

Мультимодальная терапия остеоартрита

III Всероссийская научно-практическая конференция «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях»

Обзор симпозиума 22 сентября 2023 г., Москва, Россия

Аннотация

В рамках III Всероссийской научно-практической конференции «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях» 22 сентября состоялся симпозиум, посвященный мультимодальной терапии остеоартрита (ОА). Ведущие российские эксперты обсудили результаты современных фундаментальных и практических аспектов ОА, проанализировали основные мировые тенденции контроля боли у таких пациентов с использованием медикаментозных и немедикаментозных подходов, представили новые данные по эффективности и безопасности различных классов анальгетических препаратов и хондропротекторов, обсудили значения базисной противовоспалительной терапии и медицинской реабилитации. Во время симпозиума представлены подробные данные о новой опции терапии ОА. Симпозиум проведен при поддержке ООО «Виатрис».

Ключевые слова: остеоартрит, скелетно-мышечная боль, анальгезия, хондропротекторы

Для цитирования: Мультимодальная терапия остеоартрита. III Всероссийская научно-практическая конференция «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях». Обзор симпозиума 22 сентября 2023 г. (Москва). Consilium Medicum. 2023;25(11):783–790.

DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202573

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Multimodal treatment of osteoarthritis: A review

III All-Russian Scientific and Practical Conference "Musculoskeletal Pain in Rheumatic Diseases"

Review of the Symposium on September 22, 2023, Moscow, Russia

Abstract

As part of the III All-Russian Scientific and Practical Conference "Musculoskeletal Pain in Rheumatic Diseases," a symposium on multimodal therapy of osteoarthritis (OA) was held on September 22. Leading Russian experts discussed the results of modern fundamental and practical aspects of OA, analyzed the main world trends in pain control in such patients using drug and non-drug approaches, presented new data on the efficacy and safety of various classes of analgesics and chondroprotective agents, discussed the roles of disease-modifying anti-inflammatory therapy and medical rehabilitation. During the symposium, details of a new OA therapy are presented. The symposium was held with the support of OOO Viatris.

Keywords: osteoarthritis, musculoskeletal pain, analgesia, chondroprotective agents

For citation: Multimodal treatment of osteoarthritis: A review. III All-Russian Scientific and Practical Conference "Musculoskeletal Pain in Rheumatic Diseases". Review of the Symposium on September 22, 2023, Moscow, Russia. Consilium Medicum. 2023;25(11):783–790.

DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202573

А.М. Ли́ла. Остеоартрит как глобальная проблема современности: современные подходы к терапии пациентов с остеоартритом

Александр Михайлович Ли́ла начал выступление с данных об эпидемиологии остеоартрита (ОА). Так, среди 1805 участников исследования Framingham Heart у взрослых в возрасте 63–94 лет распространенность рентгенологического ОА коленного сустава (ОАКС) составила 33%, симптоматического ОАКС – 9,5%. По данным исследования распространенность как рентгенологического, так и симптоматического ОАКС увеличивалась с возрастом, то

есть с 7,6% у лиц моложе 70 лет по сравнению с 15,8% в популяции 80 лет и старше; рис. 1 [1]. Данные на 2023 г. показывают, что в Российской Федерации количество пациентов с рентгенологическим и симптоматическим ОА может составлять 14–16 млн человек [2]. Однако у пациентов с рентгенологически выявленным ОА зачастую отсутствуют жалобы. Следовательно, требуют ли лечения пациенты без болевого синдрома в анамнезе?

В настоящее время крайне сложно установить основной источник боли при различной локализации ОА. Хрящевая ткань не является источником болевого синдрома, только

Спикеры / Speakers

Ли́ла Александр Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии терапевтического факта ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», гл. внештатный специалист-ревматолог Минздрава РФ, засл. врач РФ

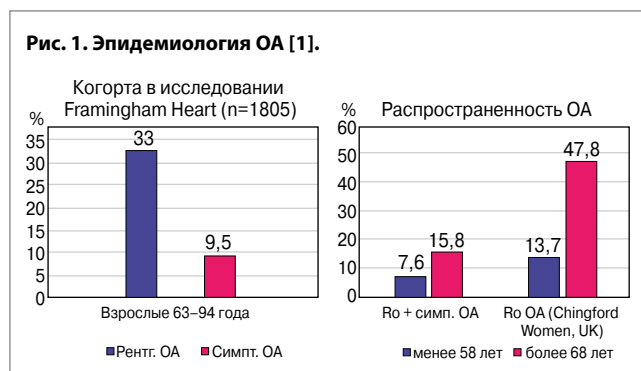
Алексе́ева Людмила Ивановна – д-р мед. наук, зав. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. ревматологии терапевтического факта ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Карате́ев Андрей Евге́ньевич – д-р мед. наук, зав. лаб. патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Aleksandr M. Lila – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Liudmila I. Alekseeva – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Andrei E. Karateev – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology



околосуставные ткани могут приводить к индукции ноцицептивной боли с последующей центральной сенситизацией. Стоит отметить, что психоэмоциональные и социально-экономические проблемы приводят к отягощению течения ОА.

Отдельно Александр Михайлович остановился на подходах к фенотипированию ОА. Именно изучение фенотипов ОА является одним из стратегических направлений развития научных исследований по данной нозологии, которое в дальнейшем позволит персонализированно подходить к терапии пациентов. В работе F. Verenbaum предлагается два концептуальных подхода: консервативный, или движение «сверху вниз» (top-down), основанный на уже известных фактах о заболевании, и инновационный, который основан на движении «снизу вверх» (step-up) и заключается в поиске фенотипа на основе сложных статистических методов; рис. 2 [3].

Безусловно, одной из ведущих теорий прогрессирования ОА является теория воспаления, ассоциированного с возрастом. Субклинический воспалительный процесс (low-grade inflammation), лежащий в основе ОА, является одной из причин отсутствия явных клинических результатов от лечения, например, при использовании ингибиторов интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6.

Александр Михайлович отметил эффективность и безопасность болезнь-модифицирующих препаратов у пациентов с ОА. Большое количество систематических обзоров и клинических исследований (КИ) свидетельствует, что кристаллический глюкозамина сульфат (КГС) обладает самой высокой доказательной базой и высокоэффективен при использовании у пациентов с ОА. Несмотря на то что это заболевание является хроническим и прогрессирующим, лекарственные препараты для его лечения, как правило, изучаются в течение короткого времени (3–6 мес),

что обуславливает недостаточную четкость рекомендаций в отношении длительного лечения. Однако D. Gregori и соавт. провели свой систематический метаанализ, в котором изучали рандомизированные КИ (РКИ) пациентов с ОАКС и периодом наблюдения не менее 12 мес и пришли к следующим выводам в отношении показателей боли [5]:

- отсутствие эффективности симптоматических лекарственных средств замедленного действия (СЛСЗД) или предполагаемых препаратов, модифицирующих течение заболевания, за исключением КГС, который обладает клинически значимой выраженностью эффекта (-0,29, 95% доверительный интервал – ДИ -0,49, -0,09);
- отсутствие эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) за исключением целекоксиба (-0,18, 95% ДИ -0,35, 0,01).

Кроме того, при приеме глюкозамина сульфата (ГС) снижается необходимость в тотальном эндопротезировании сустава – ТЭС [6]. Эффективность препарата Дона® доказана в исследовании PEGASus: КГС был единственным СЛСЗД, который снизил использование НПВП в этом фармакоэпидемиологическом исследовании у пациентов с ОАКС [7].

Говоря о будущих стратегиях лечения ОА, Александр Михайлович отметил, что использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) сможет значительно улучшить прогноз пациентов [8]:

- МСК обладают способностью к регенерации тканей, взаимодействуя с иммунной системой посредством секреции различных иммуномодифицирующих и противовоспалительных веществ («фабрика по производству полезных молекул»);
- доказаны анальгезирующий эффект и улучшение функции суставов после внутрисуставных инъекций МСК;
- с целью предотвращения повреждения и «утечки» МСК из суставов выполняется их инкапсуляция в альгинатные микрогранулы. Доказано, что это не влияет на способность МСК секретировать анти-ОА-факторы при их нахождении в воспалительной среде [9].

В заключение Александр Михайлович отметил важность нефармакологических методов лечения ОА, в частности ревмореабилитации. В лечении данного заболевания принимают участие врачи разных специальностей, и успех, в том числе нефармакологического лечения, зависит от наличия навыков в подходах к реабилитации пациентов. Кроме того, врачи должны уметь не только поставить диагноз ОА с учетом фенотипа и коморбидности пациента, но и своевременно направить его к другим специалистам при выявлении «красных флагов».

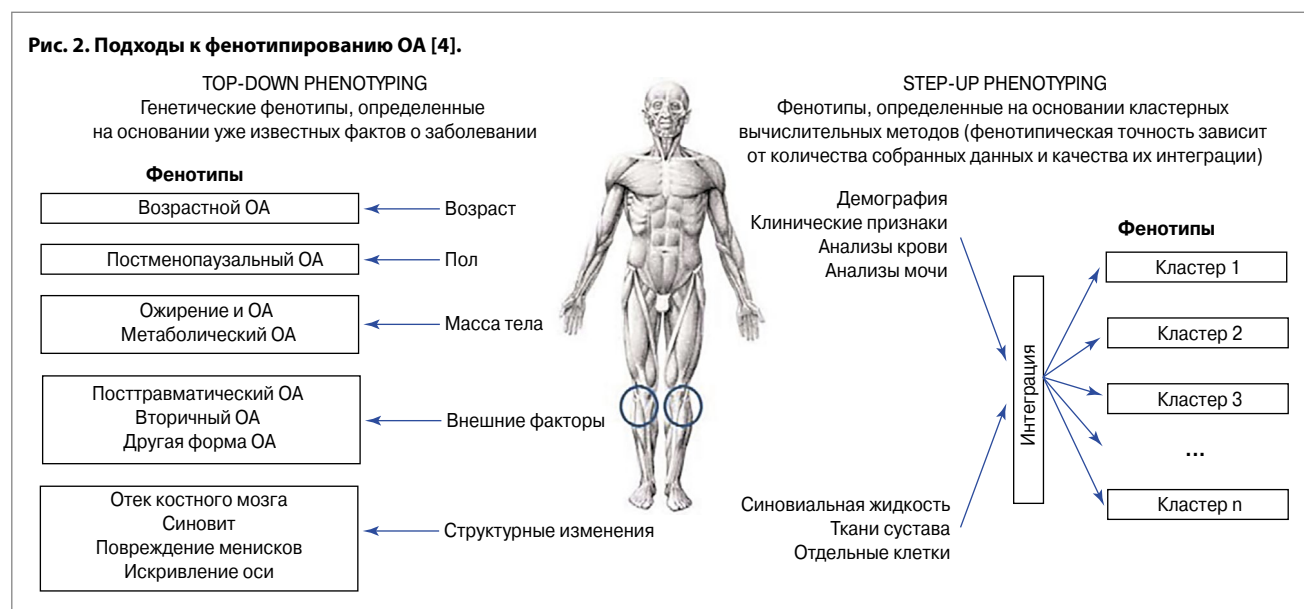
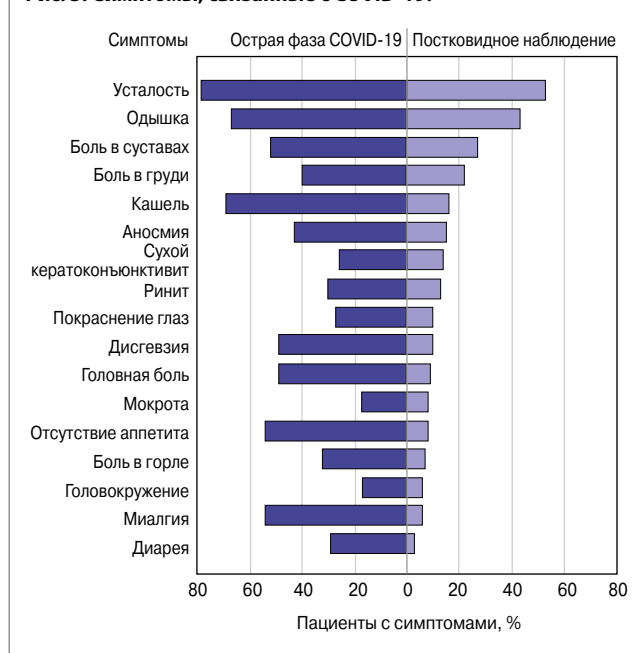


Рис. 3. Симптомы, связанные с COVID-19.

Алексеева Л.И. Рациональная фармакотерапия ОА: фокус на болезнь-модифицирующий эффект

Как отметила Людмила Ивановна Алексеева, в 70-х годах XX в. считалось, что ОА – это заболевание суставного хряща, и все препараты для лечения ОА назывались хондропротекторами. С 1995 г. специалисты называют ОА заболеванием всего сустава. В 2015 г. исследователи пришли к выводу, что в патогенезе ОА присутствует не только нарушение баланса между метаболизмом и анаболизмом, но и клеточный стресс, возникающий при макро- и микроизменениях, с вовлечением иммунных механизмов [10]. Сегодня ревматологи мира сосредоточили внимание на роли Т-регуляторных клеток в патогенезе ОА.

Не стоит забывать и о мультиморбидности ОА, так как это обязывает лечащего врача сосредотачиваться на использовании не только высокоэффективных препаратов, но и наиболее безопасных. Пожилой возраст и наличие как минимум одного сопутствующего заболевания являются предикторами развития хронической скелетно-мышечной боли. У пожилых людей изменена периферическая и центральная сенситизация в сочетании с более высоким уровнем тревоги, депрессии и бессонницы [11]. Более того, ОА связан с высоким риском летальности пациентов, особенно от сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Пандемия COVID-19 также увеличила распространенность ОА и тяжесть его течения. Исследование К. Leyland и соавт. показало, что 27,3% пациентов продолжают испытывать боль в суставах на протяжении длительного времени после выздоровления от COVID-19; рис. 3 [12].

Выраженность болевого синдрома у пациентов с ОА вынуждала их обращаться к врачам с просьбой об эндопротезировании сустава. При этом в исследовании показана прямая зависимость степени прогрессирования ОА от выраженности и длительности болевого синдрома. В исследовании Y. Wang и соавт. пришли к выводу, что боль в колене в течение 1 года предсказывает ускоренную потерю объема хряща и повышенный риск возникновения эпизода ревматоидного ОА и его прогрессирования. Раннее начало лечения и контроль боли в колене путем воздействия на основные механизмы важны для сохранения структуры колена и улучшения прогноза ОАКС [13].

По определению ACR (American College of Rheumatology), боль – это самый важный показатель результатов лечения в ревматологии. Такого же мнения придерживается и

EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), которая говорит, что боль – это важный симптом при воспалительных артритах и ОА. И действительно, если проанализировать проведенные работы, видно, что специалисты в первую очередь обращают внимание на болевой синдром [14–16].

Людмила Ивановна напомнила, что создание клинических рекомендаций (КР) по лечению ОА началось в 1995 г., когда были предложены КР по лечению ОАКС, а через 3 года – ОА тазобедренного сустава. Со временем все профессиональные сообщества врачей, включая терапевтов, хирургов, ортопедов-травматологов, приступили к созданию собственных КР. В 2022 г. по инициативе Лилы А.М. и Мартынова А.И. разработан новый алгоритм ведения больного ОА в первичном звене здравоохранения. Отличие от предыдущего варианта заключается в наличии «красных флагов», позволяющих врачу первичного звена быстро и безошибочно поставить верный диагноз и направить пациента к ревматологу для дальнейшего уточнения диагноза и назначения верного лечения. Новый вариант КР основан на трех принципах лечения:

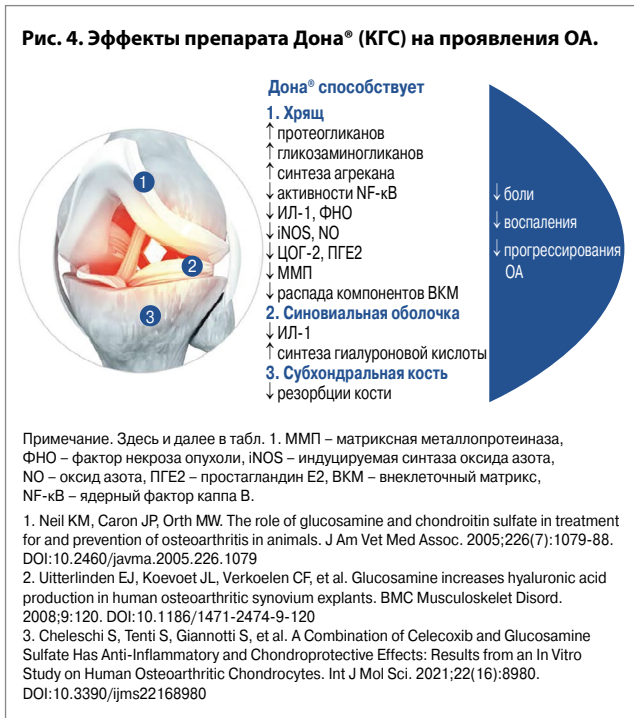
- 1) немедикаментозная терапия;
- 2) фармакологические методы;
- 3) хирургические методы.

Интересно, что группа препаратов СЛСЗД, именуемых ранее хондропротекторами, с 2019 г. имеет название «базисные препараты для лечения ОА». После ряда проведенных исследований с 2021 г. ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) предложило называть их «болезнь-модифицирующие средства», потому что было доказано, что данная группа препаратов способна замедлить прогрессию ОА. Стоит отметить, что в рекомендациях ESCEO определена четкая последовательность назначений лекарственных препаратов [17]. Подчеркнуто, что КГС и хондроитин сульфат (ХС) имеют серьезную доказательную базу, эти лекарственные средства (ЛС) подтвердили свою эффективность и безопасность. Людмила Ивановна напомнила, что симптоматический эффект от применения этих средств развивается медленно: только через 8–12 нед после начала приема, а для структурно-модифицирующего действия препаратов продолжительность лечения должна составлять не менее двух лет, то есть эти препараты являются симптоматическими ЛС замедленного действия [18, 19].

Препараты, содержащие глюкозамин, ХС, НПВП и противоревматические препараты относят к базисной терапии ОА. Однако, в отличие от НПВП, СЛСЗД обладают эффектом последствия в течение 2–4 мес после прекращения лечения [18, 19]. Еще одним преимуществом СЛСЗД является возможность снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне их приема, что приводит к уменьшению частоты неблагоприятных/нежелательных явлений (НЯ), связанных с использованием НПВП. Результаты последних метаанализов свидетельствуют, что положительные данные об эффективности одних лекарственных препаратов, содержащих фармацевтические продукты высокого качества, не могут быть экстраполированы на дженерики, БАД и прочие незарегистрированные как фармакологические средства субстанции.

КГС (Дона®) оказывает действие на все основные составляющие ткани сустава – хрящ, синовиальную оболочку и субхондральную кость (рис. 4). В хрящевой ткани препарат замедляет катаболические процессы и ускоряет анаболические процессы. В синовиальной оболочке оказывает противовоспалительное действие и стимулирует синтез гиалуроновой кислоты. Кроме того, препарат Дона® способен уменьшить резорбцию субхондральной кости, которая развивается на начальных этапах повреждения ткани при ОА. В отличие от ХС данный препарат оказывает действие опосредованно, через влияние на обмен глюкозы, что, собственно,

Рис. 4. Эффекты препарата Дона® (КГС) на проявления ОА.



и замедляет резорбцию. Симптоматически действия препарата проявляются в виде уменьшения боли и воспаления, а также замедления прогрессирования ОА [20].

Результаты последнего метаанализа N. Veronese и соавт. показали высокую достоверность доказательств применения ГС по оценке GRADE: сужение суставной щели и уменьшение прогрессирования ОА. ГС при использовании в качестве рецептурного препарата (например, КГС) в суточной дозе 1500 мг может положительно влиять на структуру хряща, уменьшать боль, улучшать функции и метаболизм глюкозы у людей с ОАКС, не вызывая при этом большей частоты побочных эффектов по сравнению с плацебо [21].

Согласно исследованию О. Вуэге и соавт., лечение ОАКС ГС в течение от 12 до 36 мес может предотвратить необходимость в ТЭС в среднем в течение 5 лет после отмены препарата; рис. 5 [6]. В работе рассматривались пациенты с ОАКС, ранее получавшие КГС как минимум в течение 12 мес, в двух рандомизированных плацебо-контролируемых трехлетних исследованиях, систематически наблюдались с целью длительной ретроспективной оценки необходимости ТЭС. Из 340 пациентов, получавших терапию как минимум в течение 12 мес, опрошены 275 (81%), из них 131 пациент получали плацебо, 144 – КГС. Средняя продолжительность наблюдения после завершения терапии составила 5 лет, что означает в сумме 2178 пациенто-лет наблюдения (включая период терапии и последующего наблюдения). ТЭС коленного сустава выполнено в 2 раза большему числу пациентов из группы плацебо по сравнению с группой, получавшей КГС: 14,5 и 6,3% соответственно ($p = 0,024$, χ^2 -тест), с относительным риском 0,43 (95% ДИ), то есть отмечено снижение риска на 57% по сравнению с плацебо [6].

В 2018 г. вышли рекомендации EULAR по лечению ОА кисти (ОАК), в 2019 г. – рекомендации ACR. После этого создана группа экспертов ESCEO, которая оценила, подходят ли ранее опубликованные рекомендации EULAR и ACR для лечения ОАК в Европе. Как итог, в 2019 г. ESCEO опубликовала алгоритм лечения ОА. Отмечено, что опубликованный в 2019 г. ESCEO алгоритм лечения ОАКС, который одобрен за пределами Европы (Китай, Юго-Восточная Азия) и не является специфичным для ОАК, может быть использован (ключевые положения и последовательность терапии) в

Рис. 5. Длительная терапия (от 12 мес до 3 лет) препаратом Дона® способствует снижению риска ТЭС в течение последующих 5 лет [6].

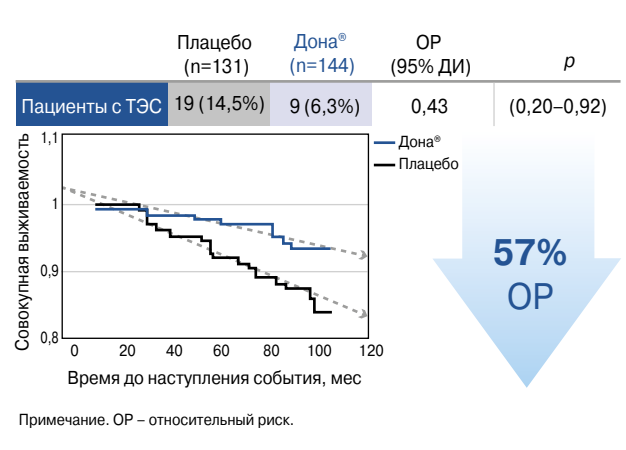
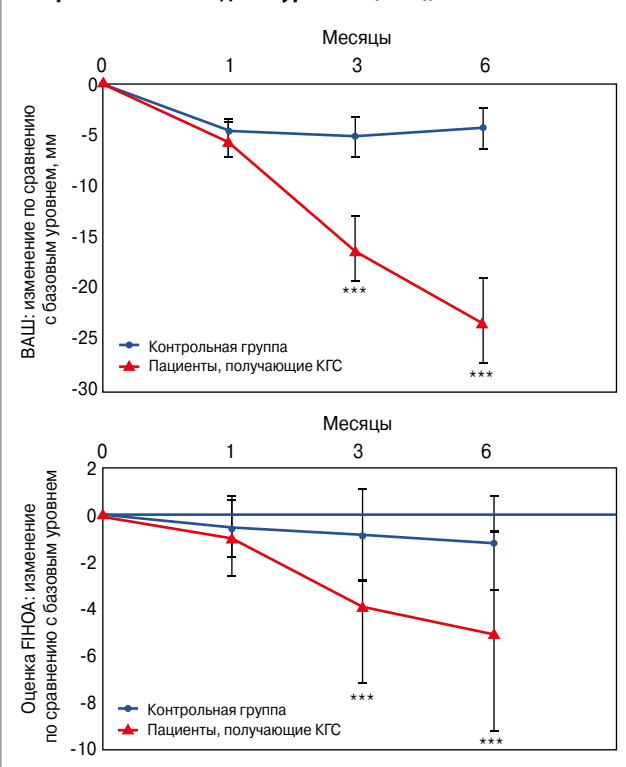


Рис. 6. Боль по ВАШ: изменения после 1, 3 и 6 мес лечения по сравнению с исходным уровнем (M±σ), мм.



качестве руководства по ведению больных ОАК [22]. Кроме того, ESCEO рекомендует назначать именно КГС сразу после установления диагноза ОА. В сравнительное ретроспективное исследование S. Tenti и соавт. включены 108 пациентов с сопутствующим ОАКС и ОАК. Из них 55 лечились в течение 6 мес КГС (1500 мг 1 раз в день) в дополнение к традиционной терапии ОА, 53 пациентам (контрольная группа) была назначена только традиционная терапия. В результате после 3 и 6 мес лечения у пациентов, получавших КГС, наблюдалось достоверное снижение ($p < 0,001$) боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и показателей FHOA (Functional Index for Hand Osteoarthritis) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, терапия КГС была связана со значительным улучшением оценки по HAQ (Health Assessment Questionnaire) и значительным снижением потребления ацетаминофена и НПВП во время наблюдения. Между группами не наблюдалось различий в количестве побочных эффектов; рис. 6 [23].

Рис. 7. ГС: любые НЯ.

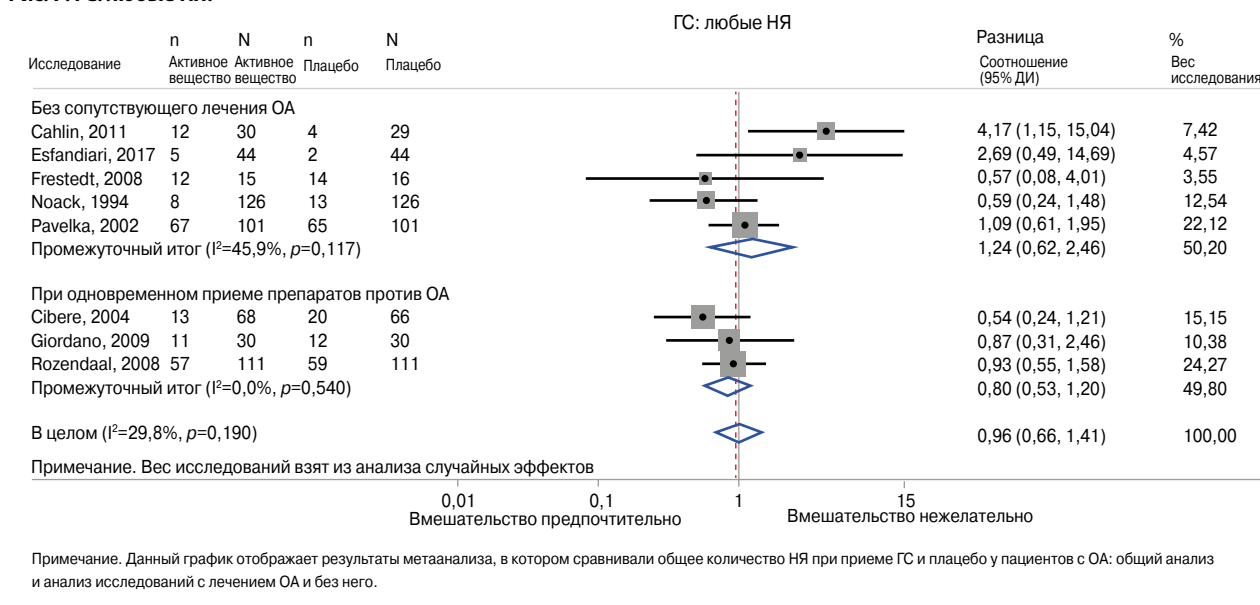


Рис. 8. Схема приема препарата Дона®.

Дона®: формы выпуска, зарегистрированные в РФ

Различные формы выпуска для индивидуального подбора терапии!

Форма	Размер упаковки	Дозировка
Ампулы	№ 6	400 мг
Порошок	№ 20 в саше	1500 мг
Таблетки	№ 60, 180	750 мг



При пероральном приеме КГС также эффективен в отношении облегчения симптомов ОА, как и НПВП. Эффективность и безопасность внутримышечного КГС отмечены еще в 1994 г. в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании A. Reichelt и соавт. [24]. Наблюдение проводили среди 155 амбулаторных больных с ОАКС (критерии Лекена), рентгенологической стадией между I и III, индексом тяжести Лекена не менее 4 баллов и симптомами в течение не менее 6 мес, которые получали внутримышечное лечение ГС (или плацебо) по 400 мг 2 раза в неделю в течение 6 недель. Анализ переносимости ГС показал, что по частоте и спектру побочных эффектов препарат не отличается от плацебо. Безопасность ГС также подтверждена в рамках метаанализа G. Nonvo и соавт. [25]. Отмечено, что прием ГС у пациентов с ОА не ассоциирован со значительным риском НЯ со стороны сердечно-сосудистой (ССС), нервной, желудочно-кишечной, мочевыделительной систем, а также кожи (рис. 7).

В последнее время в популяции наблюдается сочетание сахарного диабета 2-го типа и ОА. Наличие патологии опорно-двигательного аппарата зачастую является причиной снижения двигательной активности пациента и, как следствие, ведет к увеличению массы тела. Лечение таких пациентов нужно проводить с особой осторожностью. Несмотря на доказанную эффективность ХС и ГС при лечении ОА, исследования последних лет доказывают поло-

жительное влияние ХС и на атерогенез [26]. Что касается ГС, то следует понимать, что глюкозамин вовсе не является глюкозой и не может вызвать глюкозорезистентность. Возможность формирования резистентности к инсулину после введения даже повышенных доз глюкозамина не подтвердилась в рамках КИ [27]. Более того, у молекулы ГС обнаружена возможность противодиабетических эффектов: глюкозамин дозозависимо повышает биодоступность подкожно вводимого инсулина, тем самым снижая инсулинорезистентность тканей [28].

Использование различных форм препарата Дона® (ампулы и саше) способствует быстрому достижению клинического эффекта у больных ОА, что в сочетании с хорошей переносимостью определяет целесообразность широкого применения комбинированной ступенчатой терапии препарата Дона® в ревматологической практике (рис. 8).

В целях структурно-модифицирующего эффекта необходима длительная терапия препаратом Дона® (до 3 лет). Для снижения выраженности интенсивного болевого синдрома при ОА необходимо комплексное назначение ГС и НПВП.

По мере уменьшения болевого синдрома прием НПВП снижают до полной отмены. Поскольку их прием ассоциирован с увеличением рисков НЯ, то следует отдать предпочтение таким селективным НПВП, как целекоксиб (табл. 1). Преимуществом целекоксиба является то, что длительность приема препарата определяет лечащий врач, допускается прием в течение месяца. Зачастую за небольшой срок назначения НПВП болевой синдром не купируется. Целекоксиб можно назначать пациентам с ОА при умеренном или высоком риске развития НЯ со стороны ССС; рис. 9 [29].

Наиболее оптимальной комбинацией является Целебрекс® и Дона®, так как доказан синергизм этих препаратов в терапии ОА (табл. 1).

Кардиоваскулярная безопасность целекоксиба при лечении ревматоидного артрита (РА) и ОА независимо от дозы и продолжительности лечения доказана в метаанализе B. Cheng и соавт. [29]. Этот метаанализ 21 популяционного исследования показал, что риск кардиоваскулярной летальности при использовании целекоксиба на 25% меньше, чем при использовании других НПВП. Ввиду того, что целекоксиб не увеличивает сердечно-сосудистый риск по сравнению с другими неселективными НПВП (н-НПВП) и плацебо, его можно назначать в терапевтических дозах в качестве препарата выбора. Более того, целекоксиб обладает болезнью-модифицирующим действием при ОА. Хондропротекторное действие целекоксиба, предотвращение

Таблица 1. Синергия препаратов Целебрекс® и Дона® в терапии ОА

Цель исследования	Методы	Выводы
Изучить возможные противовоспалительные и хондропротективные эффекты комбинации целекоксиба и КГС на хондроциты человека при ОА.	Суставной хрящ пациентки взят из головок бедренных костей пяти пациентов с коксартрозом, перенесших операцию по замене тазобедренного сустава. Хондроциты обрабатывали в течение 24 и 48 ч целекоксибом (Целебрекс®) и КГС (Дона®). Обработку проводили в присутствии ИЛ-1β (10 нг/мл), добавленного через 2 ч преинкубации с препаратами. Оценку проводили, анализируя комбинацию обоих препаратов через 24 и 48 ч.	Результаты исследования продемонстрировали синергический эффект целекоксиба и КГС на метаболизм хондроцитов при ОА, апоптоз и окислительный стресс посредством модуляции пути NF-κB, поддерживая их совместное использование для лечения ОА.

Примечание. Chelleschi S, Tenti S, Giannotti S, et al. A Combination of Celecoxib and Glucosamine Sulfate Has Anti-Inflammatory and Chondroprotective Effects: Results from an In Vitro Study on Human Osteoarthritic Chondrocytes. Int J Mol Sci. 2021;22(16):8980. DOI:10.3390/ijms22168980

Рис. 9. Рекомендации по лечению ОАКС. ESCO 2019. При сохранении клинических симптомов / При значительно выраженных симптомах.

Интермиттирующий или постоянный (длительными курсами) прием НПВП **2 этап**

Нормальный ЖК-риск	Повышенный ЖК-риск	Повышенный СС-риск	Повышенный почечный риск
<ul style="list-style-type: none"> • н-НПВП + ИПП • ЦОГ-2 с-НПВП (предпочтительно в комбинации с ИПП) 	<ul style="list-style-type: none"> • ЦОГ-2 с-НПВП (целекоксиб) + ИПП 	<ul style="list-style-type: none"> • Ограничить продолжительность применения НПВП: менее 7 дней для н-НПВП менее 30 дней для целекоксиба 	<ul style="list-style-type: none"> • Избегать любых НПВП

Если сохраняются симптомы ОА или боль усилилась

↓

в/с гиалуроновая кислота в/с кортикостероиды

Примечание. Здесь и в табл. 2. ИПП – ингибиторы протонной помпы, в/с – внутрисуставно, СС-риск – сердечно-сосудистый риск, ЖК-риск – риск желудочно-кишечных кровотечений.

синовиальной гиперплазии и ингибирование разрушения костей позволяют предположить, что целекоксиб потенциально может замедлять прогрессирование ОА [30].

Каратеев А.Е. Коморбидный пациент в практике ревматолога

Андрей Евгеньевич начал выступление с акцентирования внимания на персонификации лечения скелетно-мышечной боли, так как только такой подход может обеспечить наилучшие результаты терапии. Схема такой терапии составляется с учетом следующих целей:

- уверенное подавление рецидивов;
- контроль боли и воспаления;
- защита от микротравм;
- физическая и социальная реабилитация.

Проблема уменьшения боли при ОА очевидна. А. Таqi и соавт. показали, что среди 117 637 пациентов с ОА потребность в НПВП отмечена у 72% (84 750) [31]. Таким образом, несмотря на многочисленные методики реабилитации и локальной терапии, подавляющее большинство пациентов с ОА нуждается в анальгетиках, в частности НПВП. Известный эксперт по лечению ОА J.P. Pelletier указал, что НПВП – краеугольный камень в лечении ОА [32]. Мишенью при контроле боли являются процессы, формирующие повреждение тканей и стимулирующие процессы дегенерации – воспаление. Наиболее состоятельной в настоящее время принята теория инфламэйджинга (inflammaging), согласно которой во время старения развивается хроническое асептическое невыраженное воспаление, которое лежит в основе таких заболеваний, как ОА, артериальная гипертензия (АГ), нейродегенеративные заболевания, в том числе болезнь Альцгеймера, Паркинсона, нарушения функции органов малого таза, сенсорные дефициты и пр. [33].

Несмотря на большое разнообразие фармакологических и нефармакологических инструментов в арсенале врачей, проблема терапии скелетно-мышечной боли полностью не решена. Самые частые проблемы в лечении ОА [34]:

- недостаточные эффекты препаратов: сохранение боли при использовании анальгетиков;
- тяжелые структурные нарушения: грубые деформации, вторичный ОА, нарушение биомеханики;
- центральная сенситизация, фибромиалгия: распространенная боль, гипералгезия, аллодиния.

Стоит обратить внимание на лечение резистентного к терапии ОА. Для такой формы ОА введен новый термин difficult-to-treat (D2T – трудно поддающийся лечению). В ходе наблюдательного когортного исследования L. Arendt

Nielsen и соавт. пришли к выводу о широком использовании обезболивающих средств (НПВП и опиоидов) у трудно поддающихся лечению пациентов. Данные свидетельствуют, что у значительного числа пациентов с ОА, особенно у пациентов с противопоказаниями к приему НПВП, боль может быть неадекватно купирована. Высокое коморбидное и социально-экономическое бремя является значимым фактором риска среди пациентов, которые продолжают употреблять опиоиды в течение длительного периода времени [34].

Разбирая причины неэффективности терапии боли, Андрей Евгеньевич выделил несколько пунктов:

- 1) особенности течения и клинических проявлений, быстрое прогрессирование заболевания, позднее начало лечения;
- 2) неправильная стратегия и тактика ведения пациентов;
- 3) психологические и социальные особенности, низкая комплаентность;
- 4) наличие выраженной коморбидной патологии.

ОА является распространенным хроническим заболеванием у пожилых людей, однако выявлено, что пациенты с ОА чаще страдают другими сопутствующими заболеваниями, то есть являются коморбидными пациентами [35]. Наличие нескольких хронических заболеваний у одного человека приводит к более высокой смертности, увеличению количества госпитализаций, ухудшению физического и психического здоровья, худшему исходу заболевания и ухудшению качества жизни [36, 37]. Так, результаты исследования АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Использованием Системного Алгоритма) показали, что в когорте 3304 пациентов с ОА, неспецифической болью в спине и ревматической патологией околоуставных мягких тканей, испытывающих скелетно-мышечную боль, многие имели сочетанную патологию и получали соответствующее лечение; табл. 2 [38].

Коморбидность осложняет составление индивидуального плана лечения ОА, так как выбор терапии должен быть безопасным в отношении фоновых заболеваний, что существенно уменьшает фармакологические возможности. Например, у больных, которые имеют язвенный анамнез, риск таких осложнений, как желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), резко возрастает при приеме парацетамола в качестве НПВП [39]. При этом парацетамол демонстрирует лучший результат в отношении кардиоваскулярных осложнений: ряд исследований подтвердил, что риск развития инфаркта миокарда и кардиоваскулярной гибели при использовании парацетамола не повышается [40, 41].

Сложнее складывается ситуация в отношении опиоидных анальгетиков. Согласно инструкции опиоидные средства

Таблица 2. Сочетанная патология и сопутствующая терапия у обследованных больных		
Параметр	Число больных	
	абс.	%
Сочетанная патология		
язвенная болезнь желудка / ДПК в анамнезе	318	9,6
ЖКК в анамнезе	20	0,6
диспепсия	896	27,1
желчнокаменная болезнь	298	9
вирусный гепатит (В, С)	34	1
АГ	1202	36,4
ИБС	141	4,5
инфаркт миокарда в анамнезе	63	1,9
ОНМК/ТИА	72	2,2
СН	106	3,2
ХБП	39	1,2
сахарный диабет	249	7,5
Сопутствующая терапия		
антигипертензивная	1006	30,4
сахароснижающая	223	6,7
НДА	429	12,9
другие антитромботические средства	47	1,4
ИПП	552	15,2

Примечание. ДПК – двенадцатиперстная кишка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек, НДА – низкие (антиагрегантные) дозы аспирина.

не имеют противопоказания в рамках кардиоваскулярных заболеваний или поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако исследование D. Solomon и соавт. показало, что использование опиоидов демонстрирует повышенный риск многих событий, связанных с безопасностью, по сравнению с приемом н-НПВП. Интересно, что риск ЖКК существенно ниже при использовании коксибов, но одинаков при использовании н-НПВП и опиоидов [42].

НПВП – класс анальгетиков, которые врачи любой специальности используют в практике, но и здесь существуют проблемы безопасности. НПВП могут оказывать специфическое негативное действие на различные органы и системы человеческого организма, приводящее к развитию серьезных НЯ [43]:

- со стороны ЖКТ: диспепсия, НПВП-гастропатия, НПВП-энтероколопатия;
- со стороны ССС: АГ, тромбоз, сердечная недостаточность (СН);
- со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность, прогрессирование хронической болезни почек.

Андрей Евгеньевич также напомнил факторы риска, ограничивающие прием НПВП у пациентов с ОА:

- ЖКК в анамнезе;
- язвенный анамнез;
- принимаемые антитромботические средства;
- АГ;
- ишемическая болезнь сердца;
- СН;
- высокий расчетный кардиологический риск (SCORE).

Принимая во внимание коморбидный статус пациента, выбор подходящего НПВП у пациентов с ОА становится приоритетной целью лечения. У пациентов с умеренным и высоким риском осложнений одним из препаратов выбора является целекоксиб. Этот НПВП, являющийся селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), эффективно купирует острую боль, успешно контролирует хроническую боль, а также обладает благоприятным профилем безопас-

Рис. 10. Способ применения препарата Целебрекс®.

Болевой синдром, первичная дисменорея	День 1-й	400 мг	200 мг при необходимости
	Начиная со 2-го дня	400 мг/сут	
РА, анкилозирующий спондилит		200, 400 мг/сут	
ОА		200 мг/сут	

Продолжительность и схему лечения назначает лечащий врач.

ности [44]. Стоит заметить, что целекоксиб не уступает по своей эффективности такому традиционному НПВП, как диклофенак. Так, в метаанализе Н. Huang и соавт. сказано, что целекоксиб по обезболивающему эффекту превосходит диклофенак натрия при лечении ОАКС [45]. При этом побочные эффекты от применения целекоксиба возникают значительно реже [29]. При лечении РА используют более высокие дозы целекоксиба, однако риски НЯ также остаются низкими. В систематическое исследование М. Fidahic и соавт. включены проспективные РКИ, в которых сравнивали пероральный прием целекоксиба (200 и 400 мг/сут) с отсутствием вмешательства, плацебо или традиционным НПВП у людей с подтвержденным РА любого возраста и пола. При этом исключили исследования с менее чем 50 участниками в каждой группе или с продолжительностью лечения менее 4 нед. Результаты исследования показали улучшение на фоне целекоксиба 400 мг на 4% (95% ДИ 0–10%), чем на н-НПВП, при этом частота таких осложнений, как язва ЖКТ, составила 3,9% против 16,6% на фоне традиционных НПВП [46]. Метаанализ А. Мооге и соавт. показывает данные 52 РКИ (n=51 048), в которых сравнивалась частота всего спектра тяжелых ЖКТ-осложнений (кровотечения/перфорации/анемия: снижение Hb≥20 г/л), показал, что по сравнению с традиционными НПВП целекоксиб связан со значительно более низким риском всех клинически значимых желудочно-кишечных событий во всем ЖКТ [47].

Как ранее заметила Людмила Ивановна Алексеева, безопасность целекоксиба доказана и у пациентов с кардиоваскулярной патологией. Пациентов с кардиоваскулярными рисками и ОА достаточно много, поэтому у таких пациентов применение целекоксиба представляет собой более выигрышную тактику лечения.

Новая форма препарата Целебрекс® 400 мг позволяет использовать такую высокую дозу 1 раз в сутки для купирования боли (рис. 10). ЛС начинает действовать быстро – через 22 мин после принятия. Однако на процессы ноцицепции действуют и хондропротекторы, в результате они также оказывают некоторое влияние на снижение интенсивности болевого синдрома. Поэтому Андрей Евгеньевич также напомнил о том, что ESCO 2019 рекомендовали использовать ГС в качестве патогенетического препарата первой линии в лечении боли при ОА.

Подводя итог, Андрей Евгеньевич напомнил, что коморбидная патология – это серьезная проблема, представляющая значительные ограничения при проведении противоревматической терапии. Но современные исследования и метаанализы помогают практикующему врачу подобрать правильную патогенетическую и симптоматическую терапию с учетом безопасности и эффективности препаратов не только в отношении основного заболевания, но и фоновых патологий.

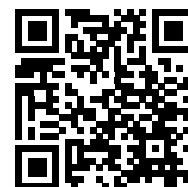
Источник финансирования. Материал подготовлен при поддержке компании Viatris.

Funding source. The paper was prepared with the support of Viatris.

Литература/References

- Chaney S, Vergara R, Qiryaqoz Z, et al. The Involvement of Neutrophils in the Pathophysiology and Treatment of Osteoarthritis. *Biomedicines*. 2022;10(7):1604. DOI:10.3390/biomedicines10071604
- Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б., и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(1):11-7 [Galushko EA, Bolshakova TY, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):11-7 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2009-136
- Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):3-5. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-213864
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология*. 2019;13(2):4-8 [Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):4-8 (in Russian)].
- Gregori D, Giacovelli G, Minto C, et al. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(24):2564-79. DOI:10.1001/jama.2018.19319
- Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(2):254-60. DOI:10.1016/j.joca.2007.06.011
- Rovati LC, Girolami F, D'Amato M, Giacovelli G. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: Results from the Pharmacology-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(Suppl. 4):S34-41. DOI:10.1016/j.semarthrit.2015.10.009
- Jo CH, Lee YG, Shin WH, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells*. 2014;32(5):1254-66. DOI:10.1002/stem.1634
- Barry F, Murphy M. Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(10):584-94. DOI:10.1038/nrrheum.2013.109
- Алексеева Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(2):75-82 [Alekseeva LI. New ideas about the pathogenesis of osteoarthritis, the role of metabolic disorders. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(2):75-82 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet10274
- Dagnino APA, Campos MM. Chronic Pain in the Elderly: Mechanisms and Perspectives. *Front Hum Neurosci*. 2022;16:736688. DOI:10.3389/fnhum.2022.736688
- Leyland KM, Gates LS, Sanchez-Santos MT, et al; PCCOA Steering Committee. Knee osteoarthritis and time-to-all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(3):529-45. DOI:10.1007/s40520-020-01762-2
- Wang Y, Teichtahl AJ, Abram F, et al. Knee pain as a predictor of structural progression over 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):250. DOI:10.1186/s13075-018-1751-4
- Geenen R, Overman CL, Christensen R, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):797-807. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212662
- Lim YZ, Wong J, Hussain SM, et al. Recommendations for weight management in osteoarthritis: A systematic review of clinical practice guidelines. *Osteoarthr Cartil Open*. 2022;4(4):100298. DOI:10.1016/j.jocarto.2022.100298
- Stoll V, Jost JM, Jack A, et al. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and Osteopathic Manipulative Treatment for Pain Management in Patients With Osteoarthritis: A Literature Review. *Cureus*. 2023;15(8):e44168. DOI:10.7759/cureus.44168
- 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;49(3):337-50. DOI:10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
- Гонартроз. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2021 [Gonartroz. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. 2021 (in Russian)].
- Коксартроз. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2021 [Koksartroz. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. 2021 (in Russian)].
- Uitterlinden EJ, Koevoet JL, Verkoelen CF, et al. Glucosamine increases hyaluronic acid production in human osteoarthritic synovium explants. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:120. DOI:10.1186/1471-2474-9-120
- Veronese N, Demurtas J, Smith L, et al; on behalf of the European Geriatric Medicine Society Special Interest Groups in Systematic Reviews and Meta-Analyses and Arthritis. Glucosamine sulphate: an umbrella review of health outcomes. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20975927. DOI:10.1177/1759720X20975927
- Алексеева Л.И., Шарпова Е.П., Лила А.М. Остеоартрит суставов кистей: распространенность, факторы риска, фенотипы, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2022;16(6):98-105 [Alekseeva LI, Sharapova EP, Lila AM. Osteoarthritis of hand joints: prevalence, risk factors, phenotypes, diagnosis, treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):98-105 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-6-98-105
- Tenti S, Giordano N, Mondanelli N, et al. A retrospective observational study of glucosamine sulfate in addition to conventional therapy in hand osteoarthritis patients compared to conventional treatment alone. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(6):1161-72. DOI:10.1007/s40520-019-01305-4
- Reichelt A, Förster KK, Fischer M, et al. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(1):75-80. PMID: 8135881
- Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl. 1):65-99. DOI:10.1007/s40266-019-00662-z
- Melgar-Lesmes P, Garcia-Polite F, Del-Rey-Puech P, et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis*. 2016;245: 82-7. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.016
- Stumpf JL, Lin SW. Effect of glucosamine on glucose control. *Ann Pharmacother*. 2006;40(4): 694-8. DOI:10.1345/aph.1E658
- Al-Kurdi ZI, Chowdhry BZ, Lehane SA, et al. Influence of glucosamine on the bioactivity of insulin delivered subcutaneously and in an oral nanodelivery system. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6167-76. DOI:10.2147/DDDT.S91974
- Cheng BR, Chen JQ, Zhang XW, et al. Cardiovascular safety of celecoxib in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261239. DOI:10.1371/journal.pone.0261239
- Nakata K, Hanai T, Take Y, et al. Disease-modifying effects of COX-2 selective inhibitors and non-selective NSAIDs in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(10):1263-73. DOI:10.1016/j.joca.2018.05.021
- Taqi A, Gran S, Knaggs RD. Analgesic utilization in people with knee osteoarthritis: A population-based study using primary care data. *Pain Pract*. 2023;23(5):523-34. DOI:10.1111/papr.13212
- Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(Suppl. 4):S22-7. DOI:10.1016/j.semarthrit.2015.11.009
- Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576-90. DOI:10.1038/s41574-018-0059-4
- Arendt Nielsen L, Schepman P, Hygge Blakeman K, et al. Prescription patterns and predictors of unmet pain relief in patients with difficult-to-treat osteoarthritis in the Nordics: analyses from the BISCUTS study. *Scand J Pain*. 2022;23(1):149-60. DOI:10.1515/sjpain-2021-0211
- Swain S, Samanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):991-1000. DOI:10.1002/acr.24008
- Ryan A, Wallace E, O'Hara P, Smith SM. Multimorbidity and functional decline in community-dwelling adults: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:168. DOI:10.1186/s12955-015-0355-9
- Fortin M, Lapointe L, Hudon C, et al. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:51. DOI:10.1186/1477-7525-2-51
- Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Цурган А.В., Гонтаренко Н.В. Терапия острой/подострой скелетно-мышечной боли: результаты наблюдательного исследования АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Использованием Системного Алгоритма). *Терапевтический архив*. 2017;89(12):175-84 [Karateev AE, Alekseeva LI, Tsurgan AV, Gontarenko NV. Therapy for acute/subacute musculoskeletal pain: results of the ATUSA (Analgesic Treatment Using a Systemic Algorithm) observational study. *Terapevicheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(12):175-84 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20178912175-184
- Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001;12(5):570-6. DOI:10.1097/00001648-200109000-00018
- Roberto G, Simonetti M, Piccini C, et al. Risk of Acute Cerebrovascular and Cardiovascular Events Among Users of Acetaminophen or an Acetaminophen-Codeine Combination in a Cohort of Patients with Osteoarthritis: A Nested Case-Control Study. *Pharmacotherapy*. 2015;35(10):899-909. DOI:10.1002/phar.1646
- Pontes C, Marsal JR, Elorza JM, et al. Analgesic Use and Risk for Acute Coronary Events in Patients With Osteoarthritis: A Population-based, Nested Case-control Study. *Clin Ther*. 2018;40(2):270-83. DOI:10.1016/j.clinthera.2017.12.011
- Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, et al. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Arch Intern Med*. 2010;170(22):1968-76. DOI:10.1001/archinternmed.2010.391
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(прил. 1):1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(прил. 1):1-29 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-1-29
- Каратеев А.Е. Целекоксиб, мелоксикам и нимесулид: сравнение достоинств и недостатков. *Современная ревматология*. 2011;2(9):9-19 [Karateev AE. Celecoxib, etoricoxib, meloxicam and nimesulide: comparison of advantages and disadvantages. *Modern Rheumatology Journal*. 2011;2(9):9-19 (in Russian)].
- Huang H, Luo M, Liang H, et al. Meta-analysis Comparing Celecoxib with Diclofenac Sodium in Patients with Knee Osteoarthritis. *Pain Med*. 2021;22(2):352-62. DOI:10.1093/pm/pnaa230
- Fidahic M, Jelicic Kadic A, Radic M, Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD012095. DOI:10.1002/14651858.CD012095.pub2
- Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R6. DOI:10.1186/ar4134

Статья поступила в редакцию /
The article received:
10.04.2023
Статья принята к печати /
The article approved for publication:
24.11.2023



OMNIDOCTOR.RU