

# Какие факторы влияют на эффективность длительной анальгетической терапии при остеоартрите? Анализ данных многоцентрового 3-месячного исследования ПАРАЦЕЛЬС

А.Е. Каратеев, А.М. Лила, Е.Ю. Погожева, В.Н. Амирджанова, Е.С. Филатова

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

## Резюме

При лечении остеоартрита (ОА) следует учитывать факторы, которые могут влиять на эффективность терапии.

**Цель исследования:** определение факторов, влияющих на эффективность длительной анальгетической терапии при ОА.

**Материалы и методы.** В исследование включены 6448 больных (70,9% женщины и 29,1% мужчины), среднего возраста  $57,8 \pm 10,2$  года, с выраженной болью [ $\geq 40$  мм по визуальной аналоговой шкале]. Все пациенты получали препарат неомыляемых соединений авокадо и сои (НСАС) 300 мг/сут. Для купирования боли в начале и в ходе исследования применялся препарат кетопрофен лизиновая соль (КЛС) 320 мг/сут. Критерием эффективности являлось снижение боли  $\geq 50\%$  и удовлетворенность лечением  $\geq 4$  по 5-балльной шкале. Оценивалось влияние ряда факторов на результат лечения.

**Результаты.** За 3 мес лечения боль снизилась с  $63,7 \pm 12,0$  до  $14,2 \pm 11,7$  мм. Оценили результат как «хороший» или «превосходный» 81,7% больных. Нежелательные реакции отмечались редко. Суммарно хороший ответ на терапию отмечен у 87,4% больных. Пол, индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, сахарный диабет 2-го типа, плохой эффект нестероидных противовоспалительных препаратов и медленнодействующих противовоспалительных средств в анамнезе не влияли на результат. Эффект был меньше у лиц  $\geq 65$  лет [отношение шансов (ОШ) 0,418; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,342–0,509,  $p < 0,001$ ], с рентгенологической стадией  $\geq 2$  по Kellgren–Lawrence (ОШ 0,556; 95% ДИ 0,298–0,738,  $p < 0,001$ ), с болью в покое (ОШ 0,690; 95% ДИ 0,596–0,800,  $p < 0,001$ ), синовитом (ОШ 0,778; 95% ДИ 0,673–0,900,  $p = 0,001$ ), болью в области энтезисов (ОШ 0,846; 95% ДИ 0,616–0,957,  $p = 0,032$ ), а также при наличии дескрипторов центральной сенситизации (ЦС; ОШ 0,530; 95% ДИ 0,458–0,613,  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Комбинация НСАС и КЛС позволяет добиться успешного контроля боли при ОА. Ряд факторов: возраст  $\geq 65$  лет, рентгенологическая стадия ОА  $\geq 2$ , боль в покое, синовит, боль в области энтезисов и наличие дескрипторов ЦС ассоциируются с худшим результатом лечения.

*Ключевые слова:* остеоартрит, лечение, медленнодействующие противовоспалительные средства, неомыляемые соединения авокадо и сои, пиаסקледин, нестероидные противовоспалительные препараты, кетопрофен лизиновая соль, артрозилен, факторы эффективности.

*Для цитирования:* Каратеев А.Е., Лила А.М., Погожева Е.Ю. и др. Какие факторы влияют на эффективность длительной анальгетической терапии при остеоартрите? Анализ данных многоцентрового 3-месячного исследования ПАРАЦЕЛЬС. Терапевтический архив. 2019; 91 (5): 68–75. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000233

## What factors affect the effectiveness of long-term analgesic therapy for osteoarthritis? Data analysis of the multi-center 3-month PARACELSUS study

A.E. Karateev, A.M. Lila, E.Yu. Pogozheva, V.N. Amirdzhanova, E.S. Filatova

V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

There are factors that can affect the effectiveness of treatment of osteoarthritis (OA).

**Aim** to identify factors affecting the effectiveness of long-term analgesic therapy in OA.

**Materials and methods.** The study included 6448 patients (70.9% female and 29.1% male), middle age  $57.8 \pm 10.2$  years, with severe pain [ $\geq 40$  mm on the visual analog scale]. All patients received the preparation of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) 300 mg/day. For pain relief at the beginning and during the study, the drug Ketoprofen lysine salt (KLS) 320 mg/day was used. The efficiency criterion was pain reduction  $\geq 50\%$  and satisfaction with treatment  $\geq 4$  on a 5-point scale. The influence of a number of factors on the result of treatment was evaluated.

**Results.** For 3 months of treatment, the pain decreased from  $63.7 \pm 12.0$  to  $14.2 \pm 11.7$  mm VAS. The result was evaluated as "good" or "excellent" 81.7% of patients. Adverse reactions were rare. In total, a good response to therapy was noted in 87.4% of patients. Gender, body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, type 2 diabetes mellitus, poor effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis (SYSADOA) in history did not affect the result. The effect was lower in persons  $>65$  years [odds ratio (OR) 0.418; 95% confidence interval (CI) 0.342–0.509,  $p < 0.001$ ], with radiological stage  $>2$  by Kellgren–Lawrence (OR 0.556; 95% CI 0.298–0.738,  $p < 0.001$ ), with pain at rest (OR 0.690; 95% CI 0.596–0.800,  $p < 0.001$ ), synovitis (OR 0.778; 95% CI 0.673–0.900,  $p = 0.001$ ), pain in the entheses region (OR 0.846; 95% CI 0.616–0.957,  $p = 0.032$ ), and also in the presence of central sensitization descriptors (CS; OR 0.530; 95% CI 0.458–0.613,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The combination of ASU and NSAID (KLS) allows for successful control of pain in OA. Factors such as age  $>65$  years, stage OA of K/L  $>2$ , pain at rest, synovitis, pain in the region of entheses and the presence of CS descriptors associated with the worst treatment outcome.

*Keywords:* osteoarthritis, treatment, SYSADOA, avocado-soybean unsaponifiables, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ketoprofen lysine salt.

*For citation:* Karateev A.E., Lila A.M., Pogozheva E.Yu., et al. What factors affect the effectiveness of long-term analgesic therapy for osteoarthritis? Data analysis of the multi-center 3-month PARACELSUS study. Therapeutic Archive. 2019; 91 (5): 68–75. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000233

ВАШ – визуальная аналоговая шкала  
 в/м – внутримышечно  
 в/с – внутрисуставно  
 ГК – глюкокортикоиды  
 ДИ – доверительный интервал  
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
 ИМТ – индекс массы тела  
 ИПП – ингибиторы протонной помпы  
 КЛС – кетопрофен лизиновая соль  
 МДПВС – медленнодействующие противовоспалительные средства  
 НБС – неспецифическая боль в спине

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
 НР – нежелательные реакции  
 НСАС – препарат неомыляемых соединений авакадо и сои  
 ОА – остеоартрит  
 ОШ – отношение шансов  
 РЗ – ревматические заболевания  
 РКИ – рандомизированные контролируемые исследования  
 РОА – условно «ранний» ОА  
 РС – рентгенологическая стадия  
 СД – сахарный диабет  
 ЦС – центральная сенситизация  
 К/L – рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence

Повышение эффективности лечения остеоартрита (ОА), наиболее распространенного хронического ревматологического заболевания, относится к числу основных глобальных задач, стоявших перед медицинской наукой и организаторами здравоохранения. Это связано с тем, что в современной популяции ОА является одной из главных причин развития хронической скелетно-мышечной боли, вызывающей страдания, снижение качества жизни и потерю трудоспособности у сотен миллионов жителей Земли. Необходимость лечения (в том числе проведение дорогостоящих хирургических операций) и социальной поддержки больных ОА становится серьезным бременем для национального бюджета развитых стран мира [1, 2].

Согласно данным российских ученых, этим заболеванием страдают около 15 млн жителей нашей страны [3, 4]. Еще более серьезную картину показывают данные американских эпидемиологов: в США ОА диагностирован примерно у 52 млн жителей, из которых до 1 млн ежегодно приходится проводить эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов [5, 6].

Современная стратегия лечения ОА предусматривает комплексный подход, направленный на максимально полный контроль основных симптомов болезни, замедление разрушения структуры сустава, снижение выраженности функциональных нарушений и реабилитационные мероприятия, необходимые для поддержания качества жизни. Для этого используются различные немедикаментозные методы и фармакологические препараты, среди которых одну из центральных позиций занимают медленнодействующие противовоспалительные средства (МДПВС) [1, 7, 8].

Пероральные МДПВС, такие как неомыляемые соединения авакадо и сои (НСАС), считаются препаратами первой линии при лечении ОА [1, 7, 8]. МДПВС при продолжительном применении замедляют развитие болезни, снижая интенсивность хронического катоболического воспаления, с которым связаны основные элементы патогенеза ОА: локальная гиперпродукция цитокинов и медиаторов воспаления, активация металлопротеиназ, субхондральный остеопороз и склероз, неоангиогенез и формирование остеофитов [9, 10].

МДПВС оказывают обезболивающий эффект, который развивается постепенно в течение 1–2 мес после начала

приема. Кроме того, длительное использование МДПВС позволяет существенно снизить темпы прогрессирования ОА и формирование необратимых структурных изменений. При этом одним из главных достоинств МДПВС следует считать очень низкий риск развития серьезных нежелательных реакций (НР) [1, 7, 8].

Поскольку симптоматическое действие МДПВС развивается не сразу, их целесообразно сочетать с быстродействующими анальгетиками, такими как парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а в ряде случаев при наличии выраженного синовита или воспаления околосуставных мягких тканей – с разовым локальным введением глюкокортикоидов (ГК) [1, 7, 8]. Такая тактика особенно оправдана в дебюте лечения ОА или при периодических обострениях этого заболевания, когда отмечается выраженная боль и связанные с ней нарушения функции.

Однако хороший «ответ» на терапию отмечается далеко не у всех больных ОА, получающих МДПВС и НПВП. Так, по данным серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), применение МДПВС позволяет добиться значимого снижения выраженности боли менее чем у половины пациентов [11–13]. Например, в исследовании GAIT, в ходе которого проводилось сравнение эффекта глюкозамина, хондроитина, комбинации глюкозамина и хондроитина, целекоксиба и плацебо (n=1538), число больных с уменьшением индекса WOMAC боль  $\geq 50\%$  составило 46,4, 44,1, 46,4, 50,0 и 42,2% соответственно [14]. Аналогично в соответствии с результатами мета-анализа РКИ, в которых изучалась эффективность НПВП при ОА, улучшение  $\geq 50\%$  зафиксировано лишь у 45–50% пациентов [15].

Конечно, сочетанное применение МДПВС и НПВП способно обеспечить более высокий клинический результат, чем монотерапия этими препаратами. Тем не менее следует учитывать, что и комбинированное лечение ОА не во всех случаях позволяет добиться полного или существенного уменьшения выраженности боли. В этой ситуации важно иметь четкое представление о факторах, которые влияют на эффективность терапии ОА – прежде всего для планирования объема и характера лечения в каждом конкретном случае. Если лечащий врач будет иметь возможность заранее прогнозировать сложности при лечении того или иного пациента, он сможет продумать подходы для «усиления» терапии, в частности, за счет назначения нескольких анальгетиков с разным механизмом действия, а также применения немедикаментозных методов.

#### Сведения об авторах:

Лиля Александр Михайлович – д.м.н., проф., директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»; ORCID: 0000-0002-6068-3080

Погожева Елена Юрьевна – к.м.н., н.с. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»; ORCID: 0000-0001-5103-5447

Амирджанова Вера Николаевна – д.м.н., в.н.с. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»; ORCID: 0000-0001-5382-6357

Филатова Екатерина Сергеевна – к.м.н., н.с. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»; ORCID 0000-0002-2475-8620

#### Контактная информация:

Каратеев Андрей Евгеньевич – д.м.н., зав. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний, в.н.с. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»; ORCID: 0000-0002-1391-0711, тел.: 8 (910)404-11-60, e-mail: aekarat@yandex.ru

**Таблица 1. Основные параметры исследуемой группы (n=6448)**

Показатель	Значение
Возраст, лет	57,8±10,2
Женщины/Мужчины, %	70,9/29,1
Длительность ОА, лет (Ме, 25% – 75%)	4,0 (2,0–7,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,7±5,7
Рентгенологическая стадия ОА (K/L), %	I – 29,7, II – 66,6, III – 3,7
Травма колена (анамнез), %	35,0
<b>Клинические проявления</b>	
Выраженность боли, мм по ВАШ	63,7±12,0
Оценка состояния здоровья, мм по ВАШ	56,9±13,8
Отдельные симптомы ОА, %	
Боль при движении	100,0
Боль в начале движения («стартовая»)	86,6
Боль в состоянии покоя	51,8
Синовит коленного сустава	40,5
Признаки энтезопатии*	51,3
Симптомы, свидетельствующие о наличии центральной сенситизации**	27,9
<b>Коморбидность, %</b>	
Гипертоническая болезнь	41,7
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки	2,3
Боли в эпигастрии, диспепсия	13,6
Сахарный диабет 2-го типа	10,6
<b>Терапия в анамнезе</b>	
НПВП	86,8
МДПВС	70,7
ГК в/с	21,3
Гиалуроновая кислота в/с	15,2

\* Локальная болезненность при пальпации в области энтезисов боковых связок колена, связки надколенника, «гусиной лапки».

\*\* Описание боли в суставе в терминах: «жгучая», «режущая», «стреляющая», «холодящая», «как удар током».

К сожалению, данных по этому вопросу явно недостаточно. Поэтому для уточнения влияния различных факторов на эффективность лечения ОА, нами проведено настоящее исследование.

**Цель исследования:** определение факторов, влияющих на эффективность длительной анальгетической терапии при ОА.

## Материалы и методы

Эффективность анальгетической терапии при ОА изучалась в ходе многоцентрового 12-недельного наблюдательного исследования ПАРАЦЕЛЬС (Пиаскледин и Артрозилен Регулярный прием при остеоартрите: Целесообразность Единой Лечебной Схемы). Исследуемую группу составили 6448 больных ОА (70,9% женщин и 29,1% мужчин), среднего возраста 57,8±10,2 года, с выраженной болью (≥40 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале – ВАШ).

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов показана в табл. 1. Большинство из них составили женщины средней и старшей возрастной группы, с

интенсивной суставной болью. Подавляющее большинство из них имели опыт лечения НПВП, которые в основном принимались короткими курсами «по требованию» (25,7%) или постоянно 1–2 раза в неделю (59,3%). При этом оценка эффективности НПВП в анамнезе была невысока – как «хорошее» или «отличное» их действие оценили лишь 42,6% больных. Большая часть пациентов также ранее получали различные МДПВС, причем >90% использовали препараты глюкозамина и/или хондроитина. Их эффективность на уровне «хорошей» или «отличной» отметили лишь 25,3% больных.

Многие пациенты имели серьезную коморбидную патологию: так, более 40% больных страдали гипертонической болезнью, 13,6% испытывали боли в эпигастрии и диспепсию, а 10,6% имели сахарный диабет 2-го типа. Среди больных, включенных в исследование, 1638 (25,4%) были отнесены к категории лиц с условно «ранним» ОА (РОА): их возраст был <50 лет, а рентгенологическая стадия была ≤1 по Kellgren–Lawrence (K/L).

Все пациенты получали препарат НСАС (Пиаскледин®) в дозе 300 мг/сут 1 раз в день в течение 3 мес. Вместе с НСАС всем больным был назначен КЛС (Артрозилен®) 320 мг/сут. При этом пероральный прием КЛС мог быть дополнен использованием локальной формы КЛС (Артрозилен® 15% спрей) 2–3 раза в день. Продолжительность использования КЛС в начале терапии определялась лечащим врачом и зависела от времени, необходимого для полного прекращения боли или значительного снижения ее интенсивности. Предполагаемый период применения КЛС на этом этапе исследования составлял 2 нед, но мог быть изменен по решению лечащего врача в зависимости от развития клинической ситуации.

В последующие 3 мес, если возникало обострение ОА, прием КЛС мог быть повторен. КЛС перорально и/или в виде локальной формы также мог применяться «по требованию» при появлении эпизодов суставной боли. Наблюдательный характер исследования позволял при наличии показаний использовать другие методы лечения ОА. Так, при сохранении интенсивной боли в суставе и/или признаков синовита, которые не купировались КЛС, рекомендовалось выполнить внутрисуставно (в/с) инъекцию ГК. Если у пациента имелись факторы риска НПВП-гастропатии, с целью профилактики осложнений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) предлагалось использовать ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Динамика выраженности боли и общей оценки самочувствия оценивалась с помощью ВАШ через 2 нед и 3 мес от начала терапии. Изучалась динамика основных клинических проявлений ОА, удовлетворенность пациентов результатами терапии (использовалась 5-балльная шкала, где «0» – ухудшение или отсутствие эффекта, «5» – превосходный эффект), число повторных курсов КЛС, необходимость в проведении в/с инъекций ГК и развитие НР.

Главным критерием эффективности лечения было число больных с хорошим ответом: уменьшение интенсивности боли ≥50% и удовлетворенность лечением ≥4 баллов через 3 мес после начала лечения.

Полученные данные вносились в компьютерную базу, созданную при помощи программы Microsoft Excel 2011. Статистический анализ результатов проводился в программе SPSS 21.0. Средние значения количественных параметров в нашей работе представлены в виде  $M \pm \delta$ . Достоверность различий количественных параметров оценивалась с помощью *t*-теста Стьюдента. Оценка влияния различных факторов на возможность достижения хорошего ответа на терапию проводилась путем определения отношения шансов

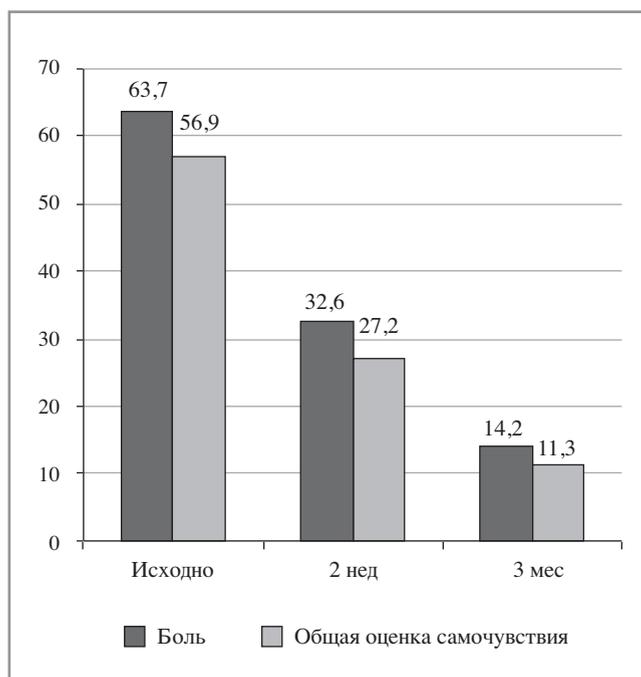


Рис. 1. Изменение интенсивности боли и оценки самочувствия в ходе лечения (мм ВАШ).

(ОШ) и статистической значимости отличия с помощью точного теста Фишера.

## Результаты

На первом этапе терапии продолжительность курса КЛС в среднем составила  $12,4 \pm 3,4$  дня. Большая часть пациентов (89%) в дебюте лечения также использовали местную форму КЛС (спрей). Для снижения риска развития НПВП-гастропатии 65% пациентов получали ИПП. В дальнейшем 44% пациентов принимали КЛС повторными короткими курсами по 5–7 дней, причем 43,8% из них прошли более 1 курса КЛС. В режиме «по требованию» (только в дни возобновления боли) КЛС использовали 23,4% больных.

Общее количество перорального КЛС, принятого больными дополнительно после первого 2-недельного курса, за 3 мес наблюдения в среднем составило  $17,7 \pm 8,3$  таблетки. Кроме пероральной формы КЛС, 70,1% больных в течение 3 мес наблюдения применяли этот препарат в виде спрея, в большинстве случаев короткими курсами или «по требованию».

Спустя 2 нед после начала использования НСАС и курсового приема КЛС у подавляющего большинства пациентов отмечено значительное улучшение: выраженность боли и общая оценка самочувствия изменились на  $48,8 \pm 22,4\%$  и  $52,2 \pm 18,7\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ; рис. 1).

Сохранение выраженной боли или обострение ОА, вызвавшее необходимость в/с инъекций ГК, отмечено лишь у 4,3% пациентов. Через 3 мес наблюдения на фоне постоянного приема НСАС и периодического использования КЛС состояние пациентов продолжало улучшаться: интенсивность боли и общая оценка самочувствия изменились в сравнении с исходным уровнем на  $77,7 \pm 29,6\%$  и  $80,1 \pm 28,5\%$  ( $p < 0,001$ ; см. рис. 1).

На фоне проводимой терапии также отмечалось купирование основных симптомов болезни. У подавляющего большинства пациентов полностью прекратились или значительно уменьшились боли при движении, «стартовые» боли, боли в покое, признаки синовита коленного сустава и энтезита. Дескрипторы центральной сенситизации через 3 мес лечения сохранялись лишь у единичных больных (рис. 2).

Подавляющее большинство больных были удовлетворены результатом лечения: как «хороший» (4 балла) и «отличный» (5 баллов) его отметили 81,6% пациентов. В целом хороший ответ на терапию к окончанию 3-го месяца наблюдения зафиксирован у 87,4% больных.

НР отмечались относительно редко: у 3,5% больных отмечалась диспепсия, у 2,3% – развитие/дестабилизация артериальной гипертензии, у 0,2% – кожные аллергические реакции. Информации о серьезных НР, которые требовали специального лечения и госпитализации, не получено.

Проведен анализ зависимости достижения хорошего ответа на лечение от наличия ряда клинических и анамнестических факторов (табл. 2). Пол, избыточная масса тела [индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>], сахарный диабет 2-го типа, плохой эффект НПВП и МДПВС в анамнезе не влияли

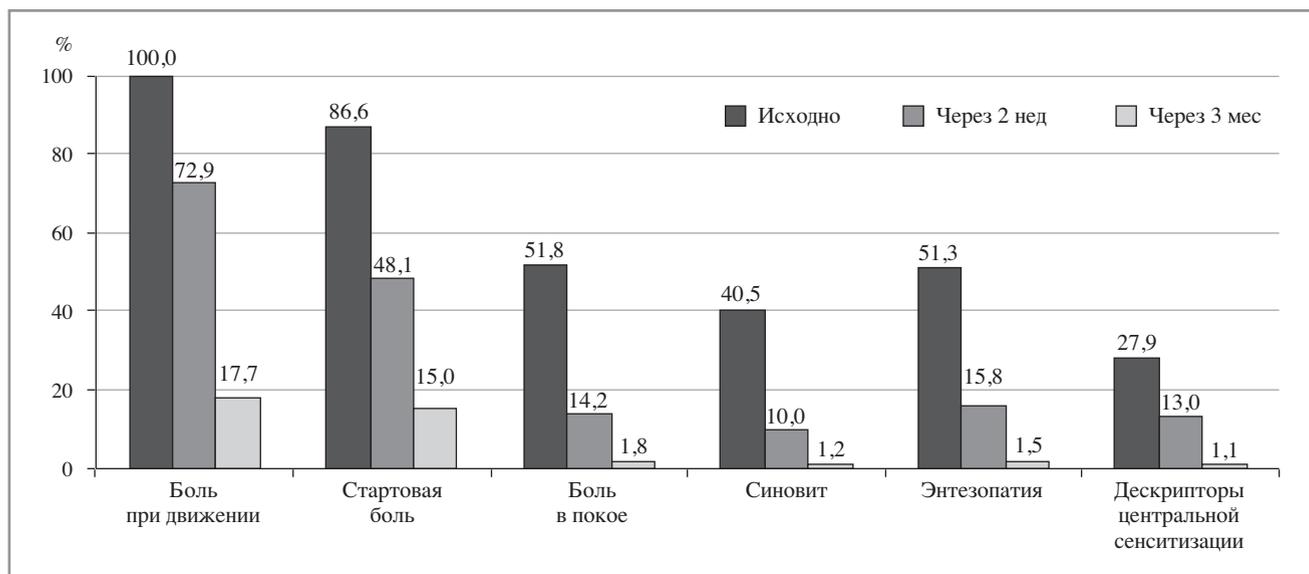


Рис. 2. Динамика отдельных симптомов ОА в ходе лечения.

Таблица 2. Факторы, влияющие на эффективность терапии ОА

Фактор		Хороший «ответ», %	ОШ (95% ДИ)	p
Пол	М	87,7	0,940 (0,799–1,105)	0,461
	Ж	87,0		
Возраст, лет	>65	75,7	0,418 (0,342–0,509)	0,000
	<65	88,2		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	>30	85,5	0,816 (0,704–0,947)	0,08
	<30	87,8		
Рентгенологическая стадия (К/Л)	2,3	85,2	0,556 (0,298–0,738)	0,000
	1	91,2		
Травма колена в анамнезе	Есть	90,5	1,670 (1,417–1,968)	0,000
	Нет	85,1		
Сахарный диабет	Есть	88,3	1,149 (0,899–1,468)	0,280
	Нет	86,8		
Эффект НПВП в анамнезе	Хороший	87,8	1,114 (0,956–1,299)	0,176
	Удовл. или плохой	86,5		
Эффект МДПВС в анамнезе	Хороший	86,1	0,915 (0,745–1,124)	0,390
	Удовл. или плохой	87,1		
Боль в покое	Есть	85,0	0,690 (0,596–0,800)	0,000
	Нет	89,1		
Синовит	Есть	85,3	0,778 (0,673–0,900)	0,001
	Нет	88,1		
Боль в области энтезисов	Есть	86,0	0,846 (0,616–0,957)	0,032
	Нет	87,9		
Дисфункциональная боль*	Есть	82,3	0,530 (0,458–0,613)	0,000
	Нет	89,8		

\* РОА – «ранний» ОА, ПОА – «поздний» ОА (возраст >50 лет, рентгенологическая стадия >1), дисфункциональная боль – описание боли в суставе в терминах: «жгучая», «режущая», «стреляющая», «холодящая», «как удар током».

на результаты лечения. В то же время возраст  $\geq 65$  лет, рентгенологическая стадия  $\geq 2$  по К/Л, боль в покое и явные признаки синовита, боль в области энтезисов, а также наличие дескрипторов центральной сенситизации ассоциировались с меньшей частотой хорошего ответа на терапию. Напротив, наличие травмы колена в анамнезе ассоциировалось с лучшими результатами терапии.

## Обсуждение

Полученные в ходе исследования данные показывают высокую эффективность комбинированной терапии КЛС и НСАС. К завершению 3-месячного периода наблюдения существенное улучшение состояния отмечено у подавляющего большинства пациентов. Конечно, столь значимый результат во многом определяется открытым характером исследования: хорошо известно, что работы такого плана всегда показывают более высокую эффективность изучаемых препаратов, чем слепые плацебо-контролируемые исследования. С другой стороны, и КЛС, и НСАС доказали свой хороший терапевтический потенциал в ряде хорошо организованных клинических испытаний. Используемый нами препарат КЛС Артрозилен представляет собой капсулу с контролируемым высвобождением действующего вещества в высокой дозировке (320 мг), обеспечивающей сохранение обезболивающего и противовоспалительного эффекта в течение суток. Следует отметить, что кетопрофен зарекомендовал себя как хороший анальгетик, не уступающий или превосходящий по обезболивающему действию другие популярные НПВП, такие как ибупрофен и диклофенак [16, 17]. В частности, это подтверждает мета-анализ

13 РКИ ( $n=898$ ), в которых сравнивалось действие кетопрофена 50–200 мг/сут с ибупрофеном 600–1800 мг/сут и диклофенаком 75–100 мг/сут у больных ревматическими заболеваниями (РЗ). Кетопрофен демонстрировал статистически значимое преимущество в 9 из 13 РКИ. Вероятность существенного уменьшения боли при назначении этого препарата была почти в 2 раза выше, чем у других НПВП: ОШ 0,459; 95% ДИ 0,33–0,58,  $p<0,001$  [18].

Доказательством высокой эффективности артрозилена стало также российское наблюдательное исследование КУЛОН (Кетопрофен: Удовлетворенность Лечением и Оценка Нежелательных явлений), в котором этот препарат назначался 4609 пациентам с выраженной болью, в основном связанной с ОА и неспецифической болью в спине (НБС).

В зависимости от клинической ситуации врачи могли назначать различные формы этого препарата: в виде внутримышечных (в/м) инъекций, перорально, локально (спрей) или ректально. Такая схема использования КЛС обеспечила быстрый и существенный обезболивающий эффект: выраженность боли за 2 нед терапии снизилась с  $66,2 \pm 16,6$  до  $15,3 \pm 13,6$  мм ВАШ. При этом 87% больных оценили результат терапии как «хороший» или «превосходный» [19].

Необходимо отметить, что в исследовании ПАРА-ЦЕЛЬС большинство пациентов использовали КЛС достаточно долго: 2 нед в дебюте лечения и затем при каждом обострении или кратковременном появлении боли в суставах. В целом среднее число дней приема КЛС составило 29 дней – почти 1 мес из 3 мес исследования. Это доказывает, что активное применение НПВП в противовоспалительных дозах позволяет успешно контролировать боль при ОА, особенно на фоне постоянного приема МДПВС.

Конечно, важную роль в общем эффекте комбинированного лечения имело использование НСАС (Пиаскледин®). Хороший терапевтический потенциал этого препарата МДПВС как в отношении обезболивающего действия, так и влияния на прогрессирование ОА подтверждается несколькими хорошо организованными РКИ [20].

В частности, анальгетический эффект пиаскледина при ОА подтверждает мета-анализ 4 плацебо-контролируемых РКИ с периодом лечения от 3 до 12 мес ( $n=764$ ). НСАС достоверно превосходил плацебо в отношении снижения интенсивности боли и динамики индекса Лекена. Число пациентов с уменьшением боли  $\geq 20\%$  от исходного уровня на фоне приема НСАС оказалось примерно в 2 раза больше в сравнении с плацебо (ОШ 2,19). В общем, вероятность достижения хорошего результата на фоне приема НСАС была выше на 83,5% [21].

Структурно-модифицирующее действие НСАС продемонстрировало 3-летнее исследование, в ходе которого 399 больных ОА тазобедренного сустава получали пиаскледин или плацебо. По его результатам число больных с уменьшением ширины суставной щели тазобедренного сустава более 0,5 мм на фоне приема НСАС оказалось на 20% меньше, чем на плацебо ( $p<0,05$ ) [22].

Самым крупным наблюдательным исследованием НСАС на сегодняшний день являлась работа польских ученых P. Głuszko и M. Stasiak, в которой определялась эффективность этого препарата при ОА коленного сустава у 4822 пациентов в условиях реальной клинической практики [23]. После 6 мес лечения НСАС выраженность боли при движении (10 см ВАШ) уменьшилась с 5,6 до 1,9 см, боль в состоянии покоя – с 1,8 до 0 см. Число пациентов, которым требовался постоянный прием анальгетиков и НПВП, снизилось с 58,8 до 24,9%.

Наши результаты вполне соответствуют данным, полученным польскими коллегами. Тот факт, что в исследовании ПАРАЦЕЛЬС значительное улучшение достигнуто быстрее, чем в работе P. Głuszko и M. Stasiak, – уже через 3 мес, связан с тем, что все наши пациенты с самого начала использовали комбинированную терапию и получали НПВП в полной противовоспалительной дозе. В исследовании P. Głuszko и M. Stasiak анальгетики и НПВП, как было отмечено выше, получали лишь более половины пациентов (58,8%).

Основной частью анализа результатов ПАРАЦЕЛЬС стал анализ факторов, влияющих на эффективность комбинированной терапии НСАС и КЛС. Здесь важно отметить, что использованное нами лечение оказалось одинаково эффективным у пациентов с избыточной массой тела и сахарным диабетом, т.е. у лиц с метаболическими нарушениями, и у больных без этой коморбидной патологии. Хорошо известно, что наличие метаболических нарушений является важным фактором развития и прогрессирования ОА, что связано с усилением механического стресса и системным воспалением, опосредованным гиперпродукцией адипокинов и других провоспалительных медиаторов [24, 25]. Тем не менее комбинация НСАС и КЛС позволила добиться значительного улучшения даже при наличии метаболических нарушений, которые потенциально способны снизить эффективность многих средств, используемых для фармакотерапии ОА.

Низкая оценка лечебного действия НПВП и МДПВС в анамнезе не повлияла на результат проведенного лечения. Это доказывает важное для реальной клинической практики положение: при неэффективности того или иного лекарственного средства не следует автоматически рассматривать неудачный результат лечения как характерный для всей фармакологической группы, к которой относится данное ле-

карство. Во многих случаях (и это доказывают наши данные) целесообразно «переключиться» на другие препараты со сходным механизмом действия, но отличающиеся по химической структуре и фармакологическим свойствам. Это касается как применения НПВП, так и МДПВС [1, 7, 8].

Пожилой возраст больных ассоциировался с меньшей эффективностью комбинированной терапии НСАС и КЛС. Вполне вероятно, это объясняется тем, что лица старшей возрастной группы имеют более выраженные структурные изменения сустава. С другой стороны, у пожилых людей замедляются темпы репарации и разрешения воспалительной реакции, что также может играть важную роль в снижении результатов лечения ОА [26, 27].

Важным фактором, оказавшим негативное влияние на результат лечения, оказалась более «продвинутая» рентгенологическая стадия ОА. Хорошо известно «расхождение» между выраженностью рентгенологических изменений и интенсивностью боли при ОА [28]. Тем не менее нельзя исключить, что явные структурные изменения сустава вызывают более выраженные биомеханические нарушения и усиливает негативное влияние механического стресса, испытываемого пораженным суставом [29]. Взаимосвязь между выраженными рентгенологическими изменениями по К/Л и интенсивностью суставной боли отмечена в ряде исследований [30, 31]. Несомненно, значительное повреждение ткани сустава (которое косвенно отражает рентгенологическая стадия) будет замедлять разрешение воспаления и репаративные процессы, а значит, негативно влиять на результаты лечения.

Согласно полученным данным, наличие симптомов, указывающих на выраженное локальное воспаление – боли, возникающие в состоянии покоя, и клинические признаки синовита коленного сустава, ассоциировалось с меньшей эффективностью терапии. Хотя различие было относительно невелико, оно оказалось статистически достоверным. Можно предположить, что развитие выраженного воспаления соответствует более активному процессу разрушения суставных тканей [32, 33]. Кроме того, «воспалительная» боль и припухлость сустава указывают на накопление экссудата и отек синовиальной оболочки. Разрешение этой патологии, несомненно, требует достаточно длительного времени, если не прибегать к локальному введению ГК. Но локальные инъекции ГК в нашем исследовании проводились менее чем 5% больных. Еще одним аспектом данной проблемы может быть наличие особого «воспалительного» фенотипа ОА, который в последнее время выделяют зарубежные эксперты [34–36]. Эта разновидность ОА характеризуется более выраженной клиникой и более высоким темпом прогрессирования. Все указанное в комплексе могло определить менее значимый результат терапии НСАС и КЛС у больных, испытывающих боли в покое и имевших клинически выраженный синовит.

Любопытно отметить, что ассоциация между воспалительным типом боли и более низкой эффективностью терапии НПВП отмечена в двух недавно проведенных наблюдательных российских исследованиях: при НБС ( $n=2078$ ) и различных видах скелетно-мышечной боли (в основном также НБС и ОА,  $n=3604$ ) [37, 38].

Эффективность лечения оказалась также несколько ниже (статистически достоверно,  $p=0,032$ ) при наличии признаков энтезита коленного сустава. Поражение связочного аппарата является характерным признаком ОА коленного сустава и важным фактором развития этого заболевания. Возможно предположить, что вовлечение околоуставных мягких тканей формирует множественность источников болевых ощущений, что снижает эффективность анальгетической терапии [39, 40].

Недостаточный ответ на лечение достоверно чаще отмечался при наличии «дескрипторов» центральной сенситизации. Типичная для данной патологии характеристика боли как «жгучей», «режущей», «стреляющей», «холодящей», «удар током» отражает дисфункцию ноцицептивной системы – одного из главных элементов патогенеза хронической боли. Существенное влияние этого фактора на эффективность лечения активно обсуждается в последние годы. Боль, связанная с центральной сенситизацией, значительно хуже поддается терапии анальгетическими средствами, действие которых в основном направлено на периферические механизмы формирования ноцицептивного сигнала, такими как НПВП. В этом случае показано использование препаратов, влияющих на «центральные» механизмы боли – габапентиноидов и антидепрессантов [41–43].

Эффективность терапии оказалась выше у лиц, имевших в анамнезе травму колена. Этот любопытный факт требует дальнейшего изучения.

Таким образом, можно отметить, что комплексное лечение с использованием НСАС и КЛС обеспечило существен-

ное улучшение состояния у подавляющего большинства больных ОА, включенных в исследование ПАРАЦЕЛЬС. Терапия хорошо переносилась: НР отмечались относительно редко и не сопровождалась серьезными последствиями для здоровья пациентов. Это позволяет рекомендовать данный подход для широкого применения в реальной клинической практике.

## Заключение

Проведенный анализ позволил выявить ряд факторов, которые могут снизить эффективность анальгетической терапии при ОА. Это возраст  $\geq 65$  лет, рентгенологическая стадия ОА  $\geq 2$  по К/Л, боль в покое и явные признаки синовита, боль в области энтезисов, наличие дескрипторов центральной сенситизации. Представляется, что учет этих факторов позволит лечащим врачам лучше планировать комплексное лечение ОА.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017:446 с. [Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologiya. Pod red. EL. Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media, 2017: 446 s. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4261-6
2. Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015 Nov 28;386(10009):2145–91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61340-X Epub 2015 Aug 28
3. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):120–4 [Balabanova RM, Erdes ShF. Rasprostranennost' revmaticheskix zabolevanii v Rossii v 2012–2013 gg. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(2):120–4 (In Russ.)].
4. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(4):4–13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. Rasprostranennost' revmaticheskix zabolevanii v populyaciyax vzroslogo naseleniya Rossii i SShA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008;46(4):4–13 (In Russ.)].
5. "Arthritis-Related Statistics: Prevalence of Arthritis in the United States". Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services. 9 November 2016. На сайте: [https://www.cdc.gov/arthritis/data\\_statistics/arthritis-related-stats.htm](https://www.cdc.gov/arthritis/data_statistics/arthritis-related-stats.htm)
6. Pfunter A, Wier LM, Stocks C. Most Frequent Conditions in U.S. Hospitals, 2011: Statistical Brief #162. Source Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006–2013 Sep.
7. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363–88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003 Epub 2014 Jan 24
8. 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. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.11.010 Epub 2015 Dec 2
9. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Oct;12(10):580–92. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136 Epub 2016 Aug 19
10. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017 Feb 2;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9
11. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades T, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2): CD002946.
12. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):580–90.
13. Fidelix T, Soares B, Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD005117.
14. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):795–808.
15. Moore R, Moore O, Derry S, et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:374–9.
16. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo*. 2010;62(3):172–88.
17. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1989;83:21–7.
18. 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
19. Каратеев А.Е., Журавлева М.В., Алексеев В.В. и др. Эффективность комбинации лекарственных форм кетопрофена лизиновои соли (Артрозилен®) у пациентов с мышечно-скелетной болью в клинической практике: Исследование КУЛОН (Кетопрофен: удовлетворенность лечением и оценка нежелательных явлений). *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(4):22–30 [Karateev AE, Zhuravleva MV, Alekseev VV i dr. Effektivnost kombinacii lekarstvennyx form ketoprofena lizinovoi soli (Artrozilen®) u pacientov s myshechno-skeletnoj bolju v klinicheskoy praktike: Issledovanie KULON (Ketoprofen: udovletvorennost lecheniem i ocenka nezhelatelnyx yavlenii). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2013;22(4):22–30 (In Russ.)].
20. Cameron M, Chrusasik S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 22;(5):CD002947. doi: 10.1002/14651858.CD002947.pub2
21. Christensen R, Bartels E, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(4):399–408.

22. Maheu E, Cadet C, Marty M, et al. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):376-84. Epub 2013 Jan 23. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202485
23. Głuszek P, Stasiek M. Symptom-modifying effects of oral avocado-soybean unsaponifiables in routine treatment of knee osteoarthritis in Poland. An open, prospective observational study of patients adherent to a 6-month treatment. *Reumatologia*. 2016;54(5):217-26. Epub 2016 Nov 28.
24. Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1955-65. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.016 Epub 2015 May 30.
25. Belluzzi E, El Hadi H, Granzotto M, et al. Systemic and Local Adipose Tissue in Knee Osteoarthritis. *J Cell Physiol*. 2017 Aug;232(8):1971-8. doi: 10.1002/jcp.25716 Epub 2017 Mar 3.
26. Nawai A, Leveille SG, Shmerling RH, et al. Pain severity and pharmacologic pain management among community-living older adults: the MOBILIZE Boston study. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Feb 21. doi: 10.1007/s40520-016-0700-9 [Epub ahead of print.]
27. Larsson C, Hansson EE, Sundquist K, Jakobsson U. Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors. *Scand J Rheumatol*. 2016 Nov 25;1-9. doi: 10.1080/03009742.2016.1218543 [Epub ahead of print.]
28. Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Sep 2;9:116. doi: 10.1186/1471-2474-9-116
29. Wang Y, Teichtahl AJ, Abram F, et al. Knee pain as a predictor of structural progression over 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018 Nov 6;20(1):250. doi: 10.1186/s13075-018-1751-4
30. Chan WP, Huang GS, Hsu SM, et al. Radiographic joint space narrowing in osteoarthritis of the knee: relationship to meniscal tears and duration of pain. *Skeletal Radiol*. 2008 Oct;37(10):917-22. doi: 10.1007/s00256-008-0530-8 Epub 2008 Jul 2.
31. Murphy SL, Lyden AK, Phillips K, et al. Association between pain, radiographic severity, and centrally-mediated symptoms in women with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63(11):1543-9. doi: 10.1002/acr.20583
32. Raman S, FitzGerald U, Murphy JM. Interplay of Inflammatory Mediators with Epigenetics and Cartilage Modifications in Osteoarthritis. *Front Bioeng Biotechnol*. 2018 Mar 14;6:22. doi: 10.3389/fbioe.2018.00022. eCollection 2018
33. Lieberthal J, Sambamurthy N, Scanzello CR. Inflammation in joint injury and post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1825-34. doi: 10.1016/j.joca.2015.08.015
34. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Oct 12;17(1):425.
35. Dell'Isola A, Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: Data from the osteoarthritis initiative. *PLoS One*. 2018 Jan 12;13(1):e0191045. doi: 10.1371/journal.pone.0191045. eCollection 2018
36. Snelling SJ, Bas S, Puskas GJ, et al. Presence of IL-17 in synovial fluid identifies a potential inflammatory osteoarthritic phenotype. *PLoS One*. 2017 Apr 11;12(4):e0175109. doi: 10.1371/journal.pone.0175109. eCollection 2017
37. Каратеев А.Е., Ли́ла А.М., Погожева Е.Ю. и др. Эффективность мелоксикама при острой боли в спине: данные наблюдательного неинтервенционного многоцентрового исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(6):24-30 [Karateev AE, Lila AM, Pogozheva EYu, i dr. Effektivnost' meloksikama pri ostroj boli v spine: dannye nablyudatel' nogo neintervencionnogo mnogocentrovogo issledovaniya. *Zhurnal neurologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(6):24-30 (In Russ.)].
38. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С., и др. Результаты российского многоцентрового исследования НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ). *Терапевтический архив*. 2018;90(6):65-73 [Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova ES, i dr. Rezul'taty' rossijskogo mnogocentrovogo issledovaniya NOTA (NPVP dlya Obezbolivaniya: Terapevticheskij Analiz). *Therapeutic Archive*. 2018;90(6):65-73 (In Russ.)].
39. Rai MF, Brophy RH, Sandell LJ. Osteoarthritis following meniscus and ligament injury: insights from translational studies and animal models. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Jan;31(1):70-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000566
40. Mattap SM, Aitken D, Wills K, et al. Patellar tendon enthesis abnormalities and their association with knee pain and structural abnormalities in older adults. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Mar; 27(3):449-458. doi: 10.1016/j.joca.2018.11.009 [Epub 2018 Dec 5]
41. 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):631-5 [Filatova ES, Turovskaya EF, Alekseeva LI, Erdes ShF, Filatova EG. Analiz patogeneticheskix mexanizmov khronicheskoy sustavnoj boli u bolnyx revmatoidny'm artritom i osteoartrozom kolennyx sustavov. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(6):631-5 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-631-635>
42. Petersen KK, Olesen AE, Simonsen O, Arendt-Nielsen L. Mechanistic pain profiling as a tool to predict the efficacy of 3-week nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus paracetamol in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2018 Oct 26. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001427 [Epub ahead of print.]
43. De Oliveira Silva D, Rathleff MS, Petersen K, et al. Manifestations of Pain Sensitization Across Different Painful Knee Disorders: A Systematic Review Including Meta-analysis and Metaregression. *Pain Med*. 2018 Nov 13. doi: 10.1093/pm/pny177 [Epub ahead of print.]

Поступила 17.02.2019