

Оценка безопасности, переносимости и эффективности первого отечественного генерика ацеклофенака у пациентов с недифференцированным артритом

Б.В. Заводовский, Л.Е. Сивордова, Ю.В. Полякова, Ю.Р. Ахвердян, Е.В. Папичев

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия

Резюме

Цель. Оценить эффективность и переносимость препарата Аленталь (АО «Вертекс», Россия) у больных с недифференцированным артритом (НдА).

Материалы и методы. Обследовали 60 пациентов (39 женщин и 21 мужчина) с НдА по критериям G. Hazlewood (2011 г.). Пациенты разделены на 3 группы: с моноартритом, олигоартритом и полиартритом. Всем рекомендовался препарат Аленталь, согласно инструкции, 100 мг 2 раза в сутки, курс терапии 3 нед, 4 визита.

Результаты. Наблюдалось достоверное снижение уровня боли по визуальной аналоговой шкале: у больных моноартритом – на 69,3 мм ($p<0,001$); олигоартритом – на 47,5 мм ($p<0,001$), полиартритом – на 30 мм ($p<0,001$) и повышение качества жизни по индексу EQ-5D-5L: от 0,616 до 0,829 ($p<0,001$). Наибольшая удовлетворенность терапией наблюдалась в группе больных моноартритом – 80% больных, и в 93% случаев врачи отметили ее высокую эффективность; олигоартритом – 53 и 39%; полиартритом – 74 и 64% соответственно. Возможно, различия связаны с преобладанием в группе моно- и олигоартритов пациентов с начальными формами серонегативных спондилоартропатий, при которых эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) традиционно более высокая; а в группе с полиартритом НдА, вероятно, являлся дебютом ревматоидного. Нежелательные явления наблюдались со стороны желудочно-кишечного тракта (диспепсия, повышение аланинаминотрансферазы) – у 10 пациентов и сердечно-сосудистой системы (повышение артериального давления) – у 1 пациента, однако выражены клинически незначимо и не требовали отмены терапии.

Заключение. Проведено пострегистрационное наблюдательное исследование первого отечественного генерика ацеклофенака. Наибольшая эффективность НПВП отмечалась в группе больных с моно- и олигоартритами. Большинство пациентов отмечали повышение мобильности, способности к самообслуживанию и круглосуточный контроль за болевым синдромом. Таким образом, препарат Аленталь обладает хорошей эффективностью, переносимостью и безопасностью и может быть рекомендован для лечения НдА.

Ключевые слова: недифференцированный артрит, нестероидные противовоспалительные препараты, ацеклофенак.

Для цитирования: Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В. и др. Оценка безопасности, переносимости и эффективности первого отечественного генерика ацеклофенака у пациентов с недифференцированным артритом. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (5): 61–68. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000589

Assessment of the safety, tolerability and effectiveness of first Russian generic aceclofenac in patients with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis

B.V. Zavadovsky, L.E. Sivordova, Yu.V. Polyakova, Yu.R. Akhverdyan, E.V. Papichev

Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russia

Aim. To evaluate the effectiveness and tolerability of the drug in patients with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis (UPIA).

Materials and methods. We observed 60 patients (39 women and 21 men) met G. Hazlewood et al., UPIA criteria, 2011. Patients were divided into 3 groups: with monoarthritis, oligoarthritis and polyarthritis. They took aceclofenac 100 mg twice day for 3 weeks.

Results. We noted significant decreasing in pain level according to visual analogue scale: in patients with monoarthritis – by 69.3 mm ($p<0.001$); in oligoarthritis group – by 47.5 mm ($p<0.001$), in patients with polyarthritis – by 30 mm ($p<0.001$). The life quality by the EQ-5D-5L index was improved too in all groups from 0.616 to 0.829 ($p<0.001$). The satisfaction with the therapy was: in monoarthritis patients (80% of patients and 93% of doctors noted good results), in oligoarthritis group (53% and 39% accordingly) and polyarthritis (74% and 64% respectively). We suppose the difference was due to the fact that mono- and oligoarthritis patients suffered from initial forms of seronegative spondylarthropathy, in which the effectiveness of NSAIDs is traditionally higher; polyarthritis patients probably had debut of rheumatoid arthritis. Adverse events of therapy were mild. We noted gastrointestinal tract symptoms (dyspepsia) and increased ALT in 10 patients and increased blood pressure – in 1 patient. The symptoms did not require discontinuation of therapy.

Conclusion. Post-registration observational study of first Russian generic aceclofenac (“Alental”, Vertex, Russia) was conducted. In UPIA patients aceclofenac therapy was most effective in mono- and oligoarthritis patients. The first Russian generic aceclofenac (“Alental”, Vertex, Russia) has good efficacy, tolerability and safety and can be recommended for arthritis treatment.

Keywords: undifferentiated arthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID, aceclofenac.

For citation: Zavadovsky B.V., Sivordova L.E., Polyakova Yu.V., et al. Assessment of the safety, tolerability and effectiveness of first Russian generic aceclofenac in patients with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (5): 61–68. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000589

АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
НдА – недифференцированный артрит

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
РА – ревматоидный артрит
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ССС – сердечно-сосудистая система
ЦОГ – циклооксигеназа
UPIA – Undifferentiated Peripheral Inflammatory Arthritis

Пациенты с ранним периферическим артритом нередко не отвечают критериям конкретного ревматического заболевания и могут быть зарегистрированы как имеющие недифференцированный артрит (НДА). Консенсусом группы международных экспертов под руководством G. Hazlewood и соавт. в 2011 г. разработан алгоритм верификации недифференцированного периферического воспалительного артрита (рис. 1) [1]. Российские ученые определяют НДА как воспалительное поражение одного или более суставов, не соответствующее на момент наблюдения или соответствующее не в полной мере классификационным критериям определенных нозологических форм ревматических (или неревматических) заболеваний [2, 3]. По мнению экспертов, НДА может служить первичным диагнозом раннего артрита или суставного синдрома у конкретного ревматологического пациента на период уточнения диагноза, который может занимать довольно длительное время, но важно различать НДА и ранний ревматоидный артрит (РА). По данным зарубежных исследователей и российской программы РАДИКАЛ (Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное Лечение) показано, что диагноз НДА в среднем устанавливается 33–36% пациентов с впервые развившимся артритом [4–6]. В то же время есть данные, что у пациентов с «рабочим» диагнозом НДА до 33–50% случаев ранний артрит эволюционирует в РА [2, 3, 7], у 1/3 больных может наблюдаться развитие спонтанной ремиссии заболевания [6]. За последние 10 лет первичная заболеваемость артропатиями среди взрослого населения в Российской Федерации выросла почти на 20% (с 828,3 до 993,4 на 100 000 взрослого населения) [8], что участило встречаемость НДА у специалистов первичного звена. В связи с этим ранняя диагностика НДА представляет собой большую медико-социальную проблему.

Терапия НДА до настоящего времени разработана недостаточно, единого подхода к решению этой проблемы нет. Европейская антиревматическая лига рассматривает ранний артрит как кардинальный симптомокомплекс РА и в 2016 г. разработала рекомендации по его диагностике и лечению [9]. Особое внимание в них уделяется необходимости раннего назначения метотрексата [10]. Есть данные о высокой частоте развития ремиссии у пациентов с ранним артритом на фоне комбинированного применения метотрексата с сульфасалазином, лефлуномидом, гидроксихлорохином или высокими дозами глюкокортикоидов [11–14].

Таргетная терапия генно-инженерными биологическими препаратами является в настоящее время ключевым инструментом ревматолога, однако анализ материалов систематического обзора рандомизированных клинических исследований продемонстрировал парадоксальные результаты. Оказалось, что более высокая эффективность генно-инженерных биологических препаратов в комбинации с метотрексатом у больных ранним артритом может быть результатом назначения недостаточных доз метотрексата и применения его таблетированной формы [9].

Данных о применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при НДА недостаточно.

Сведения об авторах:

Заводовский Борис Валерьевич – д.м.н., проф., зав. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов. ORCID: 0000-0002-8864-9570

Полякова Юлия Васильевна – к.м.н., с.н.с. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов. ORCID: 0000-0002-3022-4166; SCOPUS ID: 57193421928; Resercher ID: J-6669-2017

Ахвердян Юрий Рубенович – к.м.н., с.н.с. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов. ORCID: 0000-0001-8010-6777

Паничев Евгений Васильевич – м.н.с. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов. Resercher ID: E-4103-2016

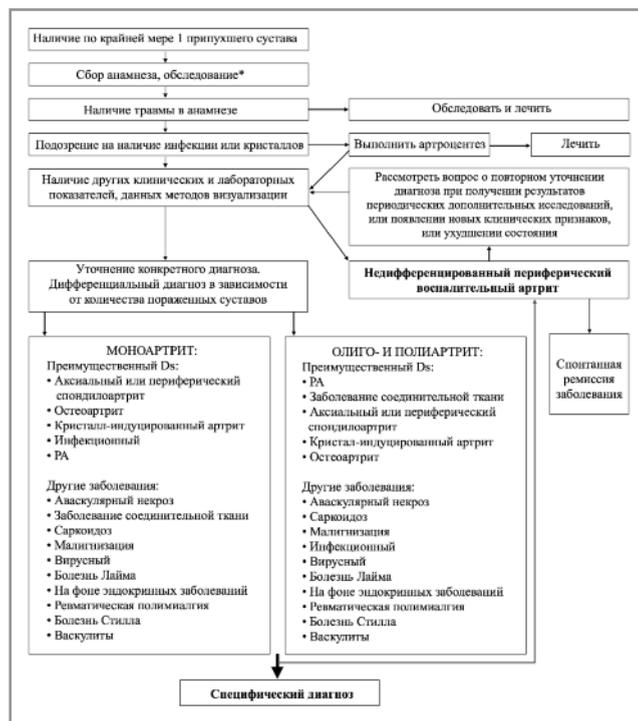


Рис. 1. Алгоритм выявления недифференцированного периферического воспалительного артрита (адапт. из G. Hazlewood и соавт., 2011 г.) [1].

*Рекомендуемые минимальные исследования у всех пациентов: ревматоидный фактор и/или антитела против антицитруллинированного пептида, СОЭ и/или СРБ, полный анализ крови и рентгенограммы пораженных суставов (кистей, запястий, ступней, особенно если есть подозрение на РА).

Обычно их рекомендуют в качестве симптоматических препаратов для снижения выраженности болевого синдрома. Имеются данные о том, что до 50% больных НДА отмечают положительный результат терапии этими препаратами [15].

При этом НПВП не теряют своих позиций в терапии артритов. По рекомендациям EULAR [16] назначение НПВП должно быть рассмотрено после оценки состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. НПВП оказывают выраженное противовоспалительное и обезболивующее действие, имеют относительно низкую стоимость и являются наиболее доступным классом фармацевтических средств. Препараты этой группы используют до 30 млн человек ежедневно, а затраты на их приобретение составляют до 7 млрд дол. США ежегодно (2,5% всех расходов на рецептурные лекарственные средства [17–19]). В РФ на сегодняшний день разрешено к применению 26 лекарственных формул НПВП, что позволяет обеспечить персонализированный подход к выбору противовоспалительного препарата с учетом индивидуальной клинической картины и сопутствующей патологии.

Считается доказанным, что все НПВП обладают сопоставимой эффективностью и основным их отличием является безопасность применения, которая определяется селектив-

Контактная информация:

Сиворова Лариса Евгеньевна – к.м.н., в.н.с. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов. Тел.: +7(902)095-09-99; e-mail: seeword@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0965-6060; SCOPUS ID: 367822; Resercher ID: E-4103-2016

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Параметры	Полиартрит, n=17	Олигоартрит, n=28	Моноартрит, n=15
Возраст, лет (M±st.dev.)	50±13,82	48,11±12,94	56,8±11,86
Пол, м/ж	5/12	9/19	6/9
Длительность заболевания, мес (M±st.dev.)	4,58±2,12	4,61±3,54	4,73±3,03
Наличие ревматоидного фактора, n (%)	7 (41,2)	16 (57,1)	10 (66,67)
Функциональный класс			
0	1	2	0
I	6	9	4
II	8	14	7
III	2	3	4
СОЭ по Вестергрену, мм/ч (M±st.dev.)	49,12±12,07	35,93±8,56	37,93±6,46
СРБ, мг/л (M±st.dev.)	35,71±14,49	23,79±12,52	30,56±12,12
Сопутствующие заболевания:			
1. Гипертоническая болезнь	6	10	6
2. Сахарный диабет 2-го типа	1	1	–
3. Хроническая обструктивная болезнь легких	–	–	1
4. Остеохондроз	8	16	7

ностью в отношении циклооксигеназы (ЦОГ)-2 [16, 20, 21]. Неселективные НПВП, в отличие от высокоселективных ЦОГ-2-ингибиторов, нередко вызывают нежелательные явления со стороны ЖКТ. Наименьшее негативное влияние на ССС оказывает naproxen.

Одним из наиболее назначаемых препаратов при патологии опорно-двигательной системы является ацеклофенак. Он обладает умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, что позволяет применять его в весьма широком спектре клинических случаев. Препарат обладает хорошей переносимостью и безопасностью в отношении ЖКТ, ССС и почек. Высокая эффективность этой лекарственной формулы доказана во многих как российских, так и зарубежных клинических и эпидемиологических исследованиях [22, 23]. Учитывая современные тенденции по обеспечению импортозамещения, представляется актуальным изучение свойств лекарственных препаратов отечественного производства. В связи с этим на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» (Волгоград) проведено пострегистрационное наблюдательное исследование первого отечественного генерика ацеклофенака препарата Аленталь (АО «Вертекс», Россия).

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость препарата Аленталь у пациентов с НДА.

Дизайн исследования: пострегистрационное наблюдательное исследование.

Материалы и методы

Мы наблюдали 60 пациентов (39 женщин и 21 мужчина) в возрасте от 26 до 79 лет (средний возраст 50,82±13,21 года). Средняя длительность заболевания составляла 4,63±3,86 мес (пациенты с длительностью симптоматики более 12 мес в исследовании не включались).

В исследование включались пациенты с диагнозом НДА, установленным согласно алгоритму, предложенному G. Hazlewood и соавт. в 2011 г. (рис. 1) [1].

Критерии включения:

1. Установленный диагноз НДА.
2. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Внутрисуставное введение глюкокортикоидов в течение 1 мес до исходного визита.
2. Наличие тяжелых заболеваний других органов и систем (тяжелой сердечной недостаточности, неконтролируемой артериальной гипертензии, неконтролируемого сахарного диабета, злокачественных новообразований любого генеза и др.).
3. Наличие противопоказаний к назначению НПВП.
4. Участие в других клинических исследованиях на протяжении последнего месяца (до исходного визита).

Все пациенты наблюдались у специалистов-ревматологов ФГБНУ «НИИ КИЭР им. А.Б. Зборовского». Длительность исследования составила 3 нед и включала 4 визита.

С момента постановки диагноза НДА всем пациентам рекомендовался препарат Аленталь, согласно инструкции, в дозировке 100 мг 2 раза в сутки, длительность 3 нед. Во время проведения исследования исключены внутрисуставные введения глюкокортикоидов и любых других препаратов. Все больные продолжали применять сопутствующую терапию имеющихся хронических заболеваний (если она назначена ранее) в прежнем объеме.

Для оценки эффективности и безопасности исследуемого препарата проводили:

- Биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераза – АСТ, общий билирубин, γ -глутамилтранспептидаза – ГГТП, креатинин), общий анализ крови, определение скорости оседания эритроцитов – СОЭ и С-реактивного белка – СРБ – до и через 3 нед от начала терапии.
- Исследование уровня боли по визуальной аналоговой шкале – ВАШ (на каждом визите), качества жизни по EQ-5D-5L (до начала терапии и через 3 нед после), оценивали субъективный эффект терапии пациентом и врачом по 5-балльной шкале (нет; неудовлетворительно; удовлетворительно; хорошо; очень хорошо) через 3 нед терапии.
- Измерение артериального давления (АД) на каждом визите.

Для оценки переносимости препарата Аленталь по мнению пациента и врача использовались следующие параметры:

- наличие симптомов функциональной диспепсии;
- наличие аллергических реакций;

Таблица 2. Субъективная оценка эффективности терапии препаратом Аленталь врачами и пациентами

Показатель	Субъективная оценка эффективности терапии					Критерий достоверности; уровень достоверности
	1*	2**	3***	4****	5*****	
Оценка эффективности врачом						$\chi^2=55,5; p<0,0001$
Полиартрит	0	5	11	1	0	$p=0,000137^1$
Олигоартрит	0	0	11	12	5	$p=0,000119^2$
Моноартрит	0	0	0	1	14	$p=0,000125^3$
Оценка эффективности пациентом						$\chi^2=60,08; p<0,0001$
Полиартрит	0	4	13	0	0	$p=0,000334^1$
Олигоартрит	0	0	15	12	1	$p=0,000119^2$
Моноартрит	0	0	0	3	12	$p=0,000119^3$

*Нет эффекта; **неудовлетворительный эффект; ***удовлетворительный эффект; ****хороший эффект; *****очень хороший эффект.

¹Достоверность различия показателей между группами с поли- и олигоартритом; ²достоверность различия показателей между группами с поли- и моноартритом; ³достоверность различия показателей между группами с олиго- и моноартритом.

- повышение АД;
- повышение АЛТ, АСТ, общего билирубина, ГГТП, креатинина;
- появление отеков;
- жалобы на нарушение сердечного ритма.

Для статистической обработки данных использовался программный пакет Statistica 10.0 для Windows. Для оценки достоверности различий среднего уровня болевого синдрома по ВАШ использовался критерий Вилкоксона. Достоверность различия между группами пациентов по удовлетворенности терапией оценивалась с использованием критерия χ^2 .

Результаты

В исследование включены 60 больных с диагнозом НДА, соответствующих критериям включения и исключения. Все пациенты разделены на 3 группы – с полиартритом (болезненность и/или припухлость в 4 и более суставах), олигоартритом (болезненность и/или припухлость в 2–3 суставах) и моноартритом. Клиническая характеристика больных представлена в **табл. 1**.

Как видно (**см. табл. 1**), группы сопоставимы по полу ($F=0,208; p=0,81$), длительности заболевания ($F=1,65; p=0,2$), наличию ревматоидного фактора ($F=1,02; p=0,36$) и функциональному классу ($F=2,64; p=0,085$). Средний возраст больных олигоартритом ниже, чем моноартритом ($p=0,041$). На начало исследования средние уровни СОЭ и СРБ в группе с полиартритом выше, чем в группе с олигоартритом ($p<0,001$ и $p=0,0042$ соответственно). Между группами с поли- и моноартритом – различие в среднем уровне СОЭ ($p=0,0012$). Наиболее встречаемым функциональным классом оказался II, что говорит о выраженном нарушении работоспособности и ограничении самообслуживания у пациентов.

На момент включения в исследование средний уровень болевого синдрома по ВАШ достоверно не различался между группами пациентов и составил: $76,4\pm 6$ мм для больных полиартритом, $76,7\pm 5,4$ мм – олигоартритом и $75,3\pm 7,4$ мм – моноартритом. Субъективная динамика болевого синдрома на фоне терапии ацеклофенаком представлена на **рис. 2**.

Наилучший ответ на продолжительный прием препарата Аленталь отмечался в группе больных с моно- и олигоартритом: через 3 нед показатель ВАШ снизился на $69,3$ мм и составил $6,0\pm 5,07$ мм ($Z=3,4; p=0,00065$), и на $47,5$ мм и со-

ставил $29,2\pm 7,6$ мм ($Z=4,62; p<0,0001$) соответственно; у пациентов с полиартритом ВАШ снизился на 30 мм и составил $46,4\pm 6,0$ мм ($Z=3,62; p=0,00029$).

Вторым критерием эффективности проводимой терапии являлась удовлетворенность терапией пациентом и врачом согласно 5-балльному субъективному индексу. Данные представлены в **табл. 2**.

Согласно полученным данным, наибольшая удовлетворенность терапией наблюдалась в группе больных моноартритом, где 80% больных и в 93% случаев врачи отметили ее эффективность на 5 баллов. Меньшая удовлетворенность терапией наблюдалась в группе больных олигоартритом, где 53% больных и в 39% случаев врачи отметили ее эффективность на уровне удовлетворительной, а у 42% больных – хорошей. Наименьшая эффективность лечения выявлена в группе больных полиартритом, где 24% больных и в 29% случаев врачи указали на неудовлетворительный эффект терапии. В этой группе удовлетворены результатами терапии 74% больных и в 64% случаев – врачи.

Показатели EQ-5D-5L оценивались в начале исследования и через 3 нед постоянного приема препарата Аленталь. Динамика показателей представлена в **табл. 3**.

Как видно из **табл. 3**, через 3 нед приема препарата Аленталь отмечается повышение мобильности, способности к самообслуживанию, ежедневной активности и уменьшается болевой синдром/дискомфорт. Уровень тревоги/депрессии у пациентов на начало исследования был невысоким, и его изменения в динамике оказались статистически незначимыми.

Динамика качества жизни определялась с помощью расчета индекса EQ-5D-5L. Средний уровень индекса на начало терапии составил $0,616$ (95% доверительный интервал – ДИ $0,545-0,688$), а через 3 нед приема препарата – $0,829$ (95% ДИ $0,804-0,853$). Таким образом, у всех пациентов отмечается значительная положительная динамика качества жизни на фоне курса препаратом Аленталь ($Z=6,735; p<0,0001$).

Для лабораторной оценки безопасности и эффективности терапии препаратом Аленталь проведен внутригрупповой анализ динамики средних показателей ($M\pm Std.dev.$) АЛТ, АСТ, общего билирубина, ГГТП, креатинина, гемоглобина крови, СОЭ по Вестергрену и СРБ с момента начала исследования и через 3 нед терапии. Данные представлены в **табл. 4**.

Таблица 3. Динамика показателей качества жизни EQ-5D на фоне терапии препаратом Аленталь

Показатель	Исходный уровень (M±std.dev.)	Через 3 нед терапии (M±std.dev.)	Критерий достоверности; уровень достоверности
<i>Мобильность</i>			
Полиартрит	2,76±1,0	1,82±0,8	t=5,89; p<0,0001
Олигоартрит	3,0±0,6	1,75±0,6	t=15,0; p<0,0001
Моноартрит	3,9±1,2	2,26±0,7	t=10,4; p<0,0001
<i>Самообслуживание</i>			
Полиартрит	1,82±0,88	1,41±0,5	t=3,34; p=0,0041
Олигоартрит	2,03±0,74	1,57±0,6	t=4,26; p=0,0002
Моноартрит	3,13±1,41	2,2±0,8	t=4,52; p=0,0004
<i>Ежедневная активность</i>			
Полиартрит	2,05±0,89	1,7±0,68	t=2,95; p=0,0093
Олигоартрит	2,39±0,87	1,75±0,75	t=5,01; p<0,0001
Моноартрит	3,4±1,54	2,2±1,04	t=5,87; p<0,0001
<i>Боль/дискомфорт</i>			
Полиартрит	3,64±0,6	2,82±0,72	t=4,66; p=0,00025
Олигоартрит	3,71±0,5	1,92±0,26	t=16,63; p<0,0001
Моноартрит	3,66±0,6	1,06±0,25	t=15,92; p<0,0001
<i>Тревога/депрессия</i>			
Полиартрит	1,23±0,43	1,23±0,43	No dif.
Олигоартрит	1,14±0,44	1,107±0,314	t=1; p=0,32
Моноартрит	1,73±0,79	1,66±0,72	t=1; p=0,33

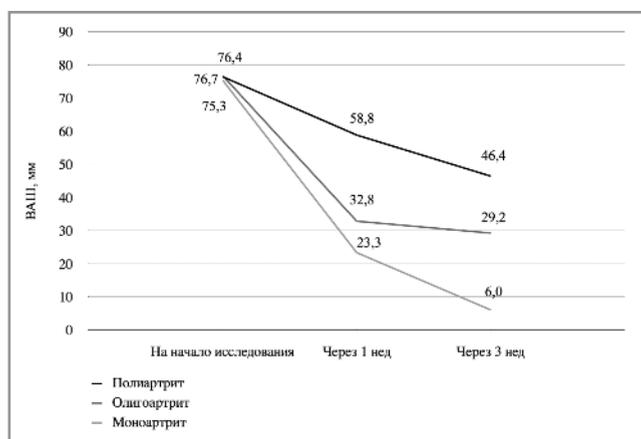


Рис. 2. Динамика болевого синдрома на фоне постоянного приема препарата Аленталь (по ВАШ).

Согласно полученным нами данным в ходе терапии в общей группе и в подгруппах отсутствовала статистически значимая динамика средних величин показателей АЛТ, АСТ, общего билирубина, ГГТП, креатинина и гемоглобина крови. Близкое к статистически значимому – повышение среднего уровня АЛТ в группе пациентов с олигоартритом. Превышение верхней границы нормы АЛТ наблюдалось у 6 из 60 пациентов, включенных в исследование ($t=2,56$; $p=0,013$), что несколько чаще, чем выявлено другими авторами [24], но соотносится с данными, представленными производителем в инструкции к препарату [25]. Максимальный показатель АЛТ составил 57 Ед/л, что является клинически незначимым повышением и не требовало дополнительного назначения лекарственных средств. Следует отметить, что по данным литературы прием ацеклофенака имеет лучший профиль переносимости и безопасности по сравнению с дик-

лофенаком [26, 27], пироксикамом [28], нимесулидом, ибупрофеном, мелоксикамом, кетопрофеном, напроксеном и индометацином [29] и сопоставимый с ацетаминофеном [30]. Во всех наблюдаемых нами группах отмечалось достоверное снижение уровня острофазовых показателей воспаления.

Анализ развития побочных эффектов длительной терапии препаратом Аленталь выявил достоверное повышение числа жалоб на диспепсию (4 больных из 60, $t=2,05$; $p=0,044$). У одного больного в начале терапии повысилось АД, которое нормализовалось в течение 3 сут и не сказывалось на общем самочувствии. Ни у одного больного не наблюдалось жалоб на появление отеков, нарушение ритма сердца и повышение уровня креатинина.

Обсуждение

НдА как воспалительное поражение суставов, не соответствующее классификационным критериям определенных нозологических форм, в среднем устанавливается у 33–36% больных от всех пациентов с впервые развившимся артритом [3, 5, 6]. Этот «рабочий» диагноз может использоваться у пациента с симптомами артрита на период уточнения диагноза в течение довольно длительного времени [2], но до 33–50% случаев НдА эволюционирует в РА [3, 7], у 1/3 больных с НдА может развиваться спонтанная ремиссия заболевания [6]. Использование современных критериев диагностики ранних форм ревматических заболеваний, выделение прогностически неблагоприятных симптомов позволяет сузить диагностический поиск и инициировать адекватную клинической картине терапию на ранних этапах заболевания.

НПВП в лечении НдА по-прежнему играют важную роль и по рекомендациям EULAR при наличии симптомов артрита должны быть включены в терапевтическую схему после оценки состояния ЖКТ, ССС и почек пациента [16, 21]. К выбору группы НПВП, лекарственной формы и конкретного препарата следует подходить персонализированно, учитывая

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей безопасности и эффективности терапии препаратом Аленталь в исследуемых группах

Показатель	На начало исследования	Через 3 нед терапии	Достоверность t (Z); p
АЛТ, Ед/л:			
• Полиартрит	23,82±9,59	30,11±12,35	$t=-1,17$; $p=0,25$
• Олигоартрит	22,39±12,09	26,57±12,43	$t=-2,02$; $p=0,052$
• Моноартрит	23,13±10,49	27,53±11,31	$t=-1,09$; $p=0,29$
АСТ, Ед/л:			
• Полиартрит	22,41±7,48	24,64±9,82	$t=-0,82$; $p=0,42$
• Олигоартрит	24,35±9,17	24,39±7,92	$t=-0,01$; $p=0,98$
• Моноартрит	27,73±6,9	25,8±10,27	$t=0,82$; $p=0,42$
Общий билирубин, мкмоль/л:			
• Полиартрит	13,06± 5,41	13,34± 3,62	$t=-0,163$; $p=0,87$
• Олигоартрит	11,49±4	12,07±5,18	$t=-0,47$; $p=0,64$
• Моноартрит	11,72±5,52	10,39±3,43	$t=0,65$; $p=0,52$
ГГТП, Ед/л:			
• Полиартрит	23±11,89	27,11±10,21	$t=-0,97$; $p=0,34$
• Олигоартрит	24,75±12,11	24,64±13,51	$Z=0,18$; $p=0,85$
• Моноартрит	29±11,23	26,73±13,91	$t=0,74$; $p=0,47$
Креатинин, мкмоль/л:			
• Полиартрит	74,94±10,62	78,88±11,48	$t=-0,95$; $p=0,33$
• Олигоартрит	80,61±12,6	76,57±9,48	$t=1,21$; $p=0,23$
• Моноартрит	74,6±11,01	73,86±10,71	$t=0,21$; $p=0,83$
Гемоглобин, г/л:			
• Полиартрит	140,17±8,91	136,23±12,92	$t=1,11$; $p=0,28$
• Олигоартрит	129,92±12,5	129,39±13,52	$t=0,15$; $p=0,87$
• Моноартрит	133,8±12,51	132,53±15,31	$t=0,31$; $p=0,75$
СОЭ по Вестергрену, мм/ч:			
• Полиартрит	49,12±12,07	16,36±4,02	$t=16,78$; $p<0,0001$
• Олигоартрит	35,93± 8,56	11,05±2,63	$t=22,19$; $p<0,0001$
• Моноартрит	37,93±6,46	11,67±1,99	$t=22,71$; $p<0,0001$
СРБ, мг/л:			
• Полиартрит	35,71±14,49	10,41±4,22	$t=10,15$; $p<0,0001$
• Олигоартрит	23,79±12,52	6,13±3,22	$t=10,05$; $p<0,0001$
• Моноартрит	30,56±12,12	7,88±3,12	$t=9,76$; $p<0,0001$

выраженность боли, системного воспаления у пациента, факторы риска развития неблагоприятных эффектов, профиль безопасности препарата, нельзя забывать и о фармакоэкономических аспектах назначаемой терапии [17, 20, 31, 32].

По данным литературы ацеклофенак является эффективным препаратом для терапии патологии опорно-двигательного аппарата. Так, в исследовании АЭРОПЛАН (Анализ эффективности и риска осложнений при лечении ревматоидного артрита ацеклофенаком 200 мг/сут и нимесулидом 200 мг/сут) оба препарата показали достаточную терапевтическую эффективность. Ацеклофенак уменьшал боль на 29,8%, нимесулид – на 28,5%. В то же время частота развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ на фоне приема ацеклофенака достоверно ниже, чем в группе пациентов, получающих нимесулид (32,1 и 46,4% соответственно, $p=0,04$). Нежелательного влияния на ССС (отрицательной динамики суточного мониторинга АД) в ходе исследования выявлено не было [33].

В исследовании E. Martin-Mola и соавт. при лечении 169 больных РА в течение 3 мес прием ацеклофенака сопоставим по эффективности с кетопрофеном, но обладал лучшим профилем безопасности [34].

По результатам российского многоцентрового исследования НОТА также показано, что НПВП как класс являются средством выбора для лечения боли при неспецифической боли в спине и остеоартрите, а ацеклофенак, в частности, эффективен и безопасен при данной патологии [35].

Эффективность и безопасность длительной терапии НПВП в реальной клинической практике при лечении РА, остеоартроза и анкилозирующего спондилита оценивалась в исследовании SAMM. 7890 пациентов принимали ацеклофенак 200 мг/сут, 2252 больных – диклофенак 150 мг/сут, причем средняя длительность курса НПВП составила 6 мес, и почти 1/3 пациентов каждой группы продолжали лечение в течение одного года. Ацеклофенак превосходил препарат сравнения по профилю безопасности [частота развития побочных эффектов – 22,4% vs 27,1% ($p<0,001$), из них со стороны ЖКТ – 10,6% vs 15,2% ($p<0,001$), в том числе кровотечения и перфорации ЖКТ – у 7 пациентов против 4 ($p>0,05$) соответственно. Отмена терапии вследствие

лекарственных осложнений наблюдалась у 14,1% больных, получающих ацеклофенак, и 18,7% – диклофенак ($p < 0,001$) [36].

В крупнейшем Европейском когортном исследовании E. Lemmel и соавт. участвовали 23 407 больных, включая пациентов с РА, остеоартрозом и анкилозирующим спондилитом, неудовлетворенных эффективностью предшествующей терапии и переведенных на прием ацеклофенака. По завершении курса терапии 32% пациентов отметили полное прекращение боли и 85% оценили эффективность препарата как «очень хорошую» [23].

В популяционном исследовании (метаанализ J. Castellsa-cue и соавт.) доказан очень низкий риск ЖКТ-кровотечений на фоне приема ацеклофенака [29].

Таким образом, по данным литературы ацеклофенак обладает доказанным анальгетическим и противовоспалительным эффектом, отличается хорошей переносимостью, значительно реже других НПВП оказывая негативное влияние на ЖКТ.

По результатам нашего исследования препарат Аленталь (ацеклофенак, АО «Вертекс», Россия) обладает хорошей эффективностью, переносимостью и безопасностью как в отношении ЖКТ, так и ССС, и почек. Через 3 нед терапии наблюдалась достоверная динамика уровня боли по ВАШ. У больных моно- и олигоартритом отмечался наилучший ответ: снижение ВАШ на 69,3 мм ($Z=3,4$; $p=0,00065$) и на 47,5 мм ($Z=4,62$; $p < 0,0001$) соответственно. Меньшая эффективность терапии отмечалась у пациентов с полиартритом – снижение ВАШ на 30 мм ($Z=3,62$; $p=0,00029$).

Наибольшая удовлетворенность терапией наблюдалась также в группе больных моноартритом, где 80% больных и в 93% случаев врачи отметили ее эффективность на 5 баллов. В группе с олигоартритом 53% больных и в 39% случаев врачи отметили ее эффективность на уровне удовлетворительной, а у 42% больных – хорошей. Наименьшая эффективность лечения выявлена в группе больных полиартритом, где удовлетворены результатами терапии 74% больных и в 64% случаев врачи, а 24% больных и в 29% случаев врачи указали на неудовлетворительный эффект терапии. Мы предполагаем, что различия в эффективности ацеклофенака могут быть обусловлены тем, что в группе больных моно-

олигоартритом преобладали пациенты с начальными формами серонегативных спондилоартропатий, при которых эффективность НПВП традиционно более высокая; в группе с полиартритом НдА, вероятно, являлся дебютом РА.

Также наблюдалась значительная статистически значимая положительная динамика качества жизни по индексу EQ-5D-5L на фоне лечения: от 0,616 (95% ДИ 0,545–0,688) до 0,829 (95% ДИ 0,804–0,853); $Z=6,735$; $p < 0,0001$. Большинство пациентов отмечали повышение мобильности, способности к самообслуживанию, ежедневной активности, круглосуточный контроль за болевым синдромом и хорошее самочувствие как в дневное, так и в ночное время.

На фоне терапии отмечались нежелательные явления со стороны ЖКТ и ССС: у 4 больных – жалобы на диспепсию, у 6 пациентов – повышение АЛТ, у 1 больного на начальном этапе наблюдалось повышение АД, однако эти симптомы выражены клинически незначимо и не требовали отмены проводимой терапии.

Заключение

Современные диагностические критерии позволяют стандартизировать подходы к дифференциальной диагностике НдА, индивидуализировать лечебную тактику в каждом конкретном клиническом случае и обосновать максимально раннее назначение необходимой терапии. Для симптоматического лечения НдА (Международная классификация болезней 10-го пересмотра: М13, М13.0, М13.1, М13.8, М13.9) могут быть использованы НПВП с учетом их профиля безопасности. Наибольшая эффективность НПВП отмечается в группе больных моно- и олигоартритами. По результатам нашего исследования препарат Аленталь (ацеклофенак, АО «Вертекс», Россия) обладает хорошей эффективностью, переносимостью и безопасностью и может быть рекомендован к применению для больных НдА.

Конфликт интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки. Публикация статьи поддержана фармацевтической фирмой АО «Вертекс», Россия. Представлена информация в рамках только зарегистрированных в РФ показаний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hazlewood G, Aletaha D, Carmona L, et al. Algorithm for Identification of Undifferentiated Peripheral Inflammatory Arthritis: A Multinational Collaboration Through the 3e Initiative. *J Rheumatol*. 2011;38(Suppl. 87). doi: 10.3899/jrheum.101076
- Нехайчик Т.А., Рудой А.С., Бова А.А. Современные аспекты диагностики, тактика ведения пациентов с недифференцированным артритом. *Евразийский журнал внутренней медицины. Рекомендации и мнения экспертов*. 2014;1:24-8 [Nekhaychik TA, Rudoi AS, Bova AA. Modern aspects of diagnosis, management tactics for patients with undifferentiated arthritis. *Evrazijskij zhurnal vnutrennej mediciny. Rekomendacii i mneniya jekspertov*. 2014;1:24-8 (In Russ.)]. <https://euat.ru/magazine/number-1-year-2014-book-0/sovremennye-aspekty-diagnostiki-taktika-vedeniya-pacientov-s-nedifferencirovannym-artritom>.
- Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Новиков А.А. и др. Прогнозирование развития ревматоидного артрита у больных с ранним недифференцированным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2009;2:31-7 [Luchikhina EL, Karateev DE, Novikov AA, et al. Prediction of the development of rheumatoid arthritis in patients with early undifferentiated arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2009;2:31-7 (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovaniye-razvitiya-revmatoidnogo-artrita-u-bolnyh-s-rannim-nedifferencirovannym-artritom>.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тогизбаев Г. Современные принципы ведения больных ранним артритом. *РМЖ*. 2008;24:1610. Ссылка активна на 25.02.2020 [Karateev DE, Luchikhina EL, Togizbaev G. Modern principles of management of patients with early arthritis. *Russkij medicinskij zhurnal = Russian medical journal*. 2008;24:1610 (In Russ.)]. https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennyye_principyu_vedeniya_bolnyh_rannim_artritom/#ixzz67W7cGz7m
- Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA. One year outcome of undifferentiated polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(8):700-3. doi: 10.1136/ard.61.8.700
- Quinn MA, Green MJ, Marzo-Ortega H. Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3039-45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14613264>. doi: 10.1002/art.11269
- Bizzaro N, Bartoloni E, Morozzi G, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer predicts time to rheumatoid arthritis onset in patients with undifferentiated arthritis: results from a 2-year prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:16. doi: 10.1186/ar4148

8. Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Голубев Н.А. и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2018 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. Ч. III. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава Российской Федерации, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2017. Ссылка активна на 20.02.2020 [Alexandrova GA, Polikarpov AV, Golubev NA, et al. The incidence of adult population in Russia in 2018 with a diagnosis established for the first time in life. Statistical materials. Part III. Moscow: Department monitoring, analysis and strategic development of the Health Ministry of the Russian Federation, the FSBU "CNIIOIS" of the Russian Ministry of Health, 2017 (In Russ.)]. https://med-net.ru/images/materials/statistika/zabolevaemost_2019.ZIP
9. Насонов Е.Л. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2):138-50 [Nasonov EL. The 2016 EULAR guidelines for the diagnosis and treatment of early arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):138-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-138-150
10. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017. pii: annrheumdis-2016-210715. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
11. Verschuren P, de Cock D, Corluy L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:27-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205489
12. Den Uyl D, ter Wee M, Boers M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy ("COBRA-light") compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1071-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202818
13. De Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1331-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204788
14. Duran J, Bockorny M, Dalasl D, et al. Methotrexate dosage as a source of bias in biological trials in rheumatoid arthritis: a systemic review. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1595-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209383
15. Green M, Marzo-Ortega H, Wakefield RJ, et al. Predictors of Outcome in Patients With Oligoarthritis Results of a Protocol of Intraarticular Corticosteroids to All Clinically Active Joints. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1177-3. doi: 10.1002/1529-0131(200105)44:5<1177::AID-ANR201>3.0.CO;2-5
16. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):34-45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16396980>. doi: 10.1136/ard.2005.044354
17. Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В. и др. Доказательства целесообразности применения эторикоксиба в терапии остеоартроза у пациентов старших возрастных групп. *Успехи геронтологии*. 2016;29(2):286-90. Ссылка активна на 20.02.2020 [Sivordova LE, Zavadovskij BV, Poljakova YuV, et al. Evidence of the feasibility of using etorikoksib in the therapy of osteoarthritis in patients of older age groups. *Uspekhi Gerontologii = Advanced Gerontology*. 2016;29(2):286-90 (In Russ.)]. http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2016-29-02.pdf
18. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857
19. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
20. Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е. Кардиоваскулярная безопасность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при хронических воспалительных ревматических заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):101-6 [Zavadovskiy BV, Sivordova LE. Cardiovascular safety of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic inflammatory rheumatic diseases. *Therapeutic Archive*. 2018;90(8):101-6 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh2018908101-106
21. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Лила А.М. и др. Резолюция Совещания Экспертов по теме: «Вопросы повышения доступности инновационных методов для пациентов со спондилоартритами». *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):457-60 [Nasonov EL, Mazurov VI, Lila AM, et al. Resolution of the Meeting of Experts on the topic: "Issues of increasing the availability of innovative methods for patients with spondylitis". *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):457-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-457-459
22. Arboleya LR, de la Figuera E, Soledad García M. Management pattern for patients with osteoarthritis treated with traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs in Spain prior to introduction of Coxibs. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(4):278-87. doi: 10.1185/030079903125001712
23. Lemmel EM, Leeb B, De Bast J, Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(3):146-53. doi: 10.1185/030079902125000507
24. Nikose S, Arora M, Singh P, et al. Hepatotoxicity and Changes in Liver Enzymes Due to Use of Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Non-Traumatic Musculoskeletal Painful Disorders. *Molecular Enzymology and Drug Targets*. 2015;1. doi: 10.21767/2572-5475.10007
25. Инструкция по применению. Ссылка активна на 25.02.2020 [Instructions for use (In Russ.)]. <https://vertex.spb.ru/products/prescription-medicines/alental/>
26. Pareek A, Chandanwale AS, Oak J, et al. Efficacy and safety of aceclofenac in the treatment of osteoarthritis: a randomized double-blind comparative clinical trial versus diclofenac – an Indian experience. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(5):977-88. doi: 10.1185/030079906X104722
27. Pareek A, Chandurkar N. Comparison of gastrointestinal safety and tolerability of aceclofenac with diclofenac: a multicenter, randomized, double-blind study in patients with knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:849-59. doi: 10.1185/03007995.2013.795139
28. Perez Busquier M, Calero E, Rodriguez M, et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1997;16:154-9. doi: 10.1007/bf02247844
29. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000
30. Batlle-Gualda E, Ivorra JR, Mola EM, et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double blind 6 week randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:900-8. doi: 10.1016/j.joca.2007.02.008
31. Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В. и др. Сравнительная эффективность и безопасность эторикоксиба и мелоксикама в лечении больных гонартрозом. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):78-81 [Zavadovskij BV, Sivordova LE, Poljakova YuV, et al. Comparative efficacy and safety of etorikoksib and meloxicam in the treatment of patients with gonarthrosis. *Therapeutic Archive*. 2016; 88(12):78-81 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2016881278-81
32. Каратеев А.Е. Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина». *Современная ревматология*. 2013;7(2) [Karateev AE. Aceclofenac in rheumatology: the "golden mean". *Sovremennaja revmatologija = Modern rheumatology*. 2013;7(2):88-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2138-2389
33. Каратеев А.Е., Денисов Л.Н., Маркелова Е.И. и др. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом). *Consilium Medicum*. 2013;15(2):52-7 [Karateev AE, Denisov LN, Markelova EI, et al. Rezul'taty klinicheskogo issledovaniya AJeROPLAN (analiz jef-fektivnosti i riska oslozhnenij pri lechenii artrita aceklofenakom i nimesulidom). *Consilium Medicum*. 2013;15(2):52-7 (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19671275&>
34. Martin-Mola E, Gijon-Banos J, Ansoleaga J. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Int*. 1995;15(3):111-6. doi: 10.1007/bf00302127
35. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С. и др. Факторы, влияющие на результаты анальгетической терапии. Результаты российского многоцентрового исследования НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ). *Терапевтический архив*. 2018;90(6):65-73. [Karateev AE, Pogozheva EJu, Filatova ES, et al. Factors affecting the results of analgesic therapy. Results of the Russian multicentre study of NOTE (NSAID: Open-label Trial of Efficacy). *Therapeutic Archive*. 2018; 90(6):65-73 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890665-73

Поступила 20.01.2020