



Персонализированный подход к выбору НПВП – фантазия или реальность? Диалог клинического фармаколога и невролога

Сегодня для эффективного купирования боли и воспаления, как правило, применяются нестероидные противовоспалительные препараты, которые широко представлены на фармацевтическом рынке (зарегистрировано несколько сотен наименований). При таком многообразии средств практикующему врачу бывает сложно выбрать один-единственный препарат для конкретного пациента. В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Берлин-Хеми Менарини», рассматривались принципы назначения индивидуальной терапии при болевом синдроме с позиции доказательной медицины.



К.м.н.
М.С. Елисеев

Заведующий лабораторией микрорекристаллических артритов Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, к.м.н. Максим Сергеевич ЕЛИСЕЕВ отметил, что боль в спине – одна из самых частых причин обращения за медицинской помощью к врачу общей практики, хирургу или неврологу. На первичном приеме внимание врача должно быть сфокусировано на исключении серьезных патологических состояний, при которых нужна специализированная помощь. К признакам серьезной патологии при боли в спине (так называемым красным флажкам) относятся анемия, онкологические заболевания и инвазивные вмешательства в анамнезе, недавняя травма, нарушение чувствительности, лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов и С-реактивного

Поражение позвоночника. Всегда ли очевиден диагноз?

белка, лихорадка, возраст пациента до 18 и старше 50 лет.

Трудности ведения пациентов с болью в спине, необходимость тщательного диагностического поиска и принципы определения терапевтической стратегии М.С. Елисеев проиллюстрировал на клинических примерах.

Пациент Х., 52 года. В ноябре 2018 г. госпитализирован в Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой по направлению из Ярославской области, наблюдался в лаборатории спондилоартритов. Однако результаты проведенного в лаборатории обследования не выявили какого-либо воспаления в телах позвонков, поэтому диагноз «спондилоартрит» был исключен.

Анализ «красных флажков» заставил обратить внимание на имеющиеся у пациента лейкоцитоз и воспалительный характер боли.

В ходе проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаружены грыжи Шморля огромных размеров. Однако грыжи Шморля, как правило, болевых ощущений не вызывают. Кроме того, из анамнеза известно, что боли в поясничном отделе, достаточно острые, без радиаций, впервые появились пять-шесть лет назад и носили транзиторный характер. Грыж, по результатам проведенной в 2012 г. МРТ, у пациента не было. Таким

образом, боль в спине у пациента Х. не связана с дегенеративно-деструктивными поражениями позвоночника, а вызвана другими причинами.

Из истории болезни известно про дебют артрита первого плюснефалангового сустава в 2005 г. Обследование по месту жительства выявило повышенный уровень мочевой кислоты (более 500 мкмоль/л). При обострениях пациент получал терапию нимесулидом (препарат Нимесил) 200 мг/сут с эффектом, в том числе при острых болях в спине. С 2013 г. отмечается хронизация артрита с вовлечением суставов стоп, голеностопных, коленных, локтевых суставов, суставов кистей. Уровень мочевой кислоты стабильно высокий – 400–600 мкмоль/л, но уратснижающая терапия не проводилась. Более детальное изучение МРТ, выполненной в 2018 г., позволило определить наличие не только грыж Шморля, но и гиперинтенсивных теней, которые могли быть тофусами. Тофусы образуются при естественном течении подагры и отсутствии адекватной уратснижающей терапии в среднем через десять лет от дебюта заболевания¹. Пациенту выполнена компьютерная томография, по результатам которой был установлен симптом «пробойника», типичный для подагрической артропатии. Таким образом, результаты магнитно-резонансной и компьютерной томографий, данные

¹ Елисеев М.С. Поражение позвоночника при подагре // РМЖ. 2016. Т. 24. № 2. С. 85–89.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми Менарини»

анамнеза, наличие «красных флажков» в виде лейкоцитоза и воспаления послужили основанием для постановки диагноза «хроническая тофусная подагра», которая и стала причиной возникновение боли в спине.

М.С. Елисеев привел другой клинический пример. Больной Ч., 28 лет. Дебют заболевания произошел в возрасте 24 лет в виде приступа артрита первого плюснефалангового сустава, который был купирован с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В возрасте 26–28 лет у него развился хронический артрит с формированием подкожных тофусов в области стоп, кистей. Купирование обострений артрита осуществлялось препаратом Нимесил в течение трех – пяти дней.

Почему в обоих клинических случаях пациенты использовали именно нимесулид (препарат Нимесил)? Как известно, подагра характеризуется высокой интенсивностью болевых ощущений во время приступа. Нимесил оказывает максимально быстрый анальгетический эффект, что связано с его способностью накапливаться в кислой среде и легко проникать в очаг воспаления. Результаты собственного исследования докладчика продемонстрировали

более быстрый и выраженный обезболивающий эффект Нимесила у пациентов с подагрой в первые часы и дни приема препарата по сравнению с диклофенаком при более высоком профиле безопасности. Кроме того, Нимесил не только преимущественно ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ) 2, но и подавляет агрегацию и миграцию нейтрофилов, а также выработку медиаторов воспаления, в частности интерлейкина 6 – одного из ключевых медиаторов воспаления при подагре². Когда у пациента Ч. в 27 лет случился приступ острой боли в пояснице, иррадиировавшей в правое бедро и голень, болевой синдром в течение месяца был полностью купирован Нимесилом. К 28 годам состояние пациента ухудшилось: отмечалось прогрессирование боли в пояснице с развитием корешковой симптоматики, нарушением функции тазовых органов. Больной был госпитализирован в отделение нейрохирургии, где после проведения МРТ ему был поставлен неутешительный диагноз «остеогенное заболевание L1–L5, предварительно саркома». Пациенту выполнена операция – ламинэктомия позвонков L1–L5 с микрохирургическим удалением экстрадуральной опухоли.

После гистологического исследования диагноз саркомы не подтвердился, были выявлены нарушение белкового обмена, подагра (уровень мочевой кислоты – 547 мкмоль/л). Пациенту назначено лечение колхицином 1 мг/сут, аллопуринолом 100 мг/сут и бензбромароном 50 мг/сут. Первые два препарата оказались неэффективны и были отменены. Бензбромарон, несмотря на эффективность, тоже был отменен из-за пятикратного повышения уровня трансаминаз через шесть месяцев терапии. Только после назначения фебуксостата, как только тот был зарегистрирован в России, состояние пациента улучшилось: через год артрит не рецидивировал, а подкожные тофусы постепенно редуцировались. Завершая выступление, М.С. Елисеев отметил, что поражение позвоночника при подагре – не редкое проявление болезни и соответствующая симптоматика, особенно тофусная форма заболевания, обуславливает необходимость проведения лучевой диагностики. Симптоматическая терапия, назначаемая для купирования острой боли при подагре, стандартна: НПВП, в частности Нимесил, колхицин или короткий курс глюкокортикостероидов.

Неврология

Роль и место нестероидных противовоспалительных препаратов в современном мире таргетной биологической терапии

Как отметила профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Марина Владимировна ЖУРАВЛЕВА, НПВП остаются основным средством лечения острой и хронической боли, связанной с тканевым повреждением и воспалением, поскольку только для НПВП характерно сочетание противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих свойств.

С учетом широкого использования НПВП не теряют актуальности вопросы безопасности их применения. Один из аспектов, снижающий безопасность терапии, – ошибки в названии лекарственных препаратов, которые могут допускать врачи в условиях рутинной практики. Например, в США, по данным проведенного анализа, почти каждая десятая смертельная ошибка связана со смешением наименований³. Однако наибольшую озабоченность вызывают возможные побочные эффекты со стороны желудочно-



Профессор, д.м.н. М.В. Журавлева

кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. Так, в США на фоне применения несте-

² Kress H.G., Baltov A., Basinski A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide // Curr. Med. Res. Opin. 2016. Vol. 32. № 1. P. 23–36.

³ Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies // JAMA. 1998. Vol. 279. № 5. P. 1200–1205.



лективных НПВП зарегистрировано 16 500 летальных исходов в результате желудочно-кишечных осложнений⁴. При этом нежелательные желудочно-кишечные явления на фоне приема НПВП развиваются не только в верхних, но и в нижних отделах ЖКТ⁵. Следует отметить, что возникающие побочные эффекты связаны с механизмом действия НПВП и не зависят от пути введения препаратов. Установлено, что наиболее высоким риском развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ характеризуется кеторолак, наименьшим – нимесулид и целекоксиб⁶. Был проведен метаанализ результатов клинических исследований нимесулида (n = 1274), а также парацетамола, диклофенака, напроксена, кетопрофена, этодолака и других НПВП (n = 1238). Оказалось, что у больных, пролеченных нимесулидом, общая частота побочных реакций со стороны ЖКТ была значительно ниже и составила 8,7% по сравнению с 16,7% у пациентов, получавших другие препараты (p = 0,002). Существующие стратегии защиты ЖКТ предусматривают применение неселективных НПВП совместно с ингибиторами протонной помпы либо селективных ингибиторов ЦОГ-2⁷. Профессор М.В. Журавлева предложила алгоритм выбора НПВП, основанный на оценке степени риска ЖКТ-осложнений и сочетании факторов риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений. Согласно алгоритму, условно селективный препарат нимесулид можно использовать даже при высоком

риске ЖКТ-осложнений в сочетании с ингибиторами протонной помпы⁸. При назначении НПВП на длительный срок необходимо оценивать их сердечно-сосудистую безопасность, особенно при наличии у пациента сердечно-сосудистой патологии и сердечно-сосудистых факторов риска. Большое значение это имеет для пациентов пожилого возраста. Согласно критериям Бирса, разработанным Американским гериатрическим обществом, НПВП входят в список лекарственных средств, которые нужно с осторожностью назначать лицам старше 65 лет. Кроме того, возрастные изменения могут повлиять на всасывание, распределение и метаболизм лекарственных средств. Так, после 65 лет масса печени снижается на 25%, а объем печеночного кровотока – на 35–45%, существенно изменяется первая фаза печеночного метаболизма и т.п. Пожилые пациенты часто страдают несколькими заболеваниями, вынуждены принимать большое количество препаратов, а потому у них повышен риск возникновения лекарственных взаимодействий, который увеличивается в зависимости от числа назначенных препаратов, их дозы и особенностей элиминации, а также возраста пациента и соматического состояния его организма. Довольно часто больным, страдающим заболеваниями опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой патологией, приходится принимать НПВП и диуретики, например нимесулид и фуросемид. В открытом проспективном исследовании

показано, что нимесулид при сочетанном приеме с фуросемидом ослабляет натрийуретический и соответственно диуретический эффект фуросемида, приводит к снижению кумулятивной экскреции фуросемида без изменения его почечного клиренса⁹.

В другом исследовании оценивалось фармакокинетическое взаимодействие нимесулида и варфарина у здоровых добровольцев. Достоверных изменений при сочетанном приеме этих препаратов не обнаружено. Однако у нескольких пациентов отмечено усиление антиагрегантной активности, что указывает на необходимость тщательного контроля свертываемости крови при совместном приеме этих препаратов¹⁰.

Еще одно исследование было посвящено выявлению взаимосвязи между приемом антикоагулянтов и НПВП и более высоким риском кровотечений. Согласно полученным результатам, НПВП увеличивал частоту массивных кровотечений до 4,7–13,8 эпизодов на 100 пациенто-лет у пациентов, принимавших эноксапарин и антагонисты витамина К, и до 2,2–9 эпизодов у пациентов, получавших монотерапию ривароксабаном¹¹.

В заключение профессор М.В. Журавлева отметила, что лекарственные препараты – один из факторов, определяющих здоровье человека. Следовательно, к их назначению нужно подходить с особой тщательностью, учитывая данные об эффективности, безопасности, возможном взаимодействии и профиль пациента.

⁴ Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications // J. Rheumatol. 1999. Vol. 56. P. 18–24.

⁵ Lanás A., Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications // Gastroenterol. Clin. North Am. 2009. Vol. 38. № 2. P. 333–352.

⁶ Castellsague J., Pisa F., Rosolen V. et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2012. Vol. 22. № 4. P. 365–375.

⁷ Graham D.Y., Agrawal N.M., Campbell D.R. et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. № 2. P. 169–175.

⁸ Карамеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 1. С. 4–23.

⁹ Steinhäuslin F., Munafo A., Buclin T. et al. Renal effects of nimesulide in furosemide-treated subjects // Drugs. 1993. Vol. 46. Suppl. 1. P. 257–262.

¹⁰ Lückner P.W. Report of the study on the possible drug-drug interaction of warfarin and nimesulide in 12 healthy male volunteers // Helsinki. Healthcare. 1993. No. 5686E.

¹¹ Davidson B.L., Verheijen S., Lensing A.W. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin // JAMA Intern. Med. 2014. Vol. 174. № 6. P. 947–953.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми Менарини»

Персонализированный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинико-лабораторные корреляции

Профессор, д.м.н. Марина Викторовна ПУТИЛИНА (Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова) акцентировала внимание участников симпозиума на необходимости индивидуального подхода к выбору методов терапии. Даже если лечение назначено в соответствии с клиническими рекомендациями, а пациент демонстрирует высокую комплаентность, нет абсолютной уверенности, что оно будет успешным. По различным оценкам, на современную фармакотерапию не отвечают 38% больных депрессией, 48% больных мигренью, 50% больных артритами, 52% больных остеопорозом¹². С учетом того что индивидуальный фармакологический ответ на 50% объясняется генетическими особенностями, необходима персонализация применения лекарственных средств. Что надо знать практическому врачу о факторах, влияющих на эффективность НПВП? Во-первых, несмотря на общие физико-химические характеристики, эффект от применения НПВП может быть различным в зависимости от клинического фенотипа болевого синдрома. Во-вторых, ответ пациента может зависеть от режима приема и дозирования, что обусловлено фармакокинетикой препарата. В-третьих, фармакодинамические особенности, физико-химические свойства и механизм действия отдельного НПВП могут не совпадать с механизмами развития заболевания у конкретного больного¹³. Выделяют несколько фенотипов боли. Самый распространенный – метаболический. Он характерен для пациентов

с ожирением и высокой коморбидностью (сахарным диабетом второго типа, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца) в сочетании с суставным синдромом. Фактически ожирение уже можно рассматривать как состояние «хронического воспаления», поэтому у таких пациентов следует определять уровень маркеров воспаления: фактора некроза опухоли альфа, С-реактивного белка и интерлейкина 6. Интерлейкин 6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. Его избыточная продукция вызывает повреждение тканей вследствие аутоиммунной реакции, а также соотносится с усилением болевой реакции. В этой связи ингибирование действия интерлейкина 6 посредством НПВП приводит к обезболивающему эффекту¹⁴. Еще один распространенный фенотип боли – диспластический. Он наблюдается у молодых пациентов с частым поражением связок и менисков, развитием энтезита, бурсита, синдрома гипермобильности, причем боль не носит воспалительного характера. При диспластическом фенотипе важную роль играют мутации генов, ответственные за синтез или распад компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Для выбора конкретного препарата при диспластическом фенотипе боли следует оценить уровни матричных металлопротеиназ (ММП), которые считаются маркерами ревматоидного артрита, инсульта, гломерулонефрита и поражения сетчатки. Избыточная активность ММП соответствует ускоренной деградации коллагеновых и эластино-



Профессор, д.м.н.
М.В. Путилина

вых волокон соединительной ткани, что наблюдается при активации процессов воспаления в соединительной ткани кости и хряща¹⁵. При воспалительном фенотипе боли отмечаются стойкие боли (в покое, ночью), хронический синовит, зачастую проявляющийся генерализованным остеоартритом. В таких случаях НПВП обычно демонстрируют высокую эффективность¹⁶. Однако далеко не все пациенты с данным фенотипом одинаково отвечают на терапию НПВП. Лабораторная диагностика позволяет выделить два этапа с соответствующими маркерами воспаления. На первом этапе мощными индукторами острофазного ответа считаются интерлейкины 1, 6 и фактор некроза опухоли альфа. На втором этапе, когда острая фаза воспаления стихает, показательными являются скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка. Самая многочисленная когорта пациентов имеет классический фенотип, который характеризуется острой или умеренно выраженной болью (в покое выражена умеренно или отсутствует), без явных признаков синовита. В таких случаях следует оценить уровни интерлейкинов 1,

¹² Spear B.B., Heath-Chiozzi M., Huff J. Clinical application of pharmacogenetics // Trends Mol. Med. 2016. Vol. 7. № 5. P. 201–204.

¹³ Huskisson E.C., Woolf D.L., Balme H.W. et al. Four new anti-inflammatory drugs: responses and variations // Br. Med. J. 1976. Vol. 1. № 6017. P. 1048–1049.

¹⁴ Azim S., Nicholson J., Rebecchi M.J. et al. Interleukin-6 and leptin levels are associated with preoperative pain severity in patients with osteoarthritis but not with acute pain after total knee arthroplasty // Knee. 2018. Vol. 25. № 1. P. 25–33.

¹⁵ Dong D.M., Yao M., Liu B. et al. Association between the -1306C/T polymorphism of matrix metalloproteinase-2 gene and lumbar disc disease in Chinese young adults // Eur. Spine J. 2007. Vol. 16. № 11. P. 1958–1961.

¹⁶ Marshall M., Nocholls E., Kwok W.Y. et al. Erosive osteoarthritis: a more severe form of radiographic hand osteoarthritis rather than a distinct entity? // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 1. P. 136–141.



6, 17, фактора роста нервов и фактора некроза опухоли альфа.

Таким образом, определять терапевтическую стратегию, в частности выбирать тот или иной НПВП, следует с учетом корреляции фенотипа боли и механизмов действия лекарственных средств. При метаболическом фенотипе боли для быстрого снятия болевого синдрома будет эффективна комбинация «глюкозамина сульфат + Дексалгин», которая показала высокий синергизм в отношении основных маркеров воспаления (фактора некроза опухоли альфа, ММП-17, ядерного фактора «каппа-би», интерлейкина 6)¹⁷. Почему в качестве НПВП при метаболическом фенотипе боли следует назначать Дексалгин (декскетопрофен)? О.А. Громова и соавт. проанализировали практически все часто используемые НПВП. Оказалось, что декскетопрофен обладает дополнительными свойствами, не найденными у препаратов сравнения. Так, он наиболее выраженно ингибировал ЦОГ-2 (при концентрации 10 мкМ 90,9 ± 31% против 35–77 ± 31% для остальных НПВП)¹⁷. Только декскетопрофен продемонстрировал способность конкурентного ингибирования D₂-рецептора простагландина, который непосредственно опосредует эффекты провоспалительного простагландина D₂. Именно для декскетопрофена была наиболее характерна модуляция метаболизма провоспалительных лейкотриенов посредством ингибирования арахидонат-5-липоксигеназы (на 64% при концентрации 10 мкМ, остальные НПВП – 0–55%) и рецептора лейкотриена 1 (на 24% при 10 мкМ, остальные НПВП – 0–23%). Наконец, среди исследованных НПВП декскетопрофен проявлял наиболее выраженные ингибирующие свойства по отношению к различным ММП. Он ингибировал ММП 1, 2, 3, 12, 13 в среднем на 46%, а также высокоэффективно угнетал ядерный фактор «каппа-би» и интерлейкин 6. Кроме того, было показано, что декскетопрофен обладает наиболее благопри-

ятным профилем лекарственного взаимодействия по сравнению с другими часто используемыми НПВП.

Для купирования болевого синдрома при диспластическом фенотипе рекомендована комбинация «глюкозамина сульфат + Нимесил»¹⁷. Дело в том, что пациенты с этим фенотипом боли нуждаются в долгосрочной терапии, а препарат Нимесил может применяться в течение длительного времени с минимальными побочными эффектами. В исследованиях отмечено не только противовоспалительное действие Нимесила, но и его опосредованный эндотелиопротективный эффект. Препарат подавляет синтез металлопротеиназ и повышает выживаемость хондроцитов, уменьшает апоптоз хряща. Нимесил отличается лучшим профилем безопасности по сравнению с диклофенаком, напроксеном при равнозначной эффективности, а также более быстрым анальгетическим и антипиретическим эффектом по сравнению с флурбипрофеном¹⁸.

В отношении нимесулида получено достаточно доказательств того, что он характеризуется низким риском сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда и застойная сердечная недостаточность. Риск осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при лечении нимесулидом значительно ниже, чем при терапии многими другими НПВП, применяющимися у пациентов с острой болью². Классический фенотип боли несколько отличается от других фенотипов. У пациентов с таким фенотипом часто определяются протрузии, боли от которых могут присоединяться к боли при фасеточном синдроме. Для быстрого устранения болевого синдрома на первой неделе лечения назначается Дексалгин в комбинации с хондроитина сульфатом, после чего переходят к Нимесилу в комбинации с глюкозамина сульфатом. «Риск побочных эффектов при такой схеме лечения гораздо ниже», – отметил профессор М.В. Путилина, завершая выступление.

Заключение

Таким образом, применение НПВП с доказанной эффективностью и безопасностью, комплексная оценка их лекарственного взаимодействия, а также фенотипа болевого синдрома составляют основу рациональной фармакотерапии боли, предусматривающей индивидуальный выбор препарата.

Докладчики выделили нимесулид (препарат Нимесил) и декскетопрофен (препарат Дексалгин) как наиболее эффективных и безопасных представителей класса НПВП.

Нимесил характеризуется благоприятным профилем безопасности со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта и обладает хорошей эффективностью. Он эффективно уменьшает боль и воспаление, что позволяет широко

использовать его в симптоматической терапии острой боли (боли в спине, пояснице, болевом синдроме при патологии костно-мышечной системы, включая травмы, растяжения связок и вывихи суставов, тендиниты, бурситы), а также остеоартроза.

Дексалгин успешно купирует болевой синдром различного генеза (в том числе послеоперационные, посттравматические боли, боль при метастазах в кости, почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль) и с эффективностью используется в симптоматическом лечении острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в том числе ревматоидного артрита, спондилоартрита, артроза, остеохондроза). *

¹⁷ Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. и др. Дифференциальный хемореактивный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации // Современная ревматология. 2018. № 2. С. 36–43.

¹⁸ Беляева И.Б. Современная фармакотерапия остеоартроза // Эффективная фармакотерапия. 2015. № 21. С. 20–25.