

Резолюция Совета экспертов от 20 мая 2023 г. «Вопросы безопасности лечения ревматологического пациента»

Алексеева Л.И.^{1,2}, Аношенкова О.Н.³, Долганова Н.Г.⁴, Жолобова Е.С.^{5,6},
Зонова Е.В.⁷, Лапшина С.А.⁸, Королев М.А.⁹, Меньшикова Л.В.¹⁰,
Шестерня П.А.¹¹, Часовских Ю.П.³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ⁴БУЗ Республики Алтай «Республиканская больница», Горно-Алтайск; ⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ⁶Центр детской ревматологии на базе ГБУЗ «Морозовская детская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; ⁷ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ⁸ФГБОУ ВО «Казанский медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁹ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск; ¹⁰Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск; ¹¹ГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2; ⁴Россия, 649002, Горно-Алтайск, Коммунистический проспект, 130; ⁵Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁶Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9; ⁷Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ⁸Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁹Россия, 630090, Новосибирск, Проспект академика Лаврентьева, 10; ¹⁰Россия, 664049, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100; ¹¹Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

На заседании Совета экспертов 20 мая 2023 г. были рассмотрены вопросы безопасности лечения пациентов с остеоартритом (ОА) – самой распространенной формой заболеваний суставов. Первым шагом терапии ОА должно быть назначение симптоматических средств замедленного действия (SYSADOA) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Однако, учитывая современные представления о патогенезе воспаления, а также то, что это активный процесс с участием большого числа провоспалительных и проразрешающих медиаторов, представляется актуальной тактика ограничения терапии с подавлением циклооксигеназы 2 и включения в схемы лечения лекарственных средств с многоцелевым действием, способствующих разрешению воспаления, в частности препаратов Цель[®] Т и Траумель[®] С. Траумель[®] С оказывает воздействие на все этапы воспаления, в большей степени на синтез проразрешающих медиаторов, а Цель[®] Т влияет на хондрогенез, воспаление, метаболические процессы в хрящевой ткани и предотвращает ангиогенез.

Отмечено, что при невозможности назначения системных НПВП для купирования боли целесообразно применение препарата Траумель[®] С. Сочетание доказанной терапевтической эффективности препаратов Цель[®] Т и Траумель[®] С с минимальным числом нежелательных явлений и отсутствием взаимодействий с другими лекарственными средствами позволяет использовать их как самостоятельную схему терапии при ОА.

Ключевые слова: остеоартрит; лечение; лекарственные средства с многоцелевым действием.

Контакты: Елена Владимировна Зонова; elena_zonova@list.ru

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Аношенкова ОН, Долганова НГ, Жолобова ЕС, Зонова ЕВ, Лапшина СА, Королев МА, Меньшикова ЛВ, Шестерня ПА, Часовских ЮП. Резолюция Совета экспертов от 20 мая 2023 г. «Вопросы безопасности лечения ревматологического пациента». Современная ревматология. 2023;17(4):115–119. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-115-119

**Resolution of the Council of Experts of May 20, 2023
"Issues of safety in the treatment of a rheumatological patient"**

Alekseeva L.I.^{1,2}, Anoshenkova O.N.³, Dolganova N.G.⁴, Zholobova E.S.^{5,6}, Zonova E.V.⁷, Lapshina S.A.⁸, Korolev M.A.⁹, Menshikova L.V.¹⁰, Shesternya P.A.¹¹, Chasovskikh Yu.P.³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; ⁴Republican Hospital, Gorno-Altaysk; ⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; ⁶Center for Pediatric Rheumatology, Morozov Children's Clinical Hospital of the Moscow Health Department, Moscow; ⁷Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ⁸Kazan State Medical University, Kazan; ⁹Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ¹⁰Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, brunch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Irkutsk; ¹¹Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³2, Moskovsky Trakt, Tomsk 634050, Russia; ⁴130, Kommunisticheskyy Prospekt, Gorno-Altaysk 649002, Russia; ⁵8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁶1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow 119049, Russia; ⁷52, Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia; ⁸49, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia; ⁹10, Akademik Lavrentyev Prospekt, Novosibirsk 630090, Russia; ¹⁰100, Yubileyny Microdistrict, Irkutsk 664049, Russia; ¹¹1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk 660022, Russia

At the meeting of the Expert Council on May 20, the safety of treatment for patients with osteoarthritis (OA), the most common form of joint disease, was discussed. The first step in the treatment of OA should be the administration of symptomatic delayed-acting agents (SYSADOA) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, given the current understanding of the pathogenesis of inflammation, as well as the fact that it is an active process involving multiple proinflammatory and pro-resolving mediators, it is reasonable to limit the cyclooxygenase-2 suppressive treatment and to include medications with multipurpose effects that contribute to the resolution of inflammation, in particular Zeel® T and Traumeel® S. Traumeel® S affects all stages of inflammation, mostly on the pro-resolving mediators synthesis, and Zeel® T affects chondrogenesis, inflammation, metabolic processes in cartilage tissue and prevents angiogenesis.

It was found that it is advisable to use Traumeel® S when it is not possible to prescribe systemic NSAIDs for pain relief. The combination of the proven therapeutic efficacy of Zeel® T and Traumeel® S with a minimal number of adverse events and the absence of interactions with other drugs allows them to be used as an independent treatment regimen for OA.

Key words: osteoarthritis; treatment; drugs with multipurpose action.

Contact: Elena Vladimirovna Zonova; elena_zonova@list.ru

For reference: Alekseeva LI, Anoshenkova ON, Dolganova NG, Zholobova ES, Zonova EV, Lapshina SA, Korolev MA, Menshikova LV, Shesternya PA, Chasovskikh YuP. Resolution of the Council of Experts of May 20, 2023. "Issues of safety in the treatment of a rheumatological patient". *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):115–119. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-115-119

Заболевания опорно-двигательного аппарата – важная социальная проблема, приводящая к ухудшению качества жизни пациентов. По данным ВОЗ, около 1,71 млрд человек в мире страдают от нарушений и болезней костно-мышечной системы [1].

Остеоартрит (ОА), самая распространенная форма заболеваний суставов, в последнее время диагностируется не только у пациентов старших возрастных групп, но и у более молодых пациентов. Этому способствуют травмы, эндокринные, аутоиммунные заболевания, наследственность, особенно при наличии избыточной массы тела, чрезмерная нагрузка на суставы, например при занятиях спортом. Поиск терапевтических решений часто осложняется тем, что у ряда пациентов имеется мультиморбидность, а это требует индивидуального подхода и соблюдения правил рациональной фармакотерапии [2]. Таким образом, ОА – междисциплинарная патология, встречающаяся в практической деятельности терапевтов, семейных врачей, ревматологов, геронтологов, травматологов, спортивных врачей и ортопедов.

Основными целями терапии ОА являются уменьшение боли, поддержание активного образа жизни и сохранение социальной функции.

Согласно российским федеральным и европейским клиническим рекомендациям, первым шагом терапии ОА должно быть назначение симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Сегодня в арсенале врачей существует достаточное количество SYSADOA, чаще всего это моно- и двухкомпонентные препараты, которые имеют ряд ограничений у пациентов с коморбидными заболеваниями.

Препарат Цель® Т для терапии ОА разработан более 40 лет назад и применяется более чем в 30 странах. В его состав входят 15 компонентов (14 – в растворе для инъекций), что обуславливает многоцелевое действие препарата. Цель® Т в лекарственной форме мази разрешен к применению с 12 лет, а в форме раствора для инъекций и таблеток – с 18 лет; препарат зарегистрирован к применению при артрозах, в том

числе гонартрозах, спондилоартрозах, плечелопаточном периартрите [3–5].

Механизм действия многокомпонентного препарата Цель® Т хорошо изучен, в том числе с помощью анализа транскриптома в хондроцитах коленного сустава пациентов с ОА. Было показано, что Цель® Т значительно модифицирует экспрессию генов в хондроцитах: способствует выработке агрекана, подавляя разрушающие его ферменты (агреканизин ADAMTS4), стимулирует синтез коллагена 2-го типа, угнетает продукцию матриксной металлопротеиназы 13. Активируя факторы хондрогенеза, модулирует метаболические пути циклооксигеназы (ЦОГ) и липооксигеназы, снижает продукцию лейкотриена В₄ и простагландина Е₂, уменьшает негативное влияние интерлейкина 1β. Все эти факторы ведут к подавлению лейкоцитарной инфильтрации, предотвращают развитие воспаления и переход воспаления в хроническую форму, уменьшают боль [6–9]. В эксперименте *in vivo* было показано, что при индуцированном артрозе под влиянием препарата Цель® Т наблюдалось уменьшение эрозий хряща, а уровень патологической васкуляризации был во много раз меньше, чем в группе сравнения. На основании этого был сделан вывод о способности препарата ингибировать сосудисто-эндотелиальный фактор роста [10]. Таким образом, Цель® Т предотвращает ангиогенез хрящевой ткани [11, 12], сдерживает деструкцию хряща [13–15], стимулирует выработку противовоспалительного тканевого фактора роста β, способствуя замедлению разрушения хряща, увеличению его пролиферации и повышению жизнеспособности хондроцитов [14–16]. Подобное многоцелевое действие позволяет уменьшить лекарственную нагрузку на пациента с сохранением эффективности терапии.

Доктрина использования НПВП с противовоспалительной целью ограничивает возможности эффективного лечения мультиморбидных пациентов. Основные противопоказания связаны с применением НПВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и почек [17].

Как известно, механизм действия НПВП основан на ингибировании ЦОГ [18], играющей важную роль в развитии воспаления, которая, однако, необходима для своевременного прекращения активного воспалительного процесса на стадии разрешения и восстановления. При активном подавлении ЦОГ баланс провоспалительных и проразрешающих (pro-resolving) агентов нарушается, и воспаление может перейти в хроническую стадию [19, 20]. Учитывая современный взгляд на патогенез воспаления, а также то, что это активный процесс с участием большого числа провоспалительных и проразрешающих медиаторов, представляется актуальной тактика ограничения терапии с подавлением ЦОГ₂ путем включения в схемы лечения многокомпонентных лекарственных средств с многоцелевым действием, способствующих разрешению воспаления [21].

Во многих странах мира в качестве биорегуляционного противовоспалительного препарата практически уже 80 лет применяется препарат Траумель® С, который выпускается в четырех лекарственных формах: раствор для внутримышечного и околоуставного введения гомеопатический (разрешен к применению с 12 лет) [22, 23]; таблетки для рассасывания гомеопатические (разрешены к применению с 12 лет) [24]; капли для приема внутрь гомеопатические (разрешены к применению с 12 лет) [25]; мазь для наружного применения

(может назначаться с 3 лет) [26]. Траумель® С зарегистрирован для комплексной терапии воспалительных заболеваний различных органов и тканей, особенно опорно-двигательного аппарата (в том числе тендовагинита, бурсита, стилоидита, эпикондилита, периартрита), а также посттравматических состояний (вывих, растяжение связок, сухожилий и мышц, отек мягких тканей после операции и травмы) [24, 23].

Механизм действия препарата Траумель® С исследован на молекулярном уровне на экспериментальной модели воспаления *in vivo*.

G.St. Laurent и соавт. [27] провели глубокий транскриптомный анализ с секвенированием заживления ран у мышей. Было выполнено картирование транскриптома через 12 ч – 8 дней после травмы и в ответ на воздействие многокомпонентного многоцелевого препарата природного происхождения. Лечение препаратом Траумель® С модулировало более 100 транскриптов, связанных с ключевыми механизмами заживления ран, такими как реакция на ранение, стягивание краев раны и цитокиновый ответ [28]. Изучение влияния на генные онтологии позволило выявить многоцелевое (более 900 целей на карте воспаления) действие препарата Траумель® С на провоспалительные и проразрешающие медиаторы без подавления ЦОГ, что существенно повышает профиль безопасности терапии при сохранении ее эффективности [27–29].

Траумель® С активирует синтез специализированных проразрешающих медиаторов воспаления, что приводит к торможению экссудации, ускорению эпителизации, закрытию раны, купированию боли, предотвращению васкуляризации [30, 31]. 14 основных ингредиентов препарата Траумель® С влияют на разные факторы воспаления, при этом не происходит пересечения эффектов и взаимодействия компонентов препарата.

Доказательства клинической эффективности Траумель® С получены в рандомизированных контролируемых исследованиях при сравнении с плацебо и диклофенаком [32–35].

Многокомпонентный состав и многоцелевое действие препарата Траумель® С обеспечивают возможность более широкого его применения при патологических процессах, связанных с воспалением, для уменьшения полипрагмазии и числа нежелательных явлений (НЯ), а также для противовоспалительной терапии при ограничениях или невозможности назначения НПВП. Сочетанное применение препарата Траумель® С и НПВП, как показало клиническое наблюдательное исследование, способствует уменьшению длительности приема и дозы НПВП [36].

Траумель® С практически не имеет противопоказаний, связанных с наличием сопутствующих заболеваний. Для него характерно минимальное число НЯ, отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Препараты Траумель® С и Цель® Т хорошо дополняют друг друга. В 2014 г. опубликованы результаты рандомизированного многоцентрового плацебо-контролируемого двойного слепого клинического исследования MOZaT, которое включало 232 пациента с ОА коленного сустава. На фоне 3 внутрисуставных инъекций препаратов Траумель® С и Цель® Т, выполненных в 1-й, на 8-й и 15-й дни исследования, отмечено снижение интенсивности боли на 60% по индексу WOMAC. Данный эффект сохранялся в течение 90 дней после окончания терапии. Совместное введение препаратов Траумель® С и Цель® Т оказалось значительно эффективнее плацебо [37].

По результатам обсуждения экспертами принята следующая резолюция:

- Многокомпонентные препараты являются актуальным и патогенетически обоснованным выбором для комплексного лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата.
- Цель[®] Т оказывает многоцелевое действие, способствуя активации хондрогенеза, замедлению деструкции хряща, уменьшению боли, метаболической поддержке хрящевой ткани. Траумель[®] С обеспечивает биорегуляционный многоцелевой подход к лечению воспаления, при этом механизм его действия не связан с ингибированием ЦОГ.
- Сочетанное применение Траумель[®] С и Цель[®] Т обеспечивает множество потребностей терапии ОА, позволяя уменьшить полипрагмазию и число НЯ при лекарственной нагрузке.
- Механизмы действия Траумель[®] С и Цель[®] Т заключаются во влиянии на процессы хондрогенеза, воспаления, метаболических нарушений на молекулярном уровне, синтез проразрешающих медиаторов.
- Сочетание доказанной терапевтической эффективности препаратов Цель[®] Т и Траумель[®] С с минимальным числом НЯ и отсутствием взаимодействий с другими лекарственными средствами позволяет использовать их как

самостоятельную схему терапии при ОА.

- При ограничениях или невозможности назначения системных НПВП для купирования воспаления и боли целесообразно применение препарата Траумель[®] С.
- При необходимости назначения НПВП добавление в схему лечения препарата Траумель[®] С способствует снижению длительности использования и дозы НПВП.
- Возможность подбора комбинированной противовоспалительной терапии крайне важна в практике врача-клинициста, особенно у коморбидных пациентов с заболеваниями суставов и позвоночника.
- Многообразие лекарственных форм позволяет менять схему терапии, адаптируя ее к конкретной клинической ситуации и предпочтениям пациента.
- Совет экспертов обращается к Ассоциации ревматологов России с предложением внести в национальные рекомендации по ведению пациентов с ревматическими заболеваниями препарат Траумель[®] С в качестве монотерапии или в комбинации с другими обезболивающими и противовоспалительными средствами, в том числе с препаратом Цель[®] Т. Низкая токсичность препаратов Траумель[®] С и Цель[®] Т позволяет рекомендовать их использование у пациентов с факторами риска коморбидной патологии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/musculoskeletal-conditions>
2. Зоткин ЕГ, Дыдыкина ИС, Лиля АМ. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит. Русский медицинский журнал. 2020;(7):33-38. [Zotkin EG, Dydykina IS, Lila AM. Inflammatory theory of aging, age-associated diseases and osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2020;(7):33-38. (In Russ.)].
3. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4d32482f-b9d4-482e-b3a3-560ab062ab25
4. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=12722d14-1d5d-45d9-9d31-a6cb8eb1a969
5. Sanchez C, Hemmer K, Krömmelbein N, et al. Reduction of Matrix Metalloproteinase 13 and Promotion of Chondrogenesis by Zeel T in Primary Human Osteoarthritic Chondrocytes. *Front Pharmacol*. 2021 May 11;12:635034. doi: 10.3389/fphar.2021.635034. eCollection 2021.
6. Tunyn H, Tunyn H, Olavsdotter C, Bohlin L. Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis. *J Ethnopharmacol*. 1995 Oct;48(2):61-76. doi: 10.1016/0378-8741(95)01285-1.
7. Leone S, Ottani A, Bertolini A. Dual acting anti-inflammatory drugs. *Curr Top Med Chem*. 2007;7(3):265-75. doi: 10.2174/156802607779941341.
8. Basini G, Santini SE, Bussolati S, Grasselli F. Sanguinarine inhibits VEGF-induced Akt phosphorylation. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Jan;1095:371-376. doi: 10.1196/annals.1397.9. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dd923ce7-1cb5-4188-914b-541f91159b3c
9. Дыдыкина ИС, Зоткин ЕГ, Коваленко ПС. Вклад биорегуляционной терапии в лечение заболеваний костно-мышечной системы. Резолюция по результатам форума 01.03.2019. *Consilium Medicum*. 2019; 21(9):103-109. [Dydykina IS, Zotkin EG, Kovalenko PS. The contribution of bioregulation therapy to the treatment of diseases of the musculoskeletal system. Resolution on the results of the forum 01.03.2019. *Consilium Medicum*. 2019; 21(9):103-109. (In Russ.)].
10. Basini G, Bussolati S, Santini SE, Grasselli F. Sanguinarine inhibits VEGF-induced angiogenesis in a fibrin gel matrix. *Biofactors*. 2007;29(1):11-8. doi: 10.1002/biof.5520290102.
11. Heine H, Andra F. The Antiinflammatory Action Mechanism of an Antihomotoxic Composite Remedy. *Arzteitschrift für Naturheilverfahren*. 2002;(4):96-104.
12. Seilheimer B, Wierzchacz C, Gebhardt R. Influence of Traumeel on cultured chondrocytes and recombinant human matrix metalloproteinases: implications for chronic joint diseases. *Eur J Integr Med*. 2009;1(4):252-3.
13. Schmolz M. Transforming Growth Factor beta (TGF- α): eine neue Regelstrecke für antiphlogistische Therapien? *Biol Med*. 2000; 29(1):31-34
14. Weh L. Incubation in preparations as a means of in uencing cartilage mechanics: a mechanical study. *Biological Therapy*. 1990;8(4):91-93.
15. Barkin RL, Beckerman M, Blum SL, et al. Should nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult? *Drugs Aging*. 2010 Oct 1;27(10):775-89. doi: 10.2165/11539430-000000000-00000.
16. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, 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
17. Fredman G, Tabas I. Boosting Inflammation Resolution in Atherosclerosis: The Next Frontier for Therapy. *Am J Pathol*. 2017 Jun; 187(6):1211-1221. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.01.018.
18. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):871-82. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029.
19. Междисциплинарная проблема воспаления. Совет экспертов. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):96-101. [Interdisciplinary problem of inflammation. *Expert Council. Consilium Medicum*. 2020; 22(9):96-101. (In Russ.)].
20. St Laurent G^{3rd}, Seilheimer B, Tackett M, et al. Deep Sequencing Transcriptome Analysis of Murine Wound Healing: Effects of a Multicomponent, Multitarget Natural Product Therapy-Tr14. *Front Mol Biosci*. 2017 Aug 17;4:57. doi: 10.3389/fmolb.2017.00057. eCollection 2017.

22. https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Kompleksnye_bioregulyacionnye_preparaty_v_terapii_osteoartrita/
23. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=659f724e-8f5f-434c-85f5-6239cf355966
24. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cdb8f87d-ea6c-4f27-bff0-15b3d2170e70
25. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d82b8433-896f-43bb-aa78-d756a589da87
26. Gonzalez de Vega C, Speed C, Wolfarth B, Gonzalez J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: a multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract*. 2013 Oct;67(10):979-89. doi: 10.1111/ijcp.12219. Epub 2013 Jul 25.
27. St Laurent G^{3rd}, Seilheimer B, Tackett M, et al. Deep sequencing transcriptome analysis of the effect of Traumeel versus diclofenac therapeutic action in wound healing. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl. 2):202
28. Sugimoto MA, Vago JP, Perretti M, Teixeira MM. Mediators of the Resolution of the Inflammatory Response. *Trends Immunol*. 2019 Mar;40(3):212-227. doi: 10.1016/j.it.2019.01.007. Epub 2019 Feb 13.
29. Коваленко ПС, Дыдыкина ИС, Журавлева МВ, Зоткин ЕГ. От эмпирических результатов клинической эффективности к доказательствам противовоспалительного действия Траумель® С in vitro и in vivo. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(6):16-21. [Kovalenko PS, Dydykina IS, Zhuravleva MV, Zotkin EG. From empirical results of clinical efficacy to evidence of the anti-inflammatory effect of Traumeel® in vitro and in vivo. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(6):16-21. (In Russ.)].
30. Serhan CN. Discovery of specialized pro-resolving mediators marks the dawn of resolution physiology and pharmacology. *Mol Aspects Med*. 2017 Dec;58:1-11. doi: 10.1016/j.mam.2017.03.001. Epub 2017 Mar 3.
31. Гаркави АВ, Кавалерский ГВ, Терхин СВ, Мещеряков ВА. Купирование болевого синдрома – есть ли альтернатива НПВС? Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018;(1):50-3. [Garkavi AV, Kavalerskii GV, Terkhin SV, Meshcheryakov VA. Relief of pain syndrome – is there an alternative to NSAIDs? *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2018;(1):50-3. (In Russ.)].
32. Orizola AJ, Vargas F. The efficacy of Traumeel S versus diclofenac and placebo ointment in tendinous pain in elite athletes: a randomized controlled trial. *Med Sci Sports Med Exerc*. 2007;39(Suppl. 5):858.
33. Böhmer D, Ambrus P. Treatment of sports injuries with Traumeel ointment: a controlled doubleblind study. *Biol Ther*. 1992;10:290-300.
34. Zell J, Connert WD, Mau J, Feuerstake G. Behandlung von akuten Sprunggelenksdistorsionen: Doppelblindstudie zum Wirksamkeitsnachweis eines homöopathischen Salbenpräparats. *Fortschr Med*. 1988 Feb 20;106(5):96-100.
35. Jäggi R, Würigler U, Grandjean F, Weiser M. Dual inhibition of 5-lipoxygenase/cyclooxygenase by a reconstituted homeopathic remedy; possible explanation for clinical efficacy and favourable gastrointestinal tolerability. *Inflamm Res*. 2004 Apr;53(4):150-7. doi: 10.1007/s00011-003-1236-y. Epub 2004 Mar 18.
36. Lozada C, del Rio E, Reitberg D, et al. A multi-center double-blind, randomized, controlled trial (db-RCT) to evaluate the effectiveness and safety of co-administered Traumeel® (Tr14) and Zeel® (Ze14) intra-articular (IA) injections versus IA placebo in patients with moderate-to-severe pain associated with OA of the knee. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(S1):266.
37. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a6a2a741-bfd4-4312-817f-e7f4d7bd5a0c

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.05.2023/10.07.2023/14.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется ООО «Хеель Рус». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Heel. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Жолобова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2835-2839>

Зонова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>

Лапшина С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5474-8565>

Королев М.А. <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

Меньшикова Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-1525-2003>

Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>

Часовских Ю.П. <https://orcid.org/0000-0002-6408-0965>