

Дифференцированный подход при назначении нестероидных препаратов: «спринтеры» и «стайеры» анальгетической терапии

А.Е. Каратеев^{✉1}, Д.С. Зубков²

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

²РОО «Ассоциация травматологов-ортопедов Москвы», Москва, Россия

[✉]aekarat@yandex.ru

Аннотация

Нестероидные противовоспалительные препараты – основной инструмент для лечения скелетно-мышечной боли. Различие в фармакологических свойствах и профиле безопасности этих препаратов позволяет разделить «сценарии» их клинического использования. Для купирования острой интенсивной боли целесообразно применять неселективные нестероидные противовоспалительные препараты с высоким быстродействием и максимальным обезболивающим потенциалом. Пользуясь спортивной терминологией, их можно назвать «спринтерами» анальгетической терапии. К ним следует отнести хорошо известный российским врачам кетопрофен. Для длительного контроля скелетно-мышечной боли целесообразно применять селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа, обладающие хорошим профилем безопасности. Это «стайеры» обезболивающего лечения, ярким представителем которых следует считать эторикокиб. В настоящем обзоре приводятся 2 клинических случая, иллюстрирующих подходы к использованию данных препаратов в реальной клинической практике.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль, неспецифическая боль в спине, остеоартрит, нестероидные противовоспалительные препараты, кетопрофен, эторикокиб.

Для цитирования: Каратеев А.Е., Зубков Д.С. Дифференцированный подход при назначении нестероидных препаратов: «спринтеры» и «стайеры» анальгетической терапии. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 142–148. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190688

Review

Differentiated approach to prescription of non-steroid drugs: “sprinters” and “stayers” of analgesic treatment

Andrei E. Karateev^{✉1}, Dmitrii S. Zubkov²

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Association of Orthopedic Traumatologists of Moscow, Moscow, Russia

[✉]aekarat@yandex.ru

Abstract

Non-steroid anti-inflammatory drugs are the main instrument for musculoskeletal pain treatment. Differences in pharmacologic properties and safety profile of these medications allow to divide the “scenarios” of their clinical use. For acute pain treatment it is reasonable to use non-selective non-steroid anti-inflammatory drugs with rapid response time and maximum analgesic potential. Using sport terminology we will call them “sprinters” of analgesic therapy. These medications include ketoprofen that is well known by Russian medical practitioners. For long-term treatment of musculoskeletal pain it is reasonable to use selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors with good safety profile. These medications are the “stayers” of analgesic treatment; etoricoxib is one of the prominent representatives of the group. The review presents 2 clinical cases that illustrate approaches to the use of these medications in real clinical practice.

Key words: musculoskeletal pain, non-specific back pain, osteoarthritis, non-steroid anti-inflammatory drugs, ketoprofen, etoricoxib.

For citation: Karateev A.E., Zubkov D.S. Differentiated approach to prescription of non-steroid drugs: “sprinters” and “stayers” of analgesic treatment. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 142–148. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190688

Персонализация – один из основополагающих принципов современной медицины. Предполагает индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом особенностей клинической картины и течения заболевания, наличия коморбидной патологии, фармакологического анамнеза, психического и социального статуса. При этом следует тщательно оценивать механизм действия лекарственных средств, их фармакологические свойства, возможные нежелательные реакции (НР) – применительно к конкретному больному и конкретному клиническому случаю. В идеале, каждый пациент должен получать уникальную схему лечения, которая позволит добиться максимального терапевтического успеха и избежать серьезных лекарственных осложнений.

В настоящем обзоре мы предлагаем рассмотреть те факторы, которые определяют выбор анальгетического препарата для лечения скелетно-мышечной боли (СМБ). СМБ, развитие которой связано с наиболее частыми заболеваниями опорно-двигательного аппарата, такими как остеоартрит (ОА) и неспецифическая боль в спине (НБС), представляет одну из главных проблем, стоящих перед современной медициной. Результаты серии эпидемиологических исследований показывают, что хроническая боль отмечается у 10–30% жителей развитых стран мира [1]. По данным, полученным в ходе всемирного исследования бре-

мени болезней (GBD) 2017 г., в котором изучалось влияние 354 заболеваний и патологических состояний на здоровье граждан 195 стран мира, НБС является одной из главных причин стойкой потери трудоспособности. Индекс YLDs (число лет, прожитых с инвалидностью) для данной патологии составил 64946,7 тыс. лет [2]. Хроническая НБС является у значительной части работоспособных жителей западных государств: во Франции – у 15–40%, Италии – 6%, США – 13% [3, 4]. Столь же серьезной представляется проблема ОА. Так, в США клинически выраженный ОА отмечается у каждого 8-го жителя этой страны, что в целом составляет около 27–31 млн человек [5]. Согласно суммарной оценке ОА страдают более 250 млн жителей Земли [6]. Это заболевание определяет необходимость в серьезных дорогостоящих хирургических операциях – эндопротезировании коленных и тазобедренных суставов примерно у 900 тыс. жителей США и 180 тыс. жителей Великобритании ежегодно [7].

Важность вопроса лечения СМБ для нашей страны показывают данные Росстата. К окончанию 2016 г. в России зафиксировано 19,2 млн жителей с болезнями XIII класса Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10 (патология костно-мышечной системы и соединительной ткани) [8]. Поскольку население нашей стра-

ны составляет 146,8 млн человек, можно рассчитать, что заболевания суставов и позвоночника имеют примерно 13% наших соотечественников. Очевидно, что большая часть из них страдает из-за рецидивирующей или постоянной СМБ.

Препаратами 1-й линии для купирования интенсивной СМБ, в том случае, когда не помогают безрецептурные анальгетики и немедикаментозные методы лечения, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1]. Целесообразность применения этого класса анальгетиков четко обозначена в отечественных и зарубежных рекомендациях по лечению пациентов с НБС (PHOT-2018, АСП-2017, NICE-2016) [9–11] и ОА (APP-2017, OARSI-2019, ESCO-2019) [12–14]. Кроме того, указание на использование НПВП имеется во всех стандартах первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи при заболеваниях суставов и позвоночника, сопровождающихся выраженной болью. НПВП обладают хорошим анальгетическим и противовоспалительным потенциалом, они доступны и удобны в использовании. Тем не менее при их применении следует учитывать возможный риск серьезных НР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Именно вероятность развития НР – а не только эффективность и удобство применения – определяет персонализацию использования НПВП в конкретной клинической ситуации [12].

В соответствии с реальной клинической практикой можно представить 2 основных «сценария» применения НПВП. Первый из них иллюстрируется следующим наблюдением.

Пациентка А., 47 лет, обратилась к врачу с жалобами на боли в нижней части спины, возникшие накануне после физической нагрузки (подъем тяжелой сумки). Боль локализуется с правой стороны поясничного отдела спины, носит интенсивный характер (8 см по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале – ВАШ), резко усиливается при движении, в вертикальном положении, при попытке наклона вперед и вправо. Отмечается иррадиация болевых ощущений в область ягодицы и по наружной части бедра (выше колена). В состоянии покоя и горизонтальном положении интенсивность боли снижается, но все равно остается на достаточно высоком уровне, составляя 5 см ВАШ. Данный эпизод второй за последние 6 мес, однако в первом случае выраженность боли была меньше и быстро купировалась при использовании локальной лекарственной формы, содержащей НПВП. За последнее время – до настоящего эпизода боли в спине – пациентка не отмечала существенного ухудшения здоровья: не отмечалось немотивированного снижения массы тела, лихорадки, слабости, повышенной утомляемости, болей в суставах и мышцах. Наличие висцеральных, онкологических и инфекционных заболеваний, падения, серьезные травмы спины отрицает. Периодически отмечает повышение артериального давления (АД) до 150/100 мм рт. ст., по рекомендации врача принимает комбинированный препарат (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента и мочегонное), который успешно контролирует артериальную гипертензию.

При осмотре нет явных изменений со стороны кожи и слизистых, увеличения периферических лимфоузлов, признаков поражения суставов, патологии ССС, органов брюшной полости и почек. Обращают на себя внимание напряжение паравертебральных мышц справа, выраженная болезненность при пальпации на уровне L3–L4. Явного симптома натяжения (Ласега) не определяется. Движения в правой ноге сохранены, тазовых расстройств нет, выраженные неврологические нарушения не выявлены.

Таким образом, данный случай можно трактовать как острую неспецифическую боль в нижней части спины (M54.5 по МКБ-10). Учитывая анамнез и отсутствие определенных «красных флажков» – симптомов, которые ука-

зывают на наличие потенциально опасных заболеваний и патологических состояний, основным действием врача в данной ситуации должно стать назначение эффективного анальгетика – НПВП.

Требуется ли в данном случае дополнительная диагностика, например, рентгеновское исследование? Согласно сохраняющему свою силу приказу Минздрава России от 24.12.2007 №797 о порядке оказания амбулаторно-поликлинической помощи пациентам с болью внизу спины, стандарт диагностики НБС включает проведение рентгенографии позвоночника, общий клинический анализ крови и мочи [15]. С другой стороны, хорошо известно, что методики нейровизуализации при острой/подострой НБС не дают информации, которая влияла бы на тактику лечения. Этот вопрос изучен в ходе большого числа исследований. Так, R. Chou и соавт. [16] провели метаанализ 6 работ (n=1804), в которых изучались непосредственные и отдаленные результаты терапии НБС, назначенной после нейровизуализации (рентгенография, магнитно-резонансная, компьютерная томография), или только на основании физического осмотра и оценки анамнеза. Ни непосредственно после курса лечения, ни через 6 и 12 мес уровень боли и функциональное состояние (по шкале Роланда-Морриса) у пациентов – использовались ли методики нейровизуализации или нет – не различались.

Конечно, лечащий врач не должен оспаривать существующие стандарты лечения и обязан скрупулезно выполнять их. Однако следует помнить, что основная функция врача – помочь пациенту. В данном случае его главными действиями должны стать формирование позитивного настроя у пациентки, четкая рекомендация сохранять нормальную физическую активность и назначение эффективного и быстродействующего НПВП [9–11].

В этой ситуации наиболее оправданным будет применение препаратов, обладающих высокой биодоступностью, быстродействием и доказанной эффективностью при острой боли. Это, пользуясь спортивной терминологией, *препараты-«спринтеры»*, предназначенные для «короткой дистанции» лечения. Одним из наиболее удачных препаратов данного типа является кетопрофен. Он используется в Европе в 1971 г. и имеет устойчивую репутацию эффективного и надежного анальгетика. Итальянские ученые P. Sarzi-Puttini и соавт. высоко оценили роль кетопрофена в обзоре с весьма характерным названием «Боль и кетопрофен: его роль в клинической практике», который опубликован в 2010 г. Они указывают на основательную доказательную базу его эффективности, широкий спектр показаний – по сути все патологические процессы, сопровождающиеся острой и хронической болью, огромный опыт его клинического использования [17].

Многие эксперты связывают высокий анальгетический потенциал кетопрофена с особенностями его молекулы. Липофильность и относительно небольшие размеры кетопрофена определяют его способность легко проникать в воспаленную ткань (например, в синовиальную полость при артрите), создавая высокую концентрацию [18, 19]. Большое значение придается диффузии кетопрофена через гематоэнцефалический барьер и его действию на центральные структуры болевой системы. Экспериментальные данные подтверждают равновесие концентрации несвязанной фракции кетопрофена в плазме крови и ликворе. При этом центральный эффект этого препарата связывается не только с блокадой циклооксигеназы (ЦОГ)-2, но и иными механизмами, в частности с его влиянием на серотонинергическую антиноцицептивную систему [18, 19].

Работу с кетопрофеном облегчает наличие полного спектра лекарственных форм: раствора для внутривенного и внутримышечного введения, стандартных таблеток, капсул контролируемого высвобождения, форм для местного применения, ректальных свечей [17].

Кетопрофен – весьма удачное средство для ургентного обезболивания. В 2017 г. опубликованы данные Кокрановского метаанализа, оценивающего результаты однократного приема кетопрофена в дозировке от 6,5 до 100 мг при острой послеоперационной боли. Материалом послужили данные 14 рандомизированных контролируемых исследований – РКИ (968 больных, получавших кетопрофен, 520 – плацебо), а основным критерием оценки было снижение боли более 50% на срок от 4 до 6 ч. Исследователи использовали индекс NNT (Number Need to Treat), показывающий число больных, которых необходимо пролечить для достижения значимого отличия от плацебо. Этот индекс составил 2,4–3,3, что показывает достаточно высокую эффективность препарата. Так, после однократного приема кетопрофена 50 мг число больных с уменьшением боли более 50% составило 57%, плацебо – только 23% (8 РКИ, n=594, NNT 2,9; 95% доверительный интервал – ДИ 2,4–3,7) [20].

Одним из доказательств высокой анальгетической эффективности кетопрофена стала работа итальянских ученых P. Sarzi-Puttini и соавт. – метаанализ 13 РКИ (n=898), в которых сравнивалось действие кетопрофена 50–200 мг/сут с ибупрофеном 600–1800 мг/сут или диклофенаком 75–100 мг/сут у больных с разными ревматическими заболеваниями. Кетопрофен показал достоверное превосходство над препаратами сравнения в 9 из 13 РКИ. При этом вероятность достижения благоприятного эффекта при назначении кетопрофена была почти в 2 раза выше (отношение шансов – ОШ 0,459, ДИ 0,33–0,58; p=0,000) [21].

Важным доказательством достоинств кетопрофена стало европейское проспективное открытое исследование, охватившее около 20 тыс. больных с различной ревматической патологией, в основном ОА. Через 1 мес более 70% пациентов, принимавших кетопрофен в дозировке 200 мг/сут, отметили хороший или превосходный результат, при этом ЖКТ-осложнения суммарно возникли у 13,5%, а язвы и кровотечения – всего у 0,03% [22].

Подобно всем НПВП, кетопрофен может вызывать классифицируемые НР, что необходимо учитывать при его использовании. При этом одно из наиболее крупных европейских популяционных исследований безопасности НПВП – работа финских ученых A. Helin-Salmivaara и соавт., которая показала для кетопрофена относительно низкий риск ЖКТ-осложнений. Авторы оценили причины развития 9191 эпизода кровотечения, появления язвы и перфорации, отмеченных за период с 2000 по 2004 г. Контроль составили 41 780 лиц, соответствующих по полу и возрасту. По результатам анализа вероятность ЖКТ-осложнений при использовании кетопрофена оказалась ниже в сравнении с диклофенаком: ОШ 3,7 и 4,2 соответственно [23].

В нашей стране накоплен обширный опыт применения кетопрофена в реальной клинической практике и проведен ряд клинических исследований, результаты которых показали не только хороший терапевтический потенциал этого препарата, но и низкую частоту серьезных НР [24–28].

Влияние кетопрофена на состояние ССС определялось в нескольких эпидемиологических работах. Так, низкий риск развития инфаркта миокарда (ИМ) при использовании кетопрофена показан G. Singh и соавт. [29], которые провели анализ связи между приемом НПВП и развитием ИМ у 15 343 больных (контроль составили 61 372 лица без этого осложнения). Продemonстрировано, что кетопрофен ассоциировался с наименьшим риском ИМ (ОШ 0,88) даже в сравнении с напроксеном (ОШ 1,08), который большинством мировых экспертов считается наиболее безопасным для ССС НПВП.

Сходные данные продемонстрированы D. Solomon и соавт. [30], сопоставившими применение различных НПВП у 4425 больных, у которых развился ИМ, и 17 700 лиц без данного осложнения. Показано, что существенного различия по использованию кетопрофена в этих группах не бы-

ло. Этот препарат принимали 53 (1,2%) больных, у которых развился ИМ, и 190 (1,1%) лиц, составлявших контроль. Очевидно, что использование кетопрофена, по данным этого исследования, не повышало риск развития ИМ.

Еще одним доказательством низкого кардиоваскулярного риска кетопрофена стали результаты работы финских ученых A. Helin-Salmivaara и соавт. [31]. Они сопоставили данные о приеме НПВП у 33 309 лиц, перенесших ИМ, и 138 949 здоровых людей. Оказалось, что прием кетопрофена фактически не увеличивал опасность развития ИМ (ОШ 1,11). Соответствующий уровень риска ИМ для ряда популярных НПВП значительно выше, он составил для диклофенака 1,35, мелоксикама – 1,25, нимесулида – 1,69.

В нашей стране успешно используется так называемая ступенчатая схема применения кетопрофена, когда при максимально выраженной боли в первые дни применяется инъекционная форма препарата, а затем, после достижения быстрого улучшения состояния, пациент переводится на пероральный прием. Очень удачной лекарственной формой кетопрофена для перорального приема является Кетонал Дуо® 150 мг, одна капсула которого обеспечивает обезболивающее и противовоспалительное действие в течение 24 ч [32–34].

Назначение именно этого препарата может быть наиболее целесообразным в представленном выше клиническом случае. Разумеется, перед назначением кетопрофена следует специально спросить пациентку, не имела ли она язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, ЖКТ-кровотечения, не принимает ли она лекарств, снижающих свертываемость крови (например, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты), нет ли у нее серьезных заболеваний ССС и почек, не было ли аллергических реакций на НПВП. Отсутствие противопоказаний и серьезных факторов риска осложнений, связанных с НПВП, следует кратко отметить в амбулаторной карте.

Кетопрофен (Кетонал Дуо®) следует рекомендовать принимать один раз в день до полного купирования или значительного уменьшения интенсивности боли. Обычно для разрешения острого приступа НБС требуется от 3 до 14 дней. Важно отметить, что официальная инструкция кетопрофена не предполагает каких-либо ограничений по длительности его применения [35]. Повысить эффективность обезболивающей терапии в данном случае возможно путем комбинации кетопрофена и миорелаксанта – например, толперизона в дозировке 150 мг 3 раза в день. Показаниями для назначения последнего будут наличие выраженного локального мышечного напряжения, отмеченного при физикальном осмотре. При каких-либо неприятных ощущениях со стороны ЖКТ – диспепсии или симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также при опасениях пациентки в отношении развития осложнений со стороны ЖКТ – показано дополнительное назначение ингибитора протонной помпы в профилактической дозировке (например, омепразол 20 мг/сут).

Следующий клинический случай иллюстрирует другой «сценарий» применения НПВП.

Пациентка Б., 62 года, обратилась к врачу с жалобами на выраженные боли в области коленных суставов (больше справа), усиливающиеся в начале движения, при длительной ходьбе и долгом пребывании в вертикальном положении. В последние 2–3 нед боли также отмечаются в ночное время, особенно под утро и в момент просыпания. После пробуждения в коленных суставах отмечается ощущение «скованности», которое продолжается в течение 5–10 мин. Также Б. отмечает умеренно выраженные «ноющие» боли в нижней части спины, которые усиливаются при движении и в вертикальном положении. Интенсивность боли при движении в коленных суставах и спине может оцениваться пациенткой в 6 см по 10-сантиметровой ВАШ. Боли в суставах и спине отмечает на протяжении нескольких лет, с периодическими усилениями и

уменьшениями интенсивности. В последнее время нерегулярно принимает ибупрофен, использует мази с НПВП с умеренным эффектом.

Страдает сахарным диабетом 2-го типа, течение которого контролируется приемом метформина 1000 мг/сут. У пациентки ранее выявлена артериальная гипертензия, однако в последние годы на фоне приема комбинированного препарата ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и блокатора кальциевых каналов уровень АД не превышает 130 и 80 мм рт. ст. Периодически отмечает появление изжоги и боли в эпигастрии, особенно на фоне приема НПВП, по поводу чего принимает ингибиторы протонной помпы и антацидные препараты. Другие висцеральные заболевания, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ИМ, инсульт, приступы стенокардии отрицает.

При осмотре обращает внимание избыточная масса тела (индекс массы тела 32 кг/м²); явных изменений со стороны кожи и слизистых, увеличения периферических лимфоузлов, признаков поражения суставов, патологии ССС, органов брюшной полости и почек не отмечается. Отмечены умеренное напряжение паравертебральных мышц поясничного отдела с обеих сторон, выраженная болезненность латеральные остистых отростков на уровне L3–L4 и L4–L5. Боль в спине усиливается при разгибании, ротации и боковом сгибании позвоночника. При этом симптомы натяжения (Ласега) и явные неврологические нарушения не определяются. Имеются изменения дистальных межфаланговых суставов кистей (узелки Гиббердена), небольшая припухлость, болезненность при пальпации, максимальном сгибании и разгибании коленных суставов, отчетливый «хруст», больше справа.

В общем и биохимическом анализе крови, анализе мочи явных изменений не определяется; уровни СОЭ и С-реактивного белка не повышены. При рентгенографии поясничного отдела позвоночника можно отметить признаки дегенеративных изменений: неравномерное сужение межпозвоночного диска на уровне L3–L4 и L4–L5, субхондральный склероз, остеофиты. Данные рентгенографии коленных суставов указывают на II стадию ОА по Kellgren–Lawrence.

Этот случай показывает типичные проявления ОА коленных суставов (M17.0 по МКБ-10). В пользу этого диагноза говорят такие критерии, как стойкая боль, крепитация, кратковременная утренняя скованность [12]. Причиной хронической НБС в данном случае может быть ОА фасеточных суставов – на это указывает характерная клиническая картина: боли в спине, усиливающиеся при разгибании и боковом сгибании позвоночника.

Очевидно, что пациентка нуждается в рациональной обезболивающей и противовоспалительной терапии, и регулярное применение НПВП здесь будет совершенно оправданным. Но в данном случае приходится думать, что может потребоваться длительное использование этих препаратов. Поэтому необходимо выбрать лекарство, которое будет удобно и относительно безопасно при пролонгированном применении, особенно в отношении ЖКТ, ведь у пациентки имеется диспепсия и признаки гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

В Клинических рекомендациях «Гонартроз», разработанных Ассоциацией травматологов-ортопедов России (далее – КР 418), рекомендуется назначение НПВП и уточнено, что у пациентов с факторами риска развития побочных эффектов со стороны ЖКТ возможно применение НПВП, селективно ингибирующих ЦОГ-2. При этом отмечено, что эти препараты следует назначать с осторожностью у пациентов с выраженной патологией сердца, сосудов, почек и головного мозга [52].

Одним из наиболее удачных препаратов, который целесообразно использовать для длительного контроля СМБ при ОА, является эторикоксиб. По аналогии со спортивной тер-

минологией это лекарство следует считать «*стайером*» (бегуном на длинные дистанции) анальгетической терапии.

Эторикоксиб обладает почти 100% биодоступностью и высоким быстродействием: время наступления максимальной концентрации достигается уже через 1 ч после перорального приема. Длительное действие препарата обеспечивает устойчивый обезболивающий и противовоспалительный эффект на протяжении суток после однократного приема. Одно из достоинств эторикоксиба – линейная фармакодинамика (чем больше дозировка, тем выше терапевтическое действие). Эторикоксиб является наиболее селективным НПВП в отношении ЦОГ-2: отношение ингибирующих концентраций ЦОГ-1/ЦОГ-2 достигает 106 [36, 37]. Важной особенностью эторикоксиба является сохранение достаточно высокой не связанной с альбумином (свободной) фракции – около 8%, что обеспечивает его проникновение через гематоэнцефалический барьер и возможность воздействия на центральные механизмы ноцицепции [38].

Эторикоксиб показал себя как весьма эффективный обезболивающий и противовоспалительный препарат [39]. Терапевтический потенциал эторикоксиба доказан в многочисленных РКИ – в частности, при купировании острого подагрического артрита он не уступает индометацину в дозе 150 мг/сут [40].

Однако наиболее ценной областью применения эторикоксиба, учитывая его удачные фармакологические свойства и хорошую переносимость, представляется длительный контроль СМБ при хронических заболеваниях суставов и позвоночника.

В частности, имеется серьезная доказательная база эффективности эторикоксиба при ОА. В 2016 г. в журнале «Lancet» опубликована масштабная работа В. da Costa и соавт. [41], представляющая метаанализ 74 РКИ (n=58 556), в которых изучалась эффективность различных НПВП при ОА. Проредистрировано, что среди всех представителей данного класса препаратов 2 были наиболее действенными – диклофенак в дозе 150 мг/сут и эторикоксиб 60 мг/сут. В частности, применение этих препаратов обеспечивало минимально значимый ответ у всех больных ОА, которые их получали.

Недавно опубликован сетевой метаанализ 44 РКИ (n=19 045), выполненный S. Jung и соавт. [42]. Здесь сравнивалась эффективность ряда наиболее популярных НПВП при ОА с использованием стандартных индексов, таких как WOMAC. Показано, что эторикоксиб 60 мг/сут обеспечивал наилучший результат лечения: динамика индекса WOMAC «боль» составила 2,3 пункта (для напроксена – 1,73, целекоксиба – 1,48, диклофенака – 0,97, ацеклофенака – 0,96, мелоксикама – 0,81).

В качестве примера успешного применения эторикоксиба при ОА можно привести исследование J. Zacher и соавт. [43], которые сравнили действие этого препарата в дозе 60 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 516 больных ОА. Через 6 нед лечения динамика WOMAC «боль» составила 31,2 и 30,9 пункта соответственно.

Большой интерес представляет работа J. Reginster и соавт. [44], которые исследовали действие эторикоксиба 60 мг и напроксена 1000 мг/сут у 997 больных ОА. Длительность исследования составила 138 мес, причем в течение всего этого периода эторикоксиб демонстрировал успешный контроль СМБ. Если исходно ее уровень составлял в среднем 67 мм, то в конце периода наблюдения – 34 мм. При этом он не уступал напроксену 1000 мг/сут, но вызывал достоверно меньше осложнений со стороны ЖКТ.

В 2 недавно выполненных РКИ, в которых эторикоксиб применялся для лечения ОА, показано его благоприятное влияние на элементы центральной сенситизации, играющие принципиальную роль в развитии хронической СМБ. Так, этот препарат достоверно снижал индекс гипералгезии, выраженность центральной сенситизации и значение

невропатической составляющей боли по опроснику painDETECT [45, 46].

Принципиальным преимуществом эторикоксиба как селективного ЦОГ-2-ингибитора является низкий риск ЖКТ-осложнений. По результатам метаанализа 10 РКИ (n=5441), частота ЖКТ-кровотечений при 3-месячном использовании эторикоксиба была в 2 раза меньше, чем на фоне приема «традиционных» НПВП: 1,24 и 2,48 эпизода на 100 пациенто-лет [47]. Эторикоксиб существенно реже вызывает диспепсию, чем неселективные НПВП: по данным метаанализа 9 РКИ, частота отмен лечения из-за этого осложнения составила 1,5 и 2,7 на 100 пациенто-лет [48].

Недавно опубликован метаанализ 9 РКИ, в которых сравнивалась частота ЖКТ-осложнений при использовании эторикоксиба, диклофенака и напроксена. Показано, что вероятность развития данных осложнений при использовании эторикоксиба была значительно меньше: ОШ 0,67 (95% ДИ 0,59–0,76; $p < 0,00001$) и ОШ 0,59 (95% ДИ 0,48–0,72; $p < 0,00001$) соответственно [49].

Высокая селективность эторикоксиба в отношении ЦОГ-2 не сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с неселективными НПВП. Подтверждением этого факта стало масштабное исследование MEDAL, в ходе которого оценивалась частота различных НР при использовании эторикоксиба 60 и 90 мг/сут или диклофенака 150 мг/сут в течение 1,5 года. Согласно полученным результатам частота ИМ, ишемического инсульта и эпизодов гибели из-за сердечно-сосудистых осложнений была практически одинакова. В частности, суммарная частота фатального ИМ, ишемического инсульта и внезапной коронарной смерти составила в исследуемых группах по 43 эпизода [50].

Разумеется, при длительном использовании эторикоксиба, как и любого другого селективного и неселективного НПВП, следует учитывать наличие сердечно-сосудистых факторов риска. Нужно помнить, что все НПВП способны вызывать дестабилизацию артериальной гипертензии, поэтому их применение возможно лишь на фоне эффективного медикаментозного контроля АД [12, 51]. Принципиально важно, что в соответствии с последними национальными рекомендациями по использованию НПВП при наличии очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, следует избегать назначения любых препаратов этой группы [12].

В настоящее время в нашей стране начал активно использоваться новый генерик эторикоксиба – Костарокс®, который по своим фармакологическим параметрам эквивалентен оригинальному препарату. Костарокс® более доступен в финансовом плане, чем оригинальный эторикоксиб, что немаловажно при его длительном использовании в реальной клинической практике.

Следует отметить, что Костарокс® считается взаимозаменяемым препаратом по отношению к оригинальному эторикоксибу. Согласно части 12.3 статьи 4 Федерального закона от 12.04.10 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», взаимозаменяемым называется лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения [53].

Разумеется, применение НПВП – лишь один из компонентов лечения ОА. Согласно российским и зарубежным рекомендациям терапия этого заболевания должна быть комплексной и включать как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. Так, в представленном нами случае пациентке Б. обязательно следует назначить один из медленно действующих симптоматических препаратов – глюкозамин, хондроитин, диациреин или препарат неомыляемых соединений авокадо и сои.

Кроме этого, пациентке следует рекомендовать диету и комплекс упражнений, направленных на снижение массы тела и укрепление мышц нижних конечностей. При сохранении синовита правого коленного сустава следует рассмотреть возможность внутрисуставного введения глюкокортикоида, а в дальнейшем, при неэффективности других средств, – препаратов гиалуроновой кислоты. Так, в КР 418 отмечается положительный клинический эффект внутрисуставного применения производных гиалуроновой кислоты, а внутрисуставное введение глюкокортикоидов рекомендуется лишь в ситуациях, когда не удается купировать синовит адекватными дозами НПВП, но не чаще 1 раза в 3 мес [52].

Необходимо рекомендовать использование наколенников для снижения механической нагрузки на коленные суставы.

Следует отметить, что НПВП и медленно действующие симптоматические препараты окажут благоприятное действие на боль в спине, одной из частых причин которых, как отмечено выше, является ОА фасеточных суставов. Очевидно, большое значение здесь будет иметь применение методик немедикаментозной терапии (лечебная физкультура, магнитотерапия, лазеротерапия и др.), а также медицинской реабилитации. Целесообразность применения немедикаментозных методов терапии отмечена и в КР 418. К ним отнесены лечебная физкультура, снижение избыточной массы тела, применение ортезов, массаж, гидромассаж, а также разнообразная физиотерапия [52].

Важно отметить, что посещение процедур и их результаты (в частности, снижение массы тела и повышение мышечной силы) необходимо тщательно документировать не только в медицинских целях, но и для правовой защиты медицинской организации. Это касается случаев претензий со стороны пациентов в отношении отсутствия эффекта от назначенного лечения. Так, согласно части 5 статьи 14 Закона РФ от 07.02.1992 № 2300-1 «О защите прав потребителей» исполнитель услуг освобождается от ответственности, если докажет, что предполагаемый вред здоровью причинен вследствие обстоятельств непреодолимой силы или нарушения потребителем установленных правил использования услуги [54]. В медицине под этим понимается соблюдение пациентом режима лечения, назначенного врачом. Если доказать нарушение больным схемы приема лекарственных препаратов практически невозможно, то игнорирование немедикаментозных методов лечения можно подтвердить как невякую пациента на процедуры, так и их следствием: сохранившийся избыток массы тела и отсутствие увеличения силы мышцы бедра – вполне объективные факты. Такие доказательства вполне могут убедить судебно-медицинских экспертов в том, что отсутствие эффекта от лечения связано не с дефектами медицинской помощи, а с некорректным поведением пациента.

Таким образом, условно все НПВП можно разделить на две большие группы в соответствии со «сценариями» их клинического использования. К первым можно отнести препараты, использование которых наиболее целесообразно для кратковременного лечения интенсивной боли. Типичным представителем этой группы («спринтеры») следует считать кетопрофен. Разумеется, этот препарат с успехом может быть использован и для длительного лечения СМБ, но на «короткой дистанции» его достоинство раскрывается лучше. Вторая группа НПВП в большей степени показана для длительной терапии боли («стайеры»). К ним следует отнести эторикоксиб, обладающий высоким анальгетическим и противовоспалительным потенциалом, удобной схемой применения и хорошей переносимостью со стороны ЖКТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Боль. Практическое руководство для врачей. Под ред. Н.Н.Яхно, М.Л.Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2012.
[Pain. Practical Guide for Doctors. Pod red. N.N.lakhno, M.L.Kukushkina. Moscow: Izd-vo RAMN, 2012 (in Russian).]
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392 (10159): 1789–858. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18)32279-7. Epub 2018 Nov 8.
3. Allegri M, Montella S, Salici F et al. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. Version 2. F1000Res. 2016 Jun 28 [revised 2016 Oct 11]; 5; pii: F1000 Faculty Rev-1530. eCollection 2016.
4. Shmagel A, Foley R, Ibrahim H. Epidemiology of Chronic Low Back Pain in US Adults: Data From the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68 (11): 1688–94. DOI: 10.1002/acr.22890
5. O'Neill TW, McCabe PS, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018; 32 (2): 312–26. DOI: 10.1016/j.berh.2018.10.007. Epub 2018 Nov 22.
6. 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; 380 (9859): 2163e96.
7. Cisternas MG, Murphy L, Sacks JJ et al. Alternative methods for defining osteoarthritis and the impact on estimating prevalence in a US population-based survey. *Arthritis Care Res* 2016; 68 (5): 574e80.
8. http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf
9. Верткин А.Л., Каратеев А.Е., Кукушкин М.Л. и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (клинические рекомендации). *Терапия*. 2018; 2 (20): 8–18.
[Vertkin A.L., Karateev A.E., Kukushkin M.L. et al. Vedenie patsientov s bol'iu v spine dlia terapevtov i vrachei obshchei praktiki (klinicheskie rekomendatsii). *Terapiia*. 2018; 2 (20): 8–18 (in Russian).]
10. Qaseem A, Witt TJ, McLean RM et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017. DOI: 10.7326/M16-2367
11. Bernstein IA, Malik Q, Carville S, Ward S. Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance. *BMJ* 2017; 356: i6748. DOI: 10.1136/bmj.i6748
12. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
[Russian clinical recommendations. Rheumatology. Pod red. E.L.Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
13. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019; pii: S1063-4584 (19)31116-1. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011
14. Bruyère O, Honvo G, Veronese N et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2019; pii: S0049-0172 (19)30043-5. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
15. <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=414750#06438418585438186>
16. Chou R, Fu R, Carrino JA, Deyo RA. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373 (9662): 463–72. DOI: 10.1016/S0140-6736 (09)60172-0
17. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Rheumatismo* 2010; 62 (3): 172–88.
18. Kokki H. Ketoprofen pharmacokinetics, efficacy, and tolerability in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2010; 12 (5): 313–29.
19. Díaz-Reval M, Ventura-Martínez R, Déciga-Campos M et al. Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen. *Eur J Pharmacol* 2004; 483 (2–3): 241–8.
20. Gaskell H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5: CD007355. DOI: 10.1002/14651858.CD007355.pub3
21. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (5): 731–8. Epub 2013 May 17.
22. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients. *Scand J Rheumatol (Suppl.)* 1989; 83: 21–7.
23. Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Gronroos J et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scan J Gastroenterol* 2007; 42: 923–32.
24. Чичасова Н.В., Иммамединова Г.Р., Каратеев А.Е. и др. Эффективность и безопасность кетопрофена (кетонал) при ревматоидном артрите (клинико-эндоскопическое исследование). *Научно-практическая ревматология*. 2001; 1: 47–52.
[Chichasova N.V., Immamedinova G.R., Karateev A.E. et al. Effektivnost' i bezopasnost' ketoprofena (ketonal) pri revmatoidnom artrite (kliniko-endoskopicheskoe issledovanie). *Nauchno-prakticheskaia revmatologija*. 2001; 1: 47–52 (in Russian).]
25. Осипова Н.А., Петрова В.В., Ермолаев П.М., Береснев В.А. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационной боли у онкологических больных. *Фарматека*, 2006; 6 (121).
[Osipova N.A., Petrova V.V., Ermolaev P.M., Beresnev V.A. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty v lechenii posleoperatsionnoi boli u onkologicheskikh bol'nykh. *Farmateka*, 2006; 6 (121) (in Russian).]
26. Шмидт Е.И., Коган К.М., Белозерова И.В. Оценка эффективности кетонала ретард у больных остеоартрозом. *Научно-практическая ревматология*. 2000; 2: 77–9.
[Shmidt E.I., Kogan K.M., Belozeroval I.V. Otsenka effektivnosti ketonala retard u bol'nykh osteoartrozom. *Nauchno-prakticheskaia revmatologija*. 2000; 2: 77–9 (in Russian).]
27. Новиков Г.А., Вайсман М.А., Прохоров Б.М. и др. Кетонал в лечении болевого синдрома у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2002; 3: 48–51.
[Novikov G.A., Vaisman M.A., Prokhorov B.M. et al. Ketonal v lechenii boleвого sindroma u patsientov s rasprostranennymi formami zlokachestvennykh novoobrazovaniy. *Palliativnaia meditsina i reabilitatsiia*. 2002; 3: 48–51 (in Russian).]
28. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и целекоксиба у больных остеоартрозом. *РМЖ*. 2004; 12 (14): 844–7.
[Lazebnik L.B., Drozdov V.N., Kolomiets E.V. Sravnitel'naya effektivnost' i bezopasnost' primeneniia ketoprofena, lornoksikama, nimesulida i tselekoksiaba u bol'nykh osteoartrozom. *RMZh*. 2004; 12 (14): 844–7 (in Russian).]
29. Singh G, Mithal A., Triadafilopoulos G. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis; selectivity is with patients, not the drug. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl. 3): 85.
30. Solomon D, Glynn R, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099–104.
31. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen 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.
32. Данилов А.Б. Кетонал ДУО в лечении болевого синдрома. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия*. 2013; 1: 8–10.
[Danilov A.B. Ketonal DUO v lechenii boleвого sindroma. Effektivnaia farmakoterapiia. *Nevrologiia i psikhiaitriia*. 2013; 1: 8–10 (in Russian).]
33. Филатова Е.Г. Кетонал: возможности ступенчатой терапии острой боли. *Лечение заболеваний нервной системы*. 2015; 2.
[Filatova E.G. Ketonal: vozmozhnosti stupenchatoi terapii ostroi boli. *Lechenie zabolevaniy nervnoy sistemy*. 2015; 2 (in Russian).]
34. Чичасова Н.В., Камалова Р.Г., Плаксина Т.В., Попов А.А. Новые аспекты лечения хронической боли: многоцентровое открытое клиническое испытание препарата Кетонал Дуо у больных с дегенеративными заболеваниями суставов. *НПР*. 2014; 52 (2): 195–201.
[Chichasova N.V., Kamalova R.G., Plaksina T.V., Popov A.A. Novye aspekty lecheniia khronicheskoi boli: mnogotsentrovoe otkrytoe klinicheskoe ispytanie preparata Ketonal Duo u bol'nykh s degenerativnymi zabolevaniiami sustavov. *NPR*. 2014; 52 (2): 195–201 (in Russian).]
35. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_41660.htm
36. Matsumoto A, Cavanaugh P. Etoricoxib. *Drugs Today (Barc)* 2004; 40 (5): 395–414.
37. Martina S, Vesta K, Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (5): 854–62.
38. Давыдов О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; 8 (2): 10–6.
[Davydov O.S. Perifericheskie i tsentral'nye mekhanizmy perekhoda ostroi boli v khronicheskuiu i vozmozhnaia rol' ingibirovaniia tsiklooksigenazy 2 v predotvrashchenii khronizatsii boleвого sindroma. *Nevrologiia, neiropsihiatriia, psikhosomatika*. 2016; 8 (2): 10–6 (in Russian).]
39. Clarke R, Derry S, Moore R. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD004309.
40. Schumacher H, Boice J, Dahikh D et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002; 324: 1488–92.
41. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 2016; 387 (10033): 2093–105.
42. Jung SY, Jang EJ, Nam SW et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol* 2018; 28 (6): 1021–8. DOI: 10.1080/14397595.2018.1439694. Epub 2018 Mar 1.
43. Zacher J, Feldman D, Gerli R et al. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2003; 19 (8): 725–36.

44. Reginster J, Malmstrom K, Mehta A et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (7): 945–51.
45. Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain* 2016; 157 (8): 1634–44.
46. Moss P, Benson HAE, Will R, Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2017; pii: S1063-4584 (17)31091-9.
47. Ramey D, Watson D, Yu C et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (5): 715–22.
48. Watson D, Bolognese J, Yu C et al. Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (12): 1899–908.
49. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13 (1): e0190798. DOI: 10.1371/journal.pone.0190798. eCollection 2018.
50. Cannon C, Curtis S, FitzGerald G et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771–81.
51. Каратеев А.Е. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. *Современная ревматология*. 2018; 12 (2): 64–72. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-64-72> [Karateev A.E. Destabilizatsiia arterial'noi gipertenzii kak oslozhenie terapii nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami: znachenie problemy. *Sovremennaiia revmatologiya*. 2018; 12 (2): 64–72. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-64-72> (in Russian).]
52. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации Ассоциация травматологов-ортопедов России «Гонартроз» КР 418, зарегистрированы 2016 г. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/gonoartroz_13985/ [Klinicheskie rekomendatsii Obshcherossiiskoi obshchestvennoi organizatsii Assotsiatsiia travmatologov-ortopedov Rossii "Gonartroz" KR 418, zaregistrirovany 2016 g. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/gonoartroz_13985/ (in Russian).]
53. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ [Federal'nyi zakon ot 12.04.2010 № 61-FZ "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv". http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (in Russian).]
54. Закон РФ от 07.02.1992 № 2300-1 «О защите прав потребителей». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_305/ [Zakon RF ot 07.02.1992 № 2300-1 "O zashchite prav potrebitel'ei". http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_305/ (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Каратеев Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, зав. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». E-mail: aekarat@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Зубков Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, вед. юрист ООО «Ассоциация травматологов-ортопедов Москвы»

Andrei E. Karateev – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: aekarat@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Dmitrii S. Zubkov – Leading Lawyer, Association of Orthopedic Traumatologists of Moscow

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019