

Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус

Насонов Е.Л.^{1,2}, Яхно Н.Н.², Каратеев А.Е.¹, Алексеева Л.И.¹, Баринов А.Н.², Барулин А.Е.³, Давыдов О.С.⁴, Данилов А.Б.², Журавлева М.В.², Заводовский Б.В.⁵, Копенкин С.С.⁶, Кукушкин М.Л.⁷, Парфенов В.А.², Страхов М.А.⁶, Тюрин В.П.⁸, Чичасова Н.В.², Чорбинская С.А.⁹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия; ⁴ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; ⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» ФАНО России, Волгоград, Россия; ⁶ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁷ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАН, Москва, Россия; ⁸ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁹ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³400131 Волгоград, площадь Павших борцов, 1; ⁴115419 Москва, ул. Донская, 43; ⁵400138 Волгоград, ул. им. Землячки, 76; ⁶117997 Москва, ул. Островитянова, 1; ⁷125315

Основное проявление заболеваний суставов и позвоночника, таких как остеоартроз, неспецифическая боль в спине, ревматологическая патология околосуставных мягких тканей, — скелетно-мышечная боль (СМБ). Она приводит к значительным страданиям, временной и стойкой потере трудоспособности миллионов жителей нашей страны. Эти люди нуждаются в адекватной медицинской помощи, и прежде всего — в быстром и максимально полном обезболивании. К сожалению, в этой области медицины приходится видеть серьезные проблемы. Отсутствие единого подхода и преемственности в лечебном процессе, недостаточные знания о современной концепции патогенеза СМБ и возможностях ее терапии могут существенно затруднять работу практикующих врачей.

20 июня 2015 г. в Москве состоялось совещание российских экспертов, представляющих различные медицинские специальности и обсудивших вопросы оптимизации тактики лечения СМБ. По итогам совещания были выделены основные положения, касающиеся теоретических и практических аспектов СМБ, а также предложен алгоритм лечения этой патологии. Представляется, что использование этого алгоритма позволит облегчить работу практикующих врачей, повысить эффективность и безопасность анальгетической терапии.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль; остеоартроз; неспецифическая боль в спине; анальгетическая терапия; междисциплинарный консенсус.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247–265.

GENERAL PRINCIPLES OF TREATMENT FOR MUSCULOSKELETAL PAIN: INTERDISCIPLINARY CONSENSUS

Nasonov E.L.^{1,2}, Yakhno N.N.², Karateev A.E.¹, Alekseeva L.I.¹, Barinov A.N.², Barulin A.E.³, Davydov O.S.⁴, Danilov A.B.², Zhuravleva M.V.², Zavadovsky B.V.⁵, Kopenkin S.S.⁶, Kukishkin M.L.⁷, Parfenov V.A.², Strakhov M.A.⁶, Tyurin V.P.⁸, Chichasova N.V.², Chorbinskaya S.A.⁹

The main manifestation of joint and spine diseases, such as osteoarthritis, nonspecific back pain, and soft tissue rheumatic disorders, is musculoskeletal pain (MSP). It leads to considerable morbidity as well as temporary and permanent disability in millions of people of our country. These people need adequate medical care and most significantly a prompt and maximally complete analgesia. Unfortunately, serious problems are being faced in this field of medicine. The lack of a unified approach or continuity in the therapeutic process, inadequate knowledge of the pathogenesis of MSP and of the possibilities of its therapy may substantially hamper the work of practitioners.

The meeting of Russian experts who were represented in different medical specialties and discussed the optimization of MSP treatment policy was held in Moscow on 20 June 2015. According to the results of the meeting, the authors identified the main points regarding the theoretical and practical aspects of MSP and also proposed an algorithm for the treatment of this pathology. It seems that the use of this algorithm will be able to facilitate the work of practitioners and to enhance the efficiency and safety of analgesic therapy.

Key words: musculoskeletal pain; osteoarthritis; nonspecific back pain; analgesic therapy; interdisciplinary consensus.

For reference: Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):247–265 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>

Председатели:

Академик РАН **Насонов Е.Л.** — директор ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», зав. кафедрой ревматологии Института профессионального образования (ИПО) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России, докт. мед. наук, профессор.

Академик РАН **Яхно Н.Н.** — заведующий научно-исследовательским отделом неврологии научно-исследовательского центра, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета, директор научно-образовательного клинического центра неврологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», президент Российского общества по изучению боли, докт. мед. наук, профессор.

Участники:

Кукушкин М.Л. — руководитель лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии РАН, ответственный секретарь Российского общества по изучению боли, докт. мед. наук, профессор; **Тюрин В.П.** — главный терапевт Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, заместитель заведующего кафедрой внутренних болезней ИУВ НМХЦ им. Н.И. Пирогова

Москва, ул. Балтийская, 8;
 *105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;
 *121359 Москва, улица Маршала Тимошенко, 21

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia;
⁴Z.P. Solovyev Research and Practical Center of Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ⁵Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Federal Agency of Scientific Organizations of Russia, Volgograd, Russia;
⁶N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
⁷Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;
⁸N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁹Training and Research Medical Center, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia
¹⁰34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²⁸, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³¹, Fallen Fighters Square, Volgograd 400131; ⁴³, Donskaya St., Moscow 115419; ⁵⁶, Zemlyachka St., Volgograd 400138; ⁶¹, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ⁷⁸, Baltiyskaya St., Moscow 125315; ⁷⁰, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow 105203; ⁹²1, Marshal Timoshenko St., Moscow 121359

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aeakarateev@rambler.ru

Contact: Andrei Karateev;
aeakarateev@rambler.ru

Поступила 14.04.16

ва, заслуженный врач РФ, докт. мед. наук, профессор; **Журавлева М.В.** – главный клинический фармаколог Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», докт. мед. наук, профессор; **Парфенов В.А.** – заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, директор клиники нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», докт. мед. наук, профессор; **Данилов А.Б.** – профессор кафедры нервных болезней ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», докт. мед. наук, профессор; **Чорбинская С.А.** – заведующая кафедрой семейной медицины и заместитель директора по учебной работе Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации, докт. мед. наук, профессор; **Чичасова Н.В.** – профессор кафедры ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», докт. мед. наук, профессор; **Алексеева Л.И.** – заведующая лабораторией остеоартроза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук, профессор; **Барулин А.Е.** – заведующий курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», докт. мед. наук, профессор; **Заводовский Б.В.** – заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии», докт. мед. наук, профессор; **Каратеев А.Е.** – заведующий лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук; **Баринин А.Н.** – старший научный сотрудник клиники нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», канд. мед. наук, доцент; **Копенкин С.С.** – доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», канд. мед. наук; **Страхов М.А.** – доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», канд. мед. наук; **Давыдов О.С.** – ведущий научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения г. Москвы», канд. мед. наук.

Заболевания, характеризующиеся развитием скелетно-мышечной боли (СМБ), представляют собой одну из главных медицинских и социальных проблем. Эта патология – источник страданий и социальных потерь для миллионов людей, одна из наиболее частых причин кратковременной или стойкой утраты трудоспособности и серьезное бремя для государства и общества, вынужденных тратить огромные средства на диагностику, лечение и содержание больных [1–10].

Основными болезнями, вызывающими СМБ, являются неспецифическая боль в спине (НБС) [11–13], остеоартроз (ОА) [14–16] и ревматологическая патология околосуставных мягких тканей (РПОМТ) – тендиниты, бурситы, теносиновиты разной локализации [17–19]. Эти нозологические формы чрезвычайно распространены в современной популяции, а их лечение относится к сфере профессиональных обязанностей многих медицинских специалистов – терапевтов, ревматологов, неврологов, травматологов-ортопедов и физиотерапевтов.

Главное направление терапии этих заболеваний – эффективный контроль СМБ. Следует отметить, что СМБ, независимо от этиологического фактора, возникает и развивается в соответствии с едиными патогенетическими закономерностями [1, 20–23]. Так, в патогенезе СМБ всегда присутствуют элементы воспалительного процесса (в том числе протекающего субклинически), вовлечение связочного аппарата, стойкое напряжение мышц, нарушения биомеханики, недостаточность антиноцицептивных меха-

низмов и признаки периферической и центральной сенситизации. Это определяет единый спектр лекарственных средств, который применяется для лечения СМБ, независимо от ее этиологии: парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоиды, миорелаксанты, локально вводимые глюкокортикоиды (ГК), средства, снижающие проявления центральной сенситизации (антидепрессанты, габапентиноиды) [1, 3, 20, 24, 25].

К сожалению, до настоящего времени не существует единого подхода к терапии СМБ, хотя необходимость в его разработке явно назрела. Представители разных специальностей и различных медицинских направлений нередко имеют свое представление о лечении СМБ, поэтому столь часто приходится видеть серьезные расхождения в терапевтических подходах: в одном случае упор делается на «интервенционную» технику, в другом – на системное назначение лекарств, в третьем – на нетрадиционные методы (мануальная терапия, акупунктура, гомеопатия и т. д.).

В России до настоящего времени используется «эмпирический» подход к проведению анальгетической терапии, что связано с отсутствием четких представлений о «точках приложения» препаратов с разным механизмом действия. Так, некоторые врачи ограничивают терапию СМБ назначением одного типа анальгетиков (чаще всего НПВП), а другие сразу назначают комплекс препаратов, включая НПВП, миорелаксанты, «хондропротекторы», локальное введение ГК и гиалуроновой кислоты и т. д. Такая тактика, с од-

ной стороны, может приводить к недостаточной эффективности, а с другой – к неоправданным затратам и повышению риска лекарственных осложнений.

Нужно учесть, что подавляющее большинство пациентов с СМБ вынуждены обращаться не к «узким специалистам», а к врачам общей практики, которые имеют минимум времени для решения вопроса о выборе тактики лечения. Для врачей общей практики особенно важно иметь четкий алгоритм проведения терапии СМБ, основанный на едином понимании патогенеза этого страдания и едином подходе к его лечению.

Настоящее совещание проводилось по инициативе Российского общества по изучению боли, Ассоциации ревматологов России, Ассоциации травматологов-ортопедов России для разработки единого диагностического и терапевтического подхода к лечению СМБ. На основании проведенного обсуждения эксперты приняли ряд основных положений, касающихся лечения СМБ.

СМБ – это боль, связанная с физической нагрузкой и вызванными этой нагрузкой повреждением и асептическим воспалением различных мягкотканых элементов опорно-двигательного аппарата. СМБ характеризуется четкой локализацией и связью с движением определенной анатомической структуры.

Целесообразно отделить понятие СМБ от боли, связанной с онкологическими и инфекционными заболеваниями структур опорно-двигательного аппарата (хотя при этой патологии появление боли также связано с активацией периферических болевых рецепторов), а также заболеваниями, при которых появление боли связано с дисфункцией ноцицептивной системы (фибромиалгия), поскольку при этой патологии отсутствует прямая связь с функциональной активностью (движением).

Общие положения

- СМБ является мультидисциплинарной проблемой, имеющей серьезное медицинское и социальное значение.
- Лечение СМБ нередко требует совместных усилий представителей различных медицинских специальностей. Эффективная преемственность терапии возможна лишь при наличии единого представления о патогенезе СМБ и последовательном, четко обоснованном комплексном применении препаратов и немедикаментозных методов с различным механизмом анальгетического действия.

Пояснение. Заболевания опорно-двигательной системы, основным проявлением которых является СМБ, занимают в России третье место после болезней органов дыхания и травм/отравлений по числу дней временной нетрудоспособности. Хронические болезни суставов и позвоночника являются важнейшей причиной инвалидизации жителей нашей страны, уступая по этому показателю лишь кардиоваскулярной и онкологической патологии. По данным на 2012–2013 гг., число пациентов с нозологическими формами, относящимися к XIII классу Международной классификации болезней (МКБ), составило 16,5 млн человек, увеличившись в 2000-е годы на 30% [26, 27].

Пациенты с СМБ (НБС, ОА и РПОМТ) составляют важнейший контингент лиц, обращающихся к врачам общего профиля и представителям отдельных медицинских

специальностей. По результатам анкетирования 2102 врачей, работающих в России и странах СНГ, проведенного в ходе исследования КОРОНА-2, на приеме ревматологов эти пациенты составляют свыше 90%, неврологов – 54,2%, травматологов – 60,0%, врачей общего профиля – 34,3% [28].

На необходимость комплексного подхода и взаимодействия врачей разных специальностей при лечении СМБ указывают ведущие мировые эксперты. Так, эти положения включены в международные рекомендации по лечению больных ОА и НБС [1, 29–31].

Основные принципы лечения скелетно-мышечной боли

- Успех лечения СМБ (купирование острой боли и предотвращение формирования хронического болевого синдрома) напрямую зависит от времени начала терапии, поэтому следует начинать ее как можно раньше.
- В случае острой СМБ инструментальные и лабораторные методы имеют вспомогательное значение; основным показанием для их использования являются симптомы, указывающие на наличие угрожающих жизни заболеваний и патологических состояний («красные флажки»).
- Назначение анальгетических препаратов с различным механизмом действия должно быть основано на диагностике основных элементов патогенеза СМБ: локального воспаления, мышечного напряжения, нарушений биомеханики, центральной сенситизации.

Пояснение. Изучение причин развития хронической боли показывает существенное значение таких факторов, как выраженность болевых ощущений в дебюте заболевания, а также тревожность и депрессия, возникающие на фоне опасений рецидива боли [1, 20, 32–34]. Очевидно, что эффективный контроль острой или рецидивирующей боли способен существенно снизить вероятность формирования хронической боли. Поэтому эффективному лечению острой боли придается столь большое значение: оно должно быть активным и основываться на принципе патогенетического воздействия.

Важно отметить, что при НБС, ОА и РПОМТ точная диагностика, основанная на инструментальных методах (рентгенография, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография и т. д.), не оказывает существенного влияния на выбор консервативной терапии. Это связано с отсутствием четкой корреляции между характером структурных изменений и выраженностью боли [35]. Серия клинических и наблюдательных исследований показывает отсутствие различий в результатах лечения у пациентов с НБС, которое назначалось на основании «точной» инструментальной диагностики или только после физического осмотра [36, 37].

Поэтому лечение СМБ следует начинать как можно быстрее, не теряя времени на инструментальную диагностику. При этом следует помнить, что симптоматическое лечение СМБ не может заменить патогенетическую терапию основного заболевания. Купирование боли, если оно необходимо, должно проводиться параллельно с обследованием. При этом принципиальное зна-

чение имеет определение симптомов, которые могут свидетельствовать о наличии угрожающего жизни заболевания или патологического состояния, при котором приоритетной должна быть патогенетическая или этиотропная, а не симптоматическая терапия (см. «Алгоритм» в конце статьи).

Воспаление является универсальным механизмом развития острой и хронической боли. Именно воспаление выступает в роли важнейшего фактора, который обуславливает постоянную стимуляцию и повышенный тонус (сенситизацию) периферических болевых рецепторов в области патологического процесса [1, 20–22].

При НБС воспаление развивается вследствие повреждения (микротравматизация) элементов мышечного и связочного аппарата позвоночника, которое возникает из-за их локального перенапряжения и растяжения, в свою очередь, связанного с нарушениями биомеханики позвоночного столба. Конечно, признаки системной воспалительной реакции для НБС не характерны. Тем не менее на значение воспаления указывают сохранение болевых ощущений и в состоянии покоя (которое может отмечаться в периоды обострения), а также определенное уменьшение боли после разминочных упражнений. Изучение биологического материала, взятого непосредственно из вовлеченных в патологический процесс структур, четко определяет признаки воспалительной реакции [38–40]. Серьезным аргументом в пользу роли воспаления является хороший эффект противовоспалительных препаратов – НПВП и ГК, – который нередко отмечается при лечении острой и хронической НБС.

Аналогично, воспаление имеет ведущее значение в формировании стойких болевых ощущений, связанных с ОА и РПОМТ. При ОА крупных суставов, даже в отсутствие выраженного синовита, морфологически практически всегда обнаруживается субклиническое воспаление, сопровождающееся продукцией интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6, фактора некроза опухоли α (ФНО α), экспрессией циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и активным синтезом простагландинов (ПГ) [41–44]. Эти биологически активные субстанции, помимо активации и сенситизации болевых рецепторов, способствуют развитию неоангиогенеза и «прорастанию» в синовию и хрящ новообразованных нервных волокон, что резко повышает чувствительность пораженной ткани к болевым и неболевым стимулам [21, 22, 42].

Роль мышечного спазма в патогенезе НБС несомненна; многие эксперты, обсуждая причины развития этого страдания, придают большое значение формированию «порочного круга»: боль \leftrightarrow защитный гипертонус паравerteбральных мышц. Мышечная ткань в данном случае сама становится источником ноцицептивной стимуляции [1, 20, 45–47]. Кроме того, нарушение биомеханики позвоночного столба может приводить к локальным перенапряжениям связанных с ним мышц и повреждению отдельных мышечных волокон. Считается, что это может способствовать формированию ограниченных участков мышечного воспаления, а затем и фиброза – «tender points», являющихся морфологическим субстратом миофасциального синдрома (МФС) [48, 49].

Ряд экспертов считают возможным участие мышечного гипертонуса и в развитии хронической боли, связанной с ОА крупных суставов, в частности, гонартроза. Действительно, у многих больных гонартрозом может определяться болезненное напряжение мышц, ответственных

за движения в коленном суставе (к примеру, четырехглавой мышцы бедра) [50, 51]. С гипертонусом отдельных мышц и нарушением баланса между работой вовлеченных в патологический процесс мышц и мышц-антагонистов также может быть связано появление такого нередкого симптома, как ощущение «нестабильности» в пораженном суставе.

Роль болезненного напряжения мышц в патогенезе СМБ также может обсуждаться и при РПОМТ – в первую очередь, при хронической боли в области плеча, связанной с тендинитом мышц «вращающей манжеты» [52, 53].

Клинически выраженная энтезопатия – локальное воспаление в области прикрепления сухожилий мышц и связок к кости, – а также воспаление в сопряженных с ними структурах (синовиальные сумки, влагалища, фиброзные каналы) нередко сопровождают болезни суставов и позвоночника. Область энтезиса представляет собой сложное анатомическое образование, где взаимодействуют ткани различных анатомических структур (связка, хрящ, периост, субхондральная кость, синовия), где активно представлены лимфоидные элементы и иммунокомпетентные клетки. Эта область испытывает максимальное напряжение при физиологических и (в особенности) чрезмерных физиологических и нефизиологических усилиях, испытываемых опорно-двигательным аппаратом, и нередко становится первой «мишенью» повреждения. Поэтому энтезопатия закономерно развивается при острой патологии и хронических заболеваниях, сопровождающихся серьезными биомеханическими расстройствами [54, 55].

При острой и хронической боли в области плеча тендинит и энтезопатия выступают в роли наиболее частой патологии: поражаются сухожилия мышц – «ротаторов» плеча (надостная, подостная, подлопаточная и малая круглая), бицепса, а также соответствующих синовиальных сумок, таких как субакромиальная, субдельтовидная и др. [56–58].

Гонартроз также нередко сопровождается развитием энтезопатии и воспалением синовиальных сумок, которое, правда, может протекать субклинически. Нередко отмечается вовлечение энтезисов коллатеральных связок, бурсит над-, пре- и поднадколенниковой сумки, бурсит «гусиной лапки» и др. [21, 22, 59–61]. Морфологические данные свидетельствуют о тесной связи между энтезисами и синовией, а также о наличии воспалительных изменений в области «синовио-энтезиального комплекса» у 85% больных ОА [59].

Локальное повреждение связочного аппарата позвоночного столба, прежде всего коротких связок (желтых, межпоперечных и межостистых), стабилизирующих позвоночник на сегментарном уровне, играет важную роль в появлении острой боли в спине. Эти связки испытывают максимальное напряжение и могут травмироваться при нефизиологических движениях и чрезмерной нагрузке. Локальное воспаление, развивающееся на фоне этого повреждения, в дальнейшем становится источником ноцицептивной стимуляции, а при длительном течении процесса – одним из факторов его хронизации. Большое значение в формировании синдрома хронической боли в спине имеет вовлечение связанных с ним мышц, в том числе с развитием энтезопатии их сухожилий [19, 62, 63].

Дегенерация – один из основных патологических механизмов, лежащий в основе хронических заболеваний

опорно-двигательной системы. Это явление преждевременного «изнашивания» анатомических структур, испытывающих серьезную нагрузку, с изменением их биофизических свойств, замедлением процессов репарации и замещением грубой соединительной тканью. Дегенерация суставного хряща, которая сопровождается снижением его гидрофильных свойств, нарушением связи с гиалуронатом синовиальной полости, некробиозом хондроцитов и др., определяет тяжесть биомеханических нарушений при ОА. Хотя ОА в последнее время уже не считается «дегенеративным» заболеванием, процесс дегенерации имеет огромное значение для его прогрессирования [21, 22, 43].

Аналогично, дегенеративные процессы характерны для элементов связочного аппарата, неизбежно развиваясь при хронической энтезопатии. Например, эти изменения нередко можно наблюдать во время проведения инструментальных методов обследования при хронической боли в плече: в виде оссификации связок и фиброза капсулы плечевого сустава [64, 65].

Признаки инволютивных изменений позвоночника — спондилез (неравномерное уменьшение высоты межпозвоночных дисков, оссификация передней продольной связки, формирование краевых остеофитов), а также ОА дугоотростчатых суставов — очень часто выявляются у лиц пожилого возраста, страдающих хронической НБС. Хотя клиническое значение этих находок неясно, тем не менее многие авторы считают дегенеративные изменения позвоночника, в особенности спондилоартроз, одним из важных факторов развития хронической боли — в частности, при формировании так называемого фасеточного синдрома [66–70].

Дисфункция ноцицептивной системы в последние годы рассматривается как важная составляющая формирования синдрома хронической СМБ. На присутствие данного феномена указывает частое несоответствие между достаточно умеренными структурными изменениями (например, при ОА крупных суставов) и выраженными болевыми ощущениями. По различным данным, до 30% пациентов с хронической СМБ имеют признаки центральной сенситизации — повышенную чувствительность к болевым и неболевым стимулам (гипералгезия и аллодиния), а также типичные для нейропатической боли жалобы (боль «жгучая», «режущая», «как удар током» и т. д.) [71–75].

Разумеется, речь не идет об истинной нейропатической боли, которая возникает при органическом поражении нервной ткани и, в частности, отмечается при сдавлении седалищного нерва (люмбоишиалгия). Люмбоишиалгия имеет характерную клиническую картину и в ряде случаев (около 5%) сопровождается острой НБС [1, 20, 76]. О наличии феномена центральной сенситизации при хронической СМБ можно говорить лишь тогда, когда отсутствует поражение нервной системы, связанное с основным заболеванием или коморбидной патологией (например, сахарным диабетом).

Таким образом, развитие СМБ, вне зависимости от этиологии, определяется несколькими взаимовлияющими патогенетическими механизмами: локальным воспалением, энтезопатией, мышечным спазмом, дисфункцией ноцицептивной системы. Их выделение имеет принципиальное значение для определения основных «мишеней» фармакотерапии [1, 20, 24, 25].

Основные положения относительно цели и оценки эффективности лечения скелетно-мышечной боли

- Основной целью лечения СМБ является ее полное купирование в максимально короткий срок.
- Для оценки выраженности СМБ и объективизации ее динамики в процессе лечения целесообразно применять стандартные методы, наиболее простыми и удобными из которых являются визуальная аналоговая шкала (ВАШ) и цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ).
- Хорошим «ответом» на лечение следует считать уменьшение боли на 50% и более, минимальным значимым «ответом» — уменьшение боли на 20% и более от исходного уровня.
- Сохранение боли на уровне >40 мм по 100-миллиметровой ВАШ или >4 пунктов по 10-балльной ЦРШ после 14 дней терапии следует считать признаком недостаточной эффективности лечения, что требует коррекции терапевтического подхода.

Пояснение. Как было отмечено выше, боль является важнейшим фактором, определяющим тяжесть страданий, снижение качества жизни и потерю трудоспособности; хроническая боль способствует прогрессированию заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), что определяет угрозу жизни больных. Поэтому основной целью анальгетической терапии следует считать быстрое и максимально полное купирование боли.

Для оценки эффективности проводимого лечения и фиксации отмеченных изменений в медицинской документации требуется объективный контроль динамики боли [77, 78]. Наиболее простыми и информативными инструментами объективизации боли, пригодными для использования в реальной клинической практике, следует считать ВАШ и ЦРШ [77]. При использовании ВАШ пациенту предлагается оценить выраженность боли, отметив ее уровень на специальной шкале от 0 до 100 мм (от 0 до 10 см), причем «0» соответствует отсутствию боли, а «100 мм (10 см)» — ее максимальной выраженности. ЦРШ основана на сходном принципе, но в этом случае пациенту предлагается оценить выраженность боли в баллах от 0 до 10, где «0» — отсутствие боли, а «10» — максимально выраженная боль. Значение ЦРШ может определяться устно, без использования готовой шкалы.

Оценка эффективности обезболивания должна проводиться с учетом критериев «хорошего» и «минимального» ответа на лечение [77–80]. Достижение «хорошего» ответа на терапию указывает на верность терапевтической концепции и возможность продолжения лечения без существенных изменений. «Минимальный» ответ указывает на тот факт, что назначенное лекарство или метод оказывает определенное действие, которое ощущается пациентом, однако есть необходимость увеличения дозы и/или дополнительного назначения препаратов, влияющих на другие патогенетические механизмы. Этот параметр имеет принципиальное значение при хронической боли, особенно в тех случаях, когда действие препарата развивается постепенно (например, антидепрессантов, антиконвульсантов, медленно действующих симптоматических средств — МДСС). Если же пациент не отмечает улучшения, то препарат или метод лечения следует заменить на другой.

Имеется четкая взаимосвязь между удовлетворенностью больных лечением и снижением боли по ВАШ или ЦРШ. Согласно данным клинических исследований, субъективно хорошая оценка лечения отмечается при уменьшении выраженности боли как минимум в 2 раза [81, 82]. Такая зависимость, в частности, изучалась в российском исследовании КУЛОН – наблюдательном исследовании эффективности различных форм кетопрофена лизиновой соли у 4609 пациентов с СМБ. В ходе этой работы проводилась оценка удовлетворенности больных по шкале от 1 («нет эффекта») до 5 баллов («отличный эффект»). Было показано, что «отличная» (5 баллов) и «хорошая» (4 балла) оценка удовлетворенности соответствовала снижению боли на 61,2 и 46,9 мм ВАШ, т. е. >75% и >50% от исходного уровня [83].

Уровень минимального значимого ответа на терапию определялся в серии клинических исследований. В среднем он соответствует снижению выраженности боли на 15–30% от исходного уровня [84–86].

Уровень боли >40 мм по 100-миллиметровой ВАШ или >4 баллов по 10-балльной ЦРШ обычно расценивается пациентами как умеренно выраженная боль, вызывающая серьезное беспокойство и значительно ухудшающая качество жизни. Поэтому, даже если исходно болевые ощущения достигали очень высокой интенсивности и снижение до указанных значений формально составляет улучшение на 50% (например, исходная оценка боли по ВАШ – 80 мм), может потребоваться изменение терапии – увеличение дозы препарата и/или добавление препаратов с иным фармакологическим действием.

Основные положения относительно применения нестероидных противовоспалительных препаратов

- НПВП являются средством «первой линии» для лечения СМБ. Их следует назначать во всех случаях СМБ умеренной и высокой интенсивности при отсутствии абсолютных противопоказаний.

- Максимальный эффект НПВП достигается при их регулярном использовании в средних и высоких терапевтических дозах. Оценка эффективности НПВП должна проводиться через 7–14 дней от начала приема полной терапевтической дозы препарата.

- Выбор лекарственной формы НПВП и конкретного препарата определяется клинической ситуацией. Наиболее целесообразным способом применения НПВП является пероральный прием. Использование инъекционных форм НПВП показано для кратковременного лечения очень интенсивной острой СМБ и/или при невозможности перорального приема. Длительное (более трех дней) применение инъекционных форм НПВП не оправдано с точки зрения эффективности и безопасности.

- Локальные формы НПВП (мази, гели, спреи) могут использоваться в качестве дополнительного анальгетика или самостоятельного обезболивающего средства при слабой или умеренно выраженной СМБ, а также в случае невозможности системного применения этих препаратов из-за высокого риска осложнений.

- Выбор НПВП должен основываться на критериях безопасности и определяться наличием тех или иных факторов риска.

Пояснение. НПВП – большая группа лекарственных препаратов, основной фармакологический эффект которых определяется блокадой ЦОГ2 и снижением синтеза ПГ в области тканевого повреждения и воспаления. НПВП обладают обезболивающей, противовоспалительной и жаропонижающей активностью и являются наиболее удобным и действенным средством для купирования симптомов, связанных с поражением органов опорно-двигательного аппарата [87, 88].

Главное достоинство НПВП – наличие противовоспалительного эффекта, что особенно важно при острой боли, связанной с повреждением и воспалением. Противовоспалительный потенциал определяет преимущество НПВП в сравнении с парацетамолом и опиоидными препаратами [89–94]. Подтверждением этого являются, в частности, результаты двух 6-недельных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых проводилось сравнение эффективности цефекоксиба 400 мг/сут и трамадола 200 мг/сут у 1598 пациентов с НБС. В обеих работах НПВП четко демонстрировал большее облегчение страданий, чем трамадол: в первом РКИ доля пациентов с улучшением >30% составила 63,2 и 49,9%, во втором – 64,1 и 55,1% ($p=0,001$). При этом число нежелательных реакций (НР) на фоне приема трамадола было значительно выше: так, из-за лекарственных осложнений пришлось прервать лечение у 16% пациентов, получавших этот препарат, и лишь у 4% получавших цефекоксиб.

Симптоматический эффект НПВП четко доказан при ОА, НБС и РПОМТ [95–97]. Целесообразность применения НПВП указана в международных рекомендациях по лечению ОА и НБС [29–31]. Тем не менее следует учесть, что значительное улучшение при использовании этих лекарств достигается не у всех пациентов, особенно при лечении хронических заболеваний.

Имеется достаточно четкая зависимость между выраженностью эффекта и дозой НПВП, что подтверждается данными ряда клинических исследований [98–100]. Это показывает, например, оценка эффективности однократного приема цефекоксиба 200 и 400 мг для купирования острой боли по результатам метаанализа 10 РКИ ($n=1785$). Индекс NNT («Number Needed to Treat» – число больных, которых надо пролечить для получения одного эпизода улучшения >50% от исходного уровня) составил 4,2 и 2,6; повторное обезболивание потребовалось через 6,6 и 8,4 ч соответственно [100].

Максимальный эффект НПВП, как и других анальгетиков, может развиваться не сразу. Так, серия РКИ, в которых изучалось лечебное действие НПВП, парацетамола и трамадола при различных заболеваниях и патологических состояниях, демонстрирует отчетливое постепенное нарастание обезболивающего эффекта по дням в течение 1–2 нед от начала терапии [101–103]. Поэтому оценивать лечебный потенциал конкретного препарата следует не ранее чем через 7–14 дней после начала его использования в полной терапевтической дозе.

Основным методом использования НПВП является пероральный прием. Современные лекарственные формы для приема внутрь обеспечивают высокую биодоступность и хорошее быстрое действие. При соблюдении правильной кратности приема этот фармакологический путь позволяет поддерживать устойчивую равную концентрацию препарата в крови и стабильный эффект, необходимый для длительного контроля хронической СМБ.

Парентеральное введение НПВП целесообразно использовать в тех случаях, когда невозможен их пероральный прием. Преимущества внутримышечного введения в сравнении с пероральным приемом достаточно спорны: нет четких данных, подтвержденных хорошо организованными РКИ, что НПВП при парентеральном использовании обеспечивают более высокий анальгетический эффект [104]. Тем не менее в ряде случаев для получения более быстрого результата при очень выраженной («острейшей») СМБ возможно назначение инъекционной формы НПВП; однако следует использовать инъекции не более одного-трех дней, а затем, если требуется продолжение лечения, переходить на пероральный прием.

Локальные формы НПВП (мази и гели) могут использоваться в комбинации с пероральным приемом или в виде самостоятельного метода лечения. Эффективность локальных форм НПВП хорошо доказана при ОА и ревматологической патологии околосуставных мягких тканей в ходе серии РКИ и по результатам соответствующих мета-анализов. Хотя локальные формы НПВП могут уступать по своему терапевтическому потенциалу пероральным и инъекционным формам, их несомненным преимуществом является низкий риск системных осложнений. Поэтому локальные формы НПВП могут быть использованы даже в тех случаях, когда системное назначение этих препаратов противопоказано из-за выраженной коморбидной патологии [105–107].

Использование НПВП может сопровождаться развитием серьезных «класс-специфических» НР, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ССС [87, 108, 109] (см. таблицу).

Для их предупреждения российские и зарубежные эксперты рекомендуют использовать НПВП в минимальных эффективных дозах и короткими курсами. Однако, как было указано выше, эти лекарства хорошо «работают» лишь в средних и максимальных терапевтических дозах, а курс лечения всегда должен определяться временем сохранения СМБ. Достаточно абсурдной представляется ситуация, при которой в дебюте лечения доктор назначит пациенту с НБС или гонартрозом заведомо низкую дозу НПВП. Столь же ошибочным будет и прерывание успешного курса НПВП из-за опасения, что пациент получает это лекарство «слишком долго» — если боль значительно уменьшилась, но все же еще присутствует.

Уменьшение частоты осложнений при использовании НПВП достигается с помощью учета факторов риска и соответствующих мер профилактики [87, 108, 109].

Применение умеренно селективных ингибиторов ЦОГ2, таких как ацеклофенак, мелоксикам и нимесулид, способно существенно повысить переносимость терапии НПВП и снизить частоту прерывания лечения из-за НР [87]. Наименьший риск серьезных осложнений со стороны ЖКТ показан для цекоксиба, что подтверждается результатами метаанализа 52 РКИ (n=51 048), в которых

Основные осложнения, связанные с приемом НПВП

Осложнение	Частота (на 100 больных в год)	Патогенез (основной механизм)	Типичные клинические проявления	Диагностика
НПВП-гастропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ1, снижение количества ПГ в слизистой оболочке ЖКТ, что уменьшает ее защитный потенциал и провоцирует повреждение под действием кислоты желудочного сока	Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение, перфорация и стриктура верхних отделов ЖКТ	ЭГДС
Диспепсия	10–40	Контактное действие НПВП; повышение проницаемости слизистой оболочки для H ⁺	Гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии после приема НПВП	Наличие жалоб при отсутствии выявляемых при ЭГДС изменений
НПВП-энтеропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ1, снижение количества ПГ в слизистой оболочке кишечника, что повышает ее проницаемость и провоцирует воспаление, связанное с транслокацией бактерий	Сочетание ЖДА и гипоальбуминемии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии; кишечное кровотечение или непроходимость	ВКЭ; маркеры проницаемости и воспаления кишки (кальпротектин и др.)
Артериальная гипертензия	2–10	Блокада ЦОГ2 в почках	Повышение АД, снижение эффективности антигипертензивных препаратов (ингибиторов АПФ и др.)	СМАД
Острые кардиоваскулярные нарушения	0,5–1,0	Усиление тромбообразования из-за нарушения баланса между синтезом ТхА2 (ЦОГ1-зависимый процесс) и простациклина (ЦОГ2-зависимый процесс) за счет подавления последнего	ИМ, ишемический инсульт, коронарная смерть	Ухудшение течения ИБС на фоне приема НПВП
Нефротоксические реакции	~1,0	Снижение ЦОГ1/ЦОГ2-зависимого синтеза ПГ в ткани почек	Задержка жидкости, снижение СКФ, развитие ОПН и прогрессирование ХБП	Контроль СКФ
Послеоперационное кровотечение	0,5–1,0	Антитромботическое действие из-за нарушения баланса между синтезом ТхА2 (ЦОГ1-зависимый процесс) и простациклина (ЦОГ2-зависимый процесс) за счет подавления первого	Повышенная кровоточивость после операции	Увеличение времени свертывания крови; тщательный контроль кровопотери

Примечание. ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия, ЖДА – железодефицитная анемия, ВКЭ – видеокапсульная эндоскопия, АД – артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, ИМ – инфаркт миокарда, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОПН – острая почечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

безопасность этого препарата сравнивалась с таковой не-селективных НПВП (н-НПВП) и плацебо (ПЛ). Определялось общее негативное влияние на ЖКТ, включавшее частоту кровотечений и перфораций верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки, клинически выраженных язв и развития анемии (снижение гемоглобина – Нб – более чем на 20 г/л), связанной с кишечной кровопотерей. Частота этих осложнений на фоне приема целекоксиба, н-НПВП и ПЛ составила 1,0; 2,3 и 0,9 эпизода на 100 пациенто-лет [110].

С целью оптимизации применения НПВП при участии нескольких врачебных ассоциаций России были созданы национальные рекомендации по практическому использованию этих препаратов, опубликованные в начале 2015 г. [87].

Основные положения по применению парацетамола и опиоидных анальгетиков

- Парацетамол может использоваться как дополнительный анальгетик при лечении НПВП или как самостоятельное средство при умеренно выраженной, непостоянной СМБ.
- При использовании парацетамола следует учитывать возможность развития системных осложнений, прежде всего гепатотоксичности. Для предупреждения этого осложнения следует избегать передозировки парацетамола и его комбинированного применения с другими потенциально гепатотоксичными препаратами.
- Опиоиды (трамадол), в том числе в комбинации с парацетамолом, могут быть использованы как дополнительный анальгетик при недостаточной эффективности НПВП или в качестве самостоятельного анальгетического средства при невозможности системного назначения НПВП (например, при очень высоком кардиоваскулярном риске).
- Назначение опиоидных анальгетиков осуществляется методом «титрования» для подбора индивидуально эффективной и переносимой дозы. При использовании опиоидов следует тщательно соблюдать правовые аспекты назначения сильнодействующих лекарств и регулярно оценивать состояние пациента для предупреждения формирования лекарственной зависимости.

Пояснение. Парацетамол – анальгетик, основные фармакологические эффекты которого связаны с блокадой фермента ЦОГ2 и ЦОГ3 в ткани ЦНС [111, 112]. В целом, парацетамол обладает умеренной или даже слабой эффективностью при СМБ [113]. Это подтверждает метаанализ 13 РКИ, в которых сравнивалось действие парацетамола и ПЛ при НБС и ОА: динамика боли по 100-балльной шкале при использовании парацетамола отличалась от таковой при приеме ПЛ лишь на 0,5 балла (1,9–2,9), при ОА – на 3,7 (1,9–5,5). При этом риск повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) при использовании парацетамола был почти в 4 раза выше – 3,8 (1,9–7,4) [114].

Парацетамол не обладает значимым противовоспалительным действием, поэтому отчетливо уступает НПВП. Основным достоинством парацетамола считается низкий риск развития системных НР [111, 112]. Однако имеются данные, показывающие взаимосвязь между приемом максимальной терапевтической дозы этого препарата (4 г/сут) и развитием серьезных осложнений со стороны ЖКТ [115].

Также есть информация о негативном влиянии парацетамола на состояние ССС, в том числе повышения риска развития кардиоваскулярных катастроф [116–118]. Тем не менее российские и зарубежные эксперты рекомендуют использовать парацетамол в качестве средства «первой линии» при купировании боли у пациентов с ОА и НБС как более безопасное средство, чем НПВП [29–31]. Кроме того, парацетамол является единственным безрецептурным анальгетиком, который может назначаться в полной терапевтической дозе.

Применение парацетамола оправдано при умеренно выраженной боли, особенно в тех случаях, когда есть противопоказания для назначения НПВП. Важная область применения этого препарата – его назначение в качестве дополнительного анальгетика при недостаточной эффективности НПВП или опиоидов. По данным РКИ и их метаанализа, комбинация с парацетамолом усиливает анальгетический эффект последних на 20–50% [119, 120].

Основной проблемой, связанной с использованием парацетамола, считается опасность токсического поражения печени. Тяжелые гепатотоксические реакции, которые могут приводить к развитию острой печеночной недостаточности и летальному исходу, закономерно возникают при значительной передозировке парацетамола (>10 г/сут) в случае ошибок или суицидальных попыток [121]. При использовании парацетамола в дозе до 4 г/сут риск развития подобных осложнений достаточно низок [111–113]. Тем не менее даже при использовании терапевтических доз этого препарата нередко отмечается бессимптомное повышение уровня АЛТ, свидетельствующее о его негативном влиянии на печень [114]. Поэтому при длительном использовании парацетамола необходим соответствующий контроль; особую осторожность следует соблюдать при совместном использовании парацетамола и других потенциально гепатотоксичных препаратов, таких как флупиртин, нимесулид и диклофенак.

Трамадол – слабый агонист опиоидных рецепторов, обладающий также свойствами ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина. На сегодняшний день это фактически единственный опиоидный анальгетик, который, несмотря на серьезные ограничения по выписке, реально доступен российским врачам для лечения боли у неонкологических больных. Трамадол широко используется в мировой медицинской практике и доказал свою эффективность как анальгетик при ОА и НБС [122–124]. Однако, как показывает серия РКИ, его обезболивающий потенциал не превышает таковой НПВП, хотя переносимость его существенно хуже. Примерно у 15–20% больных, получавших трамадол, лечение приходится прерывать из-за НР – сонливости, тошноты, головокружения, нарушения сна, запоров и т. д. [91–94, 125, 126].

Главным достоинством трамадола является низкий риск развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ и ССС. Это определяет его основную область применения – лечение СМБ в тех случаях, когда имеются противопоказания для назначения НПВП. Кроме того, использование трамадола в качестве дополнительного анальгетика (как монотерапии или в комбинации с парацетамолом) повышает эффективность анальгезии в тех случаях, когда действие НПВП оказывается недостаточным.

Хотя трамадол редко вызывает лекарственную зависимость [127, 128], при его использовании целесообразно придерживаться общих правил назначения опиоидных анальгетиков: постепенно повышать и снижать дозу, четко объяснять пациентам правила получения, приема и хранения этих лекарств, тщательно отслеживать их применение и регулярно оценивать результаты лечения [129].

Основные положения по использованию миорелаксантов

- Миорелаксанты могут быть эффективны при комплексном лечении СМБ, в случае наличия выраженного болезненного напряжения мышц в пораженной анатомической области.
- Флупиртин является эффективным средством для кратковременного лечения СМБ. Этот препарат может рассматриваться как альтернатива НПВП в тех ситуациях, когда имеются противопоказания для системного назначения последних.

Пояснение. Миорелаксанты целесообразно применять в комплексном лечении СМБ при наличии болезненного гипертонуса мышц. К препаратам этого ряда, зарегистрированным в России, относятся толперизон, тизанидин и баклофен [1, 20]. Основной областью использования этих лекарств является терапия НБС; именно при этой патологии получены доказательства эффективности данных препаратов для лечения СМБ [130]. Тем не менее они могут быть назначены и при других заболеваниях, если врач предполагает важное значение в развитии болевых ощущений болезненного гипертонуса мышц. Это относится, в частности, к весьма популярному в нашей стране толперизону, эффективность и хорошая переносимость которого были показаны в серии открытых клинических исследований, в том числе при ОА крупных суставов [131–134].

Миорелаксанты целесообразно использовать в комбинации с НПВП: как показывают результаты РКИ, они способны усиливать анальгетическое действие последних [135–139]. Следует помнить, что миорелаксанты, особенно в высоких дозах, могут вызывать НР: головокружение, слабость, сонливость, снижение АД, нарушения координации движений и др. (осложнения чаще возникают при применении тизанидина) [140–143]. Поэтому данные препараты следует назначать лишь при наличии четких показаний.

Флупиртин – селективный активатор нейрональных калиевых каналов, способный оказывать обезболивающее, спазмолитическое и нейропротективное действие. Фармакологический эффект этого препарата определяется стабилизацией мембран нейронов и антагонизмом с NMDA- (N-метил-D-аспартат) рецепторами, отвечающими за активацию нейрональных кальциевых каналов [144–146]. Накоплен достаточно обширный опыт применения флупиртина при лечении СМБ, в большей степени при НБС [147–149]. Ряд исследователей считают, что этот препарат может рассматриваться как альтернатива НПВП при непереносимости последних и с успехом использоваться при состояниях, сопровождающихся мышечным спазмом.

Антидепрессанты и антиконвульсанты в качестве анальгетиков широко используются при нейропатиче-

ской боли, возникающей на фоне органического поражения нервной ткани (например, при диабетической и постгерпетической нейропатии). Кроме того, доказана эффективность препаратов при фибромиалгии, патогенез которой определяется дисфункцией ноцицептивной системы [1]. В последние годы активно обсуждается вопрос целесообразности их применения при заболеваниях опорно-двигательного аппарата в тех случаях, когда боль имеет хронический характер и в патогенезе участвует механизм центральной сенситизации [24, 25, 150]. В ходе РКИ получены четкие данные об эффективности дулоксетина для купирования боли при ОА и НБС [151–153]. Использование дулоксетина вошло в последние международные рекомендации по лечению ОА [29, 30]. Данных о результатах применения при ОА и НБС габапентина и прегабалина, зарекомендовавших себя как действенное средство для лечения невропатической боли, пока недостаточно. Имеются лишь единичные клинические и наблюдательные исследования, демонстрирующие эффективность этих препаратов при комбинированном использовании с НПВП [154–158].

Однако применение антидепрессантов и антиконвульсантов при СМБ целесообразно лишь в тех случаях, когда речь идет о лечении длительно сохраняющейся боли при хронических заболеваниях суставов и позвоночника. Определение показаний и контроль результатов при использовании этих препаратов должны осуществляться специалистами, имеющими опыт ведения пациентов с хронической болью. Поэтому в настоящем обзоре и в представленном в конце статьи «Алгоритме» использование антидепрессантов и антиконвульсантов не рассматривается.

Основные положения по локальному применению глюкокортикоидов и гиалуроновой кислоты

- Локальные инъекции ГК являются важным элементом комплексной терапии СМБ. Показаниями для их применения являются боль воспалительного характера, связанная с локальным воспалением в области четко определенной анатомической структуры, и отсутствие эффекта при использовании НПВП в течение как минимум 7–14 дней.
- Учитывая, что инъекции ГК могут сопровождаться рядом серьезных местных и системных осложнений, повторные инъекции в одну область должны проводиться не ранее чем через 2–3 нед после первого введения. Если эффект после одной-двух инъекций недостаточен, повторные введения проводить нецелесообразно. Не следует проводить более трех инъекций в одну область в течение года.
- Курсовое введение препаратов гиалуроновой кислоты является важным элементом лечения хронической СМБ, связанной с ОА крупных суставов.
- Локальные инъекции должен проводить лишь опытный специалист, имеющий официальный допуск для проведения подобных манипуляций, с тщательным соблюдением правил асептики/антисептики.

Пояснение. Локальное введение ГК и местных анестетиков является относительно несложной инвазивной методикой, применение которой позволяет добиться быстрого и весьма существенного терапевтического резуль-

тата — однако лишь в том случае, если эта процедура имеет «точку приложения» и проводится технически правильно. Инъекции ГК используют для подавления выраженного локального воспалительного процесса в ситуации, когда системная терапия НПВП не дает значимого улучшения. Они могут проводиться в область пораженных энтезисов, синовиальных сумок, «tender point» при МФС, а также внутрисуставно [159–163]. При этом внутрисуставные инъекции требуют специальной подготовки оператора, а в ряде случаев — инструментальной визуализации положения иглы.

Эффективность локальных инъекций ГК при ОА не вызывает сомнений: их использование рекомендовано российскими и зарубежными экспертами [29, 30, 164, 165].

Инъекции ГК и местных анестетиков широко применяются при лечении подострой и хронической НБС — в частности, при «фасеточном синдроме» (хронической БНС, развитие которой связывается с ОА дугоотростчатых суставов) и в область «tender point» при МФС. Этот метод определяет быстрое и в ряде случаев весьма существенное, но кратковременное улучшение. В то же время нет четких доказательств того, что локальные инъекции при НБС позволяют добиться стойкого снижения выраженности хронической НБС, а также значительно уменьшить выраженность функциональных нарушений [166–168].

Вообще любое локальное введение ГК обеспечивает лишь относительно кратковременное уменьшение боли. Важно отметить, что локальное действие ГК связано с фармакологическими свойствами конкретного препарата — прежде всего, возможности его депонирования в области введения. Поэтому для достижения более длительного действия целесообразно применять препараты с постепенным высвобождением действующего вещества (например, комбинацию бетаметазона фосфата и бетаметазона дипропионата).

Следует принять во внимание, что 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 двух-трех раз в год в один анатомический объект. Необходимо также помнить о возможности развития опасных осложнений инъекций — прежде всего, септических. Кроме того, системное действие ГК может приводить к повышению АД и уровня глюкозы (что важно для страдающих сахарным диабетом), а также другим НР [169–172].

Внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты занимают важное место в лечении ОА. Имеются четкие доказательства эффективности этого метода для уменьшения боли при гонартрозе: курсовое применение гиалуроновой кислоты сопоставимо по обезболивающему действию с регулярным приемом НПВП [173–175].

Многие специалисты практикуют введение гиалуроновой кислоты в другие крупные и мелкие суставы (тазобедренный, плечевой, голеностопный, мелкие суставы кистей и т. д.), а также в сухожилия и энтезисы. Имеется ряд РКИ, в которых изучалась эффективность этого метода лечения СМБ, показавших неоднозначные результаты [176–180]. Поэтому целесообразность использования в рутинной практике локальных инъекций гиалуроновой кис-

лоты в иные области, чем коленный сустав, требует дальнейшего обсуждения.

Для лечения хронической НБС и радикулопатии используются более сложные малоинвазивные инъекционные методы. К ним относятся введение ГК и местных анестетиков в эпидуральное пространство, трансфораминальные инъекции, инъекции в область крестцово-подвздошных сочленений и т. д. Однако эти методики, в связи с их сложностью и небезопасностью, требуют особых навыков оператора и хорошего технического оснащения, включающего возможность инструментальной визуализации [181]. Поэтому данные методы относятся к области специализированного лечения хронической боли и не рассматриваются в настоящих рекомендациях.

Важно отметить, что основными средствами для локальной инъекционной терапии являются ГК, местные анестетики и гиалуроновая кислота. Применение для внутри- и околосуставного введения иных лекарственных средств: «хондропротекторов», гомеопатических препаратов, обогащенной тромбоцитами плазмы, ингибиторов протеаз, НПВП, генно-инженерных биологических препаратов и др. — не основано на четкой доказательной базе и не может рекомендоваться для рутинной клинической практики.

Основные положения относительно применения медленно действующих симптоматических средств («хондропротекторы»)

- МДСС способны уменьшать выраженность СМБ, возникшей на фоне ОА. Эффект МДСС развивается не сразу, и не у всех пациентов он достаточно высок, поэтому препараты этого ряда целесообразно назначать вместе с быстродействующими анальгетиками (НПВП, парацетамол) и оценивать их эффективность не ранее чем через 1–2 мес после начала приема.
- При наличии хорошего эффекта и переносимости МДСС следует назначать на длительный срок (≥ 6 мес).

Пояснение. МДСС — глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, диацереин и неомыляемые соединения авокадо и сои (НСАС) — широко используются для лечения ОА крупных суставов. По современным представлениям, их фармакологическое действие связано с подавлением активации цитокинового каскада, сопровождающего развитие хронического воспаления и деструкцию хрящевой ткани [182–185].

Особенностью МДСС является постепенное развитие терапевтического эффекта, который становится значимым не ранее чем через 1–2 мес после начала приема. Уменьшение боли, которое достигается при использовании МДСС, относительно невелико и обычно не превышает 20–25% от исходного уровня [186–189]. Однако их применение в комбинации с быстро действующими анальгетиками, такими как НПВП, позволяет существенно улучшить результаты лечения, снизить дозу последних или отменить их почти у 1/3 больных ОА. В настоящее время наметилась тенденция к расширению показаний для использования МДСС, в частности, для их применения в качестве компонента лечения НБС. Имеются открытые исследования, в которых была показана эффективность комплексной терапии, включавшей МДСС,

при НБС [190, 191]. Однако, в отсутствие хорошо организованных РКИ, однозначно судить о целесообразности применения МДСС при НБС представляется преждевременным.

Важнейшим достоинством МДСС следует считать их хорошую переносимость и отсутствие серьезных НР, что позволяет назначать их даже пациентам с тяжелыми коморбидными заболеваниями.

Основные положения относительно нефармакологических методов лечения

- Коррекция избыточной массы тела имеет принципиальное значение при лечении СМБ, связанной с гонартрозом, НБС и РПОМТ нижних конечностей.
- Использование внешних корригирующих приспособлений (ортезов): наколенников, суппортов, ортопедических стелек, тростей и т. д. — позволяет уменьшить выраженность биомеханических нарушений и занимает важное место среди методов лечения СМБ.
- Не все методы физиотерапии имеют доказанную эффективность при СМБ. Тем не менее гимнастика, массаж, лазеротерапия, магнитотерапия, мануальная терапия, рефлексотерапия и ряд других методов могут быть полезными в комплексной терапии СМБ.

Пояснение. Немедикаментозные методы должны сопровождать фармакотерапию. Одним из главных направлений такого воздействия при любых видах СМБ можно считать функциональную разгрузку соответствующей анатомической области при сохранении умеренной физической активности. Методики, позволяющие уменьшить осевую нагрузку (прежде всего, снижение массы тела), хорошо доказали свою эффективность в плане снижения болевых ощущений при ОА и НБС [192–196]. Так, показаны хорошие результаты при использовании тростей у больных коксартрозом и ортезировании при гонартрозе [197–200]. В настоящее время не вызывает сомнения, что сохранение физической активности при острой НБС обеспечивает лучший терапевтический результат, чем постельный режим [31].

Многие методики традиционной «физиотерапии», изучавшиеся в ходе РКИ, показали сомнительные результаты или отсутствие отличия от ПЛ [201]. Так, был проведен метаанализ 26 РКИ (n=2565), в которых изучалась эффективность различных видов массажа при заболеваниях, сопровождающихся СМБ. Умеренная или слабая обезболивающая эффективность была доказана для массажа при ОА и боли в плече, но не для НБС, улучшение функции — для ОА, боли в плече и НБС [202].

Эффективность низкоэнергетической лазерной терапии (НЭЛТ) при боли в шее (преимущественно связанной с МФС) оценивалась по результатам метаанализа 8 РКИ (n=443). Уменьшение боли было значимым, но небольшим, и в среднем составило 10,5 мм по 100-миллиметровой ВАШ [203]. Метаанализ 8 РКИ (n=405) НЭЛТ у больных с ОА различной локализации показал достоверное отличие от ПЛ (отключенный лазер) в пяти работах, а в трех различий между эффектом лазерного облучения и ПЛ не отмечалось [204].

По результатам метаанализа 9 РКИ, эффективность статического магнитного поля при ОА не отличалась от ПЛ: различие в уменьшении боли составило всего 2,1 мм

по 100-миллиметровой ВАШ [205]. В то же время физиотерапевтические методы, основанные на использовании переменного электромагнитного поля, показали хороший эффект при ОА коленного сустава. Так, по данным метаанализа 14 РКИ (n=930), при использовании этого метода отмечалось достоверное снижение боли, в отличие от ПЛ [206]. По данным другого метаанализа, включавшего данные 9 РКИ (n=636), среднее отличие от ПЛ по уровню снижения боли при гонартрозе составило 15,1 мм по 100-миллиметровой ВАШ [207].

До настоящего времени имеются серьезные расхождения в оценке терапевтической ценности мануальной терапии [208]. Так, по данным метаанализа 20 РКИ (n=2674), представленного в 2012 г., мануальная терапия не демонстрирует преимуществ при острой НБС в сравнении с инертным воздействием или ложной мануальной терапией [209]. С другой стороны, результаты более позднего метаанализа, включавшего данные 15 РКИ, показывают достоверное уменьшение боли — как при острой, так и при хронической НБС (в среднем на 12,91 мм по 100-миллиметровой ВАШ) [210]. Тем не менее многие эксперты рекомендуют рассматривать мануальную терапию как важный компонент лечения хронической СМБ при НБС и ОА.

Акупунктура (иглокальвание, иглорефлексотерапия) — традиционный метод китайской медицины, при котором лечебный эффект объясняется воздействием на особые точки, расположенные в местах прохождения потоков жизненной энергии ци (меридианы). Акупунктура широко используется во всем мире; ее применение было одобрено Американской коллегией ревматологов как метод, представляющий ценность для купирования боли при ОА [29]. Тем не менее следует помнить, что принцип действия акупунктуры находится в области древних мифологических представлений китайского народа и не имеет четкого обоснования с точки зрения современной науки.

По данным метаанализа 25 РКИ, акупунктура достоверно снижает выраженность боли при хронической НБС (среднее отличие от ложной акупунктуры — 16,76 мм по 100-миллиметровой ВАШ), однако не имеет преимуществ по сравнению с другими видами активной терапии [211]. Результаты другого метаанализа (13 РКИ, n=2678) также показали значительное уменьшение боли и улучшение функции у пациентов с хронической НБС при использовании акупунктуры, по сравнению с больными, не получавшими активную терапию. Однако достоверных различий между настоящей и ложной акупунктурой отмечено не было [212]. Такой результат, например, демонстрирует немецкое исследование GERAC, в ходе которого 1162 пациента с хронической НБС получали лечение с применением настоящей и ложной акупунктуры, а также «обычную» терапию (анальгетики, физиотерапия). Через 6 мес доля пациентов с существенным улучшением (≥33%, «ответившие» на лечение) в группе настоящей акупунктуры составила 47,6%, а в группе «обычной» терапии — лишь 27,4%. В то же время ложная акупунктура обеспечила такой же результат, как настоящая: доля «ответивших» на терапию составила 44,2% [213].

Похуже данные были получены в отношении применения акупунктуры при ОА. По результатам метаанализа 16 РКИ (n=3498), настоящая акупунктура обеспечила статистически значимое, но кратковременное и очень небольшое уменьшение боли при ОА: отличие от

ложной акупунктуры составило лишь 0,9 балла по 20-балльной ВАШ (абсолютное различие 4,59%) [214]. Правда, авторы более позднего метаанализа, основанного на результатах 12 РКИ и меньшем клиническом материале (n=1763), определили наличие достоверных различий между настоящей и ложной акупунктурой в отношении купирования боли, улучшения функции и качества жизни при ОА [215].

Сходный принцип – воздействие на биологически активные точки и «восстановление энергетического баланса» – лежит в основе ряда других нетрадиционных методик лечения, таких как акупрессура, «целebное прикосновение», рэйки и др. Аналогично акупунктуре, эти методы могут уменьшать выраженность СМБ. Однако исследования, подтверждающие этот факт, основаны на ограниченном материале и в большинстве своем выполнены на недостаточном методическом уровне [216].

Гомеопатия – лечебная методика, разработанная немецким врачом С. Ганеманом в начале XIX в. Ее основным принципом является «лечение подобного подобным», т. е. биологическими или химическими веществами, отравление которыми способно вызвать симптомы, аналогичные тем, против которых направлено лечение. Главной особенностью гомеопатии является использование сверхмалых разведений («потенций»). Например, известный в России препарат атрофоон в качестве действующего начала содержит 3 мг раствора антител к ФНО α в концентрации 10–15 нг/г. Поскольку действующее вещество в такой концентрации не может быть определено, с точки зрения науки в классических гомеопатических препаратах нет активного начала, поэтому они не могут обладать фармакологическим эффектом [217]. Сторонники метода обосновывают его действие ненаучным принципом «биологической энергетической памяти воды». Следует отметить, что практически все хорошо организованные РКИ показали отсутствие разницы между эффектом гомеопатических препаратов и ПЛ [218–221].

Биоэнергетическое воздействие («квантовая терапия», «биоэнергетика», «биорезонансная терапия» и т. д.) – различные методики, направленные на восстановление «биологического поля» (ауры), якобы присущего всем клеткам живого организма и определяющего их взаимодействие [222–226]. В России широко применяются различные приборы для «диагностики» (в частности, по «методу Фолля») и «лечения» биоэнергетических нарушений. Как и две предыдущие методики, «биоэнергетика» не имеет серьезного научного обоснования, а ее эффективность не подтверждена исследованиями, выполненными на достаточном методическом уровне [226].

Тем не менее применение «комплементарной» медицины может быть оправданно у пациентов, доверяющих этим методикам.

На основании вышеизложенного, общие подходы к ведению пациента с СМБ могут быть представлены в виде «Алгоритма» (см. ниже), включающего ряд последовательных диагностических и терапевтических действий.

Представляется, что принятые положения и разработанный алгоритм позволят оптимизировать терапию СМБ, что существенно облегчит работу практикующих врачей, улучшит преемственность оказания медицинской помощи, повысит ее эффективность и позволит снизить прямые и косвенные затраты на лечение.

АЛГОРИТМ (по результатам совещания экспертов, состоявшегося 20 июня 2015 г., Москва)

Общие принципы лечения неспецифической скелетно-мышечной боли

Пациент с острой или обострением хронической СМБ: НБС, ОА, РПОМТ

Первый шаг:

Оценить наличие симптомов, характерных для системного заболевания или жизнеугрожающей патологии («красные флажки»)

- Серьезная травма.
- Признаки септического процесса (выраженное локальное воспаление, отек, локальная гипертермия) и/или системной воспалительной реакции (лихорадка, лейкоцитоз, немотивированное снижение массы тела, повышение СОЭ и/или уровня СРБ).
- Онкологическое заболевание в анамнезе.
- Любые симптомы, свидетельствующие о наличии системного заболевания (ревматического, гематологического, воспалительных заболеваний кишечника и т. д.).
- Наличие очаговой неврологической симптоматики (признаки радикулопатии при боли в спине) или двигательного дефекта.
- Наличие признаков психического расстройства (включая злоупотребление психоактивными веществами).

Наличие этих симптомов является показанием для направления к узким специалистам и проведения дальнейшего диагностического поиска. **NB!** *В любом случае, независимо от дальнейших диагностических мероприятий, рекомендуется назначить обезболивающий препарат* (выбор анальгетика осуществляется с учетом выраженности боли и наличия противопоказаний, см. ниже) *для уменьшения страданий и улучшения качества жизни пациента, а также повышения приверженности дальнейшей терапии.*

При отсутствии указанных выше симптомов, после определения диагноза основного заболевания (включая классификацию по МКБ-10):

- оценить характер и выраженность боли;
- оценить противопоказания к назначению НПВП. К ним относятся: аллергическая реакция на НПВП; очень высокий кардиоваскулярный риск – наличие в анамнезе кардиоваскулярных катастроф, клинически выраженной ИБС; открытая язва/множественные эрозии ЖКТ, воспалительные заболевания кишечника; хроническое заболевание почек при СКФ <30 мл/мин.

Назначить*:

- При выраженной боли (ВАШ >40 мм) – НПВП.
- При выраженной боли, сопровождающейся болезненным мышечным напряжением, – НПВП + миорелаксант.
- При умеренно выраженной боли (ВАШ <40 мм) – НПВП местно с парацетамолом до 3 г/сут или без него.
- При наличии противопоказаний к назначению НПВП при выраженной боли – трамадол с парацетамолом или без него, парацетамол + НПВП местно, флупиртин.

*См. «Основные положения» по использованию различных классов анальгетиков.

Дополнение: если установлен диагноз ОА, целесообразно сразу назначить препарат из группы МДСС («хондропротекторы»). Эффективность применения МДСС оценивается не ранее чем через 1–2 мес после начала применения. Курсовое применение МДСС, если боль купирована или значительно снизилась, продолжать на протяжении ≥ 3 –6 мес.

Второй шаг:

Оценить эффективность назначенной терапии через 7 дней

- Если боль купирована (ВАШ <10 мм) — прекратить анальгетическую терапию.
- Если боль значительно уменьшилась (на 50% и более от исходного уровня) — продолжить начатое лечение до ее купирования.
- Если нет эффекта при использовании НПВП (улучшение <20%) — заменить назначенный препарат на другой препарат из группы НПВП
- Если эффект недостаточен (улучшение есть, но менее 50%), изменить лечение:
 - при выраженной локальной боли и воспалении — рассмотреть возможность локального введения ГК с местным анестетиком или без него;
 - при наличии болезненного мышечного напряжения, если ранее не были назначены миорелаксанты, — назначить миорелаксант.

Третий шаг:

Оценить эффект назначенной терапии через 7–28 дней

- Если боль купирована (ВАШ <10 мм) — прекратить анальгетическую терапию.

- Если боль значительно уменьшилась (на 50% и более от исходного уровня) — продолжить начатое лечение до ее купирования.
- Если эффект недостаточен, пересмотреть диагностическую концепцию, обратиться к специалисту (неврологу, ревматологу, физиотерапевту); рассмотреть возможность применения дополнительных методов лечения СМБ.
- Если эффект недостаточен, но диагностическая концепция не вызывает сомнений (например, при повторных эпизодах НБС, имеющих длительный анамнез) — дополнительно назначить трамадол с парацетамолом или без него.

Дополнительные методы лечения СМБ:

- Малоинвазивные интервенционные методы.
- Физиотерапевтические методы.
- Методы ортопедической коррекции.
- Психотерапия.
- Дополнительная («комплементарная») медицина.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (a practical guide for doctors)]. Moscow: Publishing of Russian Academy of Medical Sciences; 2012. 512 p.]
2. Яхно НН, Кукушкин МЛ. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестник РАМН. 2012;(9):54–8 [Yakhno NN, Kukushkin ML. Chronic pain: medical-biological and socio-economic aspects. *Vestnik RAMN*. 2012;(9):54–8 (In Russ.)].
3. Яхно НН, Баринов АН, Подчуфарова ЕВ. Невропатическая и скелетно-мышечная боль. Современные подходы к диагностике и лечению. Клиническая медицина. 2008;(11):9–15 [Yakhno NN, Barinov AN, Podchufarova EV. Neuropathic and musculoskeletal pain. Current approaches to diagnosis and treatment. *Klinicheskaya Meditsina*. 2008;(11):9–15 (In Russ.)].
4. Насонов ЕЛ, Насонова ВА. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. *Consilium medicum*. 2000;2(12):7–14 [Nasonov EL, Nasonova VA. Pharmacotherapy of pain: a view of the rheumatologist. *Consilium medicum*. 2000; 2 (12): 7–14 (In Russ.)].
5. Кукушкин МЛ, Хитров НК. Общая патология боли. Москва: Медицина; 2004. 144 с. [Kukushkin ML, Khitrov NK. *Obshchaya patologiya boli* [General pathology of pain]. Moscow: Medicine; 2004. 144 p.]
6. Голубев ВЛ. Боль — междисциплинарная проблема. Русский медицинский журнал. 2008;16 (Спец. выпуск):3–7 [Golubev VL. The pain — an interdisciplinary problem. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2008;16 (Special Issue):3–7 (In Russ.)].
7. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163–96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2
8. Harker J, Reid K, Bekkering G, et al. Epidemiology of chronic pain in Denmark and Sweden. *Pain Res Treat*. 2012;2012:371248. doi: 10.1155/2012/371248
9. Woolf A, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull WHO*. 2003;81:646–56.
10. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009
11. Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Галушко ЕА. Боли в нижней части спины в обшклинической практике. Терапевтический архив. 2008;80(5):59–61 [Erdes ShF, Dubinina TV, Galushko EA. Pain in the lower back in the general clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2008;80(5):59–61 (In Russ.)].
12. Friedly J, Standaert C, Chan L. Epidemiology of spine care: the back pain dilemma. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2010;21(4):659–77. doi: 10.1016/j.pmr.2010.08.002
13. Juniper M, Le T, Mladi D. The epidemiology, economic burden, and pharmacological treatment of chronic low back pain in France, Germany, Italy, Spain and the UK: a literature-based review. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(16):2581–92. doi: 10.1517/14656560903304063
14. Litwic A, Edwards M, Dennison E, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013;105:185–99. doi: 10.1093/bmb/lds038
15. Zhang Y, Jordan J. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010;26(3):355–69. doi: 10.1016/j.cger.2010.03.001
16. Murphy L, Helmick C. The impact of osteoarthritis in the United States: a population-health perspective. *Am J Nurs*. 2012;112(3 Suppl 1):13–9. doi: 10.1097/01.NAJ.0000412646.80054.21
17. Millar NL, Murrell GA, McInnes IB. Alarmins in tendinopathy: unravelling new mechanisms in a common disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 May;52(5):769–79. doi: 10.1093/rheumatology/kes409. Epub 2013 Jan 28.

18. Scott A, Ashe MC. Common tendinopathies in the upper and lower extremities. *Curr Sports Med Rep.* 2006 Sep;5(5):233-41. doi: 10.1097/01.CSMR.0000306421.85919.9c
19. Van Tulder M, Malmivaara A, Koes B. Repetitive strain injury. *Lancet.* 2007;369(9575):1815-22. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60820-4
20. Кукушкин МЛ, Табеева ГР, Подчуфарова ЕВ. Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2011. 72 с. [Kukushkin ML, Tabeeva GR, Podchufarova EV. *Bolevoi sindrom: patofiziologiya, klinika, lechenie* [Pain syndrome: pathophysiology, clinical features, treatment]. Moscow: IMA-PRESS; 2011. 72 p.]
21. Staud R. Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep.* 2011 Dec;13(6):513-20. doi: 10.1007/s11926-011-0206-6
22. Edmonds S. Therapeutic targets for osteoarthritis. *Maturitas.* 2009 Jul 20;63(3):191-4. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.03.015. Epub 2009 May 6.
23. Felson DT. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Sep;17(5):624-8. doi: 10.1097/01.bor.0000172800.49120.97
24. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician.* 2013 Jun 1;87(11):766-72.
25. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009 May-Jun;31(3):206-19. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2008.12.006. Epub 2009 Mar 4.
26. Насонова ВА, Фоломеева ОМ, Эрдес ШФ. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики. Терапевтический архив. 2009;(6):5-10 [Nasonova VA, Folomeeva OM, Erdes ShF. Rheumatic diseases in the Russian Federation at the beginning of the XXI century through the eyes of statistics. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2009;(6):5-10 (In Russ.)].
27. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;52(2):120-4 [Balabanova RM, Erdes ShF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(2):120-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124
28. Каратеев АЕ. Болезни костно-мышечной системы в практике 2102 врачей разных специальностей: структура патологии и мнение специалистов об эффективности НПВП (предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2). *Consilium medicum.* 2013;15(9):95-100 [Karateev AE. Diseases of the musculoskeletal system in practice in 2102 doctors of different specialties: pathology structure and experts' opinion on the effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs (preliminary data of CROWN-2 epidemiological studies). *Consilium medicum.* 2013;15(9):95-100. (In Russ.)].
29. 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.
30. Bruyere O, Cooper C, Pelletier J-P, et al. An algorithm recommendation for the management of knee Osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
31. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2010 Dec;19(12):2075-94. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y
32. Van Hecke O, Torrance N, Smith B. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth.* 2013;111(1):13-8. doi: 10.1093/bja/aet123
33. Smith B, Elliott A, Hannaford P, Chambers W. Factors related to the onset and persistence of chronic back pain in the community: results from a general population follow-up study. *Spine.* 2004;29(9):1032-40. doi: 10.1097/00007632-200405010-00016
34. Bergman S, Herrstrom P, Jacobsson L, Petersson I. Chronic widespread pain: a three year follow-up of pain distribution and risk factors. *J Rheumatol.* 2002;29:818-25.
35. Andersen JC. Is immediate imaging important in managing low back pain? *J Athl Train.* 2011 Jan-Feb;46(1):99-102. doi: 10.4085/1062-6050-46.1.99
36. Chou R, Fu R, Carrino JA, Deyo RA. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009 Feb 7;373(9662):463-72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60172-0
37. Jarvik J, Gold L, Comstock B, et al. Association of early imaging for back pain with clinical outcomes in older adults. *JAMA.* 2015;313(11):1143-53. doi: 10.1001/jama.2015.1871
38. Igarashi A, Kikuchi S, Konno S, Olmarker K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004 Oct 1;29(19):2091-5. doi: 10.1097/01.brs.0000141265.55411.30
39. Genevay S, Finckh A, Payer M, et al. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in periradicular fat tissue in patients with radiculopathy from herniated disc. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008 Sep 1;33(19):2041-6. doi: 10.1097/BRS.0b013e318183bb86
40. Cuellar JM, Golish SR, Reuter MW, et al. Cytokine evaluation in individuals with low back pain using discographic lavage. *Spine J.* 2010 Mar;10(3):212-8. doi: 10.1016/j.spinee.2009.12.007
41. Schaible H. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(6):549-56. doi: 10.1007/s11926-012-0279-x
42. Walsh D, Bonnet C, Turner E, et al. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 Jul;15(7):743-51. Epub 2007 Mar 21. doi: 10.1016/j.joca.2007.01.020
43. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum.* 2001 Jun;44(6):1237-47. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1237::AID-ART214>3.0.CO;2-F
44. Alvarez-Soria MA, Largo R, Santillana J, et al. Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. *Ann Rheum Dis.* 2006 Aug;65(8):998-1005. Epub 2006 Feb 13. doi: 10.1136/ard.2005.046920
45. McCarberg BH, Ruoff GE, Tenzer-Iglesias P, Weil AJ. Diagnosis and treatment of low-back pain because of paraspinous muscle spasm: a physician roundtable. *Pain Med.* 2011 Nov;12 Suppl 4:S119-27. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01253.x
46. Lund JP, Donga R, Widmer CG, Stohler CS. The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Can J Physiol Pharmacol.* 1991;69:683-94. doi: 10.1139/y91-102
47. Roland M. A critical review of the evidence for pain-spasm-pain cycle in spinal disorders. *Clin Biomech.* 1986;1:102-9. doi: 10.1016/0268-0033(86)90085-9
48. Iglesias-Gonzalez JJ, Munoz-Garcia MT, Rodrigues-de-Souza DP, et al. Myofascial trigger points, pain, disability, and sleep quality in patients with chronic nonspecific low back pain. *Pain Med.* 2013 Dec;14(12):1964-70. doi: 10.1111/pme.12224. Epub 2013 Aug 15.
49. Ramsook RR, Malanga GA. Myofascial low back pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2012 Oct;16(5):423-32. doi: 10.1007/s11916-012-0290-y
50. Fisher NM, Pendergast DR. Reduced muscle function in patients with osteoarthritis. *Scand J Rehabil Med.* 1997 Dec;29(4):213-21.
51. Arokoski MH, Arokoski JP, Haara M, et al. Hip muscle strength and muscle cross sectional area in men with and without hip osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2002 Oct;29(10):2185-95.
52. Blume C, Wang SS. Comparison of changes in supraspinatus muscle thickness in persons with subacromial impingement syndrome and asymptomatic adults. *Physiother Theory Pract.* 2014 Nov;30(8):544-51. doi: 10.3109/09593985.2014.902522. Epub 2014 Mar 28.
53. Silldorff MD, Choo AD, Choi AJ, et al. Effect of supraspinatus tendon injury on supraspinatus and infraspinatus muscle passive tension and associated biochemistry. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Oct 15;96(20):e175. doi: 10.2106/JBJS.M.01315

54. Thomopoulos S, Parks WC, Rifkin DB, Derwin KA. Mechanisms of tendon injury and repair. *J Orthop Res*. 2015 Jan 29. doi: 10.1002/jor.22806 [Epub ahead of print].
55. Millar NL, Hueber AJ, Reilly JH, et al. Inflammation is present in early human tendinopathy. *Am J Sports Med*. 2010;38(10):2085-91. doi: 10.1177/0363546510372613. Epub 2010 Jul 1.
56. McGonagle D, Benjamin M. Entheses, enthesitis and enthesopathy. Report of rheumatic diseases, series 6, autumn 2009, №4. Available from: www.arc.org.uk/arthritis/rdr.asp
57. Gotoh M, Hamada K, Yamakawa H, et al. Interleukin-1-induced glenohumeral synovitis and shoulder pain in rotator cuff diseases. *J Orthop Res*. 2002 Nov;20(6):1365-71. doi: 10.1016/S0736-0266(02)00063-3
58. Voloshin I, Gelinas J, Maloney MD, et al. Proinflammatory cytokines and metalloproteases are expressed in the subacromial bursa in patients with rotator cuff disease. *Arthroscopy*. 2005 Sep;21(9):1076.e1-1076.e9. doi: 10.1016/j.arthro.2005.05.017
59. Benjamin M, McGonagle D. Histopathologic changes at «synovio-enthesal complexes» suggesting a novel mechanism for synovitis in osteoarthritis and spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56 (11):3601-9. doi: 10.1002/art.23078
60. Haviv B, Bronak S, Thein R. The complexity of pain around the knee in patients with osteoarthritis. *Isr Med Assoc J*. 2013 Apr;15(4):178-81.
61. Felson DT. Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Jan;21(1):10-5. doi: 10.1016/j.joca.2012.09.012. Epub 2012 Oct 4.
62. Tsao H, Tucker KJ, Coppieters MW, Hodges PW. Experimentally induced low back pain from hypertonic saline injections into lumbar interspinous ligament and erector spinae muscle. *Pain*. 2010 Jul;150(1):167-72. doi: 10.1016/j.pain.2010.04.023. Epub 2010 May 26.
63. Panjabi MM. A hypothesis of chronic back pain: ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction. *Eur Spine J*. 2006 May;15(5):668-76. doi: 10.1007/s00586-005-0925-3. Epub 2005 Jul 27.
64. Longo UG, Berton A, Khan WS, et al. Histopathology of rotator cuff tears. *Sports Med Arthrosc*. 2011 Sep;19(3):227-36. doi: 10.1097/JSA.0b013e318213bccb
65. Ko JY, Wang FS. Rotator cuff lesions with shoulder stiffness: updated pathomechanisms and management. *Chang Gung Med J*. 2011 Jul-Aug;34(4):331-40.
66. Raastad J, Reiman M, Coeytaux R, et al. The association between lumbar spine radiographic features and low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Apr;44(5):571-85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.006. Epub 2014 Dec 8.
67. De Schepper EI, Damen J, van Meurs JB, et al. The association between lumbar disc degeneration and low back pain: the influence of age, gender, and individual radiographic features. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010 Mar 1;35(5):531-6. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181aa5b33
68. Scheele J, de Schepper EI, van Meurs JB, et al. Association between spinal morning stiffness and lumbar disc degeneration: the Rotterdam Study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Sep;20(9):982-7. doi: 10.1016/j.joca.2012.05.011. Epub 2012 Jun 12.
69. Beresford ZM, Kendall RW, Willick SE. Lumbar facet syndromes. *Curr Sports Med Rep*. 2010 Jan-Feb;9(1):50-6. doi: 10.1249/JSR.0b013e3181caba05
70. Cohen SP, Raja SN. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *Anesthesiology*. 2007 Mar;106(3):591-614. doi: 10.1097/0000542-200703000-00024
71. Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ. Современные представления о патогенетических механизмах боли при остеоартрозе. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):438-44 [Turovskaya EF, Alekseeva LI, Filatova EG. Current ideas about the pathogenetic mechanisms of pain in osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):438-44 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-438-444
72. Mease P, Hanna S, Frakes E, Altman R. Pain mechanisms in osteoarthritis: understanding the role of central pain and current approaches to its treatment. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1546-51. doi: 10.3899/jrheum.100759
73. Hochman J, French M, Bermingham S, Hawker G. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(7):1019-23. doi: 10.1002/acr.20142
74. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, Gao J. What is the evidence that neuropathic pain is present in chronic low back pain and soft tissue syndromes? An evidence-based structured review. *Pain Med*. 2014 Jan;15(1):4-15. doi: 10.1111/pme.12229. Epub 2013 Oct 4.
75. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Thermal hyperalgesia distinguishes those with severe pain and disability in unilateral lateral epicondylalgia. *Clin J Pain*. 2012;28:595-601. doi: 10.1097/AJP.0b013e31823dd333
76. Данилов АБ, Давыдов ОС. Нейропатическая боль. Москва: Боргес; 2007. С. 11, 37-45 [Danilov AB, Davydov OS. *Neuropaticheskaya bol'* [Neuropathic pain]. Moscow: Borges; 2007. P. 11, 37-45].
77. Englbrecht M, Tamer I, van der Heijde D, et al. Measuring pain and efficacy of pain treatment in inflammatory arthritis: A systematic literature review. *J Rheumatol Suppl*. 2012;90:3-10. doi: 10.3899/jrheum.120335
78. Whittle S, Colebatch A, 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*. 2012;51(8):1416-25. doi: 10.1093/rheumatology/kes032
79. Ostelo R, de Vet H. Clinically important outcomes in low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(4):593-607. doi: 10.1016/j.berh.2005.03.003
80. Stauffer M, Taylor S, Watson D, et al. Definition of nonresponse to analgesic treatment of arthritic pain: An analytical literature review of the smallest detectable difference, the minimal detectable change, and the minimal clinically important difference on the pain visual analog scale. *Int J Inflam*. 2011;2011:231926. doi: 10.4061/2011/231926
81. Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis Rheum*. 2001;45(4):384-91. doi: 10.1002/1529-0131(200108)45:4<384::AID-ART352>3.0.CO;2-0
82. Cepeda M, Africano J, Polo R, et al. What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain? *Pain*. 2003;105(1-2):151-7. doi: 10.1016/S0304-3959(03)00176-3
83. Каратеев АЕ. Факторы, влияющие на эффективность обезболивающей терапии. Эффективная фармакотерапия. Неврология и Психиатрия. 2013;47(5):46-53 [Karateev AE. Factors affecting the effectiveness of pain therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i Psikhatriya*. 2013;47(5):46-53 (In Russ.)].
84. Farrar J, Young J, La Moreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94(2):149-58. doi: 10.1016/S0304-3959(01)00349-9
85. Salaffi F, Stancati A, Silvestri C, et al. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain*. 2004;8(4):283-91. doi: 10.1016/j.ejpain.2003.09.004
86. Kovacs F, Abaira V, Royuela A, et al. Minimum detectable and minimal clinically important changes for pain in patients with nonspecific neck pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:43. doi: 10.1186/1471-2474-9-43
87. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-24 [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
88. 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.
 89. Daniels S, Bandy D, Christensen S, et al. Evaluation of the dose range of etoricoxib in an acute pain setting using the postoperative dental pain model. *Clin J Pain*. 2011;27(1):1-8. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181ed0639
 90. Brattwall M, Turan I, Jakobsson J. Pain management after elective hallux valgus surgery: a prospective randomized double-blind study comparing etoricoxib and tramadol. *Anesth Analg*. 2010;111(2):544-9. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181e3d87c
 91. O'Donnell J, Ekman E, Spalding W, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res*. 2009;37(6):1789-802. doi: 10.1177/147323000903700615
 92. DeLemos B, Xiang J, Benson C, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *Am J Ther*. 2011;18(3):216-26. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181ccc307
 93. Innes G, Croskerry P, Worthington J, et al. Ketorolac versus acetaminophen-codeine in the emergency department treatment of acute low back pain. *J Emerg Med*. 1998 Jul-Aug;16(4):549-56. doi: 10.1016/S0736-4679(98)00044-4
 94. Beaulieu A, Peloso P, Haraoui B, et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain Res Manag*. 2008;13(2):103-10. doi: 10.1155/2008/903784
 95. Bjordal J, Klovning A, Ljunggren A, Sjordal 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. Epub 2006 May 8. doi: 10.1016/j.ejpain.2006.02.013
 96. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3
 97. Boudreault J, Desmeules F, Roy J, et al. The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2014 Apr;46(4):294-306. doi: 10.2340/16501977-1800
 98. Moore R, Derry S, McQuay H. Discontinuation rates in clinical trials in musculoskeletal pain: meta-analysis from etoricoxib clinical trial reports. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):R53. doi: 10.1186/ar2422
 99. Furst D, Kolba K, Fleischmann R, et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol*. 2002;29(3):436-46.
 100. Derry S, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 22;10:CD004233. doi: 10.1002/14651858.CD004233.pub4
 101. Yakhno N, Guekht A, Skoromets A, et al. Analgesic efficacy and safety of lornoxicam quick-release formulation compared with diclofenac potassium. *Clin Drug Invest*. 2006;26(5):267-77. doi: 10.2165/00044011-200626050-00004
 102. Dougados M, Le Henaff A, Logeart I, Ravaud P. Short-term efficacy of rofecoxib and diclofenac in acute shoulder pain: a placebo-controlled randomized trial. *PLoS Clin Trials*. 2007 Mar 9;2(3):e9. doi: 10.1371/journal.pctr.0020009
 103. Chandanwale AS, Sundar S, Latchoumibady K, et al. Efficacy and safety profile of combination of tramadol-diclofenac versus tramadol-paracetamol in patients with acute musculoskeletal conditions, postoperative pain, and acute flare of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a Phase III, 5-day open-label study. *J Pain Res*. 2014 Aug 12;7:455-63. doi: 10.2147/JPR.S67817. eCollection 2014.
 104. Tramer MR, Williams JE, Carroll D, et al. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998 Jan;42(1):71-9. doi: 10.1111/j.1399-6576.1998.tb05083.x
 105. Altman R, Barthel H. Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs*. 2011;71(10):1259-79. doi: 10.2165/11592550-000000000-00000
 106. Derry S, Moore R, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD 007400.
 107. Baraf H, Gloth F, Barthel H, et al. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. *Drugs Aging*. 2011;28(1):27-40. doi: 10.2165/11584880-000000000-00000
 108. 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.
 109. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-47. doi: 10.18433/J3VW2F
 110. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 8;15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134
 111. Day R, Graham G, Whelton A. The position of paracetamol in the world of analgesics. *Am J Therap*. 2000;7:51-5. doi: 10.1097/00045391-200007020-00002
 112. Prescott L. Paracetamol: past, present and future. *Am J Ther*. 2000;7:135-43. doi: 10.1097/00045391-200007020-00011
 113. Towheed T, Maxwell L, Judd M, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;25(1):CD004257. doi: 10.1002/14651858.cd004257.pub2
 114. 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. *Brit Med J*. 2015 Mar 31;350:h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225
 115. Garcia Rodriguez L, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001;12(5):570-6. doi: 10.1097/00001648-200109000-00018
 116. Chan A, Manson J, Albert C, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006;113(12):1578-87. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595793
 117. Dedier J, Stampfer M, Hankinson S, et al. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension*. 2002;40(5):604-8. doi: 10.1161/01.HYP.0000035856.77718.DA
 118. Forman J, Rimm E, Curhan G. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med*. 2007;167(4):394-9. doi: 10.1001/archinte.167.4.394
 119. Ong C, Seymour R, Lirk P, Merry A. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg*. 2010;110(4):1170-9. doi: 10.1213/ane.0b013e3181cf9281
 120. McQuay H, Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 2003;28:19-22.
 121. Bronstein A, Spyker D, Cantilena L, et al. 2006 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers National Poison Data System (NPDS). *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45:815-917. doi: 10.1080/15563650701754763
 122. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, et al. Opioids compared with placebo or other treatments for chronic low back pain: an update of the Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Apr 1;39(7):556-63. doi: 10.1097/BRS.0000000000000249

123. Cepeda M, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2007;34(3):543-55.
124. Da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 17;9:CD003115. doi: 10.1002/14651858.cd003115.pub4
125. Metscher B, Kübler U, Jähnel-Kracht H. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig*. 2001;118(4):147-51.
126. Pavelka K, Peliskova Z, Stehlikova H, et al. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clin Drug Investig*. 1998;16(6):421-9. doi: 10.2165/00044011-199816060-00002
127. Adams E, Breiner S, Cicero T, et al. A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs, and hydrocodone in patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(5):465-76. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2005.10.006
128. Ritvo J, Koonce R, Thurstone C, Causey HL 3rd. Tramadol dependence: treatment with buprenorphine/naloxone. *Am J Addict*. 2007;16(1):67-8. doi: 10.1080/10550490601080118
129. Trescot A, Helm S, Hansen H, et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: An update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician*. 2008;Opioids Special Issue 11:5-62.
130. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD004252. doi: 10.1002/14651858.cd004252
131. Гурак СВ, Парфенов ВА, Борисов КН. Мидокалм в комплексной терапии острой поясничной боли. *Боль*. 2006;(3):27-30 [Gurak SV, Parfenov VA, Borisov KN. Mydocalm in the treatment of acute low back pain. *Bol'*. 2006;(3):27-30 (In Russ.)].
132. Ходинка Л, Меилингер М, Сабо Ж, Залавари И. Лечение острой поясничной боли Мидокалмом. Результаты международного мультицентрового рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Русский медицинский журнал*. 2003;(5):246-9 [Khodinka L, Meilinger M, Sabo Zh, Zalavari I. Treatment of acute low back pain Mydocalm. The results of an international, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2003;(5):246-9 (In Russ.)].
133. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*. 1996 Oct;67(2-3):417-25. doi: 10.1016/0304-3959(96)03187-9
134. Кукушкин МЛ. Современный взгляд на механизм действия Мидокалма. *Consilium medicum*. 2013;15(2):89-94 [Kukushkin ML. Modern view of the mechanism of action Mydocalm. *Consilium medicum*. 2013;15(2):89-94. (In Russ.)].
135. Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ и др. Применение миорелаксантов в комплексной терапии остеоартроза. *Consilium medicum*. 2008;(2):30-2 [Sharapova EP, Alekseeva LI, Zaitseva EM, et al. The use of muscle relaxants in the treatment of osteoarthritis. *Consilium Medicum*. 2008;(2):30-2 (In Russ.)].
136. Berry H, Hutchinson D. A multicentre placebo-controlled study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain. *J Int Med Res*. 1988;16(2):75-82.
137. Berry H, Hutchinson D. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. *J Int Med Res*. 1988;16(2):83-91.
138. Sirdalud Ternilin Asia-Pacific Study group. Efficacy and gastro-protective effects of tizanidine plus diclofenac versus placebo plus diclofenac in patients with painful muscle spasm. *Curr Ther Res*. 1998;59:13-22. doi: 10.1016/S0011-393X(98)85019-4
139. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale A, et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J*. 2009;18(12):1836-42. doi: 10.1007/s00586-009-1019-4
140. Karol D, Muzyk A, Preud'homme X. A case of delirium, motor disturbances, and autonomic dysfunction due to baclofen and tizanidine withdrawal: a review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(1):84.
141. Del Rosario M, Weachter R, Flaker G. Drug-induced QT prolongation and sudden death. *Mol Med*. 2010;107(1):53-8.
142. Kaddar N, Vigneault P, Pilote S, et al. Tizanidine (Zanaflex): A muscle relaxant that may prolong the QT interval by blocking IKr. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2012 Mar;17(1):102-9. doi: 10.1177/1074248410395020. Epub 2011 Feb 11.
143. Publow S, Branam D. Hypotension and bradycardia associated with concomitant tizanidine and lisinopril therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(19):1606-10. doi: 10.2146/ajhp090657
144. Devulder J. Flupirtine in pain management: pharmacological properties and clinical use. *CNS Drugs*. 2010;24(10):867-81. doi: 10.2165/11536230-000000000-00000
145. Klawe C, Maschke M. Flupirtine: pharmacology and clinical applications of a nonopioid analgesic and potentially neuroprotective compound. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(9):1495-500. doi: 10.1517/14656560902988528
146. Harish S, Bhuvana K, Bengalorkar GM, Kumar TN. Flupirtine: Clinical pharmacology. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012;28:172-7. doi: 10.4103/0970-9185.94833
147. Ueberall M, Mueller-Schwefe G, Terhaag B. Efficacy and tolerability of flupirtine in subacute/chronic musculoskeletal pain – results of a patient level, pooled re-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011;49(11):637-47. doi: 10.5414/CP210000
148. Ueberall MA, Mueller-Schwefe GH, Terhaag B. Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study. *Curr Med Res Opin*. 2012 Oct;28(10):1617-34. doi: 10.1185/03007995.2012.726216
149. Данилов АБ, Николаева НС. Эффективность новой формы флупиртина® (Катадолон форте) в лечении острой боли в спине. *Manage pain*. 2013;(1):44-8 [Danilov AB, Nikolaeva NS. The effectiveness of a new form of flupirtina® (Katadolona fort) in the treatment of acute pain in the back. *Manage Pain*. 2013;(1):44-8 (In Russ.)].
150. Richards B, Whittle S, van der Heijde D, Buchbinder R. Efficacy and safety of neuromodulators in inflammatory arthritis: A Cochrane Systematic Review. *J Rheumatol Suppl*. 2012;90:28-33. doi: 10.3899/jrheum.120339
151. Chappell A, Ossanna M, Liu-Seifert H, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: A 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain*. 2009;146(3):253-60. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.024
152. Williamson O, Schroer M, Ruff D, et al. Onset of response with duloxetine treatment in patients with osteoarthritis knee pain and chronic low back pain: a post hoc analysis of placebo-controlled trials. *Clin Ther*. 2014 Apr 1;36(4):544-51. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.02.009. Epub 2014 Mar 17.
153. Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Taylor R Jr, et al. A review of duloxetine 60 mg once-daily dosing for the management of diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia, and chronic musculoskeletal pain due to chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Pain Pract*. 2013 Mar;13(3):239-52. doi: 10.1111/j.1533-2500.2012.00578.x. Epub 2012 Jun 21.
154. Giladi H, Choiniere M, Fitzcharles MA, et al. Pregabalin for chronic pain: does one medication fit all? *Curr Med Res Opin*. 2015 Jul;31(7):1403-11. doi: 10.1185/03007995.2015.1040750. Epub 2015 May 11.
155. Sakai Y, Ito K, Hida T, et al. Pharmacological management of chronic low back pain in older patients: a randomized controlled trial of the effect of pregabalin and opioid administration. *Eur Spine J*. 2015 Jun;24(6):1309-17. doi: 10.1007/s00586-015-3812-6. Epub 2015 Feb 15.
156. Romano CL, Romano D, Lacerenza M. Antineuropathic and antinociceptive drugs combination in patients with chronic low

- back pain: a systematic review. *Pain Res Treat.* 2012;2012:154781. doi: 10.1155/2012/154781. Epub 2012 Apr 26.
157. Ohtori S, Inoue G, Orita S, et al. Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis. *Yonsei Med J.* 2013 Sep;54(5):1253-8. doi: 10.3349/ymj.2013.54.5.1253
 158. Carmichael N, Katz J, Clarke H, et al. An intensive perioperative regimen of pregabalin and celecoxib reduces pain and improves physical function scores six weeks after total hip arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *Pain Res Manag.* 2013 May-Jun;18(3):127-32. doi: 10.1155/2013/258714
 159. Hameed F, Ihm J. Injectable medications for osteoarthritis. *PM&R.* 2012;4(5 Suppl):75-81. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.02.010
 160. 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
 161. Dean B, JF, Lostis E, Oakley T, et al. Risks and benefits of glucocorticoid treatment for tendinopathy: A systematic review of the effects of local glucocorticoid on tendon. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(4):570-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.006
 162. Tallia A, Cardone D. Diagnostic and therapeutic injection of the shoulder region. *Am Fam Physician.* 2003;67(6):1271-8.
 163. 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.
 164. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD005328. doi: 10.1002/14651858.cd005328.pub2
 165. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Ревматология. Клинические рекомендации*] [Rheumatology. Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.].
 166. Peloso P, Gross A, Haines T, et al. Medicinal and injection therapies for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD000319. doi: 10.1002/14651858.cd000319.pub4
 167. 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
 168. 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.
 169. 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
 170. 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
 171. 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. Epub 2007 Jul 6. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.10.009
 172. 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
 173. Strand V, McIntyre LF, Beach WR, et al. Safety and efficacy of US-approved viscosupplements for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *J Pain Res.* 2015 May 7;8:217-28. doi: 10.2147/JPR.S83076. eCollection 2015.
 174. Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, et al. Is local viscosupplementation injection clinically superior to other therapies in the treatment of osteoarthritis of the knee: A systematic review of overlapping meta-analyses. *Arthroscopy.* 2015 May 18. pii: S0749-8063(15)00257-1. doi: 10.1016/j.arthro.2015.03.030 [Epub ahead of print].
 175. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Apr;43(5):593-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002. Epub 2013 Oct 14.
 176. Colen S, Haverkamp D, Mulier M, van den Bekerom MP. Hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis in all joints except the knee: what is the current evidence? *BioDrugs.* 2012 Apr 1;26(2):101-12. doi: 10.2165/11630830-000000000-00000
 177. Lieberman JR, Engstrom SM, Solovyova O, et al. Is intra-articular hyaluronic acid effective in treating osteoarthritis of the hip joint? *J Arthroplasty.* 2015 Mar;30(3):507-11. doi: 10.1016/j.arth.2013.10.019. Epub 2013 Nov 8.
 178. Van den Bekerom MP, Lamme B, Sermon A, Mulier M. What is the evidence for viscosupplementation in the treatment of patients with hip osteoarthritis? Systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008 Aug;128(8):815-23. Epub 2007 Sep 15. doi: 10.1007/s00402-007-0447-z
 179. Blaine T, Moskowitz R, Udell J, et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(5):970-9. doi: 10.2106/JBJS.F.01116
 180. Chang KV, Hsiao MY, Chen WS, et al. Effectiveness of intra-articular hyaluronic acid for ankle osteoarthritis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013 May;94(5):951-60. doi: 10.1016/j.apmr.2012.10.030. Epub 2012 Nov 10.
 181. Баринов АН, Пархоменко ЕВ, Махинов КА. Причины отрицательных исходов лечения боли в спине и способы их преодоления. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2014;49(5):40-50 [Barinov AN, Parkhomenko EV, Makhinov KA. The reasons for the negative outcomes of the treatment of back pain and how to overcome them. *Эффективная фармакотерапия. Неврология.* 2014;49(5):40-50 (In Russ.)].
 182. Алексеева ЛИ. Препараты замедленного действия в лечении остеоартроза. Русский медицинский журнал. 2012;(7):389-94 [Aleksееva LI. Slow-acting drugs in the treatment of osteoarthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2012;(7):389-94 (In Russ.)].
 183. Imagawa K, de Andres M, Hashimoto K, et al. The epigenetic effect of glucosamine and a nuclear factor-kappa B (NF-kB) inhibitor on primary human chondrocytes – implications for osteoarthritis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;405(3):362-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.01.007
 184. Calamia V, Ruiz-Romero C, Rocha B, et al. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):R138. doi: 10.1186/ar3077
 185. 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.
 186. 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
 187. 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
 188. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moca Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 10;2:CD005117. doi: 10.1002/14651858.cd005117.pub3
 189. 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
 190. Singh G, Alekseeva L, Alexeev V, Triadafilopoulos G. Glucosamin-chondroitin sulfate reduces pain, disability and NSAID consumption in patients with chronic low back pain: a

- large, community-based, pilot, open prospective observational study. *ELAR*, 2013, SAT0419
191. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):169-74 [Karateev 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
 192. Atchison J, Vincent HK. Obesity and low back pain: relationships and treatment. *Pain Manag*. 2012 Jan;2(1):79-86. doi: 10.2217/pmt.11.64
 193. Kotowski S, Davis KG. Influence of weight loss on musculoskeletal pain: Potential short-term relevance. *Work*. 2010;36(3):295-304. doi: 10.3233/WOR-2010-1031
 194. Wai EK, Rodriguez S, Dagenais S, Hall H. Evidence-informed management of chronic low back pain with physical activity, smoking cessation, and weight loss. *Spine J*. 2008 Jan-Feb;8(1):195-202. doi: 10.1016/j.spinee.2007.10.024
 195. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Apr;66(4):433-9. doi: 10.1136/ard.2006.065904. Epub 2007 Jan 4.
 196. Gudbergesen H, Boesen M, Lohmander LS, et al. Weight loss is effective for symptomatic relief in obese subjects with knee osteoarthritis independently of joint damage severity assessed by high-field MRI and radiography. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Jun;20(6):495-502. doi: 10.1016/j.joca.2012.02.639. Epub 2012 Mar 5.
 197. Jones A, Silva PG, Silva AC, et al. Impact of cane use on pain, function, general health and energy expenditure during gait in patients with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2012 Feb;71(2):172-9. doi: 10.1136/ard.2010.140178. Epub 2011 Nov 29.
 198. Duijvenvoorden T, Brouwer RW, van Raaij TM, et al. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 16;3:CD004020. doi: 10.1002/14651858.cd004020.pub3
 199. Segal NA. Bracing and orthoses: a review of efficacy and mechanical effects for tibiofemoral osteoarthritis. *PM&R*. 2012 May;4(5 Suppl):S89-96. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.01.018
 200. Raja K, Dewan N. Efficacy of knee braces and foot orthoses in conservative management of knee osteoarthritis: a systematic review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011 Mar;90(3):247-62. doi: 10.1097/PHM.0b013e318206386b
 201. Bennell KL, Buchbinder R, Hinman RS. Physical therapies in the management of osteoarthritis: current state of the evidence. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 May;27(3):304-11. doi: 10.1097/BOR.0000000000000160
 202. Bervoets DC, Luijcksterburg PA, Alessie JJ, et al. Massage therapy has short-term benefits for people with common musculoskeletal disorders compared to no treatment: a systematic review. *J Physiother*. 2015 Jul;61(3):106-16. doi: 10.1016/j.jphys.2015.05.018. Epub 2015 Jun 17.
 203. Kadhim-Saleh A, Maganti H, Ghert M, et al. Is low-level laser therapy in relieving neck pain effective? Systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2013 Oct;33(10):2493-501. doi: 10.1007/s00296-013-2742-z. Epub 2013 Apr 12.
 204. Brosseau L, Robinson V, Wells G, et al. WITHDRAWN: Low level laser therapy (Classes III) for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(1):CD002046.
 205. Pittler MH, Brown EM, Ernst E. Static magnets for reducing pain: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*. 2007 Sep 25;177(7):736-42. doi: 10.1503/cmaj.061344
 206. Ryang We S, Koog YH, Jeong KI, Wi H. Effects of pulsed electromagnetic field on knee osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 May;52(5):815-24. doi: 10.1093/rheumatology/kes063. Epub 2012 Apr 13.
 207. Li S, Yu B, Zhou D, et al. Electromagnetic fields for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 14;12:CD003523. doi: 10.1002/14651858.cd003523.pub2
 208. Menke JM. Do manual therapies help low back pain? A comparative effectiveness meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Apr 1;39(7):E463-72. doi: 10.1097/BRS.0000000000000230
 209. Rubinstein SM, Terwee CB, Assendelft WJ, et al. Spinal manipulative therapy for acute low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD008880. doi: 10.1002/14651858.cd008880.pub2
 210. Franke H, Franke JD, Fryer G. Osteopathic manipulative treatment for nonspecific low back pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Aug 30;15:286. doi: 10.1186/1471-2474-15-286
 211. Lam M, Galvin R, Curry P. Effectiveness of acupuncture for non-specific chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Nov 15;38(24):2124-38. doi: 10.1097/01.brs.0000435025.65564.b7
 212. Xu M, Yan S, Yin X, et al. Acupuncture for chronic low back pain in long-term follow-up: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Am J Chin Med*. 2013;41(1):1-19. doi: 10.1142/S0192415X13500018
 213. Haake M, Müller H, Schade-Brittinger C, et al. German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain: randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups. *Arch Intern Med*. 2007;167(17):1892-8. doi: 10.1001/Archinte.167.17.1892
 214. Manheimer E, Cheng K, Linde K, et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD001977. doi: 10.1002/14651858.CD001977.pub2
 215. Manyanga T, Froese M, Zarychanski R, et al. Pain management with acupuncture in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med*. 2014 Aug 23;14:312. doi: 10.1186/1472-6882-14-312
 216. So P, Jiang Y, Qin Y. Touch therapies for pain relief in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD006535. doi: 10.1002/14651858.cd006535.pub2
 217. Smith K. Against homeopathy – a utilitarian perspective. *Bioethics*. 2012;26(8):398-409. doi: 10.1111/j.1467-8519.2010.01876.x
 218. Brien S, Lachance L, Prescott P, et al. Homeopathy has clinical benefits in rheumatoid arthritis patients that are attributable to the consultation process but not the homeopathic remedy: a randomized controlled clinical trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(6):1070-82. doi: 10.1093/rheumatology/keq234
 219. Beer A, Fey S, Zimmer M, et al. Effectiveness and safety of homeopathic drug combination in the treatment of chronic low back pain. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *MMW Fortschr Med*. 2012 Jun 28;154 Suppl 2:48-57.
 220. Long L, Ernst E. Homeopathic remedies for the treatment of osteoarthritis: a systematic review. *Br Homeopath J*. 2001 Jan;90(1):37-43. doi: 10.1054/homp.1999.0449
 221. Koley M, Saha S, Ghosh S. A double-blind, randomized, placebo-controlled feasibility study evaluating individualized homeopathy in managing pain of knee osteoarthritis. *J Evid Based Complement Altern Med*. 2015 Jul;20(3):186-91. doi: 10.1177/2156587214568668
 222. Lembeck M. Quantum physics, medicine and insurance. *Versicherungsmedizin*. 2007;59(4):179-85.
 223. Jain S, Mills P. Biofield therapies: helpful or full of hype? A best evidence synthesis. *Int J Behav Med*. 2010;17(1):1-16. doi: 10.1007/s12529-009-9062-4
 224. Rosch P. Bioelectromagnetic and subtle energy medicine: the interface between mind and matter. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1172:297-311. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04535.x
 225. Galle M. Bioresonance, a study of pseudo-scientific language. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2004;11(5):306.
 226. Hammerschlag R, Marx B, Aickin M. Nontouch biofield therapy: a systematic review of human randomized controlled trials reporting use of only nonphysical contact treatment. *J Altern Complement Med*. 2014 Dec;20(12):881-92. doi: 10.1089/acm.2014.0017