

Стартовая терапия боли при гонартрозе у больных сахарным диабетом

И.Г. Красивина^{1✉}, ORCID: 0000-0002-0592-2616, e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Л.Н. Долгова^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0244-9699, e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Н.В. Долгов¹, ORCID: 0000-0003-2181-9325, e-mail: dolgov64942@yandex.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославля; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21

Резюме

Введение. Среди фенотипических вариантов остеоартрита (ОА) особое место занимает ОА с коморбидностью. Терапия боли при ОА, коморбидном по сахарному диабету 2-го типа (СД2), должна проводиться с учетом ее эффективности и безопасности. **Цель исследования:** выполнить сравнительный анализ клинических и лабораторных характеристик гонартроза и их терапевтической динамики в группах умеренного коморбидного риска.

Материалы и методы. Особенности клинических и лабораторных характеристик гонартроза изучены у 386 женщин (средний возраст 61,3 ± 7,8 года), из которых у 162 имел место СД2. Оценивали несколько характеристик боли, которые суммировали в рейтинг боли (Рейт_Б). Определяли уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Проведен анализ 75 образцов синовиальной жидкости (СЖ), полученной при пункции коленных суставов (КС) у больных с выраженным синовитом. Открытое краткосрочное испытание анальгетической и противовоспалительной активности диклофенака натрия при гонартрозе проведено у 30 человек в эугликемической группе и у коморбидных по СД2.

Результаты. Рейт_Б при сопутствующем СД2 был на 22,2% (p = 0,0001) ниже, чем при изолированном гонартрозе, но при этом концентрация СРБ в сыворотке крови и СЖ не различалась между группами. Уровень глюкозы в СЖ при сопутствующем СД2 был на 46,6% (p = 0,0001) выше. Применяли НПВП по потребности более 75% больных, но при этом женщины с сопутствующим СД2 в 1,9 раза (p = 0,008) чаще использовали неселективные препараты. Эффективность и безопасность препарата, содержащего диклофенак натрия, была сопоставима в эугликемической группе и при сопутствующем СД2, но коморбидные по СД2 больные достигали эффекта меньшим на 23% количеством НПВП.

Заключение. Применение препаратов, содержащих диклофенак натрия, у 87% пациентов обеспечивает анальгетический и противовоспалительный эффект при удовлетворительной переносимости и невысокой потребности в препарате, в том числе у больных, коморбидных по сахарному диабету 2-го типа.

Ключевые слова: остеоартроз, сахарный диабет 2-го типа, хроническая боль, нестероидные противовоспалительные средства, диклофенак натрия, нежелательные явления

Для цитирования: Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Долгов Н.В. Стартовая терапия боли при гонартрозе у больных сахарным диабетом. *Медицинский совет.* 2020;(7):72–79. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-72-79.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Start therapy of pain at gonarthrosis in patients with diabetes mellitus

Irina G. Krasivina^{1✉}, ORCID: 0000-0002-0592-2616, e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Lidiya N. Dolgova^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0244-9699, e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Nikolay V. Dolgov¹, ORCID: 0000-0003-2181-9325, e-mail: dolgov64942@yandex.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Clinical Hospital RZD-Medicine of the city of Yaroslavl; 21, Suzdal'skoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia

Abstract

Introduction. Among phenotypic variants of osteoarthritis (OA), a special place is occupied by OA with a comorbidity. A therapy of a pain in OA patients with the comorbid for diabetes mellitus type 2 (DM2) should be carried out with account for its effectiveness and safety.

Objective. Perform comparative analysis of the clinical and laboratory characteristics of gonarthrosis and their therapeutic dynamics in moderate comorbid risk groups.

Methods. The clinical and laboratory characteristics of gonarthrosis were studied in 386 women (mean age 61.3 ± 7.8 years), of which 162 ones had DM2. We evaluated several characteristics of the pain, which were summarized in the rating of pain (R_P). The level of C-reactive protein (CRP) in the blood serum was determined. An analysis of 75 samples of a synovial fluid (SF) obtained by a puncture of knee joints (KJ) in patients with severe synovitis was performed. An open-label controlled short-term trial of the analgesic and anti-inflammatory activity of diclofenac sodium in gonarthrosis was performed in 30 people in the euglycemic group and in the comorbid one according to DM2.

Results. R_P for concomitant DM2 was 22.2% (p = 0.0001) lower than for isolated gonarthrosis, but the concentration of CRP in serum and SF did not differ between groups. The glucose level in the SF with concomitant DM2 was 46.6% (p = 0.0001) higher.

NSAIDs were used according to the needs of more than 75% of patients, but women with concomitant diabetes mellitus type 2 used non-selective drugs 1.9 times ($p = 0.008$) more often. The efficacy and safety of the drug containing diclofenac sodium was comparable in the euglycemic group and in the concomitant diabetes mellitus type 2 group, but patients with comorbid DM2 achieved an effect of 23% less quantity NSAIDs.

Conclusions. The use of drugs containing diclofenac sodium in 87% of patients provides an analgesic and anti-inflammatory effect with the satisfactory tolerance and the low drug demand, including in patients comorbid for type 2 diabetes.

Keywords: osteoarthritis, type 2 diabetes mellitus, chronic pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, diclofenac sodium, adverse events

For citation: Krasivina I.G., Dolgova L.N., Dolgov N.V. Start therapy of pain at gonarthrosis in patients with diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(7):72–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-72-79.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время понимание остеоартроза (ОА) как гетерогенной мультифакториальной группы заболеваний со сходными биологическими, морфологическими, клиническими признаками и исходом, приводящим к потере хряща, а также к повреждению всех компонентов сустава – субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц, является общепризнанным [1–3].

Постарение населения, наблюдаемое в последние десятилетия, привело к нарастанию больных с полиморбидной патологией. Фундаментальной основой патогенеза коморбидных заболеваний является наличие универсальных системных процессов, происходящих на геномном и молекулярном уровнях, изменение которых может приводить к поражению различных органов-мишеней [4–7].

В 2014 г. OARSI предложило выделять фенотипические типы ОА (т.е. вариант ОА с определенным набором клинических признаков):

- По количеству пораженных суставов:
 - ОА коленных суставов;
 - генерализованный ОА.
- По наличию коморбидных состояний:
 - ОА без коморбидности;
 - ОА с коморбидностью:
 - умеренный коморбидный риск (пожилой возраст, ожирение, СД 2-го типа (СД2), артериальная гипертензия (АГ) и другие ССЗ, эрозии и язвы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе);
 - высокий коморбидный риск (перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) и/или мозга, хроническая почечная недостаточность, хроническая болезнь почек, кровотечения из острых эрозий и язв слизистой оболочки ЖКТ).

Особенностью коморбидных заболеваний является определение генов предрасположенности, а также единых эпигенетических изменений, способствующих их развитию, в частности нарушение метилирования ДНК. Так, показано наличие СД2 в сочетании с ОА [8, 9], а возникновение сочетания связывают с гипометилированием ДНК в CpG-сайтах промоторов ряда белков, играющих важную роль в развитии как СД2, так и ОА [10].

ОА и СД2 занимают ведущие позиции в структуре первичной и общей заболеваемости жителей РФ. Согласно данным Государственного регистра больных

сахарным диабетом, на 1 января 2014 г. в России было зарегистрировано 3 964 889, на 1 января 2018 г. – 4 584 575 человек. Наиболее распространен СД2, который чаще всего возникает у людей с избыточной массой тела и низкой физической активностью. В 2014 г. число больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1) составило 339 360 человек, в том числе 20 373 детей, 10 038 подростков, 308 949 взрослых, а число больных СД2 – 3 625 529 человек, в том числе 409 детей, 342 подростка, 3 624 778 взрослых [11]. По данным Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, в 2017 г. в России диагноз «СД2» поставлен 4 361 492 пациентам (3725,7 на 100 000 населения), в 2018 г. – 4 483 707 жителям (3835,5 на 100 000 населения). На 31.12.2018 в РФ 256 202 пациента с СД1 (26 373 детей, 9972 подростка), 4 584 575 с СД2.

По данным Федеральной службы официальной статистики, первичная заболеваемость болезнями костно-мышечной системы (КМС) и соединительной ткани (СТ) за 2016–2018 гг. составляет порядка 4,3 млн жителей России в год. Общая заболеваемость возросла в 2018 г. по сравнению с 2017 г. на 1,4% и составила 14412,7 на 100 000 населения (в абсолютных цифрах в 2017 г. – 16 610 349 больных, в 2018 г. – 16 848 397 больных). Показатель выхода на инвалидность за последние годы имеет тенденцию к снижению. Так, в 2005 г. 132 000 человек, страдающих патологией КМС и СТ, были признаны инвалидами, за 2016, 2017 и 2018 гг. соответственно 42 000, 41 000 и 38 000 больных. По числу дней нетрудоспособности заболеваемость КМС превышает заболеваемость сердечно-сосудистой системы (в 2014 г. в 1,35 раза, в 2013 г. – в 1,3 раза, в 2012 г. – в 1,28 раза). В структуре заболеваний КМС остеоартрит занимает лидирующие позиции и составляет 26,9% [12, 13].

Ведущим симптомом, сопровождающим течение ОА, является хроническая боль. ХБ при ОА может приводить к снижению настроения, развитию депрессии, ухудшению ментальной и физической составляющих качества жизни [14]. Проведенные расчеты доказывают, что возраст умерших с ОА на момент смерти на 5–10 лет меньше, нежели в популяции. Интенсивную боль относят к одному из предикторов рентгенологического прогрессирования ОА коленных суставов [15, 16].

Цель исследования: выполнить сравнительный анализ клинических и лабораторных характеристик гонартроза и их терапевтической динамики в группах умеренного коморбидного риска.

Задачи исследования: 1) выявление особенностей ноцицептивных и воспалительных паттернов и связанных с ними различий в консервативной терапии при гонартрозе в зависимости от наличия СД2; 2) сравнение анальгетической и противовоспалительной активности диклофенака натрия при гонартрозе в группах больных зугликемического статуса и коморбидных по СД2.

Материалы и методы исследования. Особенности клинических и лабораторно-инструментальных характеристик гонартроза изучены у 386 женщин, у 162 из которых имел место СД2. Основные клинические характеристики пациенток в группах зугликемического статуса (группа «ОА») и коморбидных по СД2 (группа «ОА + СД2») представлены в *табл. 1*.

Методы клинического обследования коленных суставов включали измерение амплитуды (Ампл.) активной подвижности коленных суставов (КС) в градусах, оценку степени тяжести гонартроза по альгофункциональному индексу Lequesne (АФИ_Lequesne) и вычисление шкал боли, скованности и дисфункции по специальному опроснику WOMAC. Учитывали пальпаторные болевые характе-

- **Таблица 1.** Клиническая характеристика больных гонартрозом в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа
- **Table 1.** Clinical characteristics of patients with gonarthrosis, depending on the presence of type 2 diabetes

Параметр	ОА	ОА + СД2
N	224	162
Возраст (годы)	60,8 ± 7,8	62,0 ± 7,8
Стаж ОА (годы)	7,9 ± 6,0	8,6 ± 6,5
ИМТ (кг/м ²)	31,9 ± 5,6	32,7 ± 6,2
Нормальный ИМТ (п/%)	19 (8,5%)	17 (10,5%)
Избыточная масса тела (п/%)	71 (31,7%)	42 (25,9%)
Ожирение 1-й степени (п/%)	75 (33,5%)	50 (30,9%)
Ожирение 2-й степени (п/%)	39 (17,4%)	33 (20,4%)
Ожирение 3-й степени (п/%)	20 (8,9%)	20 (12,4%)
ОТ (см)	100,9 ± 14,2	102,4 ± 15,2
Наличие уз. Гебердена (п/%)	115 (59,4%)	90 (55,6%)
Рентгенологическая стадия		
1	40 (17,9%)	11 (6,8)
2	132 (58,9%)	77 (47,5)
3	52 (23,2%)	74 (45,7)
$\chi^2=25,5$ (0,001)		
Сопутствующие заболевания		
ГБ $\chi^2=13,1$ (0,000)	170 (75,9%)	147 (90,7%)
ИБС $\chi^2=4,1$ (0,044)	38 (17,0%)	42 (25,9%)
Варикозная болезнь вен ног	30 (13,4%)	28 (17,3%)
Заболевания ЖКТ	38 (17%)	22 (13,6%)
Заболевания ЩЖ	47 (21,0%)	28 (17,3%)

- **Таблица 2.** Вычисление рейтинга боли при гонартрозе
- **Table 2.** Gonarthrosis pain rating assessment

Профиль	Параметры	Вычисление
БОЛЬ (0–5 баллов)	1. ВАШ_д	/100
	2. ВАШ_н	/100
	3. WOMAC_боль	/25
	4. Б_сц	/3
	5. Б_пери	/18
	РЕЙТ_Б	Сумма 1–5

ристики, ранжированные в баллах от 0 (отсутствие болезненности при пальпации) до 3 (1 – незначительная, 2 – умеренная, 3 – резко выраженная болезненность при пальпации) в следующих точках: проекция суставной щели, периартикулярные зоны (верхний и нижний медиальные и латеральные энтезы, бугристость большеберцовой кости (pes anserinum), глубокая инфрапателлярная сумка). Дополнительно оценивали выраженность боли по ВАШ при ежедневной активности (ВАШ_Д) и во время ночного отдыха (ВАШ_Н), шкале боли индекса WOMAC. С целью интегрирования клинико-функциональных тестов, характеризующих ноцицептивный паттерн, вычисляли рейтинг боли (Рейт_Б). В *табл. 2* представлена методика интеграции показателей для выведения Рейт_Б. Каждый из включенных в рейтинговую оценку параметров приводили к долям единицы путем деления на максимально возможное его значение. Сумма приведенных к единице параметров максимально могла составить 5 баллов.

Лабораторно определяли концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в высокочувствительном иммунотурбидиметрическом тесте и глюкозы глюкозооксидазным методом Триндера.

При сборе анамнеза у больных гонартрозом учитывали факт использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при усилении болей в КС, уточняя, каким конкретно препаратом предпочитала пользоваться пациентка в течение последнего года. Проведен анализ частоты систематического применения НПВП в группах ОА и ОА + СД2.

Для сравнения анальгетической и противовоспалительной активности диклофенака натрия при гонартрозе в группах больных зугликемического статуса и коморбидных по СД2 в открытое краткосрочное испытание было включено 30 женщин с гонартрозом (16 из группы «ОА» и 14 из группы «ОА + СД2»), получавших в качестве НПВП препарат, содержащий 50 мг диклофенака натрия. Критерии включения в исследование: возраст от 45 до 79 лет, наличие достоверного диагноза ОА коленных суставов (АРА, 1995), боль в КС не менее 40 мм по ВАШ, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: декомпенсация и острые осложнения сопутствующей патологии, непереносимость диклофенака натрия в анамнезе. Прием препарата, содержащего диклофенак натрия, назначался в

дозах от 50 до 100 мг/сут в зависимости от потребности наблюдаемой. Пациентки вели дневники приема препарата, где ежедневно отмечали уровень боли по ВАШ, количество принятого препарата в единицах, кратных 50 мг, и нежелательные лекарственные реакции. Осмотр больных проводился через 2 и 4 недели.

Статистическая обработка проводилась в программе Statistica, версия 10.0

Результаты. В табл. 3 представлены основные параметры локального статуса больных гонартрозом в зависимости от наличия СД 2. Рейт_Б у больных с коморбидным СД2 был на 22,2% ($t = 7,8$; $p = 0,0001$) ниже, чем у больных с изолированным гонартрозом. У больных ОА + СД2 был менее выражен АФИ_Lequesne на 18,2% ($t = 6,8$; $p = 0,0001$), но Ампл. активного безболезненного движения в КС, наоборот, была больше на 17,7% ($t = 6,9$; $p = 0,0001$).

● **Таблица 3.** Избранные параметры локального статуса больных гонартрозом в зависимости от наличия СД 2-го типа

● **Table 3.** Selected parameters of the local status of patients with gonarthrosis, depending on the presence of type 2 diabetes

Параметр	ОА	ОА + СД2	t-value (p) % ОА + СД2 к ОА
АФИ_Lequesne	13,7 ± 4,9	11,2 ± 4,7	6,8 (0,0001) -18,2
Ампл. (град.)	94,4 ± 16,9	111,1 ± 15,1	6,9 (0,0001) 17,7
Рейт_Б (балл)	2,71 ± 0,79	2,07 ± 0,80	7,8 (0,0001), -22,2
WOMAC_сумм. (балл)	75,0 ± 20,0	63,3 ± 20,0	5,7 (0,0001); -15,6

Суммарный индекс WOMAC в группе женщин с гонартрозом и сопутствующим СД 2 был на 15,6% ($t = 5,7$; $p = 0,0001$) ниже, чем в группе ОА.

Проведен анализ биохимических параметров сыворотки крови у больных ОА, а также анализ 75 образцов синовиальной жидкости (СЖ), полученной при пункции КС у больных гонартрозом с выраженным синовитом. Анализ СЖ включал в себя определение вязкости и оценку муцинового сгустка в баллах, количественное определение концентрации глюкозы, СРБ, общего белка, подсчет числа клеток в единице объема СЖ. В табл. 4 представле-

● **Таблица 4.** Избранные биохимические характеристики пациенток с гонартрозом в зависимости от наличия сопутствующего СД 2

● **Table 4.** Selected biochemical characteristics of patients with gonarthrosis, depending on the presence of concomitant type 2 diabetes

Параметр	ОА	ОА ± СД2	t-value (p); % ОА ± СД2 к ОА
Гл_тощ (ммоль/л) (сыворотка крови)	4,5 ± 0,5	8,5 ± 2,7	5,2 (0,0001); 47,1
СРБ (мг/л) (сыворотка крови)	7,16 ± 3,71	7,27 ± 5,60	0,23 (0,82)
Глюкоза (моль/л) в СЖ	4,74 ± 1,58	6,95 ± 3,51*	$t = 3,7$ ($p = 0,0001$); 46,6
СРБ (мг/л) в СЖ	16,2 ± 15,1	21,8 ± 4,1	0,62 (0,55)

● **Таблица 5.** Частота использования различных НПВП в зависимости от наличия СД 2-го типа

● **Table 5.** Prevalence of use of different NSAIDs depending on the presence of type 2 diabetes

Группа	Не использовали НПВП	Неселективные ЦОГ-2	Селективные ЦОГ-2	χ^2 (p)
ОА, n (%)	51 (22,8)	112 (50)	61 (27,2)	9,6 (0,008)
ОА+СД2, n (%)	40 (24,7)	99 (61,1)	23 (14,2)	

ны избранные биохимические характеристики сыворотки крови и СЖ пациенток с гонартрозом в зависимости от наличия сопутствующего СД2. У больных группы ОА + СД2 уровень гликемии натощак был на 47,1% ($t = 5,2$; $p = 0,0001$), а в СЖ на 46,6% ($t = 3,7$; $p = 0,0001$) выше. Концентрация СРБ в сыворотке крови и СЖ не различалась между группами.

У больных ОА + СД2 образцы синовиальной жидкости по показателям вязкости, плотности муцинового сгустка и количеству клеток в единице объема не различались с образцами пациенток ОА.

В табл. 5 представлено распределение пациентов в зависимости от использования ими НПВП в группах ОА и ОА + СД2. Систематически применяли НПВП при усилении боли в КС 77,2% больных ОА и 75,3% больных ОА + СД2, но при этом женщины с сопутствующим остеоартрозу СД2 в 1,9 раза чаще использовали неселективные НПВП ($\chi^2 = 9,6$; $p = 0,008$). Уточнение конкретных препаратов, предпочитаемых пациентками, показало, что 67% использовали препараты, содержащие диклофенак натрия, по 15% предпочитали препараты, содержащие ибупрофен или кетопрофен, 3% использовали препараты напроксена.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НПВП У БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Целью следующего фрагмента исследования было оценить влияние факта наличия сопутствующего СД2 на эффективность курса терапии НПВП. Из 30 включенных в исследование женщин завершили исследование 26 человек, четверо (13,3%) выбыли (по 2 человека из группы ОА и ОА ± СД2) в связи с развитием нежелательных явлений (диспепсия, гастралгия, головокружение). Динамика основных параметров, характеризующих боль, дисфункцию и воспаление, представлена в табл. 6.

Рейт_Б снижался на 19,7–31,4% ($p = 0,00002$) у больных ОА и на 20,2–28,2% ($p = 0,0012$) у пациентов ОА + СД2 через 2 и 4 недели наблюдения. АФИ_Lequesne уменьшался на 21,5–28,2% ($p = 0,00002$) у больных ОА и на 21,8–31,9% ($p = 0,0004$) у больных ОА + СД2 через 2 и 4 недели. Ампл. активного безболезненного движения в КС увеличивалась на 17,0–31,3% у пациенток ОА и лишь на 4,8–3,4% ($p = 0,028$) у больных с сопутствующим СД2. Следует отметить, что исходно Ампл. у больных ОА была на 23% ($p < 0,01$), а при втором осмотре на 14% ($p < 0,05$;

● **Таблица 6.** Динамика основных характеристик у больных гонартрозом на фоне приема препарата, содержащего диклофенак натрия
 ● **Table 6.** Changes in the main characteristics of patients with gonarthrosis against the background of diclofenac sodium-containing therapy

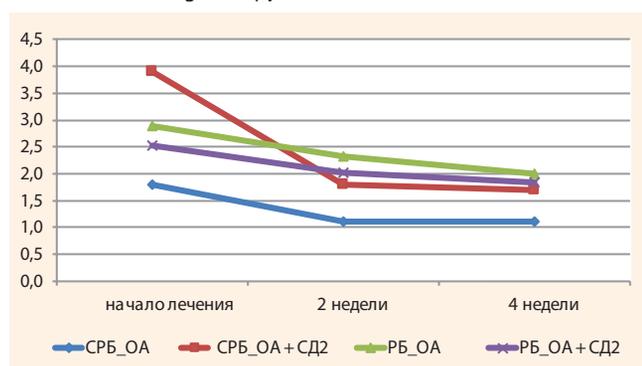
Параметр	Осмотр 1 (до лечения)	Осмотр 2 (2 недели)	Осмотр 3 (4 недели)	Friedeman ANOVA, χ^2 (p)
OA (n = 14)				
АФИ_Lequesne	15 (15–19)	13 (11–15)	12 (10–13)	22,1 (<0,0001)
Рейт_Б	2,8 (2,5–3,3)	2,2 (2,0–2,6)	2,1 (1,7–2,2)	22,2 (<0,0001)
Ампл. (град.)	85 (75–90)	90 (85–100)	105 (90–115)	19,1 (<0,0001)
СРБ, мг/л	1,8 (1,26–4,5)	1,1 (0,8–1,6)	1,1 (0,9–1,5)	8,9 (0,012)
WOMAC_сумм (балл)	70 (65–85)	65 (48–72)	61 (53–69)	13,9 (<0,0001)
OA + СД2 (n = 12)				
АФИ_Lequesne	14 (12–18)	12 (7–16)	10 (7–14)	15,7 (0,0004)
Рейт_Б	2,4 (2,2–2,5)	2,1 (1,7–2,5)	1,8 (1,4–2,0)	13,4 (0,0012)
Ампл. (град.)	100 (100–110)	110 (110–110)	110 (110–115)	7,1 (0,028)
СРБ, мг/л	3,9 (1,9–4,5)	1,8 (1,8–4,8)	1,7 (1,2–4,5)	8,4 (0,015)
WOMAC_сумм. (балл)	78 (68–81)	66 (58–73)	53 (46–73)	17,1 (0,0002)

тест Колмогорова – Смирнова) меньше относительно OA + СД2. Средние значения динамик параметра Ампл. закономерно различались между группами OA и OA ± СД2 как через 2 недели ($21,7 \pm 32,9\%$ против $4,9 \pm 4,7\%$; $p < 0,05$; тест Колмогорова – Смирнова), так и через 4 недели ($27,7 \pm 57,9\%$ против $3,5 \pm 8,5\%$; $p < 0,01$; тест Колмогорова – Смирнова). Суммарный индекс WOMAC уменьшался на 15,7–18,4% ($p < 0,0001$) в группе OA и на 11,8–23,0% ($p = 0,0002$) в группе OA + СД2 при втором и третьем осмотрах соответственно. Концентрация СРБ уменьшалась на 60,3–63,6% ($p = 0,012$) в группе OA и на 41,8–47,1% ($p = 0,015$) в группе OA + СД2 через 2 и 4 недели соответственно.

На рис. 1 отражена динамика рейтингов боли и концентрации СРБ в группах OA и OA + СД2 на фоне приема препарата, содержащего диклофенак натрия.

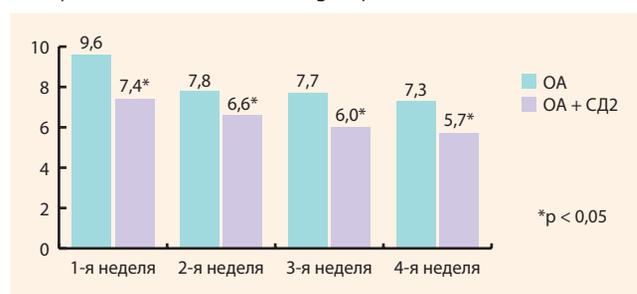
● **Рисунок 1.** Динамика рейтингов боли (РБ) и концентрации СРБ в группах OA и OA + СД2 на фоне приема препарата, содержащего диклофенак натрия

● **Figure 1.** Changes in pain ratings (RB) and CRP levels in the OA and OA + T2DM groups against the background of diclofenac sodium-containing therapy



● **Рисунок 2.** Потребность в приеме препарата, содержащего диклофенак натрия (доз/нед), в группах OA и OA+СД2

● **Figure 2.** Diclofenac sodium-containing drug need (doses/week) in the OA and OA + СД2 groups



На рис. 2 изображена потребность в приеме диклофенака натрия в группах OA и OA + СД2 в разные недели лечения.

Больные OA по сравнению с больными OA + СД2 принимали большее количество доз препарата, содержащего диклофенак натрия: в первую неделю лечения – на 29,7% ($Z = 2,6$; $p = 0,009$), во вторую – на 18,2% ($Z = 2,4$; $p = 0,018$), в третью – на 28,3% ($Z = 2,0$; $p = 0,042$). Таким образом, применение препарата, содержащего диклофенак натрия, у больных гонартрозом приводило к достижению анальгетического и противовоспалительного эффекта независимо от наличия сопутствующего СД2. При сопоставимой динамике болевых и функциональных характеристик больные OA с сопутствующим СД2 достигали эффекта меньшим на 23% количеством НПВП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение НПВП у пациентов с полиморбидной патологией требует осознанного их назначения с учетом, с одной стороны, широкого спектра их фармакологиче-

ского действия (противовоспалительного, анальгезирующего, жаропонижающего), с другой, – развития класс-специфических побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, почек, печени [17–19].

При рациональном использовании НПВП (оценке показаний и противопоказаний у данного пациента, корректной дозе и длительности приема препаратов и др.) частота развития тяжелых неблагоприятных эффектов колеблется в пределах 2–5% [20].

Неблагоприятные эффекты НПВП являются класс-специфическими [21–23]. Так, частота кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ при использовании селективного НПВП эторикокиба не отличается от таковой при использовании диклофенака. В исследовании MEDAL (n = 34 700) показано, что на фоне приема эторикокиба их частота составила 0,3 и 0,19, диклофенака – 0,32 и 0,23 эпизода на 100 пациентов-лет [24, 25]. Риск ЖКТ-кровотечений и перфораций на фоне применения мелоксикама в дозе 15 мг не отличается от такового при приеме диклофенака. По данным метаанализа 28 РКИ (n = 21 310), частота серьезных ЖКТ-осложнений для мелоксикама 7,5 и 15 мг и диклофенака составила 0,03; 0,2 и 0,15 эпизода на 100 пациентов-лет [26].

Повышение риска сердечно-сосудистых осложнений, включавших ИМ, инсульт и смерть из-за сосудистых катастроф, при приеме диклофенака и ибупрофена не отличалось от коксибов: ОР 1,41 (95% ДИ 1,12–1,78) и 1,44 (95% ДИ 0,89–2,33) соответственно [27, 28].

Интересны данные изучения «степени доверия» к НПВП врачами и пациентами. В многоцентровом исследовании, оценивающем ведение пациентов с болевым синдромом в практике врачей терапевтических специальностей, неврологов и хирургов, принимало участие 275 врачей из разных областей РФ. Были проанализированы данные медицинского наблюдения за 950 пациентами с коморбидной патологией, получающими НПВП для купирования болевого синдрома. В структуре коморбидности регистрировали пациентов с АГ (у 44%), ИБС (у 16%), СД2 (в 7,8% случаев). В 60,6% случаев (576 пациентов) боль локализовалась в спине, в 31,3% (297 больных) – в суставах и была обусловлена соответственно дорсопатиями или ОА (в 83,5% случаев). В рамках описываемого исследования оценивалась «степень доверия» к различным обезболивающим противовоспалительным лекарственным препаратам по 5-балльной системе. В списке наиболее часто цитируемых 275 врачами препаратов оказались лорноксикам, кеторолак, анальгин, нимесулид, мелоксикам,

диклофенак натрия, целекоксиб. Доверие врачей к оригинальному диклофенаку натрия было достоверно выше, чем к другим препаратам диклофенака натрия. Пациенты как на наиболее эффективный указали на диклофенак натрия (37,6 человек среди 950 опрошенных, что составляет 39,6%) [29]. По данным нашего исследования, 67% больных с СД2 с гонартрозом, использовавших традиционные НПВП, отдавали предпочтение диклофенаку натрия.

Важной особенностью традиционных НПВП, в частности диклофенака натрия, является их способность модулировать развитие боли в первый момент ее появления, а также их достаточно быстрая элиминация из организма. Это позволяет проведение анальгетической терапии в режиме «по требованию», когда пациент сам подбирает кратность и необходимую дозу препарата, опираясь на предварительные указания врача. Для больных ОА с наличием так называемых стартовых болей данный режим приема НПВП является достаточно адекватным [30]. В современных национальных клинических рекомендациях по ревматологии отмечена необходимость применения НПВП при ОА в *минимально* эффективной дозе [31]. В проведенном исследовании пациенты продемонстрировали относительно невысокую потребность в препарате, содержащем диклофенак натрия, для приемлемого анальгетического эффекта, причем больные, коморбидные по СД2, нуждались в меньшей на 23% дозировке.

Выводы

1. Болевые характеристики при ОА + СД2 ниже, но воспалительный паттерн (СРБ) равный с группой ОА. Следовательно, больные СД2 при усилении болевого синдрома нуждаются в назначении НПВП с применением правил безопасности и профилактикой нежелательных эффектов.
2. Пациенты с СД2 в 1,9 раза чаще предпочитают неселективные НПВП, при этом 67% выбирают диклофенак.
3. Применение препаратов, содержащих диклофенак натрия, при гонартрозе у 87% пациентов обеспечивает анальгетический и противовоспалительный эффект при удовлетворительной переносимости и невысокой потребности в препарате, в том числе у больных, коморбидных по сахарному диабету 2-го типа. 

Поступила / Received 15.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 27.03.2020

Принята в печать / Accepted: 03.04.2020

Список литературы

1. Шукурова С.М., Хамроева З.Д., Шодиев Б.Р., Каримова Г.Н. Остеоартроз как важная проблема гериатрии. *Вестник Авиценны*. 2016;(1):137–143. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteartroz-kak-vazhnaya-problema-geriatrii>.
2. Цурко В.В. Остеоартроз: гериатрическая проблема. *РМЖ*. 2005;(24):1627–1659. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Osteoartroz_geriatricheskaya_problema/
3. Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит – патоморфоз названия и прогресс знаний о болезни. *РМЖ*. 2011;(25):1525. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteoartroz_i_osteartrit_patomorfoz_nazvaniya_i_progress_znaniy_o_bolezni.
4. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(1):7–12. doi: 10.29001/2073-8552-2014-29-1-7-12.
5. Баранов В.С., Баранова Е.В. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонализированная медицина. *Биосфера*. 2012;4(1):76–85. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/genom-cheloveka-epigenetika-mnogofaktornyh-bolezney-i-personifitsirovannaya-meditcina/viewer>.
6. Баранов В.С. Эволюция предиктивной медицины. Старые идеи, новые понятия. *Медицинская генетика*. 2017;16(5):4–9. Режим доступа: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/261/209#>.

7. Isenberg D.A., Black C. ABC of rheumatology. Raynauds phenomenon scleroderma and overlap syndromes. *British Medical Journal*. 1995;310:795–798. doi: 10.1136/bmj.310.6982.795.
8. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analyses of NHANES 111 data. *Postgard Med*. 2009;121(6):9–20. doi: 10.3810/pgm.2009.11.2073.
9. Кондратьева Л.В., Попкова Т.В. Ревматические проявления сахарного диабета. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(5):603–612. doi: 10.14412/1995-4484-2018-603-612.
10. Roach H.I., Aigner T. DNA methylation in osteoarthritic chondrocytes: a new molecular target. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(2):128–137. doi: 10.1016/j.joca.2006.07.002.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13–41. doi: 10.14341/DM8664.
12. Наумов В.А., Алексеева Л.И. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации. М., 2016. 37 с. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/>
13. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):120–124. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124.
14. Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности. *Consilium Medicum*. 2009;(2):5–8.
15. Кашеварова Н.Г., Зайцева Е.М., Смирнов А.В., Алексеева Л.И. Боль как один из факторов риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(4):387–390. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1249.
16. Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):553–561. doi: 10.14412/1995-4484-2014-553-561.
17. Асфандиярова Н.С., Филиппов Е.В. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов при полиморбидной патологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):82–88. Режим доступа: <https://terarkhiv.ru/archive/2020/vol-92-1-2020/ispolzovanie-nesteroidnykh-protivovospalitelnykh-preparatov-pri-polimorbidnoy-patologii-6573>.
18. Наумов А.В., Владимирова Н.Н., Заиченко Д.М., Верткин А.Л. Купирование интенсивного рецидива хронической боли при остеоартрите у больных с мультиморбидными состояниями (клиническая лекция). *Consilium Medicum*. 2013;15(9):105–108. Режим доступа: <https://socionet.ru/publication.xml?h=spz:neicon:con-med:y:2013:i:9:p:105-108>.
19. Peniston J.H., Gold M.S., Wieman M.S., Alwine L.K. Long-term tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Clin Interv Aging*. 2012;7:517–523. doi: 10.2147/CLIA.S35416.
20. Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N., Baron J.A. et al. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769–779. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
21. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;9(1):4–23. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
22. Пахомова И.Г., Хорошина Л.П. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов у пожилых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):169–173. doi: 10.17116/jnevro201611611169-173.
23. Салихов И.Г., Абдулганиева Д.И., Белянская Н.Э. Влияние диклофенака натрия на уровень базальной интрагастральной кислотности у больных остеоартрозом. *Казанский медицинский журнал*. 2009;90(6):780–783. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-diklofenaka-natriya-na-uroven-bazalnoy-intragastralnoy-kislotnosti-u-bolnyh-osteartrozom/viewer>.
24. Laine L., Curtis S.P., Cryer B., Kaur A., Cannon C.P.; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of 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*. 2007;369(9560):465–473. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60234-7.
25. Laine L., Curtis S.P., Langman M., Jensen D.M., Cryer B., Kaur A., Cannon C.P. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1517–1525. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067.
26. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*. 2004;117(2):100–106. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.03.012.
27. Каратеев А.Е., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 устарело. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2):218–223. doi: 10.14412/1995-4484-2017-218-223.
28. Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N., Baron J.A. et al.; Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet*. 2013;382(9894):769–779. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
29. Наумов А.В., Семенов П.А. Боль в России: факты и умозаключения. *Consilium Medicum*. 2010;12(2):42–48.
30. Каратеев А.Е. Эффективность и безопасность низких доз нестероидных противовоспалительных препаратов при использовании в режиме «по требованию». *Consilium Medicum*. 2008;(02):57–62.
31. Насонов Е.Л. (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. Режим доступа: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/09/NF0015039.pdf>.

References

1. Shukurova S.M., Hamroyeva Z.D., Shodiev B.R., Karimova G.N. Osteoarthritis as an important issue of geriatrics. *Vestnik Avitsenny = Avicenna Bulletin*. 2016;(1):137–143. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteartroz-kak-vazhnaya-problema-geriatrii>.
2. Tsurko V.V. Osteoarthritis: geriatric problem. *RMZH = RMJ*. 2005;(24):1627–1629. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Osteartroz_geriatricheskaya_problema.
3. Khitrov N.A. Osteoarthritis and osteoarthritis – pathomorphosis of the name and progress of knowledge about the disease. *RMZH = RMJ*. 2011;(25):1525. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteartroz_i_osteartit_patomorfoz_nazvaniya_i_progress_znaniya_o_bolezni.
4. Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Comorbid diseases as an important problem of clinical medicine. *Sibirskiy Medicinskiy Zhurnal = The Siberian Medical Journal*. 2014;29(1):7–12. (In Russ.) doi: 10.29001/2073-8552-2014-29-1-7-12.
5. Baranov V.S., Baranova E.V. Human genome, epigenetics of complex diseases, and personalized medicine. *Biosfera = Biosphere*. 2012;4(1):76–85. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/genom-cheloveka-epigenetika-mnogofaktornyh-bolezney-i-personifitsirovannaya-medsina/viewer>.
6. Baranov V.S. Evolution of predictive medicine. Old ideas and new entities. *Medicinskaya genetika = Medical genetics*. 2017;16(5):4–9. (In Russ.) Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/261/209#>.
7. Isenberg D.A., Black C. ABC of rheumatology. Raynauds phenomenon scleroderma and overlap syndromes. *British Medical Journal*. 1995;310:795–798. doi: 10.1136/bmj.310.6982.795.
8. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analyses of NHANES 111 data. *Postgard Med*. 2009;121(6):9–20. doi: 10.3810/pgm.2009.11.2073.
9. Kondratyeva L.V., Popkova T.V. Rheumatic manifestation of diabetes mellitus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):603–612. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-603-612.
10. Roach H.I., Aigner T. DNA methylation in osteoarthritic chondrocytes: a new molecular target. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(2):128–137. doi: 10.1016/j.joca.2006.07.002.
11. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Saxarnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):13–41. (In Russ.) doi: 10.14341/DM8664.
12. Naumov V.A., Alekseeva L.I. Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in General medical practice. *Clinical recommendations*. Moscow; 2016. 37 p. (In Russ.) Available at: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/>
13. Balabanova R.M., Erdes S.F. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120–124. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124.
14. Nasonova V.A. Osteoarthritis – the problem of polymorbidity. *Consilium Medicum*. 2009;(2):5–8. (In Russ.)
15. Kашеварова Н.Г., Зайцева Е.М., Смирнов А.В., Алексеева Л.И. Pain as one of the risk factors for progression of knee osteoarthritis. *Nauchno-*

- Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;5(4):387–390. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-1249.
16. Kashevarova N.G., Alekseeva L.I. Risk factors of the knee osteoarthritis progression. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;5(5):553–561. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2014-553-561.
 17. Asfandiyarova N.S., Philippov E.V. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in polymorbid pathology. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive.* 2020;92(1):82–88. (In Russ.) Available at: https://ter-arkhiv.ru/archive/2020/vol-92-1-2020/ispolzovanie-nesteroidnykh-protivovospalitelnykh-preparatov-pri-polimorbidnoy-patologii-_6573.
 18. Naumov A.V., Vladimirova N.N., Zaichenko D.M., Vertkin A.L. Relieving the intensive relapse of chronic pain in osteoarthritis in patients with multimorbid conditions (a clinical lecture). *Consilium Medicum.* 2013;15(9):105–108. (In Russ.) Available at: <https://socinet.ru/publication.xml?h=spz:neicon:con-mediy:2013:i:9:p:105-108>.
 19. Peniston J.H., Gold M.S., Wieman M.S., Alwine L.K. Long-term tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Clin Interv Aging.* 2012;7:517–523. doi: 10.2147/CIA.S35416.
 20. Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N., Baron J.A. et al.; Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382(9894):769–779. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
 21. Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhnov N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I. et al. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(1):4–23. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
 22. Pakhomova I.G., Khoroshina L.P. Specifics of the use of NSAIDs in senior age. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry.* 2016;116(11):169–73 (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201611611169-173.
 23. Salikhov I.G., Abdulganieva D.I., Belyanskaya N.E. Effects of sodium diclofenac on the level of basal stomach acidity in patients with osteoarthritis. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2009;90(6):780–783. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-diklofenaka-natriya-na-uroven-bazalnoy-intragastralnoy-kislotnosti-u-bolnyh-osteoartrozom/viewer>.
 24. Laine L., Curtis S.P., Cryer B., Kaur A., Cannon C.P.; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of 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.* 2007;369(9560):465–473. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60234-7.
 25. Laine L., Curtis S.P., Langman M., Jensen D.M., Cryer B., Kaur A., Cannon C.P. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology.* 2008;135(5):1517–1525. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067.
 26. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med.* 2004;117(2):100–106. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.03.012.
 27. Karateev A.E., Novikova D.S., Nasonov E.L. New data on the safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: The concept of the high class-specific cardiovascular risk of selective cyclooxygenase-2 inhibitors is outdated. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(2):218–223. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2017-218-223.
 28. Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N., Baron J.A. et al.; Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet.* 2013;382(9894):769–779. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
 29. Naumov A.V., Semenov P.A. Pain in Russia: facts and conclusions. *Consilium Medicum.* 2010;12(2):42–48. (In Russ.)
 30. Karateev A.E. Efficacy and safety of low-dose non-steroidal anti-inflammatory drugs when used in "on-demand" mode. *Consilium Medicum.* 2008;(02):57–62. (In Russ.)
 31. Nasonov E.L. *Russian clinical guidelines. Rheumatology.* Moscow: GEHOTAR-Media; 2020. 448 p. Available at: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/09/NF0015039.pdf>.

Информация об авторах:

Красивина Ирина Геннадьевна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с профпатологией; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Долгова Лидия Николаевна, д.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; заместитель главного врача, Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославля»; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21; e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Долгов Николай Владимирович, ординатор кафедры терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: dolgov64942@yandex.ru

Information about the authors:

Irina G. Krasivina, Dr. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Hospital Therapy with Occupational Pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Lidiya N. Dolgova, Dr. of Sci. (Med.), Teaching Assistant of Chair for Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnosis and Medical Biochemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Deputy Chief Physician, Private Healthcare Institution "Clinical Hospital RZD-Medicine of the city of Yaroslavl"; 21, Suzdal'skoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia; e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Nikolay V. Dolgov, Resident Medical Practitioner, Professor E.N. Dormidontov Chair for Therapy; State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: dolgov64942@yandex.ru