

Ревматоидный артрит. Основной симптом и симптоматическая терапия

Олюнин Ю.А.

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

Основной проблемой для больных ревматоидным артритом (РА) является боль. Она создает серьезный психологический дискомфорт, вызывает нарушения сна, резко ограничивает физическую активность. Боль — один из основных признаков воспаления, и ее интенсивность коррелирует с воспалительной активностью. Раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов, регулярный мониторинг и своевременная коррекция терапии в соответствии с принципом «Лечение до достижения цели» («Treat to Target» — T2T) позволяют эффективно контролировать активность РА и сдерживать его прогрессирование. Однако в ряде случаев, несмотря на значительное снижение активности РА, боль полностью не исчезает и со временем может усиливаться. Боль, возникающая у больных РА, далеко не всегда обусловлена артритом. Она также может быть связана с сопутствующей патологией, в частности с остеоартрозом (ОА) или фибромиалгией. Боль, обусловленная сопутствующей патологией, может серьезно исказить результат оценки воспалительной активности и решение врача о необходимости коррекции медикаментозной терапии, которое он принимает в соответствии с принципом «Лечение до достижения цели».

Для симптоматической терапии РА наиболее широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Несмотря на значительное уменьшение боли и скованности на фоне лечения НПВП, они не влияют на прогрессирование рентгенологических изменений. Практически все НПВП могут уменьшать боль при назначении в дозах, значительно меньших, чем те, что требуются для подавления воспаления. НПВП являются существенным компонентом комплексной терапии РА. Их назначают уже в ранней стадии болезни с учетом состояния желудочно-кишечного тракта, почек и сердечно-сосудистой системы.

Национальный институт здоровья и качественной медицинской помощи Великобритании (NICE) предлагает для уменьшения потребности в НПВП при РА использовать анальгетики (парацетамол и кодеин). Однако применение анальгетиков при РА пока имеет слабую доказательную базу.

В различных исследованиях изучалась также эффективность монотерапии слабыми опиоидами, но и она оказалась невелика. Рекомендуется по возможности избегать длительного применения опиоидов.

В недавних рекомендациях международной группы экспертов по фармакотерапии боли при воспалительных заболеваниях суставов предложено наряду с НПВП и парацетамолом в качестве дополнительных средств назначать трициклические антидепрессанты, которые могут быть эффективны у отдельных категорий больных, например у пациентов с РА и коморбидными депрессивными расстройствами.

Помимо медикаментозной терапии, в лечении боли при РА с успехом используются и нефармакологические методы.

Эффективное подавление боли позволяет не только значительно уменьшить имеющийся у пациента дискомфорт, но и более корректно выбрать тактику лечения в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; сопутствующая патология; боль; терапия боли.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; yuryaolyunin@yandex.ru

Для ссылки: Олюнин ЮА. Ревматоидный артрит. Основной симптом и симптоматическая терапия. Современная ревматология. 2014;(4):54–59.

Rheumatoid arthritis: A major symptom and symptomatic therapy Olyunin Yu.A.

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

Pain is a major problem in patients with rheumatoid arthritis (RA). It produces a serious psychological discomfort, causes sleep disorders, and drastically limits physical activity. Pain is one of the main signs of inflammation and its intensity correlates with inflammatory activity. The early use of disease-modifying antirheumatic drugs, regular monitoring, and timely correction of therapy in accordance with the treat-to-target principle make it possible to effectively monitor the activity of RA and to delay its progression. However, despite a marked decrease in RA activity, pain does not go away completely and may increase with time in a number of cases. Pain occurring in patients with RA is always far short of being caused by arthritis. It may be also related to comorbidity, osteoarthritis or fibromyalgia in particular. Pain induced by comorbidity may seriously distort the result of assessment of inflammatory activity and a physician's decision made to correct drug therapy in accordance with the treat-to-target principle.

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are in most common use for the symptomatic therapy of RA. In spite of a significant reduction in pain and stiffness during therapy with NSAIDs, they do not affect the progression of X-ray changes. Virtually all NSAIDs may relieve pain when used in doses substantially smaller than those required to suppress inflammation. NSAIDs are an essential component of combination therapy for RA. They are given just at the early stage of the disease, by taking into account the gastrointestinal tract, kidney, and cardiovascular system.

The National Institute for Health and Clinical Excellence in the United Kingdom proposes to administer analgesics (paracetamol and codeine)

to reduce needs for NSAIDs in RA. For the time being, the use of analgesics in RA has, however, a weak evidence base. Different trials have also studied the efficiency of monotherapy with weak opioids, but it has proven to be also low. It is well, where possible, to avoid the long-term use of opioids.

Along with NSAIDs and paracetamol, the recent guidelines of the International Expert Group of Pain Pharmacotherapy to use tricyclic antidepressants as additional agents to treat joint inflammatory diseases, which may be effective in some cohort of patients, such as those with RA and comorbid depressive disorders.

Besides drug therapy, nonpharmacological methods are also successfully used in the treatment of pain in RA.

The effective suppression of pain makes it possible not only to considerably reduce existing discomfort in a patient, but also to more correctly choose treatment policy in each specific case.

Key words: rheumatoid arthritis; comorbidity; pain; pain therapy.

Contact: Yuri Aleksandrovich Olyunin; yuryaolyunin@yandex.ru

For reference: Olyunin YuA. Rheumatoid arthritis: A major symptom and symptomatic therapy. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(4):54–59.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-54-59>

Клиническая картина ревматоидного артрита (РА) очень вариабельна и представлена широким спектром патологических изменений опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [1, 2], которые могут стать причиной выраженной функциональной недостаточности, ухудшения качества жизни пациентов и сокращения ее продолжительности [3]. Значение тех или иных нарушений для больного определяется особенностями течения заболевания в каждом конкретном случае. Но, как правило, пациенты утверждают, что основной проблемой для них является боль. Она создает серьезный психологический дискомфорт, вызывает нарушения сна, резко ограничивает физическую активность [4, 5].

Боль — один из основных признаков воспаления, и ее интенсивность коррелирует с воспалительной активностью. Раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов, регулярный мониторинг и своевременная коррекция терапии в соответствии с принципом «Лечение до достижения цели» («Treat to Target» — T2T) позволяют эффективно контролировать активность РА и сдерживать его прогрессирование [6]. Однако в ряде случаев, несмотря на значительное снижение активности, боль полностью не исчезает и со временем может вновь усиливаться. Боль при РА может усиливаться как в покое, так и при движении, существенно ограничивая возможности пациента. Она может сохраняться даже при отсутствии обострения [7].

У пациентов с РА боль далеко не всегда обусловлена артритом. Она также может быть связана с сопутствующей патологией, в частности с остеоартрозом (ОА) или фибромиалгией [8]. Причины боли при РА могут существенно различаться при разных стадиях заболевания, разных уровнях его активности, а также у разных пациентов. Воспаленная синовиальная оболочка вырабатывает простагландины, брадикинин, провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкин (ИЛ) 1, 6, а также фактор роста нервов (ФРН) β , которые сенсбилизируют периферические нервы, способствуя возникновению и сохранению болевых ощущений [9]. Синовит ассоциируется с изменением экспрессии нейротрансмиттеров, таких как γ -аминобутировая кислота, субстанция P, пептид, связанный с геном кальцитонина, а также соответствующих рецепторов в спинном мозге [10].

Активация микроглии спинного мозга способствует выработке ФНО α , ИЛ1, 6, что еще больше усиливает передачу ноцицептивных сигналов. Усиление нисходящей акти-

вации и ослабление нисходящей ингибиции могут приводить к дальнейшему усилению боли [11]. Зона центральной сенситизации может быть шире, чем участок, соответствующий зоне иннервации воспаленного сустава, что способствует снижению порога болевых ощущений в околосуставных тканях [12]. Снижение порога болевых ощущений ассоциируется с плохим настроением и нарушением сна, характерным для фибромиалгии.

При значительной давности заболевания боль может быть связана с повреждением сустава, обусловленным хроническим воспалением или сопутствующим ОА [13]. Развивающиеся при РА структурные изменения ассоциируются с более выраженными артралгиями, хотя сами по себе они определяют лишь 2% интенсивности боли [14]. Усиление боли может быть обусловлено психологическими факторами. При этом боль оказывает негативное влияние на психологическое состояние пациента [15]. Ощущение боли представляет собой комплексное явление, включающее сенсорную и эмоциональную составляющую. Хотя основную роль в его возникновении играет воспаление, сохранение боли при адекватном контроле воспалительной активности указывает на участие в ее происхождении других механизмов.

Боль рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор. Высокая интенсивность боли при раннем РА ассоциируется с более выраженной функциональной недостаточностью через год после начала наблюдения [16]. Больные РА по-разному описывают свои болевые ощущения. При этом наличие ноющей боли в области пораженных суставов может быть связано скорее с воспалительными изменениями, жгучая и стреляющая боль позволяют думать об участии нейропатических механизмов и вовлечении нервов [17]. Появление распространенных болевых ощущений, ассоциированных с утомляемостью, нарушениями сна и настроения, указывает на участие центральных механизмов восприятия боли.

Боль входит в число семи показателей, выбранных экспертами ACR для оценки активности РА, но результаты ее оценки не используются при вычислении суммарных индексов (DAS28, SDAI, CDAI), рекомендованных EULAR для определения уровня воспалительной активности в клинической практике. Тем не менее в специальных исследованиях было показано, что интенсивность боли оказывает большее влияние на результат общей оценки активности болезни у пациентом [18]. Выраженность болевых ощущений при-

мерно на 75% определяет вариабельность этого показателя. Боль также оказывает существенное влияние на общую оценку активности болезни врачом. Поэтому имеющаяся у пациента боль может существенно повлиять на оценку активности РА и решение врача о необходимости коррекции медикаментозной терапии, которое он принимает в соответствии с принципом «Лечение до достижения цели».

Между тем значительная часть больных РА — люди пожилого возраста, и боль в суставах у них может быть обусловлена наличием сопутствующего ОА. Следует также отметить, что при ОА нередко поражаются суставы кистей и коленные суставы, включенные в число 28 суставов, которые исследуются для вычисления индексов DAS28, SDAI, CDAI. Поэтому обусловленные ОА изменения могут существенно повлиять на число болезненных суставов. Таким образом, у пациента с РА боль, обусловленная сопутствующей патологией, может серьезно исказить результат оценки воспалительной активности по рекомендованным EULAR суммарным индексам, и такая погрешность может стать причиной неоправданного усиления базисной терапии. Поэтому эффективное подавление боли позволяет не только значительно уменьшать имеющийся у пациента дискомфорт, но и более корректно выбирать тактику лечения в каждом конкретном случае.

В настоящее время центральное место в лечении РА занимают средства для базисной терапии. К ним относятся синтетические базисные противовоспалительные препараты и генно-инженерные биологические препараты, которые могут сдерживать развитие деструктивных изменений суставов. Промежуточное положение занимают глюкокортикостероиды. С одной стороны, они способны сдерживать прогрессирование деструкции суставов. С другой стороны, их назначение связано с высоким риском неблагоприятных реакций. Поэтому они не рекомендуются для длительного применения и не входят в число базисных средств.

Для симптоматической терапии РА наиболее широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). По структуре большинство из них представляют собой органические кислоты с низкими значениями рК, что способствует их накоплению в зонах воспаления, которые часто имеют более низкий рН, чем непораженные области. За счет избирательного накопления препарата в синовиальной жидкости его концентрация в полости сустава может оставаться более стабильной, чем в плазме, поэтому эффект НПВП с коротким периодом полувыведения может сохраняться и после снижения их уровня в плазме. При использовании НПВП с длительным периодом полувыведения требуется больше времени для создания постоянной концентрации препарата в плазме. НПВП с периодом полувыведения >12 ч назначают 1 или 2 раза в день, а их концентрация в плазме нарастает в течение нескольких дней — нескольких недель. При этом уровень препарата между приемами остается относительно стабильным. Почти все НПВП более чем на 90% связываются с белками плазмы. Длительный период полувыведения способствует выравниванию концентраций НПВП в плазме и синовиальной жидкости, хотя общее содержание связанного и несвязанного препарата в ней обычно ниже, чем в плазме, поскольку она содержит меньше альбумина, чем плазма.

Обычно НПВП метаболизируются в печени с образованием неактивных производных, которые выводятся с желчью и мочой. Большинство НПВП метаболизируются с уча-

стием оксидазной системы цитохрома P450. Разные больные могут по-разному реагировать на один и тот же НПВП, и причина этой вариабельности пока точно не установлена. Она может быть связана с рядом факторов. К ним, в частности, относится вариабельность фармакодинамических параметров, включая период полувыведения, особенности экскреции с мочой, зависимость эффекта от дозы препарата, связывание с белком, метаболический профиль препарата, содержание активного метаболита [19]. Определенную роль может также играть генетическая вариабельность метаболических ферментов цитохрома P450, которая обуславливает замедление процессов метаболизма НПВП. Фармакокинетика некоторых НПВП меняется при заболеваниях печени и почек, а также в пожилом возрасте.

Противовоспалительный и обезболивающий эффект всех НПВП связан с подавлением активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), которая обеспечивает синтез простагландинов из арахидоновой кислоты. Все НПВП являются синтетическими ингибиторами активного участка ЦОГ, но они различаются по особенностям этого взаимодействия [20]. Существуют два изофермента ЦОГ — ЦОГ1 и ЦОГ2. НПВП уменьшают выраженность воспалительных изменений в основном за счет подавления активности ЦОГ2, тогда как их взаимодействие с ЦОГ1 может приводить к нарушению некоторых физиологических процессов и возникновению неблагоприятных реакций в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Традиционные НПВП, такие как нимесулид, диклофенак, ацеклофенак, появились еще до того как была обнаружена ЦОГ2. Тем не менее они обладают определенной избирательностью и подавляют ЦОГ2 в большей степени, чем ЦОГ1.

После того как удалось идентифицировать две изоформы ЦОГ, были синтезированы селективные ЦОГ2-ингибиторы, обладающие гораздо большей избирательностью. Их использование в клинической практике позволяет уменьшить число неблагоприятных реакций со стороны ЖКТ. Однако два препарата этой группы были сняты с производства из-за высокого риска кардиоваскулярных осложнений. После этого потребление селективных ЦОГ2-ингибиторов существенно снизилось. В то же время применение неселективных НПВП существенно возросло [21].

Несмотря на значительное уменьшение боли и скованности на фоне лечения НПВП, они не влияют на прогрессирование рентгенологических изменений. Практически все НПВП могут уменьшать боль при назначении в дозах, значительно меньших, чем те, что требуются для подавления воспаления. Анальгетический эффект НПВП обусловлен подавлением секреции простагландинов в периферических тканях и ЦНС. На периферии простагландины не индуцируют боль, но повышают восприимчивость периферических ноцицепторов к действию медиаторов, таких как брадикинин и гистамин [22]. Простагландины, высвобождающиеся при воспалении, снижают порог активации сенсорных нейронов. В ЦНС простагландины также играют важную роль в нейрональной сенситизации. ЦОГ2 в норме содержится в задних рогах спинного мозга, и ее экспрессия возрастает при воспалении. Вырабатываемый в ЦНС простагландин E₂ активизирует центральные нейроны и микроглию, что способствует возникновению нейропатической боли.

НПВП часто назначают в качестве препаратов первой линии при различных ревматических заболеваниях. Эффек-

тивность НПВП в лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями суставов оценивалась в рандомизированных клинических испытаниях (РКИ). В этих работах препараты сравнивали с плацебо и между собой. Обычно исследуемый препарат назначали после отмены текущего НПВП и ухудшения самочувствия больных. При этом явное преимущество НПВП по сравнению с плацебо при активном РА отмечалось уже на 1-й или 2-й неделе лечения [23]. Сравнение адекватных доз традиционных НПВП и традиционных ЦОГ2-ингибиторов почти всегда дает сопоставимые результаты.

НПВП очень широко применяются в медицине и выпускаются в различных лекарственных формах, включая раствор для парентерального введения, таблетки, капсулы и порошки для приема внутрь, а также препараты для локальной терапии. Разрабатываются новые лекарственные формы, призванные обеспечить лучшую переносимость лечения и более полную доставку препарата в зону поражения. Перспективными носителями могут оказаться наночастицы, липосомы и микросферы. Наиболее популярными в настоящее время являются НПВП для приема внутрь. Они удобны для применения и у большинства пациентов позволяют за короткий срок добиться ощутимых результатов. Одним из таких препаратов является ацеклофенак (аэртал), который используется в клинической практике уже более 30 лет.

После приема внутрь он практически полностью всасывается, максимальная концентрация достигается в плазме через 1–3 ч. Уровень препарата в синовиальной жидкости составляет примерно 60% его содержания в плазме. Короткий период полувыведения (около 4 ч) способствует снижению риска неблагоприятных реакций. При этом достаточно стабильная концентрация ацеклофенака в синовиальной жидкости обеспечивает стойкое улучшение самочувствия при назначении препарата по 100 мг 2 раза в день. У пациентов с РА на фоне лечения ацеклофенаком отмечается значительное уменьшение артралгий и утренней скованности [24].

Препарат не относится к числу селективных ЦОГ2-ингибиторов, но обладает ярко выраженной избирательностью, подавляя в основном активность ЦОГ2, что существенно снижает нежелательное воздействие на слизистую оболочку желудка и кишечника. При эндоскопическом исследовании у пациентов, получавших ацеклофенак, изменения слизистой оболочки были менее выражены, чем при назначении нимесулида [25]. Риск возникновения кардиоваскулярных нарушений при назначении ацеклофенака сравнительно невелик [26].

Существующие в настоящее время формы выпуска ацеклофенака обеспечивают максимальное удобство его применения. Препарат можно назначать в таблетках по 100 мг 2 раза в день. Эту же дозу пациент может получать в виде саше (порошка для приготовления суспензии). Содержимое пакетика растворяют в небольшом количестве воды (40–60 мл). Рекомендуемая доза для взрослых — 1 пакетик 2 раза в день.

В качестве анальгетических средств довольно широко используются также НПВП для локального применения. Такие лекарственные формы обеспечивают поступление значительного количества препарата непосредственно в очаг воспаления, минуя системный кровоток. При этом его содержание в плазме гораздо ниже, чем при системном применении.

НПВП являются существенным компонентом комплексной терапии РА. Их назначают уже в ранней стадии болезни с учетом состояния ЖКТ, почек и сердечно-сосудистой

системы. Национальный институт здоровья и качественной медицинской помощи Великобритании (NICE) предлагает для уменьшения потребности в НПВП при РА использовать анальгетики, такие как парацетамол и кодеин [27]. Применение анальгетиков при РА пока имеет довольно слабую доказательную базу. Эффективность парацетамола оценивалась в нескольких РКИ, но в этих исследованиях он зачастую использовался в комбинации с другими анальгетиками [28]. Назначая парацетамол, следует помнить, что он входит в состав многих комбинированных препаратов и его общая суммарная доза не должна превышать 4 г/сут. В состав препаратов, содержащих парацетамол, обычно входят и опиоиды (кодеин, трамадол). Такие комбинации могут обеспечивать достаточный анальгетический эффект при более низких дозах опиоидов, чем те, что используются для монотерапии, благодаря синергизму парацетамола и опиоидов [29].

Для местного лечения локальных болевых синдромов применяют ацеклофенак (аэртал) в виде крема, который в небольшом количестве (размером с горошину) втирают в зоне поражения 3 раза в день.

В систематическом обзоре были проанализированы результаты 11 РКИ, в которых опиоиды сравнивали с плацебо или активным анальгетиком [30]. В этих исследованиях эффективность монотерапии слабыми опиоидами (кодеин, трамадол и др.) была невелика. В то же время отмечался довольно высокий риск отмены опиоидов из-за неблагоприятных реакций (запор, тошнота, рвота). Кроме того, назначение опиоидов может индуцировать опиоидную гипералгезию, которая связана с повышением восприимчивости к боли и увеличением интенсивности болевых ощущений. Поэтому рекомендуется по возможности избегать длительного применения опиоидов и, если больной нуждается в их назначении, проводить тщательный регулярный мониторинг [31].

Недавно международной группой экспертов были сформулированы рекомендации по фармакотерапии боли при воспалительных заболеваниях суставов [32]. Эксперты предлагают наряду с НПВП и парацетамолом в качестве дополнительных средств назначать трициклические антидепрессанты. Эффективность этих препаратов у больных РА оценивалась в нескольких исследованиях. При этом были получены неоднозначные результаты, но, судя по некоторым публикациям, антидепрессанты могут быть с успехом использованы у некоторых категорий больных. Так, при назначении антидепрессантов у больным РА с коморбидными депрессивными расстройствами отмечалось достоверное уменьшение интенсивности боли. Этот эффект был зафиксирован через 3 мес после начала лечения и увеличивался в ходе последующего наблюдения [33].

Принимая во внимание участие центральных механизмов в формировании болевых ощущений при хроническом артрите, можно предположить, что у части больных РА оправдано применение антиконвульсантов. На сегодняшний день нет опыта использования этих препаратов при воспалительных заболеваниях суставов. Но при их назначении пациентам с фибромиалгией были получены обнадеживающие результаты. В то же время эксперты считают нецелесообразным применение бензодиазепинов. Эти препараты оказывают анксиолитическое и миорелаксирующее действие. Но по влиянию на интенсивность боли у пациентов с хроническим артритом они не превосходили плацебо и увеличивали риск

ЛИТЕРАТУРА

- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Тюрина ЛН и др. Возможности ранней диагностики ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за московской когортой больных ранним артритом в рамках программы РАДИКАЛ). *Терапевтический архив*. 2008;80(5):8–13. [Karateev DE, Luchikhina EL, Tyurina LN, et al. Possibilities of early diagnosis of rheumatoid arthritis in clinical practice at the present stage (results of supervision over the Moscow cohort of patients with early arthritis within the RADICAL program). *Terapevticheskii arkhiv*. 2008;80(5):8–13. (In Russ.)].
- Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Системные проявления ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(1):76–80. [Bestaev DV, Karateev DE, Nasonov EL. Systemic manifestations of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):76–80. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1206>.
- Амירджанова ВН. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих ритуксимаб. *Научно-практическая ревматология*. 2008;(1S):15–20. [Amirdzhanova VN. Kachestvo zhizni bol'nykh revmatoidnym artritom, poluchayushchikh rituksimab. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(1S):15–20. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-3>.
- Зелтынь АЕ, Фофанова ЮС, Лисицына ТА и др. Хронический стресс и депрессия у больных ревматоидным артритом. Социальная и клиническая психиатрия. 2009;19(2):69–75. [Zel'tyn' AE, Fofanova YuS, Lisitsyna TA, et al. Chronic stress and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2009;19(2):69–75. (In Russ.)].
- Вакуленко ОЮ, Горячев ДВ, Кричевская ОА, Эрдес ШФ. Оценка снижения производительности труда у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):671–9. [Vakulenko OYu, Goryachev DV, Krichevskaya OA, Erdes ShF. Evaluation of a decrease in work productivity in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):671–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-671-9>.
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>.
- Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, et al. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011 Apr;25(2):165–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2010.01.011>.
- Эрдес ШФ, Галушко ЕА. Частота фибромиалгии (ФМ) среди пациентов с хронической распространенной болью (ХРБ) V съезд ревматологов России. Сборник материалов Съезда (тезисы). Москва; 2009. 132 с. [Erdes ShF, Galushko EA. *Chastota fibromialgii (FM) sredi patientsov s khronicheskoi rasprostranennoi bol'yu (KhRB) V s"ezd revmatologov Rossii. Sbornik materialov S"ezda (tezisy)* [Frequency of a fibromyalgia (FM) among patients with the chronic widespread pain (CWP) the V congress of rheumatologists of Russia. Collection of materials of Congress (theses)]. Moscow; 2009. 132 p.]
- Schaible HG, von Banchet GS, Boettger MK, et al. The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of joint pain. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Apr;1193:60–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05301.x>.
- Benemei S, Nicoletti P, Capone JG, Geppetti P. CGRP receptors in the control of pain and inflammation. *Curr Opin Pharmacol*. 2009 Feb;9(1):9–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.007>.
- Richter F, Natura G, Løser S, et al. Tumor necrosis factor causes persistent sensitization of joint nociceptors to mechanical stimuli in rats. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec;62(12):3806–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27715>.
- Lee YC. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Jan;15(1):300. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-012-0300-4>.
- Насонова ЕЛ, Насоновой ВА, редакторы. *Ревматология. Национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 714 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-media; 2008. 714 p.]
- Khanna D, Ranganath VK, Fitzgerald J, et al. Increased radiographic damage scores at the onset of seropositive rheumatoid arthritis in older patients are associated with osteoarthritis of the hands, but not with more rapid progression of damage. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2284–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21221>.
- Edwards RR, Cahalan C, Mensing G, et al. Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Apr;7(4):216–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2011.2>.
- Rupp I, Boshuizen HC, Dinant HJ, et al. Disability and health-related quality of life among patients with rheumatoid arthritis: association with radiographic joint damage, disease activity, pain, and depressive symptoms. *Scand J Rheumatol*. 2006 May–Jun;35(3):175–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740500343260>.
- Филатова ЕС, Алексеев ВВ, Эрдес ШФ. Болевой синдром при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология* 2011;(6):32–5. [Filatova ES, Alekseev VV, Erdes ShF. Pain syndrome in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;(6):32–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-517>.
- Sokka T, Toloza S, Cutolo M, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):R7.
- Hinz B, Brune K. Antipyretic analgesics: nonsteroidal antiinflammatory drugs, selective COX-2 inhibitors, paracetamol and pyrazolinones. *Handb Exp Pharmacol*. 2007;(177):65–93.
- Каратеев АЕ, Яхно НН, Лазебник ЛБ и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2009. 167 с. [Karateev AE, Yakhno NN, Lazebnik LB, et al. *Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov*. Moscow: IMA-PRESS; 2009. 167 p.]
- Greenberg JD, Fisher MC, Kremer J, et al. The COX-2 inhibitor market withdrawals and prescribing patterns by rheumatologists in patients with gastrointestinal and cardiovascular risk. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 May–Jun;27(3):395–401.
- Ito S, Okuda-Ashitaka E, Minami T. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. *Neurosci Res*. 2001 Dec;41(4):299–332. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-0102\(01\)00289-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-0102(01)00289-9).
- Hochberg MC. New directions in symptomatic therapy for patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Dec;32(3 Suppl 1):4–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/sarh.2002.37215>.
- Martin-Mola E, Gijon-Banos J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1995;15(3):111–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00302127>.
- Каратеев АЕ, Денисов ЛН, Марке-

О Б З О Р Ы

- лова ЕИ и др. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом). *Consilium medicum*. 2013;15(2):52–7. [Karateev AE, Denisov LN, Markelova EI, et al. Results of clinical trial the AIRPLANE (the analysis of efficiency and risk of complications at treatment of arthritis atseklofenaky and nimesulidy). *Consilium medicum*. 2013;15(2):52–7. (In Russ.)].
26. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006 Jul;27(14):1657–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehl053>.
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Rheumatoid arthritis – the management of rheumatoid arthritis in adults. *Clinical guidelines*. CG79 – Issued: February 2009. London: HMSO; 2009.
28. Marks JL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ. Pain management for rheumatoid arthritis and cardiovascular or renal comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD008952.
29. Lee EY, Lee EB, Park BJ, et al. Tramadol 37.5-mg/acetaminophen 325-mg combination tablets added to regular therapy for rheumatoid arthritis pain: a 1-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2006 Dec;28(12):2052–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.12.019>.
30. Whittle SL, Richards BL, Husni E, Buchbinder R. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;(11):CD003113.
31. Crofford LJ. Adverse effects of chronic opioid therapy for chronic musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Apr;6(4):191–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.24>.
32. Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R, et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Aug;51(8):1416–25. DOI: [10.1093/rheumatology/kes032](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes032). Epub 2012 Mar 24.
33. Яльцева НВ, Григорьева ЕА, Коршунов НИ. Применение антидепрессантов у больных ревматоидным артритом с коморбидной депрессией. Научно-практическая ревматология. 2009;(1):43–9. [Yal'tseva NV, Grigor'eva EA, Korshunov NI. Antidepressants administration in rheumatoid arthritis with comorbid depression. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;(1):43–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-141>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.