потенциал есть у МТ и антицитокиновых ГИБП — ингибиторов ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6. Рациональное использование этих препаратов может уменьшить потребность в НПВП и ГК, устранив тем самым риск развития серьезных НР, связанных с последними. И хотя обычно МТ и ГИБП рассматриваются как средство патогенетической терапии аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний, есть опыт их использования для купирования боли при ОА и НБС.

Эффект МДПС («хондропротекторов») также следует рассматривать в контексте «мягкого» противовоспалительного действия. Хотя основная «точка приложения» этих препаратов — лечение ОА, тем не менее они все шире используются в комплексном лечении боли при хронической НБС.

Далеко не все лекарства, способные блокировать биологические эффекты медиаторов воспаления и боли, нашли практическое использование в качестве обезболивающих средств. Это касается ингибиторов ЛТЕ, брадикинина, субстанции Р и др. С другой стороны, мы можем ожидать, что в ближайшее время арсенал анальгетической терапии существенно расширится за счет абсолютно новых классов лекарственных препаратов, таких как ингибиторы ФРН, селективные ингибиторы ПГЕ2-синтазы, искусственных аналогов резолвинов и др.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за представление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013 Jun;21(3):201–32. doi: 10.1007/s10787-013-0172-x. Epub 2013 May 30.

7. 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 Mar 31;350:h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225
8. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015 Feb 20;8:105–18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
9. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4–23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(1):4–23 [In Russ.]]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23

10. McCormack PL. Celecoxib: a review of its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Drugs*. 2011 Dec 24;71(18):2457-89. doi: 10.2165/11208240-000000000-00000
11. Collantes E, Curtis S, Lee K, et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Fam Pract*. 2002;3:10. doi: 10.1186/1471-2296-3-10
12. Tarp S, Bartels EM, Bliddal H, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the C-reactive protein level in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2012 Nov;64(11):3511-21. doi: 10.1002/art.34644
13. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 17;(7):CD010952. doi: 10.1002/14651858.CD010952.pub2
14. Benhamou M, Gossec L, Dougados M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Mar;49(3):536-41. doi: 10.1093/rheumatology/kep393. Epub 2009 Dec 22.
15. Van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 16;(9):CD010120. doi: 10.1002/14651858.CD010120.pub2
16. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*. 2008 May 31;371(9627):1854-60. doi: 10.1016/S0140
17. Zweers M, de Boer T, van Roon J, et al. Celecoxib: considerations regarding its potential disease-modifying properties in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):239. doi: 10.1186/ar3437
18. Mehta V, Johnston A, Cheung R, et al. Intravenous parecoxib rapidly leads to COX-2 inhibitory concentration of valdecoxib in the central nervous system. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Mar;83(3):430-5. doi: 10.1038/sj.clpt.6100304. Epub 2007 Aug 8.
19. Nemeth CL, Glasper ER, Harrell CS, et al. Meloxicam blocks neuroinflammation, but not depressive-like behaviors, in HIV-1 transgenic female rats. *PLoS One*. 2014 Oct 1;9(10):e108399. doi: 10.1371/journal.pone.0108399. eCollection 2014.
20. Redondo-Castro E, Navarro X. Chronic ibuprofen administration reduces neuropathic pain but does not exert neuroprotection after spinal cord injury in adult rats. *Exp Neurol*. 2014 Feb;252:95-103. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.11.008. Epub 2013 Nov 15.
21. Eisenach JC, Curry R, Rauck R, et al. Role of spinal cyclooxygenase in human postoperative and chronic pain. *Anesthesiology*. 2010 May;112(5):1225-33. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d94dc0
22. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015 Jan 22;7:31-41. doi: 10.2147/DHPS.S71976. eCollection 2015.
23. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of non-steroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-47. doi: 10.18433/J3VW2F
24. Van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases – positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther*. 2014 Nov 13;16 Suppl 2:S2. doi: 10.1186/ar4686
25. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):238-50 [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):238-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250
26. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Mar 15;335(1):2-13. doi: 10.1016/j.mce.2010.04.005. Epub 2010 Apr 14.
27. Gotsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000189.
28. Friedman BW, Esses D, Solorzano C, et al. A randomized placebo-controlled trial of single-dose IM corticosteroid for radicular low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Aug 15;33(18):E624-9. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181822711
29. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Khadrawi T, Helmii M. Effect of low-dose oral prednisolone on symptoms and systemic inflammation in older adults with moderate to severe knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2014 Jan;41(1):53-9. doi: 10.3899/jrheum.130199. Epub 2013 Dec 1.
30. Hameed F, Ihm J. Injectable medications for osteoarthritis. *PM R*. 2012;4(5 Suppl):75-81. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.02.010
31. Habib G, Saliba W, Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2010;29(4):347-56. doi: 10.1007/s10067-009-1357-y
32. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2010 Nov 20;376(9754):1751-67. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61160-9. Epub 2010 Oct 21.
33. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
34. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical Guidelines]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010].
35. Bjordal J, Klovning A, Ljunggren A, Slordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007 Feb;11(2):125-38. doi: 10.1016/j.ejpain.2006.02.013. Epub 2006 May 8.
36. McCabe PS, Maricar N, Parkes MJ, et al. The efficacy of intra-articular steroids in hip osteoarthritis: A systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Apr 30. pii: S1063-4584(16)30056-5. doi: 10.1016/j.joca.2016.04.018. [Epub ahead of print].
37. Jü ni P, Hari R, Rutjes AW, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 22;10:CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.pub3
38. Farooq M, Devitt A. Perceived efficacy and risks of infection following intra-articular injections: a survey of orthopaedic surgeons. *Ir J Med Sci*. 2005;174(1):26-32. doi: 10.1007/BF03168515
39. Charalambous C, Tryfonidis M, Sadiq S, et al. Septic arthritis following intraarticular glucocorticoid injection of the knee – a survey of current practice regarding antiseptic technique used during intra-articular glucocorticoid injection of the knee. *Clin Rheumatol*. 2003;22:386-90. doi: 10.1007/s10067-003-0757-7
40. Younes M, Neffati F, Touzi M, et al. Systemic effects of epidural and intra-articular glucocorticoid injections in diabetic and non-diabetic patients. *Joint Bone Spine*. 2007 Oct;74(5):472-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.10.009. Epub 2007 Jul 6.
41. Moon HJ, Choi KH, Lee SI, et al. Changes in blood glucose and cortisol levels after epidural or shoulder intraarticular glucocorticoid injections in diabetic or nondiabetic patients. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014 May;93(5):372-8. doi: 10.1097/PHM.0000000000000001
42. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Pain management injection therapies for low back pain [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Mar. AHRQ Technology Assessments.

43. Pinto RZ, Maher CG, Ferreira ML, et al. Epidural corticosteroid injections in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012 Dec 18;157(12):865-77. doi: 10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00564
44. Staal JB, de Bie RA, de Vet HC, et al. Injection therapy for subacute and chronic low back pain: an updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009 Jan 1;34(1):49-59. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181909558
45. Ter Meulena B, Weinstein H, Ostelob R, Koehler P. The epidural treatment of sciatica: its origin and evolution. *Eur Neurol.* 2016;75:58-64. doi: 10.1159/000443729
46. Pountos I, Panteli M, Walters G, et al. Safety of epidural corticosteroid injections. *Drugs R D.* 2016 Mar;16(1):19-34. doi: 10.1007/s40268-015-0119-3
47. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8-26 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The role of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):8-26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
48. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis — 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(4):421-33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
49. Inoue K, Yuasa H. Molecular basis for pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in rheumatoid arthritis therapy. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(1):12-9. doi: 10.2133/dmpk.DMPK-13-RV-119. Epub 2013 Nov 26.
50. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 10;(6):CD000957. doi: 10.1002/14651858.CD000957.pub2
51. Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Jun;45(6):656-62. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.004. Epub 2015 Dec 1.
52. Kalunian KC. Current advances in therapies for osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 May;28(3):246-50. doi: 10.1097/BOR.0000000000000273
53. Wenham C, Grainger AJ, Hensor EM, et al. Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford).* 2013 May;52(5):888-92. doi: 10.1093/rheumatology/kes386. Epub 2013 Jan 7.
54. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Arden NK, et al. Pain reduction with oral methotrexate in knee osteoarthritis, a pragmatic phase III trial of treatment effectiveness (PROMOTE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015 Mar 4;16:77. doi: 10.1186/s13063-015-0602-8
55. Насонов ЕЛ. Прогресс ревматологии в начале XXI века. Современная ревматология. 2014;8(3):4-8 [Nasonov EL. Progress in rheumatology in the early 21st century. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;8(3):4-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-4-8
56. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.].
57. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs — a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2014 Jul 3;12:102. doi: 10.1186/1477-7525-12-102
58. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009 Mar 15;61(3):344-52. doi: 10.1002/art.24096
59. Pimentel D, El Abd O, Benyamin R, et al. Anti-tumor necrosis factor antagonists in the treatment of low back pain and radiculopathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician.* 2014 Jan-Feb;17(1):E27-44.
60. Miller CG, Guermazi A, Roemer F. The current status of imaging in anti-NGF clinical trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Jan;23 Suppl 1:S3-7. doi: 10.1016/j.joca.2014.09.002
61. Ekman EF, Gimbel JS, Bello AE, et al. Efficacy and safety of intravenous tanezumab for the symptomatic treatment of osteoarthritis: 2 randomized controlled trials versus naproxen. *J Rheumatol.* 2014 Nov;41(11):2249-59. doi: 10.3899/jrheum.131294. Epub 2014 Oct 1.
62. Spierings EL, Fidelholtz J, Wolfram G, et al. A phase III placebo- and oxycodone-controlled study of tanezumab in adults with osteoarthritis pain of the hip or knee. *Pain.* 2013 Sep;154(9):1603-12. doi: 10.1016/j.pain.2013.04.035. Epub 2013 Apr 22.
63. Kan SL, Li Y, Ning GZ, et al. Tanezumab for patients with osteoarthritis of the knee: A meta-analysis. *PLoS One.* 2016 Jun 13;11(6):e0157105. doi: 10.1371/journal.pone.0157105. eCollection 2016.
64. Leite VF, Buehler AM, El Abd O, et al. Anti-nerve growth factor in the treatment of low back pain and radiculopathy: A systematic review and a meta-analysis. *Pain Physician.* 2014;17:45-60.
65. Алексеева ЛИ. Препараты замедленного действия в лечении остеоартроза. Русский медицинский журнал. 2012;(7):389-94 [Alekseeva LI. Slow-acting drugs in the treatment of osteoarthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2012;(7):389-94 (In Russ.)].
66. 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.
67. 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
68. 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
69. Fidelix T, Soares B, Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD005117. doi: 10.1002/14651858.cd005117.pub2
70. 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. doi: 10.1016/j.joca.2007.10.003
71. 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. EULAR; 2013, SAT0419.
72. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Оценка переносимости диациреина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоАртрозе). Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):169-74 [Karateev AE, Alekseeva LI. Estimation of diacerein tolerability in real clinical practice: Results of the

- RACADA (Retrospective Assessment of Clinical Aspects of using Diaflex in osteoArthritis). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):169-74 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2015-169-174
73. Kulkarni SK, Singh VP. Licofelone: the answer to unmet needs in osteoarthritis therapy? *Curr Rheumatol Rep*. 2008 Jan;10(1):43-8. doi: 10.1007/s11926-008-0008-7
74. Bertolini A, Ottani A, Sandrini M. Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol Res*. 2001 Dec;44(6):437-50. doi: 10.1006/phrs.2001.0872
75. Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Bias P, et al. Protective effects of licofelone, a 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibitor, versus naproxen on cartilage loss in knee osteoarthritis: a first multicentre clinical trial using quantitative MRI. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):938-47. doi: 10.1136/ard.2008.088732. Epub 2008 Jul 23.
76. Kawaguchi A, Sugimoto K, Fujimura A. Preventive effect of platelet-activating factor antagonist, Y-24180, against cyclosporine-induced acute nephrotoxicity. *Life Sci*. 2001 Jan 26;68(10):1181-90. doi: 10.1016/S0024-3205(00)01028-6
77. Thurmond RL, Desai PJ, Dunford PJ, et al. A potent and selective histamine H4 receptor antagonist with anti-inflammatory properties. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004 Apr;309(1):404-13. doi: 10.1124/jpet.103.061754. Epub 2004 Jan 13.
78. Cowden JM, Yu F, Banie H, et al. The histamine H4 receptor mediates inflammation and Th17 responses in preclinical models of arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):600-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203832
79. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55:533-52. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701. Epub 2014 Oct 8.
80. Gang Yao, Tingmin Yu, Ximei Han, et al. Therapeutic effects and safety of olcegepant and telcegepant for migraine: A meta-analysis. *Neural Regen Res*. 2013 April 5;8(10):938-47. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.10.009
81. Bigal ME, Walter S, Rapoport AM Therapeutic antibodies against CGRP or its receptor. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Jun;79(6):886-95. doi: 10.1111/bcp.12591
82. O'Byrne PM. Asthma treatment: antileukotriene drugs. *Can Respir J*. 1998 Jul-Aug;5 Suppl A:64A-70A.
83. Cingi C, Muluk N, Ipci K, Sahin E. Antileukotrienes in upper airway inflammatory diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015 Nov;15(11):64. doi: 10.1007/s11882-015-0564-7
84. Deeks ED. Icatibant. *Drugs*. 2010;70(1):73-81. doi: 10.2165/11204500-000000000-00000
85. Tricco AC, Soobiah C, Blondal E, et al. Comparative safety of serotonin (5-HT3) receptor antagonists in patients undergoing surgery: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2015 Jun 18;13:142. doi: 10.1186/s12916-015-0379-3
86. Liu M, Zhang H, Du BX, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists in preventing postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 May;94(19):e762. doi: 10.1097/MD.0000000000000762
87. Ogawa S, Awaga Y, Takashima M, et al. Knee osteoarthritis pain following medial meniscectomy in the nonhuman primate. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Jul;24(7):1190-9. doi: 10.1016/j.joca.2016.02.006. Epub 2016 Mar 2.
88. Iyer JP, Srivastava PK, Dev R, et al. Prostaglandin E(2) synthase inhibition as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets*. 2009 Jul;13(7):849-65. doi: 10.1517/14728220903018932
89. Mbalaviele G, Pauley AM, Shaffer AF, et al. Distinction of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) inhibition from cyclooxygenase-2 inhibition in cells using a novel, selective mPGES-1 inhibitor. *Biochem Pharmacol*. 2010 May 15;79(10):1445-54. doi: 10.1016/j.bcp.2010.01.003. Epub 2010 Jan 11.
90. Ganesh T. Prostanoid receptor EP2 as a therapeutic target. *J Med Chem*. 2014 Jun 12;57(11):4454-65. doi: 10.1021/jm401431x. Epub 2013 Dec 4.
91. Sugita R, Kuwabara H, Kubota K, et al. Simultaneous inhibition of PGE2 and PGI2 signals is necessary to suppress hyperalgesia in rat inflammatory pain models. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:9847840. doi: 10.1155/2016/9847840. Epub 2016 Jul 13.
92. Headland SE, Norling LV. The resolution of inflammation: Principles and challenges. *Semin Immunol*. 2015 May;27(3):149-60. doi: 10.1016/j.smim.2015.03.014. Epub 2015 Apr 22.
93. Serhan CN, Dalli J, Colas RA, et al. Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1851(4):397-413. doi: 10.1016/j.bbalip.2014.08.006. Epub 2014 Aug 17.
94. Cholkar K, Gilger BC, Mitra AK. Topical delivery of aqueous micellar resolvin E1 analog (RX-10045). *Int J Pharm*. 2016 Feb 10;498(1-2):326-34. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.12.037. Epub 2015 Dec 17.