

Нестероидные противовоспалительные препараты на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи сквозь призму лекарственной безопасности и коморбидности: в фокусе – ацеклофенак

Д.И.Трухан✉

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Одним из самых распространенных симптомов в современной клинической практике и одной из наиболее частых причин, по которой пациенты обращаются за медицинской помощью, является боль. Наиболее перспективным и действенным патогенетическим средством защиты периферических болевых рецепторов являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако с приемом НПВП ассоциируется целый спектр различных осложнений. Лекарственная безопасность и коморбидность тесно переплетаются при использовании НПВП. Результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований позволяют рассматривать ацеклофенак в качестве препарата выбора для лечения болевого синдрома на этапе первичной медико-санитарной помощи у коморбидных пациентов с гастроинтестинальным и сердечнососудяльным риском.

Ключевые слова: первичная медико-санитарная помощь, боль, лекарственная безопасность, коморбидность, нестероидные противовоспалительные препараты, ацеклофенак, Аэртал.

Для цитирования: Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи сквозь призму лекарственной безопасности и коморбидности: в фокусе – ацеклофенак. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 75–83. 10.26442/2075-1753_19.8.75-83

Review

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during the provision of primary health care through the prism drug safety and comorbidity: in focus aceclofenac

D.I.Trukhan✉

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, 12

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

One of the most common symptoms in modern clinical practice and one of the most common reasons for which patients seek medical help, is a pain. The most promising and effective remedy pathogenetic peripheral pain receptors are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, NSAID-associated a range of different events. Drug safety and comorbidity are closely intertwined with the use of NSAIDs. The results of numerous domestic and foreign researches allow to consider aceclofenac as the drug of choice for the treatment of pain in primary health care in comorbid patients with gastrointestinal and cardiovascular risk.

Key words: primary health care, pain, drug safety, comorbidity, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aceclofenac, Airtal.

For citation: Trukhan D.I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during the provision of primary health care through the prism drug safety and comorbidity: in focus aceclofenac. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 75–83. 10.26442/2075-1753_19.8.75-83

*Мы живем в век безопасной хирургии
и все более опасной лекарственной терапии.*

Академик Б.Е.Вотчал

К важным составляющим рациональной фармакотерапии в настоящее время относятся лекарственная безопасность и наличие у пациента сопутствующей (коморбидной) патологии [1, 2].

Лекарственная безопасность является одним из приоритетных направлений современной медицины и фармации. Разработка программ по мониторингу безопасности лекарственных средств и активный сбор информации о побочных реакциях лекарственных препаратов были стимулированы талидомидовой трагедией в 1960-х годах. Однако начало XXI в. ознаменовалось двумя крупными «провалами» лекарственных препаратов – церивастатина и рофекоксиба. И это далеко не единственные негативные примеры XXI в. [3, 4]. Большая группа проблем современной медицины непосредственно обусловлена действием лекарственных препаратов: лекарственные поражения печени, нарушения кишечного микробиоценоза, гастропатия и энтеропатия, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Сопутствующая (коморбидная) патология выявляется благодаря совершенствованию диагностических возможностей и в настоящее время присутствует в большинстве клинических случаев. Эта проблема в первые десятилетия XXI в. активно изучается в различных аспектах у разных категорий пациентов [5–7]. Выделяется целый ряд факторов, способствующих развитию коморбидности: генетические, сосудистые (атеросклероз), инфекционные (хроническая инфекция), инволютивные изменения, ятрогенные, социальные, экологические. К основным причинам коморбидности относятся: анатомическая близость пораженных болезнью органов, единый патогенетический механизм нескольких болезней, временная причинно-следственная связь между болезнями, одна болезнь как осложнение другой, а также болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни [7].

Лекарственная терапия всегда сопряжена с риском причинения вреда здоровью пациента самим лекарством, призванным противостоять заболеваниям. Прием паци-

Факторы риска осложнений, связанных с приемом НПВП [15]		
Градация риска	НПВП-гастропатия	Кардиоваскулярные осложнения
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> • Пожилой возраст без дополнительных факторов риска • Язвенный анамнез (редкие рецидивы язв) • Прием глюкокортикоидов • Курение и прием алкоголя • Инфицированность <i>H. pylori</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Компенсированное лечением АГ и СН • Наличие традиционных кардиоваскулярных факторов риска при отсутствии ИБС
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> • Язвенный анамнез • Прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (например, АСК) 	<ul style="list-style-type: none"> • Некомпенсированные АГ и СН, неосложненная ИБС
Максимальный	<ul style="list-style-type: none"> • Осложненные язвы (кровотечение, перфорация) • Часто рецидивирующие язвы (особенно НПВП-индуцированные) • Комбинация 2 факторов риска и более 	<ul style="list-style-type: none"> • ИБС + перенесенный инфаркт миокарда, операции на сердце (АКШ, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт
Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АКШ – аортокоронарное шунтирование.		

ентами различных лекарственных препаратов на сегодняшний день можно рассматривать в качестве возможных этиологических и провоцирующих факторов (триггеров) развития целого ряда заболеваний разных органов и систем [3, 7].

Актуальные аспекты лекарственной безопасности и коморбидности тесно переплетаются при использовании НПВП, относящихся к числу наиболее распространенных лекарственных препаратов.

Ежедневно в мире свыше 30 млн человек употребляют НПВП, в течение 1 года число принимающих НПВП составляет более 300 млн человек, при этом лишь 1/3 из них принимают НПВП по назначению врача. В конце XX в. и начале века нынешнего отмечается тенденция увеличения потребления НПВП в 2–3 раза каждые 10 лет [8, 9]. В значительной мере широкому распространению приема НПВП способствует увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в большинстве стран мира и, соответственно, распространенности заболеваний опорно-двигательного аппарата с увеличением возраста пациентов [9, 10].

К основным терапевтическим эффектам НПВП относятся: противовоспалительный, обезболивающий, жаропонижающий. Показаниями к назначению НПВП являются боль, лихорадка, воспалительные процессы различной природы, склонность к развитию тромбозов (ацетилсалициловая кислота – АСК) [9]. НПВП активно используются в клинической практике и повседневной жизни при широком круге заболеваний и патологических состояний и входят в арсенал врачей разных специальностей.

Однако наряду с высокой фармакотерапевтической эффективностью по основным показаниям с приемом НПВП ассоциируется целый спектр различных, иногда фатальных осложнений. Так, на долю НПВП приходится каждый 4–5-й зарегистрированный случай лекарственной болезни (побочного действия лекарственных препаратов). От осложнений, обусловленных приемом НПВП, ежегодно в Великобритании умирают до 2 тыс. пациентов, в США с употреблением НПВП связано 16,5 тыс. случаев смерти в год и 107 тыс. госпитализаций [10–13].

Неблагоприятные побочные эффекты характерны практически для всех представителей группы НПВП (с разной частотой) независимо от их химического строения, лекарственной формы и способа введения. Эта проблема актуальна не только в медицинском, но и в социально-экономическом аспекте, значимо увеличивая количество госпитализаций и летальных исходов, о чем свидетельствуют данные многочисленных эпидемиологических исследований [14–16].

Побочные эффекты НПВП являются класс-специфическими, характерными для всех представителей этой группы лекарственных препаратов и определяются их основным фармакологическим действием – блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Анальгетическое и противовос-

палительное действие НПВП обусловлено подавлением функции «индуцируемой» формы данного фермента – ЦОГ-2, который отвечает за гиперпродукцию простагландинов – важнейших медиаторов боли и воспаления в зоне патологического процесса. Факторы риска осложнений, связанных с приемом НПВП, представлены в таблице.

В междисциплинарном консенсусе отечественных экспертов (2017 г.) в основных положениях, касающихся неблагоприятных явлений (НЯ), связанных с приемом НПВП, отмечается:

- 1) все НПВП могут вызывать НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диспепсию (боль и дискомфорт в эпигастриальной области), язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, железодефицитную анемию, в том числе вследствие поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника;
- 2) все НПВП могут вызывать НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы – ССС (дестабилизацию артериального давления – АД и сердечной недостаточности – СН), повышать риск сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) и сердечно-сосудистой смертности;
- 3) все НПВП могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии заболеваний последних), а в ряде случаев – вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции;
- 4) НПВП могут повышать риск кровотечения при хирургических вмешательствах и травматичных медицинских манипуляциях;
- 5) НПВП могут вызывать гематологические осложнения, кожные аллергические реакции и бронхоспазм [16].

Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (индометацин, диклофенак, кеторолак и др.), оказывая противовоспалительный и обезболивающий эффекты, обладают рядом нежелательных побочных реакций со стороны ЖКТ, для обозначения которых в 1986 г. был предложен термин «НПВП-гастропатия» (NSAID-gastropathy) для дифференциации специфического поражения слизистой оболочки желудка, возникающего при длительном употреблении НПВП, от классической язвенной болезни [17–19].

Данным термином принято обозначать специфическую патологию верхних отделов ЖКТ, которая возникает в результате системного негативного воздействия НПВП и проявляет себя не только диспепсией и эпигастриальной болью, но и развитием эрозий слизистой оболочки, язвами и «гастроинтестинальными катастрофами» (кровотечениями и перфорацией). В отличие от классической язвенной болезни НПВП-гастропатия чаще поражает не двенадцатиперстную кишку (ДПК), а верхний отдел ЖКТ и обычно развивается у пожилых, а не у молодых больных [17, 20].

Гастротоксичность может иметь место при любом пути введения НПВП, поскольку лишь отчасти связана с ло-

кальным повреждающим влиянием НПВП на слизистую и в основном обусловлена ингибированием ЦОГ-1 в результате системного действия препаратов [21, 22]. При этом НПВП-гастропатия сопряжена с диагностическими сложностями субъективного генеза, поскольку врачи в практике часто упускают связь поражения желудка или желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) с приемом НПВП [21, 23]. При длительном (более 6 нед) использовании НПВП гастро- и дуоденопатии формируются у 70% пациентов [24]. Симптомы НПВП-ассоциированной диспепсии развиваются примерно у 30–40% пациентов, длительно принимающих НПВП. Из них у 1/2 при эндоскопическом исследовании обнаруживаются эрозии и геморрагии, а у каждого 5–4-го – язвы.

К ведущим симптомам НПВП-гастропатии относятся: эпигастральная боль, ощущение дискомфорта в эпигастрии, изжога, потеря аппетита, тошнота, дискомфорт в животе, диарея [8, 25, 26]. Вместе с тем часто клиническая картина при НПВП-гастропатиях характеризуется отсутствием корреляции между клинической симптоматикой и выраженностью эндоскопических изменений. Нередко при наличии множественных эрозий и язв желудка и луковицы ДПК НПВП-гастропатии протекают бессимптомно, что повышает риск развития таких серьезных осложнений, как кровотечение и перфорация, которые нередко могут приводить к летальному исходу. Напротив, у пациентов с выраженной клинической симптоматикой при эндоскопическом исследовании выявляются минимальные изменения слизистой оболочки.

В реальной клинической практике приходится сталкиваться не только с поражением верхних отделов ЖКТ, но и с энтеропатией. По данным аутопсий поражение слизистой кишечника отмечается у 8,6% больных, принимавших НПВП, против 0,6% больных, не принимавших НПВП [27, 28].

Ведущими факторами риска повреждения ЖКТ при назначении НПВП являются:

- 1) женский пол;
- 2) возраст старше 65 лет; язвенная болезнь (пептическая язва) и ее осложнения в анамнезе;
- 3) высокие дозы НПВП;
- 4) одновременный прием нескольких НПВП или НПВП с АСК или другим антиагрегантом;
- 5) наличие заболевания, требующего длительного приема НПВП;
- 6) сопутствующая терапия глюкокортикостероидными гормонами, иммунодепрессантами, антикоагулянтами;
- 7) наличие *Helicobacter pylori*;
- 8) семейный язвенный анамнез [29, 30].

Рекомендации АСГ (American College of Gastroenterology) к факторам риска дополнительно относят: начальный период приема НПВП (первые 1–2 нед); прием препаратов натошак (до еды); употребление алкоголя, курение, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [31].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 являются менее токсичными по сравнению с неселективными ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и сочетают в себе быстрый обезболивающий и мощный противовоспалительный эффекты [32].

Однако кардиологический профиль безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2 оказался далеко не безупречен, что наглядно продемонстрировал рофекоксиб [33, 34]. Установлено, что НПВП повышают агрегацию тромбоцитов, увеличивают задержку натрия и воды, что повышает АД и потенцирует СН, причем селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказывают эти эффекты в большей степени, чем неселективные НПВП [35, 36]. Негативные эффекты селективных ингибиторов ЦОГ-2 НПВП на агрегацию тромбоцитов устраняются сочетанием с малыми дозами АСК (однако такая комбинация требует дополнительного назначения ингибиторов протонной помпы) или клопидогрела.

В междисциплинарном консенсусе отечественных экспертов (2017 г.) в основных положениях, касающихся НЯ, которые связаны с приемом НПВП, отмечено, что риск развития НЯ со стороны ЖКТ и ССС существенно различается при использовании разных НПВП [16].

В этой связи выбор оптимального препарата из группы НПВП с позиций эффективности, лекарственной безопасности и коморбидности относится к одним из наиболее обсуждаемых в реальной клинической практике, в том числе и на этапе оказания пациенту первичной медико-санитарной помощи (ПМСП).

ПМСП является основой системы оказания медицинской помощи и осуществляется в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара. ПМСП оказывается врачами первого контакта: терапевтами, участковыми терапевтами, педиатрами, участковыми педиатрами и врачами общей практики (семейными врачами).

Одним из основных направлений реформирования ПМСП является переход к организации ПМСП по принципу семейного врача (врача общей практики). Это предполагает значительное расширение функций, выполняемых врачом первого контакта. Основным действующим лицом ПМСП становится врач общей практики (семейный врач), оказывающий населению многопрофильную амбулаторную медицинскую помощь. Объем лечебно-диагностических манипуляций, которые обязан выполнять врач общей практики, очень разнообразен и позволяет расширить медицинскую помощь при неврологической и хирургической патологиях, эндокринных заболеваниях, болезнях ЛОР-органов, патологии глаз, урологических и кожных болезнях, что приводит к изменению структуры амбулаторного приема, оптимизирует использование консультаций узких специалистов. Опыт работы врачей общей практики показывает, что они берут на себя более 1/3 посещений к врачам-специалистам, соответственно, уменьшая число направлений на консультации и повышая удовлетворенность пациентов в отдельных видах специализированной помощи.

Одним из самых распространенных симптомов в современной клинической практике и одной из наиболее частых причин, по которой люди обращаются за медицинской помощью, является боль. Одной из наиболее частых причин боли, по поводу которой пациенты на этапе оказания ПМСП обращаются к врачу, является боль при воспалительных изменениях и травматических повреждениях опорно-двигательного аппарата [37]. Врачу первого контакта также часто приходится сталкиваться с сопутствующими ревматологическими и неврологическими проблемами пациента, когда имеет место комбинация воспалительной реакции и болевого синдрома [38].

Своевременное и правильное этиотропное или патогенетическое лечение в большинстве случаев способно устранить боль. Вместе с тем существуют ситуации, при которых показана симптоматическая терапия боли: при выраженном болевом синдроме, требующем немедленного лечения, или в случаях, когда причину боли устранить невозможно. НПВП являются одним из наиболее перспективных и действенных патогенетических средств защиты периферических болевых рецепторов (ноцицепторов).

Результаты многочисленных зарубежных и отечественных исследований позволяют рассматривать Аэртал® (ацеклофенак) в качестве препарата выбора в группе НПВП [39, 40]. Аэртал® (ацеклофенак) – препарат с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, занимает удачную позицию между неселективными ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и высокоселективными ингибиторами ЦОГ-2 (коксибами), являясь своеобразной «золотой серединой» в группе НПВП, что обуславливает целесообразность его использования при большинстве болевых синдромов различной природы. Клинические и эпидемиологические исследования

показывают, что препарат обладает благоприятной переносимостью в отношении как ЖКТ, так и ССС [39].

Аэртал® (ацеклофенак) – производное фенилацетиловой кислоты, ближайший «родственник» диклофенака. Однако в его формулу включена 2,6-дихлорфениламиногруппа, и это небольшое отличие существенно изменяет фармакологические свойства препарата [41–43].

Важным достоинством Аэртала (ацеклофенак) является высокая биодоступность – после приема внутрь Аэртал® (ацеклофенак) быстро всасывается, его биодоступность близка к 100%. Пиковая концентрация в плазме крови достигается через 75–180 мин после приема внутрь. Прием пищи замедляет всасывание, но не влияет на его степень. Аэртал® (ацеклофенак) в высокой степени связывается с белками плазмы (>99,7%). Препарат проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает 60% от концентрации в плазме. Считается, что Аэртал® (ацеклофенак) метаболизируется изоферментом CYP2C9 с образованием метаболита 4-ОН-ацеклофенака, роль которого в клиническом действии скорее всего является минимальной. Диклофенак и 4-ОН-диклофенак входят в число многочисленных метаболитов ацеклофенака. Средний период полувыведения составляет 4–4,3 ч. Приблизительно 2/3 принятой дозы выводится почками, в основном в виде конъюгированных гидроксиметаболитов. Только 1% дозы после приема внутрь выводится в неизменном виде [44].

Аэртал® (ацеклофенак) ингибирует экспрессию как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, однако преимущественный эффект он демонстрирует в отношении ЦОГ-2, что позволяет отнести препарат к преимущественно селективным ингибиторам ЦОГ-2, поскольку соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для Аэртала (ацеклофенак) составляет 0,26 мкмоль, а для целекоксиба (эталонного селективного ингибитора ЦОГ-2) – 0,7 мкмоль [43]. Преимущественная селективность Аэртала (ацеклофенак) продемонстрирована в немецком экспериментальном исследовании, в котором определялась выраженность блокады ЦОГ-2 и ЦОГ-1 в нейтрофилах человека под влиянием Аэртала (ацеклофенак) 100 мг и диклофенака 75 мг. Оказалось, что после приема обоих препаратов активность ЦОГ-2 была подавлена более чем на 97%, а ЦОГ-1 – на 46 и 82% соответственно [45].

Кроме основного фармакологического эффекта (блокады ЦОГ-2/ЦОГ-1) Аэртал® (ацеклофенак) оказывает влияние на синтез важнейших цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли α [40, 41, 43].

Важной особенностью Аэртала (ацеклофенак) является его способность подавлять процесс ИЛ-1-ассоциированной активации металлопротеиназ, что является одной из причин положительного воздействия Аэртала (ацеклофенак) на синтез протеогликанов суставного хряща [42]. Имеются подтверждения позитивного влияния Аэртала (ацеклофенак) на суставной хрящ. В британском экспериментальном исследовании [46] изучали действие 13 различных НПВП на состояние хрящевой ткани. Было отмечено, что Аэртал® (ацеклофенак) не только не усиливал деструкцию хряща, что было отмечено для ибупрофена, индометацина и диклофенака, но и способствовал его активному восстановлению, подавляя катаболизм хрящевой ткани. Достоверное стимулирующее влияние Аэртала (ацеклофенак) на метаболизм хряща отмечено в бельгийском исследовании при анализе биоптатов медиального надмыщелка бедра, взятых у пациентов, страдавших выраженным или тяжелым гонартрозом [47].

Наибольшее число клинических исследований, в которых изучались эффективность и безопасность Аэртала (ацеклофенак), проведено у больных остеоартрозом/остеоартритом (ОА). При этом заболевании Аэртал® (ацеклофенак) успешно выдержал сравнение с парацетамолом, диклофенаком, напроксеном и пироксикамом [40, 48].

В испанском 6-недельном исследовании, проведенном в университетской клинике в Аликанте [49], сравнивалась эффективность Аэртала (ацеклофенак) 200 мг/сут и парацетамола 3 г/сут и было показано достоверное преимущество Аэртала (ацеклофенак): уменьшение выраженности боли (по визуальной аналоговой шкале – ВАШ) и функционального индекса Лекена, при этом переносимость Аэртала (ацеклофенак) и парацетамола не различалась.

В бельгийском 12-недельном исследовании [50] оценивали влияние Аэртала (ацеклофенак) 200 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут на основные симптомы больных ОА. Аэртал® (ацеклофенак) был эффективнее диклофенака: существенное облегчение суставной боли (более 50% в сравнении с исходным уровнем) было отмечено соответственно у 71 и 59% больных ($p=0,005$). При этом осложнения со стороны ЖКТ достоверно реже возникали на фоне приема Аэртала (ацеклофенак).

В индийском сравнительном исследовании Аэртала (ацеклофенак) и диклофенака у пациентов с ОА коленного сустава при приеме Аэртала (ацеклофенак) существенно реже встречались симптомы диспепсии и боль в животе, кроме этого, исследователи отметили, что в течение первых 7 дней терапии более 90% принимавших Аэртал® (ацеклофенак) не нуждались в дополнительном назначении гастропротективной терапии [51].

В другом испанском исследовании, проведенном в Барселоне, было показано, что Аэртал® (ацеклофенак) 200 мг/сут был столь же эффективен, как напроксен 1000 мг/сут, в отношении выраженности боли и нарушения функции у больных ОА коленных суставов, при этом на фоне приема Аэртала (ацеклофенак) побочные эффекты возникали реже: соответственно у 12,6 и 16,3% больных [52]. Еще в одном 2-месячном испанском исследовании в Малаге сравнивали эффективность и безопасность Аэртала (ацеклофенак) 200 мг/сут и пироксикама 20 мг/сут у больных ОА. Лечебное действие препаратов не различалось, а переносимость Аэртала (ацеклофенак) была существенно лучше [53].

В итальянском исследовании [54] месячный курсовой прием Аэртала (ацеклофенак) обеспечил статистически значимый обезболивающий эффект, который прогрессивно повышался на протяжении последующего 12-месячного наблюдения, при этом степень выраженности боли при движении и в состоянии покоя со временем уменьшалась, было отмечено улучшение и функциональной способности (индекс Lee).

В обзоре французских исследователей [42] отмечается, что Аэртал® (ацеклофенак) при сходной эффективности имеет более благоприятный профиль переносимости по сравнению с другими НПВП. Особо подчеркивают положительное влияние на анаболизм хряща в сочетании с модулирующим эффектом катаболизма матрицы.

В метаанализе [55], опубликованном в текущем году и включавшем 9 исследований (8 – двойных слепых и 1 – одиночное слепое), в которых оценивали боль (7 исследований), функцию (8) и безопасность (7), авторами отмечено, что Аэртал® (ацеклофенак) в терапии ОА был более полезным, чем контрольные вмешательства, в улучшении физических функций, и при этом отмечено существенно меньше побочных явлений со стороны ЖКТ по сравнению с другими НПВП (относительный риск – ОР 0,69; 95% доверительный интервал – 0,57–0,83).

Эффективность и безопасность Аэртала (ацеклофенак) при ОА отмечены в целом ряде отечественных исследований [56–60]. При оценке эффективности и безопасности применения Аэртала (ацеклофенак) и диклофенака в лечении пациентов с гонартрозом на ранних стадиях [60] после 6 нед консервативного лечения в группе Аэртала (ацеклофенак) отмечено значимое снижение индекса ВАШ, индекса WOMAC (Western Ontario McMaster) на

фоне более благоприятного профиля безопасности группы и значительно лучшей желудочно-кишечной переносимости. В другом сравнительном исследовании у пациентов с гонартрозом I–II рентгенологической стадии также было отмечено меньшее число развития побочных эффектов со стороны ЖКТ и ССС (дестабилизация АД) в группе женщин, принимавших Аэртал® (ацеклофенак), при сравнении с диклофенаком [58].

Аэртал® (ацеклофенак) продемонстрировал высокую эффективность не только при ОА, но и при других ревматических заболеваниях [39, 61, 62]. В метаанализе [63] 13 рандомизированных контролируемых исследований с активным контролем, суммарно включавших 3574 больных, а также серии наблюдательных когортных и нерандомизированных исследований (всего 142 746 пациентов) показана эффективность Аэртала (ацеклофенак) для купирования боли у пациентов с ревматическими заболеваниями и другими патологическими процессами, а также улучшение функции и повышение активности пациентов при ОА и дорсопатиях. Подтверждено позитивное влияние препарата на число воспаленных суставов и утреннюю скованность при ревматоидном артрите (РА) и анкилозирующем спондилите (АС). По обезболивающему и противовоспалительному действию Аэртал® (ацеклофенак) не уступал или превосходил такие препараты, как диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и напроксен.

Другим значимым подтверждением терапевтических возможностей Аэртала (ацеклофенак) стала масштабная европейская программа оценки удовлетворенности врачей и пациентов исходом обезболивающей терапии. В это исследование были включены 23 407 больных из Австрии, Бельгии, Голландии и Греции, которые испытывали боль вследствие ревматических заболеваний (РА, ОА, АС и дорсопатии), травм или перенесенной операции [64, 65]. Целеобразно отметить, что более 1/2 больных были недовольны эффектом предшествующей терапии НПВП, что и явилось причиной для перехода на Аэртал® (ацеклофенак). Продолжительность лечения и число визитов при этом определялись лечащими врачами исходя из индивидуальной клинической ситуации. В конце периода наблюдения 85% пациентов определили терапевтическое действие Аэртала (ацеклофенак) как «очень хорошее», 32% сообщили о полном прекращении боли. При этом число пациентов, которые на момент включения в исследование оценивали боль как «тяжелую», сократилось с 41 до 2%.

У больных РА при назначении Аэртала (ацеклофенак) наблюдался хороший противовоспалительный и анальгетический эффект, сравнимый с приемом других «стандартных» НПВП – диклофенака, индометацина и теноксикама [66]. В итальянском многоцентровом двойном слепом 6-месячном исследовании было проведено сравнение Аэртала (ацеклофенак, 200 мг/сут) и диклофенака (150 мг/сут) в параллельных группах у больных РА [67]. Оба препарата достоверно снижали выраженность боли, индекс Ричи и утреннюю скованность уже через 15 дней от начала терапии, при этом достигнутый положительный эффект сохранялся в течение всего периода лечения. По оценке больных хороший или очень хороший результат терапии был у 70,3% пациентов при лечении Аэрталом (ацеклофенак) и у 65,6% – диклофенаком, а по оценке исследователей – у 76,3 и 69,6% больных соответственно. В 3-месячном испанском исследовании, проведенном в Мадриде [68], у больных РА эффективность Аэртала (ацеклофенак) сравнивали с таковой кетопрофена 200 мг/сут. Оба препарата обеспечили снижение боли и улучшение самочувствия. Кроме того, отмечалось достоверное уменьшение числа воспаленных суставов (индекс Ричи) и длительности утренней скованности. При этом лечебный эффект Аэртала (ацеклофенак) оказался несколько выше при лучшей переносимости.

Применение Аэртала (ацеклофенак) у пациентов с анкилозирующим спондилитом показало эффективность препарата в ряде исследований [69–72], где сравнивалась его эффективность с такими широко применяемыми НПВП, как напроксен, индометацин, теноксикам. Доказаны сходная эффективность с препаратами сравнения по снижению уровня боли и лучший профиль безопасности. Отмечены эффективность и безопасность Аэртала (ацеклофенак) и в лечении пациентов с псориатическим артритом [73].

При боли в спине также наблюдается выраженный противовоспалительный и обезболивающий эффект Аэртала (ацеклофенак) [74–83]. При лечении неспецифической боли в спине Аэртал® (ацеклофенак) хорошо сочетается с миорелаксантами [75, 82]. В практике поликлинического врача было проведено продольное проспективное нерандомизированное исследование ФЕНИКС (Фармаконадзорный проект по Изучению Качества жизни пациентов с болью в спине при совместном назначении ацеклофенака и толперизона). В работе участвовали 450 врачей поликлиник (терапевты, неврологи, ревматологи) из 60 городов Российской Федерации. Применение комбинированной терапии препаратами ацеклофенак (Аэртал® 100 мг 2 раза в день 10 дней) + толперизон (Мидокалм® 150 мг 3 раза в день 20 дней) является эффективной комбинацией для купирования острой боли в спине.

В многочисленных клинических исследованиях, приведенных выше, была отмечена лучшая переносимость Аэртала (ацеклофенак) по сравнению с другими представителями группы НПВП. Согласно испанскому экспериментальному исследованию [84] язвостроительный потенциал у Аэртала (ацеклофенак) в 2, 4 и 7 раз меньше, чем у напроксена, диклофенака и индометацина. Во многих зарубежных исследованиях отмечается, что Аэртал® (ацеклофенак) обладает улучшенной ЖКТ-переносимостью из-за слабого угнетения простагландинов слизистой оболочки желудка [43, 85].

Общепризнано, что риск гастроинтестинальных осложнений при использовании НПВП представляет собой серьезную проблему. В рамках проекта SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs) по изучению безопасности НПВП были проведены систематический обзор и метаанализ обсервационных исследований для оценки ОР осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, связанных с применением конкретных НПВП [86]. Результаты метаанализа продемонстрировали значительную вариабельность риска гастроинтестинальных осложнений среди различных представителей класса НПВП. В конечном итоге суммарный ОР гастроинтестинальных осложнений варьировал от 1,43 (0,65–3,15) до 18,45 (10,99–30,97). Наименьший ОР (<2) был при использовании Аэртала (ацеклофенак) – 1,43, целекоксиба – 1,45 и ибупрофена – 1,84.

В проспективном открытом многоцентровом 12-месячном исследовании SAMM (Safety Assessment of Marketed Medicines) [87], в котором участвовали 10 142 больных, страдающих РА, ОА и АС [7890 пациентам назначали Аэртал® (ацеклофенак) 200 мг/сут, 2252 – диклофенак 150 мг/сут], продемонстрировано, что спектр НЯ при лечении Аэрталом (ацеклофенак) близок к таковому при лечении другими НПВП, однако существенно различается частота их развития. Исследователями была проанализирована частота побочных реакций: НЯ возникли у 22,4% больных, получавших Аэртал® (ацеклофенак), и у 27,1% принимавших диклофенак. Наиболее частыми из них были реакции со стороны ЖКТ (диспепсия, боли, диарея, тошнота) – в 10,6 и 15,2% ($p < 0,05$) соответственно. Не было отмечено тяжелых НЯ со стороны гепатобилиарной системы. Таким образом, применение Аэртала (ацеклофенак) сопровождалось меньшим риском развития НПВП-гастропатий и лучшей переносимостью, при

этом Аэртал® (ацеклофенак) не уступал стандартным НПВП по эффективности.

Результаты исследования свидетельствовали о лучшем профиле переносимости Аэртала (ацеклофенак) по сравнению с диклофенаком. Авторы пришли к заключению, что применение Аэртала (ацеклофенак) сопровождалось меньшим риском развития НПВП-гастропатий и лучшей переносимостью даже с учетом того, что среди больных, получавших Аэртал® (ацеклофенак), было значительно больше пациентов с патологией ЖКТ в анамнезе [87].

Важнейшим доказательством относительно низкого риска желудочно-кишечных осложнений при использовании Аэртала (ацеклофенак) стали популяционные исследования (по типу «случай–контроль») [88, 89]. В обеих работах Аэртал® (ацеклофенак) продемонстрировал наименьший риск ЖКК по сравнению со всеми неселективными НПВП, а также мелоксикамом и нимесулидом. ОР данного осложнения составил при использовании Аэртала (ацеклофенак) 2,6 (1,5–4,6), диклофенака – 3,1 (2,3–4,2), ибупрофена – 4,1 (3,1–5,3), напроксена – 7,3 (4,7–11,4), кетопрофена – 8,6 (2,5–29,2), индометацина – 9,0 (3,9–20,7), пироксикама – 12,6 (7,8–20,3).

Сравнение частоты ЖКК при приеме 13 различных НПВП в течение 4 лет у 180 995 больных показало, что частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ была наиболее низкой – 1,7 случая на 1 тыс. больных в год – при использовании Аэртала (ацеклофенак) и наиболее высокой – 25,8 случая на 1 тыс. больных в год – при использовании кетопрофена [90]. ОР кровотечения у принимавших Аэртал® (ацеклофенак) был существенно ниже (почти в 4 раза), чем при лечении диклофенаком.

В Великобритании в течение 1 года изучали побочные эффекты Аэртала (ацеклофенак) по сравнению с таковыми мелоксикама и рофекоксиба [91]. Частота побочных эффектов, рассчитанная на 1 млн суточных приемов препарата, составила 8,7 (6,1–12,0) для Аэртала (ацеклофенак) и 24,8 (23,1–26,6) и 52,6 (49,9–55,4) для мелоксикама и рофекоксиба соответственно. По сравнению с получавшими мелоксикам у леченных Аэрталом (ацеклофенак) установлена более низкая частота ЖКК, боли в животе, повышения АД. По сравнению с рофекоксибом Аэртал® (ацеклофенак) реже вызывал ЖКК, боль в животе, токсические поражения печени, тромбоэмболические осложнения, повышение АД и отеки конечностей. Авторы исследования отмечают, что Аэртал® (ацеклофенак) имеет лучший профиль безопасности, чем селективные ингибиторы ЦОГ-2.

В метаанализе безопасности Аэртала (ацеклофенак), основанном на 13 двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях, в которых приняли участие 3574 больных, продемонстрирован лучший профиль безопасности этого препарата по сравнению с классическими НПВП, включая диклофенак, индометацин, напроксен, пироксикам и теноксикам [92].

Исследование АЭРОПЛАН [Анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита Аэрталом (ацеклофенак) и нимесулидом] было проведено в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой» [93]. Исследуемую группу составили 60 больных РА, период лечения – 4 нед. Для определения осложнения со стороны ЖКТ всем больным до и после курса терапии выполняли эзофагогастроудоденоскопию. При ее проведении изменения со стороны слизистой верхних отделов ЖКТ были обнаружены у 5 (17,8%) больных, получавших Аэртал® (ацеклофенак). У всех пациентов имелись лишь единичные (от 2 до 5) эрозии слизистой желудка, в среднем $3,2 \pm 1,5$. При этом у 3 больных эрозии были случайной находкой, а у 2 – сопровождалась диспепсией. В контрольной группе признаки НПВП-гастропатии были выявлены несколько чаще – у 7 (25%) больных. В большинстве случаев у 5 больных это были единичные эрозии (от 2 до 6, в среднем $3,4 \pm 1,7$). Од-

нако у 2 из них патология носила более серьезный характер: у 1 больной выявлены множественные (более 10) эрозии и у 1 больного – язва ДПК. Те или иные жалобы со стороны верхних отделов ЖКТ были отмечены у 3 пациентов (включая больного с язвой ДПК), которые принимали нимесулид и у которых были выявлены видимые изменения слизистой ЖКТ. У 4 пациентов появление эрозий не сопровождалось какой-либо клиникой. Суммарно число больных с какими-либо осложнениями со стороны ЖКТ (пациенты с диспепсией ± пациенты с бессимптомными эрозивными изменениями) составило в группе Аэртала (ацеклофенак) 9 (32,1%), в контрольной группе – 13 (46,4%); $p=0,0408$ [93].

Риск гепатотоксичности Аэртала (ацеклофенак) отслеживался практически во всех клинических исследованиях, в которых других негативных эффектов не наблюдалось, за исключением единичных случаев легкого и обратимого повышения аминотрансфераз [94]. В специальном испанском исследовании влияния Аэртала (ацеклофенак) на печень было отмечено минимальное повышение аланин- и аминотрансферазы (не более 50 ЕД) в единичных случаях [95].

Изучение кардиоваскулярного риска Аэртала (ацеклофенак) проведено в финском исследовании, в нем авторы оценивали опасность развития инфаркта миокарда при использовании разных неселективных НПВП на 33 309 эпизодах этого тяжелого осложнения. Контрольную группу составили 138 949 жителей Финляндии, не имевших кардиоваскулярных осложнений. Согласно результатам анализа Аэртал® (ацеклофенак) ассоциировался с более низким риском развития инфаркта миокарда – отношение шансов 1,23 (0,97–1,62), чем индометацин – 1,56 (1,21–2,03), ибупрофен – 1,41 (1,28–1,55) и диклофенак – 1,35 (1,18–1,54), а при использовании нимесулида выявлена связь с более высоким кардиоваскулярным риском: отношение шансов 1,69 (1,43–1,99) [96].

Аэртал® (ацеклофенак) используется в клинической практике с конца 1980-х годов. В РФ с 2002 г. Аэртал® (ацеклофенак) представлен препаратом Аэртал® (компания «Гедеон Рихтер», Венгрия). Препарат Аэртал® выпускается в следующих формах:

- 1) таблетки для приема внутрь по 100 мг;
- 2) порошок для приготовления суспензии для приема внутрь по 100 мг;
- 3) крем для наружного применения 1,5%, туба 60 г.

Таблетированная форма препарата Аэртал® имеет многолетний положительный опыт применения в амбулаторно-поликлинической практике и на стационарном этапе лечения [39–41, 56–62, 66, 73, 76–82, 93, 97, 98]. В терапии болевого синдрома при ревматических заболеваниях отмечены эффективность и безопасность и других форм препарата Аэртал® – саше [59, 99] и крема [100].

Наличие в арсенале врача препарата Аэртал® на этапе оказания ПМСП позволяет проводить эффективную и безопасную терапию боли. Эффективность и хорошая переносимость позволяют рассматривать Аэртал® в качестве препарата первого выбора у большинства пациентов, в том числе у коморбидных пациентов с гастроинтестинальным и кардиоваскулярным риском.

Литература/References

1. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. Справочник поликлинического врача. 2012; 10: 18–24. / Trukhan D.I. Ratsional'naia farmakoterapiia v gastroenterologii. Handbook for Practitioners Doctors. 2012; 10: 18–24. [in Russian]
2. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2013; 11: 45–9. / Trukhan D.I. Vybor lekarstvennogo preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. Consilium Medicum. 2013; 11: 45–9. [in Russian]
3. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 5: 9–16. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Lekarstvennaia bezopas-

- nost' i ratsional'naia farmakoterapiia v gastroenterologicheskoi praktike. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2013; 5: 9–16. [in Russian]
4. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2013; 4: 81–7. / Tarasova L.V., Trukhan D.I. Lekarstvennaia bezopasnost' v gastroenterologii. Ekspirim. i klin. gastroenterologia. 2013; 4: 81–7. [in Russian]
5. Лазебник Л. Б. Полиморбидность и старение. Новости медицины и фармации. 2007; 1 (205). URL: [http://archive.today/smbi/Lazebnik.L.B.Polimorbidnost'istarenie.NovostiMeditsinyifarmatsii.2007;1\(205\).URL:http://archive.today/smbi](http://archive.today/smbi/Lazebnik.L.B.Polimorbidnost'istarenie.NovostiMeditsinyifarmatsii.2007;1(205).URL:http://archive.today/smbi) [in Russian]
6. Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности. Клини. медицина. 2009; 12: 69–71. Belialov F.I. Dvenadtsat' tezisov komorbidnosti. Klin. meditsina. 2009; 12: 69–71. / [in Russian]
7. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 26–31. / Trukhan D.I. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 1: 26–31. [in Russian]
8. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. E.L.Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
9. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. В.А.Насоновой, Е.Л.Насонова. М.: Литтерра, 2007. / Ratsional'naia farmakoterapiia revmaticheskikh zabolevanii. Rukovodstvo dlia praktikuiushchikh vrachei. Pod obshch. red. V.A.Nasonovoi, E.L.Nasonova. M.: Litterra, 2007. [in Russian]
10. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Рус. мед. журн. 2006; 25: 1769–77. / Nasonov E.L., Karateev A.E. Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii. Rus. med. zhurn. 2006; 25: 1769–77. [in Russian]
11. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. Рус. мед. журн. 2006; 15: 1073–8. / Karateev A.E., Nasonov E.L. NPVP-assotsirovannaia patologiya ZhKT: real'noe sostoianie del v Rossii. Rus. med. zhurn. 2006; 15: 1073–8. [in Russian]
12. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни. Кардиология. Ревматология. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. / Trukhan D.I., Viktorova I.A. Vnutrennie bolezni. Kardiologiya. Revmatologiya. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013. [in Russian]
13. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Клиника, диагностика и лечение основных ревматических болезней. СПб.: СпецЛит, 2014. / Trukhan D.I., Filimonov S.N., Viktorova I.A. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh revmaticheskikh boleznei. SPb.: SpetsLit, 2014. [in Russian]
14. Лапина Т.Л. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами: пути решения проблемы. Рус. мед. журн. 2009; 2: 54–7. / Lapina T.L. Gastropatiia, indutsirovannaia nesteroidnymi protivovospalitel'nyimi preparatami: puti resheniia problemy. Rus. med. zhurn. 2009; 2: 54–7. [in Russian]
15. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современ. ревматология. 2015; 9 (1): 4–23. / Karateev A.E., Nasonov E.L., Iakhno N.N. i dr. Klinicheskie rekomendatsii "Ratsional'noe primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike". Sovrem. revmatologiya. 2015; 9 (1): 4–23. [in Russian]
16. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Междисциплинарный консенсус экспертов (основные положения) по результатам совещания группы экспертов 01.04.2017 г., г. Москва. Терапия. 2017; 4 (14): 114–9. / Ratsional'noe ispol'zovanie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Mezhdistsiplinarnyi konsensus ekspertov (osnovnye polozheniia) po rezul'tatam soveshchaniia gruppy ekspertov 01.04.2017 g., g. Moskva. Terapiia. 2017; 4 (14): 114–9. [in Russian]
17. Roth SH. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety. Clin Interv Aging 2011; 6: 125–31.
18. Roth SH. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Drugs 2012; 72 (7): 873–9.
19. Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности. Consilium Medicum. 2014; 16 (8): 14–9. / Trukhan D.I. Choice NSAIDs from positions NSAID-gastropathy prevention and drug safety. Consilium Medicum. 2014; 16 (8): 14–9. [in Russian]
20. Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амолметин гуацил. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 27–33. / Trukhan D.I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the prism comorbidity and drug safety: in focus amolmetin guatsil. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 27–33. [in Russian]

21. Brown TJ, Hooper L, Elliott RA et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health Technol Assess* 2006; 10 (38): 1–183.
22. Пасечников В.Д. Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные препараты. *Consilium Medicum*. 2013; 9: 76–80. / Pasechnikov V.D. Mekhanizmy zashchity slizistoi obolochki zheludka i NO-vysvobozhdaushchie nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (9): 76–80. [in Russian]
23. Якоб О.В. Есть ли возможность снизить риск развития НПВП-гастропатии? *Фарматека*. 2013; 6: 16–21. / Iakob O.V. Est' li vozmozhnost' snizit' risk razvitiia NPVP-gastropatii? *Farmateka*. 2013; 6: 16–21. [in Russian]
24. Маев И.В., Лебедева Е.Г. Возможности ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста. *Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2011; 1: 16–21. / Maev I.V., Lebedeva E.G. Vozmozhnosti ingibitorov protonnoi pompy v terapii gastropatii, indutsirovannoi priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov, u lits pozhilogo vozrasta. *Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2011; 1: 16–21. [in Russian]
25. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Гастроэнтерология. СПб.: СпецЛит, 2013. / Trukhan D.I., Viktorova I.A. Vnutrennie bolezni: Gastroenterologia. SPb.: SpetsLit, 2013. [in Russian]
26. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2014. / Trukhan D.I., Tarasova L.V., Filimonov S.N., Viktorova I.A. Bolezni pishchevoda, zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki. Klinika, diagnostika i lechenie. SPb.: SpetsLit, 2014. [in Russian]
27. Вялов С.С. Противовоспалительная терапия и гастротоксичность: реальные возможности профилактики. *Рус. мед. журн.* 2014; 22. URL: http://rmj.ru/articles_9750.htm / Vialov S.S. Protivovospalitel'naia terapiia i gastrotoksichnost': real'nye vozmozhnosti profilaktiki. *Rus. med. zhurn.* 2014; 22. URL: http://rmj.ru/articles_9750.htm [in Russian]
28. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Заболевания кишечника: клиника, диагностика и лечение. Новокuzнецк: Полиграфист, 2017. / Trukhan D.I., Filimonov S.N. Zabolevaniia kishchecnika: klinika, diagnostika i lechenie. Novokuznetsk: Poligrafist, 2017. [in Russian]
29. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. An Update for Clinicians. A Scientific Statement from the American Heart Association Circulation 2007; 115: 1634–42.
30. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894–909.
31. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728–38.
32. Каратеев А.Е. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация «традиционных» НПВП и гастропротектора? *Рус. мед. журн.* 2013; 13. URL: http://rmj.ru/articles_8770.htm / Karateev A.E. Chto luchshe dlia profilaktiki NPVP-gastropatii: koksiby ili kombinatsiia «traditsionnykh» NPVP i gastroprotektora? *Rus. med. zhurn.* 2013; 13. URL: http://rmj.ru/articles_8770.htm [in Russian]
33. FDA Public Health Advisory: FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). URL:<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm>
34. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. Справочник поликлинического врача. 2013; 5: 21–6. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Rational'naia farmakoterapiia i lekarstvennaia bezopasnost' v kardiologii. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2013; 5: 21–6. [in Russian]
35. Chan FK. The David Y. Graham lecture: use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in a COX-2 restricted environment. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (1): 221–7.
36. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Акимова М.А. Выбор анальгетика на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: в фокусе внимания – кеторолак. *Consilium Medicum*. 2014; 2: 84–9. / Trukhan D.I., Tarasova L.V., Akimova M.A. Vyb or anal'getika na etape okazaniia pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi: v fokuse vnimaniia – ketorolak. *Consilium Medicum*. 2014; 2: 84–9. [in Russian]
37. Трухан Д.И., Деговцов Е.Н. Выбор анальгетика для купирования болевого синдрома при костно-мышечных повреждениях (травмы, растяжения связок и вывихи суставов) и воспалительных изменениях (тендиниты, бурситы) на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Хирургия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2016; 1: 13–7. / Trukhan D.I., Degovtsov E.N. Choice analgesics for the relief of pain in bone, muscle damage (injuries, sprains and dislocations of joints) and inflammatory changes (tendinitis, bursitis) during the provision of primary health care. *Surgery (Suppl. Consilium Medicum)*. 2016; 1: 13–7. [in Russian]
38. Трухан Д.И., Багисшева Н.В. На приеме пациент с болью в грудной клетке: в фокусе – заболевания костно-мышечно-суставной системы. Справочник врача общей практики. 2016; 2: 10–7. / Trukhan D.I., Bagisheva N.V. Na prieme patsient s bol'iu v grudnoi kletke: v fokuse – zabolevaniia kostno-myshechno-sustavnoi sistemy. *Spravochnik vracha obshchei praktiki*. 2016; 2: 10–7. [in Russian]
39. Насонова В.А. Ацеклофенак (аэртал) в ревматологической практике. *Терапевт. архив*. 2005; 5: 87–90. / Nasonova V.A. Atseklufenak (aertal) v revmatologicheskoi praktike. *Terapevt. arkhiv*. 2005; 5: 87–90. [in Russian]
40. Каратеев А.Е. Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина». *Соврем. ревматология*. 2013; 2: 88–94. / Karateev A.E. Atseklufenak v revmatologii: "zolataia seredina". *Sovrem. revmatologiya*. 2013; 2: 88–94. [in Russian]
41. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Exp Opin Pharmacother* 2004; 5 (6): 1347–57.
42. Reginster J, Paul I, Henrotin Y. What is the role of aceclofenac in the therapeutic arsenal against chronic osteoarthritis pathologies? *Rev Med Liege* 2001; 56 (7): 484–8.
43. Saraf S. Aceclofenac: a potent nonsteroidal anti-inflammatory drug in latest reviews. *Latest Rev* 2006; 4 (3): 119–24.
44. Аэртал® (Airtal®): инструкция по применению. URL: https://www.vidal.ru/drugs/airtal_2535 / Aertal® (Airtal®): instrukttsiia po primeneniui. URL: https://www.vidal.ru/drugs/airtal_2535 [in Russian]
45. Hinz B, Rau T, Auge D et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 222–35.
46. Dingle J. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheum* 1999; 58 (3): 125–9.
47. Blot L, Marcellis A, Devogelaer J, Manicourt D. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol* 2000; 131 (7): 1413–21.
48. Moon YW, Kang SB, Kim TK, Lee MC. Efficacy and Safety of Aceclofenac Controlled Release in Patients with Knee Osteoarthritis: A 4-week, Multicenter, Randomized, Comparative Clinical Study. *Knee Surg Relat Res* 2014; 26 (1): 33–42.
49. Battle-Gualda E, Roman Ivorra J, Martin-Mola E et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6week randomized controlled trial. *Osteoarthr Cartil* 2007; 15 (8): 900–8.
50. Ward D, Veys E, Bowdler J, Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheum* 1995; 14 (6): 656–62.
51. Pareek A, Chandurkar N. Comparison of gastrointestinal safety and tolerability of aceclofenac with diclofenac: a multicenter, randomized, double-blind study in patients with knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (7): 849–59.
52. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler J, Montull E. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheum* 1997; 16 (1): 32–8.
53. Perez Busquier M, Calero E, Rodriguez M et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheum* 1997; 16 (2): 154–9.
54. Accardo S, Serio B, Tirri G et al. Long term safety profile of aceclofenac in the treatment of articular pain. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1996; 16: 29–35.
55. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol* 2017; 4 (1): 11–8.
56. Раскина Т.А. Ацеклофенак: терапевтическая эффективность при остеоартрозе. *Соврем. ревматология*. 2010; 4: 51–4. / Raskina T.A. Atseklufenak: terapevticheskaia effektivnost' pri osteoartroze. *Sovrem. revmatologiya*. 2010; 4: 51–4. [in Russian]
57. Замятина Е.А., Багирова Г.Г. Применение мелоксикама (мовалиса) и ацеклофенака (аэртала) у лиц пожилого возраста с остеоартрозом. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Мед. науки*. 2012; 1: 40–6. / Zamiatina E.A., Bagirova G.G. Primenenie meloksikama (movalisa) i atseklufenaka (aertala) u lits pozhilogo vozrasta s osteoartrozom. *Izvestiia vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Med. nauki*. 2012; 1: 40–6. [in Russian]
58. Мартусевич Н.А., Алешкевич А.И., Сидоренко В.А., Сергеевич О.В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения лекарственных средств ацеклофенак (Airtal®) и диклофенак (Diclopol®) у пациентов с гонартрозом I–II рентгенологической стадии. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2013; 4: 69–78. / Martusevich N.A., Aleshkevich A.I., Sidorenko V.A., Sergeevich O.V. Sraznittel'naiia otsenka effektivnosti i bezopasnosti primeneniia lekarstvennykh sredstv atseklufenak (Airtal®) i diklofenak (Diclopol®) u patsientov s gonartrozom I–II rentgenologicheskoi stadii. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaiia praktika i zdorov'e*. 2013; 4: 69–78. [in Russian]
59. Шарпапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Анкин С.Г. и др. Применение ацеклофенака при остеоартрозе. *Клин. фармакология и терапия*. 2014; 2: 78–82. / Sharapova E.P., Kshevarova N.G., Ankin S.G. i dr. Primenenie atseklufenaka pri osteoartroze. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2014; 2: 78–82. [in Russian]
60. Загородный Н.В., Ивашкин А.Н., Закирова А.Р., Скипенко Т.О. Применение ацеклофенака (Аэртал) на ранних стадиях гонартроза. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 42–5. / Zagorodnyi N.V., Ivashkin A.N., Zakirova A.R., Skipenko T.O. Use of aceclofenac (Aertal) in early stages arthrosis of the knee joint. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 42–5. [in Russian]
61. Цурко В.В., Иванова Т.Б. Ацеклофенак (аэртал): данные экспериментальных и клинических исследований при суставном синдроме. *Клин. геронтология*. 2009; 2: 50–4. / Tsurko V.V., Ivanova T.B. Atseklufenak (aertal): dannye eksperimental'nykh i klinicheskikh issledovaniy pri sustavnom sindrome. *Klin. gerontologiya*. 2009; 2: 50–4. [in Russian]
62. Балабанова Р.М. Аэртал – анальгетический и противовоспалительный эффект при ревматических заболеваниях. *РМЖ*. 2011; 25: 1544–5. / Balabanova R.M. Aertal – anal'geticheski i protivovospalitel'nyi effekt pri revmaticheskikh zabolevaniakh. *RMZh*. 2011; 25: 1544–5. [in Russian]

63. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs* 2001; 61 (9): 1351–78.
64. Lemmel E, Leeb B, De Bast J, Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). *Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. Curr Med Res Opin* 2002; 18 (3): 146–53.
65. Леммел У.М., Лееп Б., Баст Дж., Асландис С. Удовлетворенность пациентов и врачей препаратом ацеклофенак: результаты Европейского обсервационного когортного исследования (опыт применения ацеклофенака при болях воспалительного происхождения в повседневной практике). *PMЖ*. 2003; 7: 410–5. / Lemmel U.M., Leeb B., Bast Dzh., Aslanidis S. Udovletvorennost' patsientov i vrachei preparatom atseklofenak: rezul'taty Evropeiskogo observatsionnogo kogortnogo issledovaniia (opyt primeneniia atseklofenaka pri boliakh vospalitel'nogo proiskhozhdeniia v povsednevnoi praktike). *RMZh*. 2003; 7: 410–5. [in Russian]
66. Лиля А.М. Применение аэртала (ацеклофенака) в клинической практике. *PMЖ*. 2009; 4: 291–4. / Lila A.M. Primenenie aertala (atseklofenaka) v klinicheskoi praktike. *RMZh*. 2009; 4: 291–4. [in Russian]
67. Pasero G, Marcolongo R, Serni U et al. A multi-center, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 1995; 13: 305–15.
68. Martin-Mola E, Gijon-Banos J, Ansoleaga J. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Int* 1995; 15 (3): 111–6.
69. Pasero G, Ruju G, Macolongo R et al. Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: a double-blind, controlled study. *Curr Nher Res* 1994; 55: 833–42.
70. Battle-Gualda E, Figueroa M, Ivorra J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: a multicenter controlled clinical trial. *Aceclofenac Indomethacin Study Group. J Rheumatol* 1996; 23 (7): 1200–6.
71. Villa-Alcazar LF, de Buergo M, Rico Lensa H, Montull Fruitos E. Aceclofenac is as safe and effective as tenoxicam in the treatment of ankylosing spondylitis: a 3 month multicenter comparative trial. *Spanish Study Group on Aceclofenac in Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol* 1996; 23 (7): 1194–9.
72. Brogden RN, Wiseman LR. Aceclofenac. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic potential in the treatment of rheumatic disorders and in pain management. *Drugs* 1996; 52 (1): 113–24.
73. Кундер Е.В. Лечение псориазического артрита. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2013; 6 (6): 105–29. / Kunder E.V. Lechenie psoriaticheskogo artrita. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaiia praktika i zdorov'e*. 2013; 6 (6): 105–29. [in Russian]
74. Schattenkriehner M, Milachowski K. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol* 2003; 22 (2): 127–35.
75. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale AS 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.
76. Кукушкин М.Л. Аэртал в комплексной терапии неспецифической боли внизу спины. *Неврол. журн.* 2010; 5: 57–61. / Kukushkin M.L. Aertal v kompleksnoi terapii nespetsificheskoi boli v nizhu spiny. *Nevrol. zhurn.* 2010; 5: 57–61. [in Russian]
77. Цурко В.В., Егоров И.В., Красносельский М.Я. и др. Анатомо-функциональные особенности позвоночника у пожилых: роль ацеклофенака в купировании дорсопатии. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (9): 5–9. / Tsurko V.V., Egorov I.V., Krasnosel'skii M.Ia. i dr. Anatomico-funktsional'nye osobennosti pozvonochnika u pozhilykh: rol' atseklofenaka v kupirovanii dorsopatii. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (9): 5–9. [in Russian]
78. Корсакова Ю.Л. Применение ацеклофенака (аэртала) при боли в спине. *Соврем. ревматология*. 2011; 2: 55–61. / Korsakova Iu.L. Primenenie atseklofenaka (aertala) pri boli v spine. *Sovrem. revmatologia*. 2011; 2: 55–61. [in Russian]
79. Парфенов В.А., Герасимова О.Н. Использование ацеклофенака (аэртала) при неспецифической боли в спине и других заболеваниях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011; 4: 90–4. / Parfenov V.A., Gerasimova O.N. Ispolzovanie atseklofenaka (aertal) pri nespetsificheskoi boli v spine i drugikh zabolevaniakh. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2011; 4: 90–4. [in Russian]
80. Исаенко С.С., Пешкова С.Ю. Опыт применения ацеклофенака в комплексной терапии острого болевого синдрома у пациентов с болью в нижней части спины. *Соврем. проблемы ревматологии*. 2014; 6 (6): 53–6. / Isaenko S.S., Peshkova S.Iu. Opyt primeneniia atseklofenaka v kompleksnoi terapii ostrogo boleвого sindroma u patsientov s bol'iu v nizhnei chasti spiny. *Sovrem. problemy revmatologii*. 2014; 6 (6): 53–6. [in Russian]
81. Космачев В.Е., Шамова Т.М. Лечение вертеброгенных синдромов в амбулаторной практике. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2014; 1 (7): 153–9. / Kosmachev V.E., Shamova T.M. Lechenie vertebrogennykh sindromov v ambulatortnoi praktike. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaiia praktika i zdorov'e*. 2014; 1 (7): 153–9. [in Russian]
82. Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Старкова А.С. Оценка эффективности анальгетической терапии и функционального состояния пациентов с неспецифической болью в спине в амбулаторной практике. *Неврология и ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2014; 1: 13–6. / Pogozheva E.Iu., Amirdzhanova V.N., Starokova A.S. Otsenka effektivnosti anal'geticheskoi terapii i funktsional'nogo sostoianiia patsientov s nespetsificheskoi bol'iu v spine v ambulatortnoi praktike. *Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2014; 1: 13–6. [in Russian]
83. Yang JH, Suk KS1, Lee BH. Efficacy and Safety of Different Aceclofenac Treatments for Chronic Lower Back Pain: Prospective, Randomized, Single Center, Open-Label Clinical Trials. *Yonsei Med J* 2017; 58 (3): 637–43.
84. Grau M, Guasch J, Montero J et al. Pharmacology of the potent new nonsteroidal anti-inflammatory agent aceclofenac. *Arzneimittelforschung* 1991; 41 (12): 1265–76.
85. Sharma G, Singh J, Anand D et al. Aceclofenac: Species-Dependent Metabolism and Newer Paradigm Shift from Oral to Non-oral Delivery. *Curr Top Med Chem* 2017; 17 (2): 107–19.
86. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012; 35 (12): 1127–46.
87. Huskisson E, Irani M, Murray F. A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Europ. J Rheumatol Inflamm* 2007; 7 (1): 1–7.
88. Laporte J, Ibanez L, Vidal X et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004; 27: 411–20.
89. Lanasa A, Garsia-Rodriguez L, Arroyo M et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations. *Gut* 2006; 55 (12): 1731–8.
90. Melero LMJ, Burillo TJM, Zaragoza M. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 7–18.
91. Raber A, Heras J, Costa J et al. Incidence of spontaneous notifications of adverse reactions with aceclofenac, meloxicam, and rofecoxib during the first year after marketing in the United Kingdom. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 225–30.
92. Peris F, Bird HA, Serni U et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus NSAIDs in patients with common arthritis disorders: a meta-analysis. *Eur Rheumatol Inflamm* 1996; 16: 37–45.
93. Каратеев А.Е., Денисов Л.Н., Маркелова Е.И. и др. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом). *Consilium Medicum*. 2013; 15 (2): 52–7. / Karateev A.E., Denisov L.N., Markelova E.I. i dr. Rezul'taty klinicheskogo issledovaniia AEROPLAN (analiz effektivnosti i riska oslozhnenii pri lechenii artrita atseklofenakom i nimesulidom). *Consilium Medicum*. 2013; 15 (2): 52–7. [in Russian]
94. Силивончик Н.Н. Ацеклофенак: профиль гастроинтестинальной безопасности. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2014; 2 (8): 95–104. / Silivonchik N.N. Atseklofenak: profil' gastrointestinal'noi bezopasnosti. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaiia praktika i zdorov'e*. 2014; 2 (8): 95–104. [in Russian]
95. Marsicano LJ, Ocampo ME. Hepatic tolerance of aceclofenac. *GEN* 1994; 48 (4): 250–5.
96. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Veslainen R et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006; 27: 1657–63.
97. Журавлева М.В. Актуальные вопросы применения нестероидных противовоспалительных средств: возможности применения ацеклофенака. *Фарматека*. 2011; 9: 33–8. / Zhuravleva M.V. Aktual'nye voprosy primeneniia nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv: vozmozhnosti primeneniia atseklofenaka. *Farmateka*. 2011; 9: 33–8. [in Russian]
98. Василевский И.В. Клинико-фармакологическая гетерогенность нестероидных противовоспалительных лекарственных средств: фокус на ацеклофенак. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2015; 2 (14): 61–78. / Vasilevskii I.V. Kliniko-farmakologicheskaiia geterogennost' nesteroidnykh protivovospalitel'nykh lekarstvennykh sredstv: fokus na atseklofenak. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaiia praktika i zdorov'e*. 2015; 2 (14): 61–78. [in Russian]
99. Мякотных В.С., Торгашов М.Н. Стресс-индуцированные болевые синдромы и возможности их лечения с применением новой формы ацеклофенака. *Клин. фармакология и терапия*. 2015; 24 (2): 26–30. / Miatoknykh V.S., Torgashov M.N. Stress-indutsirovannye bolevye sindromy i vozmozhnosti ikh lecheniia s primeneniem novoi formy atseklofenaka. *Klin. farmakologiia i terapiia*. 2015; 24 (2): 26–30. [in Russian]
100. Войченко Н.В., Суццена Е.А., Волотовская А.В. Применение фотоманнитотерапии и ультрафонофореза 1,5% крема «аэртал» при остеоартрозе. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2016; 5–6 (23): 35–40. / Voichenko N.V., Sushchenia E.A., Volotovskaia A.V. Primenenie fotomagnitoterapii i ul'trafonoforeza 1,5% krema "aertal" pri osteoartroze. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaiia praktika i zdorov'e*. 2016; 5–6 (23): 35–40. [in Russian]