

10.21518/2079-701X-2018-18-76-84

A.E. KARATEEV<sup>1</sup>, A.M. LILA<sup>1</sup>, I.S. DYDYKINA<sup>1</sup>, P.R. KAMCHATNOV<sup>2</sup>, S.O. MAZURENKO<sup>3</sup>, M.V. NAPIENKO<sup>4</sup>, D.S. NOVIKOVA<sup>1</sup>, O.P. OSTROVERKHOV<sup>5</sup>, M.V. PCHELINTSEV<sup>6</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

<sup>4</sup> ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», г. Астрахань

<sup>6</sup> ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», г. Санкт-Петербург

# ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

## РЕЗОЛЮЦИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ ОТ 13 ДЕКАБРЯ 2017 ГОДА

Одним из инновационных и все более и более набирающих силу подходов в современной медицине является персонализация терапии, подразумевающая индивидуальный подход к каждому больному, с учетом индивидуальных особенностей пациента и конкретного клинического случая. Именно с позиций персонализированной терапии следует планировать проведение рациональной анальгетической терапии, важнейшего компонента ведения больных с наиболее распространенными и социально значимыми заболеваниями, с состояниями, оказывающими значительное влияние на качество жизни человека и ухудшающими течение сопутствующих заболеваний. В ходе совещания экспертов разных специальностей: ревматологов, неврологов, кардиологов и клинических фармакологов – были рассмотрены ключевые аспекты назначения НПВП – наиболее широко используемого класса обезболивающих средств, используемых в т. ч. и для купирования скелетно-мышечной боли. Было отмечено, что при выборе НПВП врач должен учитывать диагноз, планируемую длительность анальгетической терапии, интенсивность болевых ощущений, анамнестические данные, наличие коморбидных заболеваний и факторов риска лекарственных осложнений. Существуют разные типы НПВП, одни из которых наиболее целесообразно использовать для ургентной терапии острой боли (например, кетопрофен), а другие в наибольшей степени подходят для длительного контроля боли при хронических заболеваниях (например, эторикоксиб). В любом случае врач должен учитывать приоритет безопасности больного и уделять самое пристальное внимание профилактике НПВП-ассоциированных осложнений, а также учитывать разрешенную инструкцией по медицинскому применению продолжительность приема конкретного препарата. Также было отмечено, что появление нового генерика эторикоксиба (Костарокс®) расширяет возможности анальгетической терапии для российских врачей.

**Ключевые слова:** боль, скелетно-мышечные заболевания, неспецифическая боль в спине, остеоартрит, анальгетическая терапия, НПВП, нежелательные явления, профилактика, кетопрофен, эторикоксиб.

A.E. KARATEEV<sup>1</sup>, A.M. LILA<sup>1</sup>, I.S. DYDYKINA<sup>1</sup>, P.R. KAMCHATNOV<sup>2</sup>, S.O. MAZURENKO<sup>3</sup>, M.V. NAPIENKO<sup>4</sup>, D.S. NOVIKOVA<sup>1</sup>, O.P. OSTROVERKHOV<sup>5</sup>, M.V. PCHELINTSEV<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Nasonova Research Institute of Rheumatology, B.A. Moscow

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>3</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg

<sup>4</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

<sup>5</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan

<sup>6</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University И.П. St. Petersburg.

### PERSONALIZATION OF THE USE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS FOR MUSCULOSKELETAL DISEASES

#### Resolution on the results of the Meeting of Experts of December 13, 2017

The personalization of therapy is one of the innovative approaches gaining an increasingly strong foothold in modern medicine, implying an individual approach to each patient, taking into account the individual characteristics of the patient and the specific clinical case. This same standpoint of personified therapy should be used to plan rational analgesic therapy, the most important component of managing patients with the most common and socially significant diseases, with conditions that have a significant impact on the patient's quality of life and worsen the course of concomitant diseases. The Meeting of Experts

of different specialties such as rheumatologists, neurologists, cardiologists and clinical pharmacologists considered the key aspects of the prescription of NSAIDs, the most widely used class of painkillers, including those used for the relief of musculoskeletal pain.

It was noted that when choosing NSAIDs, the practitioner should take into account the diagnosis, the planned duration of analgesic therapy, the intensity of pain, medical history data, the presence of comorbid diseases and risk factors for drug complications. There are different types of NSAIDs, some of which are most useful for urgent acute pain therapy (eg, ketoprofen), while others are most suitable for long-term pain management in chronic diseases (eg, etoricoxib). In any case, the practitioner should take into account the priority of patient safety and pay the utmost attention to the prevention of NSAID-associated complications, and also keep in mind the duration of the specific drug administration permitted by the patient information leaflet. It was also noted that the launch of a new generic etoricoxib (Kostarox®) expands the possibilities of analgesic therapy for the Russian practitioners.

**Keywords:** pain, musculoskeletal diseases, nonspecific back pain, osteoarthritis, analgesic therapy, NSAIDs, adverse events, prevention, ketoprofen, etoricoxib.

## ЗНАЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Облегчение страдания больного всегда считалось одной из первых и принципиально важных задач врачебной помощи. Поэтому разработка методов эффективного контроля боли – одна из наиболее важных проблем современного здравоохранения, объединяющая усилия представителей различных медицинских специальностей: терапевтов, врачей общей практики, ревматологов, неврологов, онкологов, хирургов-ортопедов и др. При этом число людей, испытывающих рецидивирующую или постоянную боль, неуклонно растет: это связано с общим старением популяции развитых стран мира и постоянным увеличением доли лиц с заболеваниями костно-мышечной системы [1–3].

Так, по данным Росстата, на 2016 г. в нашей стране было зарегистрировано 19,2 млн человек с болезнями костно-мышечной системы, у большинства из которых имеются неспецифическая боль в спине (НБС) и остеоартрит (ОА) [4, 5]. Боль является основным и наиболее мучительным проявлением этих заболеваний; периодически возникающие или постоянные болевые ощущения влекут за собой страдания, значительное снижение качества жизни и социальной активности, а также временную или стойкую потерю трудоспособности пациентов. Персистирующая боль, которая приводит макроорганизм в состояние хронического стресса, оказывает негативное влияние на работу многих органов и систем, и прежде всего за счет постоянной активации симпат-адреналовой системы, на функцию сердечно-сосудистой системы (ССС). Это повышает риск прогрессирования коморбидных заболеваний ССС, которые закономерно сочетаются с патологией костно-мышечной системы у большинства пациентов старших возрастных групп. Таким образом, боль выступает в роли фактора, не только снижающего качество, но и сокращающего продолжительность жизни пациентов [6, 7]. Следует также учесть, что лечение и социальная поддержка больных костно-мышечными заболеваниями требуют весьма существенных финансовых затрат, которые ложатся серьезным бременем на государство и общество [1–3].

Успех анальгетической терапии зависит от четкой диагностики заболевания, ставшего причиной появления боли, понимания природы и механизма развития болевых ощущений в каждом конкретном случае, а также целена-

правленного использования лекарственных препаратов и немедикаментозных методов с различным действием (мультиимодальный подход) [1–3].

Выделяют три основных патогенетических вида боли [1–3]:

- Ноцицептивная боль, связанная с повреждением и воспалительной реакцией, которые вызывают активацию периферических болевых рецепторов. Ноцицептивная боль характерна для травм и начальной стадии заболеваний костно-мышечной системы.

- Невропатическая боль, которая возникает при органическом повреждении элементов соматосенсорной системы (т. е. непосредственно структур периферической или центральной нервной системы). Этот вид боли отмечается при диабетической полиневропатии и постгерпетической невралгии, рассеянном склерозе и других неврологических заболеваниях, в частности после перенесенного инсульта.

- Психогенная боль, развитие которой определяется психическими расстройствами и не сопровождается органической патологией нервной системы.

В последние годы активно обсуждается особая «дисфункциональная» форма хронической боли, развитие которой связано с врожденным, в т. ч. генетически обусловленным, или приобретенным нарушением баланса ноцицептивных и антиноцицептивных влияний, участвующих в формировании болевого ощущения. Повышенная возбудимость ноцицептивной системы приводит к ее избыточной реакции на болевые (гиперестезия) или неболевые (аллодиния) стимулы [2, 8, 9]. «Модельным» заболеванием, патогенез которого связан с дисфункцией ноцицептивной системы, является фибромиалгия [10]. Для этого состояния характерно сочетание хронической скелетно-мышечной боли, не имеющей единой морфологической основы, ряда психических нарушений – депрессии, тревоги и диссомнии, а также других дисфункциональных синдромов, таких как синдром раздраженной кишки, мигрень, хроническая тазовая боль и др.

Как было отмечено выше, большинство случаев развития скелетно-мышечной боли в современной популяции связано с такими заболеваниями, как НБС и ОА. Механизм боли при данной патологии носит сложный, комплексный характер. Он включает такие элементы, как персистирующее катаболическое воспаление, сопровождающееся продукцией провоспалительных интерлейки-

нов и медиаторов; мышечный спазм; дегенеративные процессы (нарушение естественной структуры костной, хрящевой и соединительной тканей, развитие фиброза и остеофитов, неангиогенез и экспрессия болевых рецепторов), а также проявления дисфункции ноцицептивной системы [2, 8, 9]. Последнему аспекту придается особое значение как принципиально важному фактору хронизации боли. По данным российских и зарубежных авторов, элементы центральной сенситизации – гипералгезия и аллодиния, выявленные с помощью опросников DN4, PainDETECT и углубленного неврологического обследования, определяются примерно у 30% пациентов с ОА и НБС [11].

Многофакторный патогенез боли предполагает использование комплексной «механизм-опосредованной» обезболивающей терапии. При этом важнейшим инструментом для купирования острой и купирования хронической боли следует считать применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [12–15].

НПВП – обширный класс лекарственных средств, имеющих различную химическую структуру, объединенных общим механизмом фармакологического действия: блокадой индуцируемой формы циклооксигеназы (ЦОГ) 2-го типа и снижением синтеза провоспалительных метаболитов полиненасыщенных жирных кислот (эйкозаноидов), прежде всего простагландина (ПГ) E<sub>2</sub>. НПВП оказывают обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Эти препараты влияют на основные элементы развития и хронизации боли – синтез медиаторов воспаления (в т. ч. опосредованно – на экспрессию интерлейкинов 1 и 6), активацию макрофагов, хемотаксис нейтрофилов и лимфоцитов, сенситизацию периферических болевых рецепторов, процессы неангиогенеза, костной резорбции и формирования остеофитов и др. Свободная (не связанная с альбумином) фракция НПВП может проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что определяет способность ряда препаратов этой группы оказывать значимое «центральное» анальгетическое действие, предупреждая развитие феномена центральной сенситизации [12–15].

Согласно российским и международным рекомендациям, применение НПВП показано в качестве средства первой линии для купирования острой НБС [2, 16–18]. Их эффективность при этой патологии подтверждена многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) и соответствующим мета-анализом [19].

Подавляющее большинство (90%) случаев острой НБС не связано с угрожающей жизни патологией и прогрессирующими хроническими заболеваниями, а также грубыми структурными нарушениями тканей (грыжа межпозвоночного диска). Основной причиной развития острой НБС считается нарушение биомеханики позвоночного столба, которое сопровождается микротравмами связочного аппарата и паравerteбральных мышц, что приводит к рефлекторному региональному мышечному спазму [2, 16–18].

Поэтому при отсутствии «красных флажков» – признаков, указывающих на наличие потенциально опасной патологии (травмы, онкологического или септического процесса, хронического ревматического или иного висцерального заболевания, способного вызвать боль в спине, а также оча-

говых неврологических нарушений), при острой НБС нет четкой необходимости в проведении инструментальной диагностики или консультации специалистов смежных специальностей (нейрохирург, онколог, травматолог и пр.). Наиболее рациональной тактикой ведения пациента с НБС следует считать назначение полной терапевтической дозы НПВП на срок, необходимый для полного купирования болевых ощущений [2, 16–18]. Следует помнить, что чем быстрее начато лечение, тем выше вероятность терапевтического успеха и меньше риск хронизации боли [20, 21].

При ОА НПВП занимают место основного класса лекарств, обеспечивающих контроль боли и воспаления при недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения, медленнодействующих противовоспалительных средств (т. н. хондропротекторы) и парацетамола. Так, согласно широко известному алгоритму лечения ОА, разработанному группой ESCEO и одобренному российскими специалистами, НПВП при ОА следует применять «прерывисто или постоянно (продолжительными циклами)» [22, 23]. Согласно данным метаанализа 74 РКИ (n = 58 556), НПВП при ОА достоверно эффективнее плацебо и парацетамола [24]. При этом наиболее действенными препаратами этой группы оказались диклофенак 150 мг/сут и эторикоксиб 60 мг/сут, использование которых обеспечивает значимое улучшение практически у 100% пациентов с ОА.

Помимо ОА, НПВП широко используются при всех ревматических заболеваниях, сопровождающихся поражением суставов, в т. ч. позвоночника. Так, НПВП являются главным симптоматическим обезболивающим средством при ревматоидном артрите (РА), важнейшим инструментом для купирования острого приступа подагры и профилактики рецидивов этого заболевания на фоне гипоурикемической терапии, а также препаратами «первой линии» для длительной патогенетической терапии спондилоартритов (СпА) [25].

К сожалению, широкое использование НПВП и длительность их применения в значительной степени ограничиваются риском развития нежелательных явлений (НЯ), многие из которых представляют серьезную угрозу для здоровья и жизни пациентов. Основные НЯ, возникающие на фоне приема НПВП, связаны с их основным механизмом действия и являются «класс-специфическими». Это блокада конституционального (постоянно присутствующего во многих тканях) фермента ЦОГ-1, что приводит к снижению синтеза цитопротективного ПГЕ<sub>2</sub> в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также блокада индуцированной формы ЦОГ-2, что снижает синтез простаглицина (ПЦ) в сосудистой стенке, а также ПГЕ<sub>2</sub> и ПЦ в ткани почек [12].

Наиболее частые НЯ, характерные для всех НПВП, приведены ниже:

- Со стороны ЖКТ – диспепсия, НПВП-гастропатия (эрозии, язвы и кровотечения верхних отделов ЖКТ), НПВП-энтеропатия (бессимптомные эрозии и язвы тонкой кишки, которые в основном проявляются развитием железо-дефицитной анемии, существенно реже – клинически выраженным кровотечением или кишечной непроходимостью, вызванной стриктурой кишки).
- Со стороны ССС – развитие/дестабилизация артериальной гипертензии, тромбозомболические осложнения («кар-

диоваскулярные катастрофы» – острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт, кардиоваскулярная смерть), нарастание хронической сердечной недостаточности (ХСН).

■ Со стороны почек – НПВП-нефропатия (снижение скорости клубочковой фильтрации, задержка жидкости, отеки, артериальная гипертензия, редко – острая почечная недостаточность).

Вероятность развития данных НЯ зависит от наличия соответствующих факторов риска (ФР) (табл. 1).

НПВП также могут иметь негативное фармакологическое взаимодействие с рядом лекарств (в частности, за счет конкурентного ингибирования CYP2C9), которое приводит к снижению эффективности или повышению

токсичности последних. Например, ибупрофен уменьшает эффективность низких доз аспирина (НДА), все НПВП снижают терапевтический потенциал основных классов антигипертензивных средств, прежде всего ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), повышают риск нефротоксических реакций при комбинации с иАПФ и мочегонными средствами, повышают риск гепатотоксических реакций при комбинации с флупиртином, парацетамолом, антибиотиками, метотрексатом, усиливают гипогликемическое действие метформина и гликлазида, повышают концентрацию активных метаболитов варфарина, что усиливает риск кровотечения и др. [12, 26, 27].

Вероятность развития опасных осложнений при использовании НПВП напрямую зависит от наличия коморбидной

**Таблица 1. Основные ФР НЯ, ассоциированных с приемом НПВП [12]**

НЯ со стороны ЖКТ		НЯ со стороны ССС	
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> <li>Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией)</li> <li>ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе</li> <li>Прием НДА или иных антитромботических средств</li> </ul>	Очень высокий	<ul style="list-style-type: none"> <li>Установленный диагноз заболевания ССС (ИМ, ОКС, реваскуляризация миокарда, ОНМК/ТИА, клинически выраженная ИБС, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, ХСН)</li> <li>Документально подтвержденный атеросклероз сонных и коронарных артерий</li> <li>Осложненный СД (с повреждением органов мишеней или другими ФР)</li> <li>ХБП (СКФ &lt; 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</li> <li>SCORE ≥ 10%</li> </ul>
		Высокий	<ul style="list-style-type: none"> <li>«Традиционные» ФР (ОХС ≥ 8 ммоль/л, или ЛПНП &gt; 6 ммоль/л, или АД ≥ 180/100 мм рт. ст.) ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</li> <li>СД 2 без поражения органов-мишеней</li> <li>SCORE ≥ 5 – &lt;10%</li> </ul>
Умеренный	Пожилой возраст (≥65 лет), диспепсия, курение, прием ГК, инфекция <i>H. pylori</i>	Умеренный	SCORE ≥ 1 – <5%
Низкий	Отсутствие факторов риска	Низкий	SCORE < 1%

Примечание. ГК – глюкокортикоиды, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, АД – артериальное давление, SCORE – оценка суммарного риска смерти от заболеваний ССС в ближайшие 10 лет в зависимости от пола, возраста, курения, артериального давления и уровня холестерина.

**Таблица 2. Факторы, которые следует учитывать при назначении НПВП**

Особенности клинического случая	Характер заболевания и общие принципы использования НПВП при данном заболевании; планируемая длительность применения (только короткий курс для купирования острой боли и воспаления; лечение до достижения эффекта; длительный контроль боли при хроническом заболевании; постоянный прием *), лекарственная форма и требуемая доза (с учетом «ответа» на терапию)	
Особенности пациента	Жалобы	Интенсивность боли, воспаления и функциональных нарушений
	Наличие и характер коморбидной патологии	Наличие заболеваний (ЖКТ, ССС, СД2 типа, ХБП и др.), которые являются ФР НЯ Наличие депрессии и/или тревоги, которые могут повлиять на оценку результата лечения
	Сопутствующая терапия	Прием лекарственных препаратов, которые могут иметь негативное взаимодействие с НПВП
	Масса тела	Коррекция дозы НПВП в зависимости от массы тела
	Анамнестические данные	Субъективная оценка больным результатов применения НПВП в анамнезе НЯ при использовании НПВП в анамнезе
	Характерологические особенности	Психологический настрой пациента на лечение и понимание цели проводимой терапии
Особенности препарата и инструкция по медицинскому применению	Финансовые возможности	Возможности приобретения или получения препарата, особенно при необходимости его длительного использования
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Возможная продолжительность курса в соответствии с инструкцией **</li> <li>Биодоступность, быстрота наступления эффекта и продолжительность действия</li> <li>Наличие различных форм выпуска и дозировок</li> <li>Риск развития НЯ со стороны ЖКТ и ССС</li> <li>Фармакологическое взаимодействие с другими лекарственными средствами</li> <li>Финансовая доступность</li> <li>Доверие к качеству препарата (особенно важно для генериков)</li> </ul>	

\* Лечение до достижения эффекта предполагает применение НПВП до полного купирования боли, связанного с обострением заболевания (например, при ОА); при СпА больной должен быть ориентирован на длительный прием НПВП даже в тех случаях, когда боль минимальна или отсутствует. – \*\* Ряд препаратов имеет жесткие ограничения по длительности применения, например кеторолак и декскетопрофен.

патологии. С одной стороны, коморбидные заболевания являются ФР НЯ, с другой стороны, они становятся причиной полипрагмазии и возможных негативных сочетаний лекарственных препаратов [28].

В настоящее время в арсенале российского врача имеется широкий спектр препаратов из группы НПВП, обладающих различными фармакологическими свойствами и существенно отличающихся по уровню безопасности. Это дает возможность персонализированного подхода к назначению этих лекарств с учетом индивидуальных особенностей пациента и клинической ситуации.

Таким образом, перед назначением НПВП лечащий врач должен оценить следующие параметры, которые будут определять выбор конкретного лекарства (табл. 2).

## ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ НПВП И ВЫБОР КОНКРЕТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

### Купирование интенсивной боли при острой патологии или обострении хронического скелетно-мышечного болевого синдрома

Во многих случаях, когда речь идет о лечении острой патологии или обострении хронического заболевания, анальгетическая терапия должна быть активной, но относительно кратковременной. Быстрое и максимально полное купирование боли способствует активации механизмов естественного саногенеза, повышает функциональную активность (что очень важно для выздоровления) и способствует формированию доверия к врачу и используемым методам лечения. К этой ситуации следует отнести лечение боли при травмах, острой/подострой НБС и вертеброгенных болевых синдромах, обострении ОА, связанном с развитием синовита и др.

В этом случае целесообразно использовать НПВП с наиболее высокими биодоступностью и быстродействием. Причем в дебюте лечения для достижения быстрого облегчения боли оправданно применение парентеральных форм препарата (для в/м или в/в введения).

Ярким представителем НПВП, используемых для ургентного обезболивания, является кетопрофен (Кетонал®). Это неселективный ЦОГ-2-ингибитор, который широко используется в мировой клинической практике с 1971 г. и завоевал устойчивую репутацию надежного и мощного анальгетика. Кетопрофен активно применяется в анестезиологии, травматологии, стоматологии, онкологии. Он также показал себя эффективным средством для лечения НБС и купирования боли при хронических ревматических заболеваниях, в частности ОА [29, 30].

Высокий анальгетический потенциал кетопрофена связан с его биохимическими особенностями – липофильностью и относительно небольшими размерами молекулы, которые позволяют препарату легко проникать в воспаленную ткань (например, в синовиальную ткань при артрите), создавая там высокую концентрацию действующего вещества [31, 32]. Большое значение придается диффузии кетопрофена через ГЭБ и его центральному антиноцицептивному действию. Экспериментальные данные подтверждают

равновесие концентрации несвязанной фракции кетопрофена в плазме крови и цереброспинальной жидкости. При этом центральный эффект этого препарата связывается не только с блокадой ЦОГ-2, но и иными механизмами, в частности с его влиянием на серотонинергическую антиноцицептивную систему [33].

Высокий терапевтический потенциал кетопрофена подтверждает работа P. Sarzi-Puttini и соавт., представляющая метаанализ 13 РКИ (n = 898), в которых сравнивалось действие кетопрофена 50–200 мг/сут с ибупрофеном 600–1800 мг/сут или диклофенаком 75–100 мг/сут у больных разными ревматическими заболеваниями. Кетопрофен показал достоверное превосходство над препаратами сравнения в 9 из 13 РКИ. При этом вероятность достижения благоприятного эффекта при назначении кетопрофена была почти в 2 раза выше (отношение шансов, ОШ 0,459; 0,33–0,58, p = 0,000) [34].

Кетопрофен обладает коротким периодом полувыведения ( $t_{1/2}$ ) (около 2 ч): он быстро метаболизируется и покидает организм человека. Кроме этого, он не склонен к кумуляции (объем распределения этого препарата составляет 0,1 л/кг). Это важный положительный момент, поскольку накопление токсичных метаболитов и кумуляция, свойственная препаратам с более длительной элиминацией, является одним из факторов, повышающих токсичность [29, 30]. С другой стороны, короткий период сохранения максимальной концентрации препарата в крови снижает продолжительность действия лекарства.

Решением этой проблемы стало создание лекарственной формы с модифицированным высвобождением действующего вещества Кетонал®ДУО 150 мг. Это капсула, которая содержит два вида пеллет (микрогранул). Первые из них растворяются очень быстро, что обеспечивает пиковую концентрацию действующего вещества уже через 1,0–1,5 ч после перорального приема. Второй тип микрогранул растворяется и всасывается постепенно, обеспечивая сохранение активной концентрации кетопрофена в плазме крови в течение суток. Эта прогрессивная терапевтическая система позволяет, с одной стороны, добиться высокого быстродействия препарата, а с другой – обеспечивает удобную схему применения (1 капс/сут) [35].

Российские эксперты высоко оценили терапевтические возможности Кетонал®ДУО при лечении болезней костно-мышечной системы. Масштабные российские клинические исследования подтвердили эффективность и благоприятный профиль безопасности этого препарата при ОА и НБС [35–37].

Кетопрофен, как и все другие НПВП, способен вызывать класс-специфические НЯ, что следует учитывать при его назначении. При этом одно из наиболее крупных европейских популяционных исследований показало относительно низкий риск развития серьезных ЖКТ-осложнений при назначении кетопрофена. Эта работа финских ученых А. Helin-Salmivaara и соавт., основанная на оценке причин развития 9191 случаев кровотечения, язв и перфорации, отмеченных за период с 2000 по 2004 г. Контроль составили 41 780 лиц, соответствующих по полу и возрасту. Согласно полученным результатам, вероятность развития ЖКТ-



### Длительный контроль боли при хроническом скелетно-мышечном болевом синдроме

При хронических заболеваниях суставов и позвоночника может потребоваться длительное использование НПВП [25]. При СпА, как было указано выше, НПВП рассматриваются как патогенетическое средство «первой линии», использование которого позволяет замедлить прогрессирование необратимых изменений осевого скелета. В связи с этим НПВП при СпА назначаются на постоянной основе (до наступления стойкой ремиссии), независимо от наличия боли. Необходимость в продолжительном использовании НПВП может возникнуть и при других заболеваниях суставов, в частности при ОА любых локализаций, в т. ч. поражении дугоотростчатых суставов позвоночника, и РА, если их применение позволяет успешно контролировать боль, в то время как другие методы лечения не позволяют добиться существенно улучшения состояния пациента. Длительное применение НПВП также может рассматриваться как элемент паллиативной помощи тяжелым, инвалидизированным пациентам с ревматическими заболеваниями.

В этой ситуации показано применение НПВП, обладающих высоким анальгетическим и противовоспалительным потенциалом, устойчивой фармакокинетикой и длительным периодом действия. К таким препаратам относится селективный ЦОГ-2-ингибитор эторикоксиб.

Эторикоксиб является одним из наиболее удачных по своим фармакологическим свойствам НПВП. Он быстро и практически полностью всасывается при пероральном приеме, T<sub>max</sub> достигается уже через 1 ч. При этом период «полужизни» препарата составляет 22 ч, что обеспечивает устойчивые анальгетический и противовоспалительный эффекты на протяжении суток после однократного приема лекарства. Эторикоксиб обладает линейной фармакодинамикой: чем выше доза, тем более выражено его терапевтическое действие. Как было отмечено выше, эторикоксиб относится к селективным ингибиторам ЦОГ-2: соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-1/ЦОГ-2 составляет 106, это самое высокое значение для всех существующих на сегодняшний день НПВП. Селективность эторикоксиба значительно снижает риск развития ЖКТ-осложнений [47, 48].

Важной особенностью эторикоксиба является сохранение достаточно высокой свободной, не связанной с альбумином фракции – около 8%, что обеспечивает его проникновение через ГЭБ и существенное влияние на центральные механизмы формирования болевого ощущения [49].

Эторикоксиб – мощный обезболивающий и противовоспалительный препарат. Его высокий терапевтический потенциал, в частности как средства для купирования хирургической боли и острого подагрического артрита, при котором он не уступает индометацину в дозе 150 мг/сут, доказан в многочисленных РКИ [50, 51].

Однако наиболее важной областью использования эторикоксиба, учитывая его удачные фармакологические свойства и хорошую переносимость, представляется длительное лечение хронических костно-мышечных заболеваний, таких как ОА, РА и СпА.

Имеется серьезная доказательная база эффективности эторикоксиба при ОА. В двух схожих по дизайну 12-недель-

ных РКИ (n = 1076) эторикоксиб в минимальной дозе 30 мг/сут демонстрировал существенное преимущество в сравнении с плацебо и не уступал по анальгетическому и противовоспалительному эффекту ибупрофену в максимальной дозе 2400 мг/сут [52, 53]. В ходе РКИ, продолжавшегося 2,5 года (n = 997), эторикоксиб 60 мг/сут демонстрировал успешный контроль боли при ОА: если исходно ее уровень составлял в среднем (WOMAC) 67 мм, то в конце периода наблюдения – 34 мм. При этом он не уступал напроксену 1000 мг/сут [54].

В двух недавно выполненных РКИ, в которых эторикоксиб применялся для лечения ОА, было показано его благоприятное влияние на дисфункциональный компонент боли. Так, этот препарат достоверно снижал индекс гипералгезии, выраженность центральной сенситизации и значение невропатической составляющей боли по опроснику painDETECT [49, 55].

Принципиальным преимуществом эторикоксиба как селективного ЦОГ-2-ингибитора является низкий риск ЖКТ-осложнений. Так, по данным мета-анализа 10 РКИ (n = 5 441), частота ЖКТ-кровотечений при 3-месячном применении эторикоксиба была в 2 раза меньше, чем при использовании неселективных НПВП: 1,24 и 2,48 эпизода на 100 пациенто-лет [56]. Эторикоксиб значительно реже вызывает диспепсию, чем неселективные НПВП: по данным метаанализа 9 РКИ, частота отмен лечения из-за этого осложнения составила 1,5 и 2,7 на 100 пациенто-лет [57].

Высокая селективность эторикоксиба в отношении ЦОГ-2 не сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с неселективными НПВП. Подтверждением этого факта стали результаты масштабного исследования MEDAL, в ходе которого оценивалась частота различных НЯ при использовании эторикоксиба по 60 и 90 мг/сут или диклофенака по 150 мг/сут в течение 1,5 лет. Согласно полученным результатам частота ИМ, ИИ и случаев сердечно-сосудистой смерти была практически одинакова. В частности, суммарная частота фатального ИМ, ИИ и внезапной коронарной смерти составила в исследуемых группах по 43 эпизода [58].

Конечно, при длительном использовании эторикоксиба, как и любого другого селективного или неселективного НПВП, следует учитывать наличие сердечно-сосудистых факторов риска. Следует помнить, что все НПВП могут вызывать дестабилизацию артериальной гипертензии, поэтому их применение возможно лишь на фоне эффективного медикаментозного контроля артериального давления [12]. Принципиально важно, что в соответствии с последними Национальными рекомендациями по использованию НПВП при наличии очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (табл. 1) следует избегать назначения любых препаратов этой группы.

В настоящее время на фармакологический рынок нашей страны выведен новый генерик эторикоксиба Костарокс®. По своим фармакологическим параметрам Костарокс® эквивалентен оригинальному препарату (что было подтверждено исследованием биоэквивалентности) [59]. Доверие к его качеству основывается на высокой репутации производителя – компании «Сандоз», фармакологическая продукция которой (включая Кетонал®) хорошо известна российским

врачам и имеет заслуженно высокую репутацию. Костарокс® вследствие своей стоимости более доступен, чем оригинальный эторикокиб, поэтому его появление расширяет возможности для проведения эффективной и при необходимости длительной анальгетической терапии в российской медицинской практике.

Разумеется, представленные модели использования НПВП носят условный характер. В реальной клинической практике могут возникать различные ситуации, требующие гибкого подхода к выбору различных представителей группы

НПВП. Тем не менее основные принципы их назначения, представленные в настоящем консенсусе: применение лекарств с учетом особенностей клинической ситуации и пациента, наличия коморбидных заболеваний и факторов риска НЯ, а также приоритетность безопасности больного, – относятся к базовым принципам современной фармакотерапии, и врачи должны четко придерживаться их в своей работе.

*Экспертный совет прошел при спонсорской поддержке компании «Сандоз».*

RU1810906736



## ЛИТЕРАТУРА

1. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л., М.: Издательство РАМН, 2012, 512 с. / Pain (a practical guide for doctors). Under the editorship of Yakhno NN, Kukushkina ML, Moscow: Publishing House of the RAMS, 2012, 512 p.
2. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*, 2016, 54(3): 247-265. /Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE. General principles for treatment of musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2016, 54 (3): 247-265.
3. Gatchel RJ, McGeary DD, McGeary CA, Lippe B. Interdisciplinary chronic pain management: past, present, and future. *Am Psychol*, 2014 Feb-Mar, 69(2): 119-30. doi: 10.1037/a0035514.
4. Здравоохранение в России. 2017: Стат.сб. Росстат. М., 2017, 170 с. ISBN 978-5-89476-448-1 / Public health care system in Russia. 2017: statistics digest. Rosstat. M., 2017, 170 p. ISBN 978-5-89476-448-1 http://www.gks.ru.
5. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. *Научно-практическая ревматология*, 2018, 56(1): 15-21. doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21. /Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA. Incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation for 2015-2016. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2018, 56 (1): 15-21. doi: 10.14412 / 1995-4484-2018-15-21
6. Zhu K, Devine A, Dick I, Prince R. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. *Spine*, 2007, 32(18): 2012-2018.
7. Naugen IK, Ramachandran VS, Misra D, et al. Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74: 74-81.
8. Pak DJ, Yong RJ, Kaye AD, Urman RD. Chronification of Pain: Mechanisms, Current Understanding, and Clinical Implications. *Curr Pain Headache Rep*, 2018 Feb 5, 22(2): 9. doi: 10.1007/s11916-018-0666-8.
9. Khalid S, Tubbs RS. Neuroanatomy and Neuropsychology of Pain. *Cureus*, 2017 Oct 6, 9(10): e1754. doi: 10.7759/cureus.1754.
10. Flauw D, Arnold L, McCarberg B. The science of fibromyalgia. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86(9): 907-911
11. Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Эрдес Ш.Ф., Филатова Е.Г. Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(6): 631-635. doi: 10.14412/1995-4484-2014-631-635. /Filatova ES, Turovskaya EF, Alekseeva LI, Erdes ShF, Filatova EG. Analysis of pathogenetic mechanisms of chronic joint pain in patients with rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2014, 52 (6): 631-635. doi: 10.14412 / 1995-4484-2014-631-635.
12. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клиническая рекомендация. *Научно-практическая ревматология*, 2018, 56: 1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29. /Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2018, 56: 1-29. doi: 10.14412 / 1995-4484-2018-1-29
13. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*, 2015 Feb 20, 8: 105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
14. van de Laar M, Pergolizzi J, Mellinghoff H, et al. Pain Treatment in Arthritis-Related Pain: Beyond NSAIDs. *The Open Rheumatology Journal*, 2012, 6: 320-330.
15. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(Suppl 3): S2. doi: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24.
16. Верткин А.Л., Каратеев А.Е., Кукушкин М.Л., и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (Клинические рекомендации). *Терапия*, 2018, 2: 24-28. /Vertkin AL, Karateev AE, Kukushkin ML, et al. Management of patients with back pain for therapists and general practitioners (Clinical guidelines). *Terapiya*, 2018, 2: 24-28.
17. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, Macedo LG, McAuley J, Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*, 2010 Dec, 19(12): 2075-94.
18. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2017 Feb 14. doi: 10.7326/M16-2367. [Epub ahead of print].
19. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 2017 Jul, 76(7): 1269-1278. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210597. Epub 2017 Feb 2.
20. Kohms DJ, Haig AJ, Uren B, et al. Clinical predictors of the medical interventions provided to patients with low back pain in the emergency department. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2017 Aug 14. doi: 10.3233/BMR-170806. [Epub ahead of print].
21. Nordstoga AL, Nilsen TIL, Vasseljen O, et al. The influence of multisite pain and psychological comorbidity on prognosis of chronic low back pain: longitudinal data from the Norwegian HUNT Study. *BMJ Open*, 2017 Jun 6, 7(5): e015312. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015312.
22. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*, 2016 Feb, 45(4 Suppl): S3-11.
23. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш. и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. *Научно-практическая ревматология*, 2016, 54(6): 641-653. doi: 10.14412/1995-4484-2016-641-653. /Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GS, et al. The algorithm for the treatment of knee osteoarthritis of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) may be used in the Russian clinical practice: consensus statement of the leading Russian experts and ESCEO experts on osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2016, 54 (6): 641-653. doi: 10.14412 / 1995-4484-2016-641-653
24. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*, 2016 May 21, 387(10033): 2093-105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2. Epub 2016 Mar 18.
25. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 464 с. ISBN 978-5-9704-4261-6. /The Russian clinical guidelines. Rheumatology. Under the editorship of Nasonova EL, Moscow: GEOTAR-Media, 2017, 464 p. ISBN 978-5-9704-4261-6.
26. Довгань Е.В. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов: курс – на безопасность. *PMJ*. 2017, 13: 979-985. /Dovgan EV. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: focus on safety. *RMJ*. 2017, 13: 979-985.
27. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Кукес В.Г., Петров В.И. Нестероидные противовоспалительные средства. Методическое пособие. М., 2008, 54 с. /Strachunsky LS, Kozlov SN, Kukes VG, Petrov VI. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A study guide. М., 2008, 54 p.
28. Каратеев А.Е., Полкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(6): 600-606. /Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, et al. Risk assessment of gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the CIS population: preliminary data of the epidemiological CORONA-2 study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2014, 52 (6): 600-606.
29. Veys E. 20 years' experience with ketoprofen. *Scand J Rheumatol. Suppl*. 1991, 90: 1-44.
30. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Rheumatism*, 2010, 62(3): 172-188.
31. Kokki H. Ketoprofen pharmacokinetics, efficacy, and tolerability in pediatric patients. *Paediatr Drugs*, 2010, 12(5): 313-329.
32. Diaz-Reval M, Ventura-Martinez R, Déciga-Campos M, et al. Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen. *Eur J Pharmacol*, 2004, 483(2-3): 241-248.
33. Barden J, Derry S, McQuay H, Moore R. Single dose oral ketoprofen and dextketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009 Oct 7, 4: CD007355.
34. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac:



- a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*, 2013 Sep-Oct, 31(5): 731-8. Epub 2013 May 17.
35. Данилов А.Б. Кетонал ДУО в лечении болевого синдрома. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*, 2013, 1: 8-10. /Danilov AB. Ketonal DUO in the treatment of pain syndrome. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Nevrologiya i Psikhatriya*, 2013, 1: 8-10.
  36. Филатова Е.Г. Кетонал: возможности ступенчатой терапии острой боли. Лечение заболеваний нервной системы. *Лечение заболеваний нервной системы*, 2015, 2(17): 18-22. /Filatova EG. Ketonal: the possibility of stepwise therapy for acute pain. Treatment of diseases of the nervous system. *Lechenie Zabolevaniy Nervnoy Sistemy*, 2015, 2 (17): 18-22.
  37. Чичасова Н.В., Камалова Р.Г., Плаксина Т.В., Попов А.А. Новые аспекты лечения хронической боли: многоцентровое открытое клиническое испытание препарата Кетонал Дуо у больных с дегенеративными заболеваниями суставов. *НПР*, 2014, 52(2): 195–201. /Chichasova NV, Kamalova RG, Plaksina TV, Popov AA. New aspects of chronic pain management: a multicenter, open clinical trial of Ketonal Duo in patients with degenerative joint diseases. *NPR*, 2014, 52 (2): 195-201
  38. Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Gronroos J, et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterol*, 2007, 42: 923-932.
  39. Чичасова Н.В., Иммамединова Г.Р., Каратеев А.Е., и соавт. Эффективность и безопасность кетопрофена (кетонал) при ревматоидном артрите (клинико-эндоскопическое исследование). *Научно-практическая ревматология*, 2001, 1: 47-52. /Chichasova NV, Immametdinova GR, Karateev AE, et al. Efficacy and safety of ketoprofen (ketonal) in rheumatoid arthritis (clinical endoscopy study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2001, 1: 47-52.
  40. Осипова Н.А., Петрова В.В., Ермолаев П.М., Береснев В.А. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационной боли у онкологических больных. *Фарматека*, 2006, 6(121). /Osipova NA, Petrova VV, Ermolaev PM, Beresnev VA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of postoperative pain in cancer patients. *Pharmateka*, 2006, 6 (121).
  41. Шмидт Е.И., Коган К.М., Белозерова И.В. Оценка эффективности кетонала ретард у больных остеоартрозом. *Научно-практическая ревматология*, 2000, 2: 77-79. /Shmidt EI, Kogan KM, Belozerova IV. Estimation of ketonal retard efficacy in patients with osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2000, 2: 77-79.
  42. Новиков Г.А., Вайсман М.А., Прохоров Б.М. и др. Кетонал в лечении болевого синдрома у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований. *Паллиативная медицина и реабилитация*, 2002, 3: 48–51. /Novikov GA, Vaysman MA, Prokhorov BM. Ketonal in the treatment of pain syndrome in patients with advanced forms of malignant neoplasms. *Palliativnaya Meditsina i Reabilitatsiya*, 2002, 3: 48-51.
  43. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и цефекоксиба у больных остеоартрозом. *РМЖ*, 2004, 12(14): 844-847. /Lazebnik LB, Drozdov VN, Kolomiets EV. Comparative efficacy and safety of ketoprofen, lornoxicam, nimesulide and celecoxib in patients with osteoarthritis. *RMJ*, 2004, 12 (14): 844-847.
  44. Singh G, Mithal A, Triadafilopoulos G. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis, selectivity is with patients, not the drug. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(suppl 3): 85.
  45. Solomon D, Glynn R, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med*, 2002, 162: 1099-1104.
  46. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J*, 2006, 27: 1657-1663.
  47. Matsumoto A, Cavanaugh P. Etoricoxib. *Drugs Today (Barc)*, 2004, 40(5): 395-414.
  48. Martina S, Vesta K, Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(5): 854-862.
  49. Давыдов О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2016, 8(2): 10–16. /Davydov OS. Peripheral and central mechanisms of the transition from acute to chronic pain and possible role of inhibition of cyclooxygenase 2 in preventing chronic pain syndrome. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika*, 2016, 8 (2): 10-16.
  50. Clarke R, Derry S, Moore R. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 Apr 18, 4: CD004309.
  51. Schumacher H, Boice J, Dahikh D, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ*, 2002, 324: 1488–1492.
  52. Puopolo A, Boice J, Fidelholtz J, et al. A randomized placebo-controlled trial comparing the efficacy of etoricoxib 30 mg and ibuprofen 2400 mg for the treatment of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, 15(12): 1348-1356.
  53. Wiesenhuber C, Boice J, Ko A, et al. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80(4): 470-479.
  54. Reginster J, Malmstrom K, Mehta A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(7): 945-951.
  55. Moss P, Benson HAE, Will R, Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017 Aug 2. pii: S1063-4584(17)31091-9.
  56. Ramey D, Watson D, Yu C, et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21(5): 715-722.
  57. Watson D, Bolognese J, Yu C, et al. Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(12): 1899-1908.
  58. Cannon C, Curtis S, FitzGerald G et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*, 2006, 368: 1771–81. Published Online November 13, 2006.
  59. Данные компании «Сандоз», 2016. / Sandoz company data, 2016

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Каратеев Андрей Евгеньевич** – д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

**Лила Александр Михайлович** – д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

**Дыдыкина Ирина Степановна** – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

**Камчатнов Павел Рудольфович** – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

**Мазуренко Сергей Олегович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного университета, руководитель центра остеопороза и метаболических заболеваний скелета ФГБУЗ «Клиническая больница 122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург

**Наприенко Маргарита Валентиновна** – д.м.н., профессор кафедры интегративной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», главный врач Клиники головной боли им. акад. А.М. Вейна, Москва

**Новикова Диана Сергеевна** – д.м.н., зав. лабораторией ревмокардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

**Островерхов Олег Павлович** – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань

**Пчелинцев Михаил Владимирович** – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург