

DOI: 10.31082/1728-452X-2021-225-3-8-19  
 УДК 616.72-002.5: 615.276

## ЭТОРИКОКСИБ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ И РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. КОНСЕНСУС СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

Андрей Б. ДАНИЛОВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8904-2538>,  
 Галымжан А. ТОГИЗБАЕВ<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7842-1871>,  
 Бахтияр Г. ГАФУРОВ<sup>3</sup>,  
 Гульназ С. КАЙШИБАЕВА<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3431-7300>,  
 Улугбек К. КАЮМОВ<sup>5</sup>,  
 Лариса Б. КУАНОВА<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4013-3652>,  
 Любовь А. КУЗИНА<sup>7</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9271-5027>,  
 Ольга В. МАШКУНОВА<sup>8</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8548-8281>,  
 Хилола Т. МИРАХМЕДОВА<sup>9</sup>,  
 Машхура З. РИЗАМУХАМЕДОВА<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней факультета последипломного профессионального обучения, руководитель проекта «Manage Pain», г. Москва, Россия,

<sup>2</sup>Медицинский центр «Medical Partners Korea», директор, доктор медицинских наук, профессор, председатель РОО «Казахская коллегия ревматологии», генеральный директор, почетный профессор Синьцзянского медицинского университета, г. Алматы,

<sup>3</sup>Ташкентский институт усовершенствования врачей, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, главный невролог МЗ Республики Узбекистан, председатель ассоциации неврологов Узбекистана, заслуженный работник здравоохранения, г. Ташкент,

<sup>4</sup>НПЦ «Институт неврологии и нейрореабилитации им. Смагула Кайшибаева», директор, кандидат медицинских наук (PhD), заместитель председателя ОО «Лига неврологов ргит», г. Алматы,

<sup>5</sup>Ташкентский институт усовершенствования врачей, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой «Внутренние болезни-1», член Европейской Федерации Внутренней Медицины (EFIM), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) и Ассоциации терапевтов Узбекистана, г. Ташкент,

<sup>6</sup>Корпоративный Фонд «University Medical Center», доктор медицинских наук РФ и РК, профессор, невролог, г. Нур-Султан,

<sup>7</sup>НПЦ «Институт неврологии и нейрореабилитации им. Смагула Кайшибаева», магистр медицинских наук, невролог, нейрофизиолог, специалист кабинета нервно-мышечной патологии, г. Алматы,

<sup>8</sup>НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», кандидат медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, ревматолог высшей категории, ведущий консультант НИИ К и ВБ МЗ РК, г. Алматы,

<sup>9</sup>Ташкентская Медицинская Академия, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1, главный консультант по ревматологии МЗ Республики Узбекистан, г. Ташкент,

<sup>10</sup>Ташкентская Медицинская Академия, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской и госпитальной терапии №1, академик РАЕ, член экспертной комиссии Евразийской Лиги ревматологов, г. Ташкент

В ноябре 2020 года состоялся международный виртуальный Экспертный Совет, который объединил ведущих экспертов России, Казахстана и Узбекистана в области неврологии, ревматологии и терапии.

**Цель проведения ЭС.** Определить место эторикоксиба в лечении ревматологических и неврологических заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом, оценить данные по эффективности и безопасности молекулы.

Современная ревматология добилась огромных успехов в лечении наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний — прежде всего остеоартрита и ревматоидного артрита. Внедрение в клиническую практику биологических препаратов и стратегия ранней агрессивной терапии с использованием базисных противовоспалительных препаратов сделали реальным достижение стойкой клинической ремиссии у существенной части больных. Тем не менее, симптоматические обезболивающие средства сохраняют при этой патологии важнейшую позицию. Однако, применение традиционных НПВС сопряжено с развитием побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта. Коксибы позволяют в некоторой степени решить данную медицинскую проблему за счет своей селективности. Среди коксибов именно эторикоксиб занимает особую позицию, с одной стороны, он является мощным и надежным инструментом лечения боли с высоким уровнем доказательств в клинической практике, а с другой стороны, отличается хорошей переносимостью, с минимальным риском развития гастропатий.

**Ключевые слова:** эторикоксиб, остеоартрит, ревматоидный артрит, коксибы, селективные НПВС.

**Для цитирования:** Данилов А.Б., Тогизбаев Г.А., Гафуров Б.Г., Кайшибаева Г.С., Каюмов У.К., Куанова Л.Б., Кузина Л.А., Машкунова О.В., Мирахмедова Х.Т., Ризамухамедова М.З. Эторикоксиб в лечении пациентов с неврологическими и ревматологическими заболеваниями. Консенсус Совета Экспертов // Медицина (Алматы). 2021;3(225):8-19 doi: 10.31082/1728-452X-2021-225-3-8-19

**Контакты:** Кузина Любовь Алексеевна, магистр медицинских наук, невролог, нейрофизиолог, специалист кабинета нервно-мышечной патологии, НПЦ «Институт неврологии и нейрореабилитации им. Смагула Кайшибаева», г. Алматы, e-mail: K\_luba@inbox.ru

**Contacts:** Kuzina Lyubov Alekseevna, Master of Medical Sciences, neurologist, neurophysiologist, specialist of the neuromuscular pathology office, Institute of Neurology and Neurorehabilitation n.a. Smagul Kayshibaev, Almaty, e-mail: K\_luba@inbox.ru

Поступила: 21.07.2021  
 Принята в печать: 22.10.2021

**Т Ұ Ж Ы Р Ы М**  
**НЕВРОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ РЕВМАТОЛОГИЯЛЫҚ АУРУЛАРЫ БАР**  
**ПАЦИЕНТТЕРДІ ЕМДЕУДЕГІ ЭТОРИКОКСИБ.**  
**САРАПТАМАЛЫҚ КЕҢЕСТІҢ ҚАРАРЫ**

Андрей Б. ДАНИЛОВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8904-2538>,  
 Ғалымжан А. ТОҒЫЗБАЕВ<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7842-1871>,  
 Бахтияр Г. ГАФУРОВ<sup>3</sup>,  
 Гүлнәз С. ҚАЙШЫБАЕВА<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3431-7300>,  
 Ұлықбек К. ҚАЙЫМОВ<sup>5</sup>,  
 Лариса Б. ҚУАНОВА<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4013-3652>,  
 Любовь А. КУЗИНА<sup>7</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9271-5027>,  
 Ольга В. МАШКУНОВА<sup>8</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8548-8281>,  
 Хилола Т. МИРАХМЕДОВА<sup>9</sup>,  
 Машхура З. РИЗАМУХАМЕДОВА<sup>10</sup>

<sup>1</sup>И.М. Сеченов атындағы Бірінші Мәскеулік Мемлекеттік Университет, медицина ғылымдарының докторы, дипломнан кейінгі кәсіптік оқыту факультеті жүйке аурулары кафедрасының профессоры, "Manage Pain" жобасының жетекшісі, Мәскеу қ.,

<sup>2</sup>«Medical Partners Korea» медицина орталығы, директор, медицина ғылымдарының докторы, профессор, "Қазақ ревматология коллегиясы" РҚБ төрағасы, бас директор, Шыңжаң медицина университетінің құрметті профессоры, Алматы қ.,

<sup>3</sup>Ташкент дәрігерлерді жетілдіру институты, медицина ғылымдарының докторы, профессор, неврология кафедрасының меңгерушісі, Өзбекстан Республикасы ДСМ бас неврологы, Өзбекстан неврологтары қауымдастығының төрағасы, денсаулық сақтаудың еңбек сіңірген қызметкері, Ташкент қ.,

<sup>4</sup>"Смағұл Қайшыбаев атындағы неврология және нейрореабилитация институты" ғылыми-практикалық орталығы, директор, медицина ғылымдарының кандидаты (PhD), "Prim неврологтар лигасы" ҚБ төрағасының орынбасары, Алматы қ.,

<sup>5</sup>Ташкент дәрігерлерді жетілдіру институты, медицина ғылымдарының докторы, профессор, "Ішкі аурулар-1" кафедрасының меңгерушісі, Еуропалық Ішкі медицина Федерациясының (EFIM), Ресей ғылыми медициналық терапевтер қоғамының (РНМОТ) және Өзбекстан терапевтер қауымдастығының мүшесі, Ташкент қ.,

<sup>6</sup>«University Medical Center» Корпоративтік Қоры, РФ және ҚР медицина ғылымдарының докторы, профессор, невролог, Нұр-Сұлтан қ.,

<sup>7</sup>"Смағұл Қайшыбаев атындағы неврология және нейрореабилитация институты" ғылыми-практикалық орталығы, медицина ғылымдарының магистрі, невролог, нейрофизиолог, жүйке-бұлшықет патологиясы кабинетінің маманы, Алматы қ.,

<sup>8</sup>С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті" КЕАҚ, медицина ғылымдарының кандидаты, ішкі аурулар кафедрасының профессоры, жоғары санаттағы ревматолог, ҚР ДМ Кардиология және ішкі аурулар ҒЗИ жетекші консультанты, Алматы қ.,

<sup>9</sup>Ташкент медициналық академиясы, медицина ғылымдарының докторы, №1 ішкі аурулардың пропедевтикасы бөлімінің меңгерушісі, Өзбекстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің ревматология бойынша бас консультанты, Ташкент қ.,

<sup>10</sup>Ташкент медициналық академиясы, медицина ғылымдарының докторы, №1 факультет және госпитальді терапия кафедрасының профессоры, РЖҒА академигі, Еуразиялық ревматологтар лигасының сараптау комиссиясының мүшесі, Ташкент қ.

2020 жылдың қарашасында Ресей, Қазақстан және Өзбекстанның неврология, ревматология және терапия саласындағы жетекші мамандарының басын қосқан халықаралық виртуалды сараптамалық кеңес өтті.

**Сараптамалық кеңестің мақсаты.** Ауырсыну синдромымен жүретін ревматологиялық және неврологиялық ауруларды емдеудегі эторикоксидтің орнын анықтау, молекуланың тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы деректерді бағалау.

Қазіргі ревматология ең көп тараған аутоиммунды ауруларды әсіресе остеоартрит пен артрит емдеуде үлкен жетістіктерге жетті. Клиникалық тәжірибеге биологиялық препараттарды енгізу және негізгі қабынуға қарсы препараттарды қолдану арқылы ерте агрессивті терапия стратегиясы емделушілердің едәуір бөлігінде тұрақты клиникалық ремиссияға қол жеткізуге мүмкіндік берді. Дегенмен, симптоматикалық ауырсынуды басатын құралдар осы патологияда өзінің маңызды орнын сақтайды. Алайда, дәстүрлі ҚҚСП дәрі-дәрмектерін қолдану әсіресе асқазан-ішек жолына жанама әсерлердің дамуына әкеледі. Коксидтер бұл медициналық мәселені іріктелгіштікке байланысты белгілі бір дәрежеде шешуге мүмкіндік береді. Коксидтердің ішінде ерекше орын алатын эторикоксид, бір жағынан, бұл клиникалық тәжірибеде дәлелділігі жоғары ауруды емдеуге арналған қуатты және сенімді құрал, ал екінші жағынан гастропатияның даму қаупі аз, төзе алушылық қабілеті жақсы құрал болып табылады.

**Негізгі сөздер:** эторикоксид, остеоартрит, ревматоидты артрит, коксидтер, іріктелмелі ҚҚСП.

SUMMARY  
 ETORICOXIB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROLOGICAL  
 AND RHEUMATOLOGIC DISEASES.  
 CONSENSUS OF THE EXPERT COUNCIL

Andrei B DANILOV<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8904-2538>,  
 Galymzhan A TOGIZBAYEV<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7842-1871>,  
 Bakhtiyar G GAFUROV<sup>3</sup>,  
 Gulnaz S KAISHIBAYEVA<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3431-7300>,  
 Ulugbek K KAYUMOV<sup>5</sup>,  
 LarissAnra B KUANOVA<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4013-3652>,  
 Lyubov A KUZINA<sup>7</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9271-5027>,  
 Olga V MASHKUNOVA<sup>8</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8548-8281>,  
 Hilola T MIRAKHMEDOVA<sup>9</sup>,  
 Mashkhura Z RIZAMUKHAMEDOVA<sup>10</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Nervous Diseases of the Faculty of Postgraduate Professional Education, Project Manager of "Manage Pain", Moscow,

<sup>2</sup>"Medical Partners Korea" Medical Center, Director, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chairman of the "Kazakh Collegium of Rheumatology" RPA, General Director, Honorary Professor of Xinjiang Medical University, Almaty,

<sup>3</sup>Tashkent Institute for Advanced Training of Physicians, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology, Chief neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Chairman of the Association of Neurologists of Uzbekistan, Honored Health Worker, Tashkent,

<sup>4</sup>Institute of Neurology and Neurorehabilitation n.a. Smagul Kayshibaev, Director, Candidate of Medical Sciences (PhD), Deputy Chairman of the "League of Neurologists Prim" NGO, Almaty,

<sup>5</sup>Tashkent Institute for Advanced Training of Physicians, Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Internal Medicine-1, Member of the European Federation of Internal Medicine (EFIM), Russian Scientific Medical Society of Physicians (RSMSP) and the Association of Physicians of Uzbekistan, Tashkent,

<sup>6</sup>"University Medical Center" Corporate Foundation, Doctor of Medical Sciences of the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan, Professor, Neurologist, Nur-Sultan,

<sup>7</sup>Institute of Neurology and Neurorehabilitation n.a. Smagul Kayshibaev, Master of Medical Sciences, Neurologist, Neurophysiologist, Specialist of the Neuromuscular Pathology Office, Almaty,

<sup>8</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Candidate of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine, Rheumatologist of the Highest Category, Leading Consultant of the Scientific Research Institute of Cardiology and Internal Medicine of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty

<sup>9</sup>Tashkent Medical Academy, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases No. 1, Chief Consultant for Rheumatology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent,

<sup>10</sup>Tashkent Medical Academy, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty and Hospital Therapy No. 1, Academician of RAE, Member of the Expert Commission of the Eurasian League of Rheumatologists, Tashkent.

In November 2020, an international virtual meeting of the Expert Advisory board was held which brought together leading neurology, rheumatology, and therapy experts from Russia, Kazakhstan and Uzbekistan.

**The purpose of the meeting.** To determine the place of etoricoxib in the treatment of rheumatological and neurological diseases accompanied by pain syndrome, to evaluate the efficacy and safety data for the molecule.

Modern rheumatology has made tremendous strides in the treatment of the most common autoimmune diseases, primarily, osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The introduction of biologic drugs into clinical practice and the strategy of early aggressive therapy using basic anti-inflammatory drugs have made it possible to achieve sustained clinical remission in a significant proportion of patients. Nevertheless, symptomatic pain relievers retain their most important position in this pathology. However, the use of traditional NSAIDs is associated with adverse events, especially gastrointestinal ones. Coxibs make it possible to solve this medical problem to some extent due to their selectivity. Among coxibs, it is etoricoxib that has a special position. On the one hand, it is a potent and reliable product for the treatment of pain with a high level of evidence in clinical practice, and on the other hand, it is well tolerated and has a minimal gastropathy risk.

**Keywords:** etoricoxib, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, coxibs, selective NSAIDs.

**For reference:** Danilov AB, Togizbayev GA, Gafurov BG, Kayshibaeva GS, Kayumov UK, Kuanova LB, Kuzina LA, Mashkunova OV, Mirakhmedova HT, Rizamukhamedova MZ. Etoricoxib in the treatment of patients with neurological and rheumatologic diseases. Consensus of the expert council. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2021;3(225):8-19 (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2021-225-3-8-19

**14** ноября 2020 года состоялся международный виртуальный Экспертный Совет «Эторикоксиб в лечении пациентов с неврологическими и ревматологическими заболеваниями», который объединил ведущих экспертов России, Казахстана и Узбекистана в области неврологии, ревматологии и терапии. Мероприятие состоялось под председательством Данилова Андрея Борисовича, доктора медицинских наук, профессора кафедры нервных болезней факультета последипломного профессионального обучения Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова, руководителя проекта «Manage Pain».

Анальгетическая терапия – необходимая составляющая современной неврологической и ревматологической практики, поскольку боль является главным и наиболее тягостным проявлением патологии опорно-двигательного аппарата, существенно снижающим качество жизни пациентов. Более того, хроническая боль рассматривается как весьма серьезный фактор, влияющий на жизненный прогноз. Ведь основные проявления реакции организма на некупируемую боль (так называемый болевой синдром), включающие стойкое возбуждение симпатoadренальной системы, депрессию, тревожность, нарушение сна и другие, способны приводить к развитию и прогрессированию патологии сердечно-сосудистой системы и других систем.

На современном этапе в неврологии и ревматологии удалось добиться огромных успехов в лечении наиболее распространенных аутоиммунных и воспалительно-дегенеративных заболеваний – прежде всего остеоартрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита. Внедрение в клиническую практику биологических препаратов и стратегия ранней агрессивной терапии с использованием базисных противовоспалительных препаратов сделали реальным достижение стойкой клинической ремиссии у существенной части больных.

Тем не менее, симптоматические обезболивающие средства сохраняют при этой патологии важнейшую позицию.

Однако, применение традиционных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) сопряжено с развитием побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта. Коксибы позволяют в некоторой степени решить данную медицинскую проблему за счет своей селективности. Среди коксибов именно эторикоксиб занимает особую позицию. С одной стороны, он является мощным и надежным инструментом лечения боли с высоким уровнем доказательств в клинической практике, а с другой стороны, отличается хорошей переносимостью и минимальным риском развития гастропатий.

Предметом обсуждения ведущими экспертами трех стран – России, Казахстана и Узбекистана – было определение места эторикоксиба в терапии неврологических и ревматологических заболеваний.

**В своем докладе председатель Совета Экспертов, профессор Данилов А.Б.** обратил внимание экспертов-участников на то, что боль в нижней части спины (БНЧС) – одна из самых частых причин обращения к врачу. В течение жизни хотя бы один эпизод боли в спине отмечается у 70-80% населения. При этом у 10-20% пациентов трудоспособного возраста острая боль в спине трансформи-

руется в хроническую. Затраты на лечение болей в спине в 3 раза превышают затраты на лечение онкологических больных. При этом, именно проблема хронической неспецифической боли в спине (ХНБС) остается до сих пор малопонятной, а методов лечения, имеющих серьезную доказательную базу, недостаточно.

**Хроническая неспецифическая боль в спине** – это общий результат взаимодействия многочисленных факторов в тканях позвоночника (изменения в дисках, суставах, связках, фасции, мышцах) и факторов вне позвоночника. К последним относятся, прежде всего, психологические и социальные факторы, когнитивные функции, состояние ночного сна, уровень физической активности, сопутствующие заболевания. У каждого пациента взаимодействие этих факторов определяет развитие специфических патофизиологических механизмов боли и, как следствие, индивидуальной клинической картины боли (фенотипа). Понимание этих процессов позволит: 1) пересмотреть подход к поиску анатомического источника боли как основного патогенетического фактора; 2) признать возникновение хронической боли как результат сложного взаимодействия биологических, психологических и социальных факторов; 3) разработать новые принципы и алгоритмы терапии.

Профессор Данилов А.Б. предлагает внедрить в практику мультидоменный скрининговый подход для оценки пациентов с ХНБС, который учитывал бы особенности фенотипа боли, факторы, влияющие на ее восприятие, и позволил создать для каждого пациента персонализированную программу терапии, основанную на биопсихосоциальном подходе.

Оценка боли по фенотипам дает возможность косвенного представления о патофизиологических механизмах боли у конкретного больного и проведения дифференцированной фармакотерапии с использованием только обоснованных методов немедикаментозного лечения. Каждый фенотип отражает конкретный механизм развития болевого синдрома, а механизмы боли являются терапевтическими мишенями. Это позволяет с самого начала терапии определить правильную тактику лечения. Оценка статуса пациента по пяти доменам позволяет уточнить роль факторов, влияющих на восприятие боли, и дает возможность создания индивидуально-ориентированной программы терапии с учетом психосоциального статуса, когнитивных функций, качества ночного сна, уровня физической активности и коморбидности.

При выявлении воспалительного фенотипа боли, который чаще всего представлен фасеточным синдромом, целесообразно обсуждать назначение противовоспалительных нестероидных средств. Воспаление – это сложный феномен, в котором на различных этапах задействованы разные физико-химические процессы. При эпизодах острого воспаления, обострениях (рецидивах), когда ведущую роль в патогенезе играет фермент ЦОГ-2, целесообразно назначение НПВП, т.е. препаратов, ингибирующих ЦОГ-2.

Эторикоксиб является наиболее селективным ингибитором ЦОГ-2, превосходя по данному параметру все другие НПВП. Соотношение ингибирующей концентрации ЦОГ-1/ЦОГ-2 у препарата *in vitro* составляет 344, что существенно выше, чем у всех высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 (так называемые коксибы). Эторикоксиб имеет весьма бла-

гоприятную фармакодинамику. Благодаря высокой биодоступности, приближающейся к 100%, его пиковая концентрация в крови достигается через 1-3 ч после перорального приема. По скорости действия эторикоксиб не уступает любым НПВП, используемым для ургентного обезболивания, однако при этом период его полувыведения составляет 22 ч. Таким образом, после однократного приема стабильный обезболивающий и противовоспалительный эффект эторикоксиба сохраняется в течение суток. Обезболивающее действие возможно за счет уменьшения интенсивности воспалительного процесса, снижения образования брадикинина и его альгогенности. После приема внутрь эторикоксиб быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, биодоступность равна примерно 100%.

#### **Центральная сенситизация и эторикоксиб**

*Центральная сенситизация (ЦС)* – это повышение возбудимости нейронов в ЦНС, в первую очередь в задних рогах спинного мозга, приводящее к тому, что обычные, «нормальные» по интенсивности стимулы начинают продуцировать аномальный ответ [1].

ЦС является одним из ключевых патофизиологических механизмом хронификации боли. Все больше данных накапливается о роли ЦС в поддержании и модуляции хронической боли при таких заболеваниях, как остеоартрит, ревматоидный артрит и хроническая неспецифическая боль в спине, при этом обсуждается ведущая роль данного механизма на более поздних стадиях развития этих заболеваний. Предположение о ведущей роли ЦС при указанных состояниях позволяет более четко объяснить существующую нередко диссоциацию между степенью повреждения тканей и структурой и интенсивностью боли и зоной ее распространения.

*Клинически центральная сенситизация* проявляется в виде усиления первичной гипералгезии и аллодинии, появления зон вторичной гипералгезии, распространяющихся гораздо шире зон первичного поражения, развитием холодовой и механической гипералгезии, обусловленной развитием феномена «разрастания» (sprouting) терминалей А-волокон в задних рогах спинного мозга. Кроме того, характерно сенсорное последствие, то есть сохранение болезненных ощущений после прекращения стимула и временная суммация (при нанесении серии болевых стимулов одинаковой интенсивности, последние по времени стимулы воспринимаются как более интенсивные).

Эторикоксиб имеет важную особенность, которая определяет возможность его влияния на центральные механизмы боли. В отличие от других НПВП, которые после поступления в кровь на 99% связываются с альбумином, что становится препятствием для их проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), эторикоксиб связывается с альбумином примерно на 92%. Оставшаяся «свободная» (несвязанная) фракция (около 8% принятой дозы) способна проходить через ГЭБ и воздействовать непосредственно на нейроны в ЦНС [2].

В 2016 г. было опубликовано исследование, являющееся на сегодняшний день одним из первых клинических исследований по оценке влияния коксибов на центральные механизмы возникновения и поддержания боли. Исследовался высокоселективный ингибитор ЦОГ-2 – эторикоксиб [3]. В этом плацебо-контролируемом исследовании

проводилась оценка влияния 4-недельного приема препарата эторикоксиб в дозе 60 мг у пациентов с остеоартритом как на периферические механизмы развития боли и воспаления, так и на центральную сенситизацию. В качестве маркера периферической сенситизации использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ, интенсивность боли) и альгометрия (механическое давление в нескольких определенных точках в области коленного сустава). Центральная сенситизация оценивалась с помощью ряда параметров количественного сенсорного тестирования (временная суммация, зоны гипералгезии при давлении). Оказалось, что *по сравнению с плацебо эторикоксиб оказывает ингибирующее влияние на периферическом уровне (повышение порога восприятия боли) и модулирующее влияние на центральную сенситизацию в виде усиления временной суммации и уменьшения зон гипералгезии*. Принципиально, что данные находки коррелировали с уменьшением интенсивности боли и клиническим улучшением функций. Было предположено, что часть анальгетического эффекта препарата эторикоксиб реализуется через центральные механизмы модуляции боли.

В контексте полученных в описанном исследовании результатов представляются интересными данные предыдущего испытания эторикоксиба [4], когда препарат назначали пациентам с остеоартритом и ревматоидным артритом, нечувствительным к приему ряда других НПВП, как высокоселективных, так и неселективных. При этом на фоне 4-недельного приема эторикоксиба более 50% больных отметили значимую эффективность препарата, оцененную по степени снижения интенсивности боли по ВАШ. Вполне вероятно, что полученный высокий результат у рефрактерных к терапии НПВП больных может отражать дополнительное терапевтическое преимущество эторикоксиба в виде его влияния на процессы центральной сенситизации.

Полученные в исследовании эторикоксиба результаты, хотя и нуждаются в дополнительном подтверждении в более масштабных исследованиях, тем не менее открывают новые перспективы применения ЦОГ-2 селективных НПВП в рамках механизм-обоснованной терапии. Например, эторикоксиб может стать препаратом выбора у пациентов с острой болью и высоким риском ее хронизации, как средство, не только эффективно купирующее острую боль и воспаление, но и высоковероятно модулирующее один из ключевых механизмов перехода острой боли в хроническую - центральную сенситизацию.

#### **Исследования эторикоксиба для лечения дорсопатий**

Сегодня имеется как минимум 3 хорошо организованных исследования, в которых изучалось лечебное действие эторикоксиба при этой патологии (в 2 из них - в сравнении с плацебо и в 1 - в сравнении с диклофенаком).

Так, С. Virbaga и соавт. сравнивали действие эторикоксиба в дозе 60 и 90 мг/сут с плацебо у 319 пациентов, страдающих болями в нижней части спины (БНЧС). На фоне приема НПВП отмечалось достоверное преимущество в плане эффективной анальгезии. К 4-й неделе лечения различие в снижении боли составило для обеих дозировок эторикоксиба в отличие от плацебо 12,9 и 10,3 мм по визуально-аналоговой шкале Ликерта (ВАШ) ( $p < 0,001$ ), а к 12-й неделе – 10,5 и 7,5 мм по ВАШ ( $p = 0,001$ ). При

этом также отмечались достоверное улучшение функции позвоночника и снижение потребности в дополнительном анальгетике (больные «по требованию» получали парацетамол) [5].

Аналогичным по дизайну, количеству больных ( $n=325$ ) и длительности наблюдения было исследование, проведенное R. Pallaу и соавт. Эторикоксиб в дозе 60 и 90 мг/сут также продемонстрировал не вызывающее сомнений преимущество по сравнению с плацебо. Различия в анальгетическом эффекте было максимальным к 4-й неделе наблюдения – соответственно 15 и 13 мм по ВАШ для обеих дозировок препарата ( $p=0,001$ ) [6].

Изучению сравнительной эффективности эторикоксиба 60 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут при БНЧС посвящено масштабное исследование С. Zerbini и соавт., которое включало 446 больных хронической дорсопатией. К концу 4-й недели наблюдения уменьшение выраженности боли на фоне приема эторикоксиба было весьма значительным и составило в среднем 32,9 мм по ВАШ, что фактически не отличалось от действия диклофенака (различия на 2,5 мм по ВАШ). Помимо обезболивающего действия оба препарата одинаково и значимо улучшали функцию позвоночника и общее самочувствие больных [7].

Профессор Данилов А.Б. в своем докладе особое место уделит безопасности эторикоксиба. Одним из наиболее важных для реальной клинической практики достоинств эторикоксиба является относительно низкая частота осложнений со стороны ЖКТ.

Например, по данным метаанализа серии длительных РКИ ( $n=5441$ ), общее число опасных желудочно-кишечных осложнений (кровотечение, перфорация и клинически выраженные язвы) на фоне приема эторикоксиба оказалось в 2 раза меньше, чем при использовании неселективных НПВП – 1,24 и 2,48% соответственно ( $p<0,001$ ) [8].

Недавно был представлен метаанализ 9 РКИ, в котором оценивалась частота желудочно-кишечных осложнений при использовании эторикоксиба и неселективных НПВП. Согласно полученным данным, риск развития кровотечений и клинически выраженных язв ЖКТ на фоне приема эторикоксиба был значительно меньше, чем при использовании диклофенака – отношение шансов (ОШ) 0,67 (95% ДИ 0,59–0,76;  $p<0,00001$ ) и напроксена – ОШ 0,59 (95% ДИ 0,48–0,72;  $p<0,00001$ ) [9].

В своем докладе профессор Гафуров Б.Г. подчеркнул, что согласно статистике ВОЗ, ведущей причиной обращаемости населения за медицинской помощью является боль. Не случайно слова «болезнь», «больной», «больница» имеют общий корень – боль. Несмотря на различную локализацию и нозологическую принадлежность боли, чаще всего с этой жалобой люди обращаются за помощью к врачу-неврологу. Это не случайно, поскольку основные виды болевых синдромов (головная боль, боль в спине и конечностях, лицевая боль) имеют отношение к неврологической патологии.

Классическими работами российских ревматологов во главе с академиком Насоновой В.А. показано, что применение НПВП является базисным подходом к лечению воспаления и боли. Исследования патогенеза болевых синдромов в спине и конечностях показали, что генез их связан с цепочкой воспалительных и дегенеративных изменений в

позвоночнике и суставах. Сейчас их объединяют понятием «скелетно-мышечные боли».

В неврологии уже давно широкое применение нашли НПВП, в механизме действия которых лежит сбалансированное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Однако главным препятствием здесь является риск гастральных (ЦОГ-1) и сердечно-сосудистых (ЦОГ-2) осложнений. В частности, некоторое время тому назад по этой причине сложилось негативное мнение о новом классе НПВП – коксибах.

Однако, с накоплением опыта и углублением научного анализа в настоящее время происходит «второе рождение» коксибов. Обладая гораздо меньшим риском желудочных осложнений, коксибы, в то же время, обладают мощным противовоспалительным действием. Если учесть, что применение коксибов значительно сокращает не прямые расходы на лечение и профилактику желудочных осложнений, по сравнению с классическими НПВП, можно сказать, что лечение коксибами обходится дешевле, а курс лечения может быть более пролонгированным.

Высокая селективность эторикоксиба в отношении ЦОГ-2 не сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с неселективными НПВП. Подтверждением этого факта стало масштабное исследование MEDAL, в ходе которого оценивалась частота различных нежелательных реакций при использовании эторикоксиба 60 и 90 мг/сут или диклофенака 150 мг/сут в течение 1,5 года. Согласно полученным результатам частота ИМ, ишемического инсульта и эпизодов гибели из-за сердечно-сосудистых осложнений была практически одинакова. В частности, суммарная частота фатального ИМ, ишемического инсульта и внезапной коронарной смерти составила в исследуемых группах по 43 эпизода [10].

В Узбекистане имеется ограниченный опыт применения коксибов. Однако, практика показывает, что интерес к их применению в Узбекистане набирает обороты.

В своем докладе профессор Тоғизбаев Г.А. привлек внимание к вопросам диагностики и лечения ревматоидного артрита. Ревматоидный артрит (РА) имеет распространенность, более чем в 10 раз превосходящую распространенность анкилозирующего спондилита. Согласно оценкам, распространенность РА – 24,5 млн. человек во всем мире, встречается в 2-3 раза чаще у женщин [11].

Риск развития РА увеличивается с возрастом [12]. Потеря работоспособности и рост инвалидности являются наиболее важными социально-экономическими последствиями РА. Выявление данного заболевания на ранних стадиях врачами первичного звена здравоохранения является проблемой, которая приводит к ситуации, когда к врачам-ревматологам поступают пациенты с выраженными деструктивными изменениями суставов, и даже проведение биологической терапии не может обеспечить возврат в исходное состояние. Поэтому, необходим мультидисциплинарный подход, объединение усилий врачей разных специальностей, в том числе неврологов, терапевтов, врачей общей практики, травматологов, пульмонологов и других для точной диагностики и правильной стратегии терапии.

РА является аутоиммунным заболеванием и может поражать любой сустав, но чаще всего это мелкие суставы кистей и стоп. В первую очередь РА поражает суставы, но его следует рассматривать как синдром, включающий и

внесуставные проявления, такие как ревматоидные узелки, поражение легких или васкулит, а также системные сопутствующие заболевания [13].

Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (DMARDs/БМАРП) нацелены на воспаление и по определению должны снижать прогрессирование структурных повреждений. Глюкокортикоиды обладают быстрым симптоматическим и модифицирующим болезнью действием, но связаны с серьезными долгосрочными побочными эффектами. Поэтому увлекаться длительными курсами глюкокортикоидов опасно, они используются только для блиц-терапии, коротким курсом для снятия острого воспаления.

Согласно рекомендациям EULAR, лечение РА следует начинать с обычного синтетического БМАРП, в идеале - метотрексата, плюс глюкокортикоиды в низких дозах. Нестероидные противовоспалительные средства применяются кратковременно, курсами от 14 до 20 дней для уменьшения боли, воспаления, скованности. Кроме того, НПВП улучшают физическое функционирование, однако не препятствуют повреждению суставов и, следовательно, не модифицируют болезнь [14].

Профессор Тогизбаев Г.А. подчеркнул, что в своей практике чаще использует селективные НПВП, в частности, эторикоксиб, когда требуется более длительный курс терапии НПВП. Это связано с наличием хорошей доказательной базы эторикоксиба по выраженному обезболивающему и противовоспалительному действию, а также большей безопасностью со стороны желудочно-кишечного тракта за счет селективной блокады ЦОГ-2.

*Когда встает вопрос о применении эторикоксиба у больных РА с сопутствующей артериальной гипертензией, необходимо в обязательном порядке контролировать АД. Возможно для этого понадобится увеличить дозы антигипертензивных препаратов. Тактику лечения таких пациентов лучше согласовывать с кардиологом.* Но, конечно, в случае наличия тяжелой степени сердечной недостаточности применение НПВП не рекомендуется. В следующем году профессор Тогизбаев Г.А. предложил провести научно-практическую конференцию с врачами различных специальностей для обсуждения вопросов своевременной диагностики и правильной тактики лечения неврологических и ревматологических заболеваний, что позволит избежать инвалидизации пациентов и снизит бремя экономических и социальных потерь общества.

**В ходе последующих дискуссий ведущие эксперты-участники поделились своим взглядом в отношении текущей ситуации в назначении НПВП в Казахстане и Узбекистане, а также высказались в отношении применения эторикоксиба для лечения неврологических и ревматологических заболеваний.**

Куанова Лариса Булатовна обратила внимание на то, что НПВП очень разнородны с точки зрения профиля безопасности для желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, рекомендуется стратификация пациентов с тщательным подбором лечения для максимального увеличения соотношения риска и пользы.

В своей речи профессор Куанова Л.Б. обозначила несколько выводов, на которые должны ориентироваться доктора.

1. Пациенты должны быть полностью проинформированы о вариантах лечения, включая необходимость баланса между сердечно-сосудистыми рисками и преимуществами НПВС/коксибов для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

2. Коксибы, в том числе эторикоксиб, так же эффективны, как и неселективные НПВП по своему анальгетическому и противовоспалительному действию.

3. Коксибы связаны с меньшим количеством тяжелых желудочно-кишечных осложнений, чем неселективные НПВП. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) следует назначать, если НПВП необходимо применять у пациента с повышенным риском со стороны ЖКТ.

4. Воздействие коксибов на почечное / артериальное давление (АД) аналогично другим НПВП.

5. У лиц из группы риска клиренс креатинина и уровень артериального давления следует определять на исходном уровне и вскоре после начала лечения НПВП.

6. В гериатрической популяции следует максимально использовать нефармакологические методы лечения и следует соблюдать особую осторожность перед назначением НПВП/коксибов [15].

**Мирахмедова Хилола Тухтасиновна** в дискуссии подчеркнула, что основными болезнями, вызывающими мышечно-скелетную боль, являются неспецифическая боль в спине, остеоартрит и ревматологическая патология околосуставных мягких тканей – тендиниты, бурситы, теносиновиты разной локализации [16]. Эти нозологические формы чрезвычайно распространены, их лечение относится к сфере профессиональных обязанностей многих медицинских специалистов – терапевтов, ревматологов, неврологов, травматологов-ортопедов, физиотерапевтов и является мультидисциплинарной проблемой. На необходимость комплексного подхода и взаимодействия врачей разных специальностей при лечении мышечно-скелетной боли указывают и ведущие мировые эксперты. Так, эти положения были включены в международные рекомендации по лечению больных ОА и неспецифической боли в спине [17].

Настороженность по поводу специфического характера боли в спине должна быть при каждом осмотре ВОП, невропатолога, ревматолога, так как в качестве причины могут выступать тяжелые, инвалидизирующие заболевания, в частности, серонегативные спондилоартропатии, которые включают идиопатический анкилозирующий спондилоартрит (АС), псориатический артрит и др.

Диагноз АС устанавливается в среднем через 7-10 лет от возникновения первых проявлений заболевания. Самым распространенным диагнозом у больных АС с болью нижней части спины был «остеохондроз позвоночника». Данные литературы свидетельствуют о том, что для раннего установления диагноза необходимо проявлять повышенное внимание к пациентам молодого возраста, у которых болевые ощущения в нижней части спины носят воспалительный характер.

Согласно последним рекомендациям ASAS-EULAR, осевой спондилоартрит является потенциально тяжелым заболеванием с различными клиническими проявлениями, требующим многопрофильного лечения, координируемого ревматологом [18].

Лечение первой линии у пациентов с анкилозирующим спондилитом основано на нестероидных противовоспалительных

тельных препаратах. НПВП следует вводить постоянно в максимально разрешенных или максимально переносимых дозах, даже при отсутствии выраженной мышечно-скелетной боли, поскольку было показано, что они действуют не только как анальгетики, но и как лекарственные средства, модифицирующие заболевание, снижающие активность заболевания, подавляющие прогрессирование радиологических изменений (процесс анкилоза осевого скелета) [19].

**Кайшибаева Гульназ Смагуловна** в своем выступлении остановилась на том, что мышечно-скелетный болевой синдром обусловлен поражением самих позвонков, межпозвонковых дисков, фасеточных суставов, а также связок и мышц позвоночника. При этом болевой синдром в спине может быть специфическим и неспецифическим. Неспецифическая боль встречается чаще, в этом случае боли возникают или усиливаются при механической нагрузке и уменьшаются после отдыха, интенсивность боли меняется в течение дня, усиливаясь к вечеру. Самыми распространенными причинами боли в нижней части спины являются патология межпозвонковых дисков без компрессии невралных структур, спондилоартроз (фасеточный синдром), мышечно-тонический и миофасциальный синдромы. В случае дегенеративной патологии межпозвонкового диска боль связана с раздражением фиброзного кольца и/или дурального мешка. Мышечно-тонический и миофасциальный болевые синдромы могут проявляться как самостоятельно, так и возникать на фоне дегенеративного процесса в позвоночнике. Специфический болевой синдром обусловлен инфекционными, дисметаболическими, воспалительными, онкологическими причинами. Также к специфическим болевым синдромам относят компрессию невралных структур (корешковые болевые синдромы, стеноз позвоночного канала с компрессией спинного мозга, компрессия «конского хвоста» и др.), которая может возникнуть в качестве осложнения дегенеративных изменений позвоночника (например, корешковый синдром как осложнение грыжи межпозвонкового диска). Несмотря на то, что специфические боли в спине встречаются гораздо реже, настороженность по их поводу должна быть при каждом осмотре, так как в качестве причины могут выступать тяжелые, инвалидизирующие, а нередко фатальные заболевания. Для этого разработана система «красных флагов» [20].

Наиболее широко используемой для изучения боли в спине сейчас является биопсихосоциальная модель. Она ставит целью охватить все стороны жизни и проблемы пациента. Цель психосоциальной оценки — выявить факторы, которые способствуют хронизации болевого синдрома. Эти факторы могут быть идентифицированы с помощью системы «желтых флагов».

Врачи различных специальностей должны хорошо знать эти системы «флагов» и использовать комплексный мультидисциплинарный подход для правильной и своевременной диагностики и соответствующего лечения. Не стоит ограничиваться формальным назначением препаратов первой линии, представленной нестероидными противовоспалительными средствами и миорелаксантами при выявлении высокого риска хронизации болевого синдрома. В таких случаях важно немедленно приступить и к коррекции выявленных психоэмоциональных нарушений. Важ-

ное значение при оказании помощи пациентам с острым и хроническим болевым синдромом имеет преемственность на каждом этапе. Первостепенной задачей врача является адекватное обезболивание, позволяющее поддерживать привычный уровень физической активности, преодолеть кинезиофобию, поверить в возможность выздоровления. Эффективная терапия болевого синдрома повышает приверженность пациента лечению и профилактическим мероприятиям, укрепляет доверие к врачу [21].

**Кузина Любовь Алексеевна** в ходе дискуссии подчеркнула очень важный аспект, на который должны обратить внимание доктора. Эторикоксиб относится к высокоселективным ЦОГ-2-ингибиторам, поэтому риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений при его использовании всегда было предметом особого внимания.

Самые ценные данные о влиянии эторикоксиба на ССС получены в исследовательской программе MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term), включавшей 34 701 больного ОА и РА, не менее 1,5 года, принимавшего эторикоксиб 60, 90 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. Суммарное число нежелательных явлений (НЯ) со стороны ЖКТ в группе эторикоксиба оказалось достоверно меньше, чем в группе диклофенака — 1,0 и 1,4% соответственно ( $p < 0,001$ ). Однако количество эпизодов желудочно-кишечных кровотечений и перфораций существенно не различалось и составило 0,3 и 0,32 на 100 пациенто/лет. При этом лечение было прервано по причине НЯ со стороны ЖКТ у значительно меньшего числа больных, получавших эторикоксиб (8,6%), по сравнению с принимавшими диклофенак (11,2%;  $p < 0,001$ ).

Основной интерес организаторов MEDAL был направлен на сердечно-сосудистые осложнения. Очень важно, что в данную программу вошло большое число лиц с высоким риском осложнений со стороны ССС: около 41% составляли пациенты старше 65 лет, 38% имели 2 и более стандартных сердечно-сосудистых факторов риска, 47% — артериальную гипертензию (АГ). Оказалось, что число серьезных НЯ со стороны ССС у больных, получавших эторикоксиб и диклофенак, не различалось. Всего зафиксировано 320 и 323 эпизодов значимых сердечно-сосудистых событий — 1,24 и 1,3 на 100 пациенто/лет. Терапия эторикоксибом не повышала частоту тромботических осложнений, однако, на фоне приема препарата в дозе 90 мг/сут отмечалось повышение АД. Для эторикоксиба и диклофенака среднее повышение систолического/диастолического АД составило 3,4-3,6/1,0-1,5 и 0,9-1,9/0,0-0,5 мм рт.ст. соответственно. Из-за развития или дестабилизации АГ лечение было прекращено у 2,2-2,5% пациентов, получавших эторикоксиб, и 0,7-1,6% пациентов, лечившихся диклофенаком [10].

Результаты MEDAL показали, что высокая селективность эторикоксиба в отношении ЦОГ-2 не ассоциировалась с более высоким риском НЯ со стороны ССС при сравнении с неселективным НПВП диклофенаком. Тем не менее, при длительном использовании эторикоксиба, как и всех других селективных и неселективных НПВП, нужно учитывать возможность негативного влияния на ССС. Все НПВП в определенной степени могут вызывать развитие или дестабилизацию АГ [22]. Поэтому назначение НПВП пациентам с АГ должно сопровождаться действенным фармакологическим контролем уровня артериального давления.



**Ризамухамедова Машхура Зокировна** при обсуждении затронула несколько немаловажных вопросов.

За последние годы повсеместно отмечается увеличение встречаемости дегенеративно-воспалительных заболеваний в ревматологической практике и включает более 60% заболеваний опорно-двигательной системы. Отмечается тенденция дегенеративно-воспалительных заболеваний к «омоложению» среди населения в целом.

К сожалению, дегенеративно-воспалительные заболевания все чаще встречаются в более молодом возрасте, что указывает на нарушение метаболических процессов в организме.

Следует отметить, что дегенеративно-воспалительные заболевания развиваются незаметно, но с тенденцией к прогрессированию и усилению дискомфорта в суставах, с нарушением их морфофункциональных характеристик, приводящим нередко к инвалидизации.

Морфологические субстраты, такие как разрушение суставного хряща, развитие остеоартроза и остеопороза, в дальнейшем способствуют развитию субхондрального остеоартроза, остеофитоза, с ограничением функциональной недостаточности, приводящим к инвалидизации.

В связи с вышесказанными актуальными являются следующие позиции:

- Разработка методов первичной и вторичной профилактики общего и индивидуального характера.
- Коррекция веса, профилактика дисметаболических процессов в организме, в частности ожирения.
- Разработка и внедрение в перспективе таргетных препаратов при лечении дегенеративно-воспалительных заболеваний.
- Персонализированный подход к применению болезнь-модифицирующих и симптом-модифицирующих препаратов, таких как НПВП.

**Каюмов Улугбек Каримович** в своем выступлении поднял очень важный вопрос о роли врачей общей практики и терапевтов в лечении больных, страдающих ревматологическими заболеваниями.

Основной контингент пациентов при появлении болевых ощущений обращается в первичное звено здравоохранения и в гораздо меньшей степени к узким специалистам. Поэтому трудно переоценить роль врачей общей практики в своевременной, грамотной диагностике и назначении адекватного лечения. Лечение пациентов с заболеваниями соединительной ткани - особая задача. Уже с момента обращения пациента в первичное звено здравоохранения могут возникать проблемы, в частности, диагностические. Далее следуют непростые вопросы лечения, связанные с коморбидными заболеваниями и последующими реабилитацией и диспансеризацией. В такой ситуации роль врачей общей практики и терапевтов многократно возрастает.

Специалисты общей практики играют ключевую роль в оценке и управлении медицинскими потребностями своих пациентов, а также облегчают доступ больных к другим специалистам для консультации и коррекции лечения [23, 24].

В Узбекистане ведётся реформирование системы здравоохранения. Президент Мирзиёев Ш.М. на видеоселек-

торном совещании от 6 ноября 2020 года определил главными приоритетами здравоохранения – первичное звено и работу врача общей практики (ВОП). На сегодняшний день в профессионально-должностные обязанности ВОП входят диагностика и лечение многих терапевтических заболеваний, в том числе и ревматологических. Многих пациентов с заболеваниями лёгкой и средней степени тяжести ВОП может лечить самостоятельно. Вместе с тем, в ряде случаев, состояние пациента выходит за рамки компетенции ВОП, и возникает необходимость консультации с ревматологом. В таких случаях залогом эффективного лечения являются своевременное направление к узким специалистам и ведение таких пациентов совместно с ними. Поэтому, вопросы преемственности, совместного ведения больного с ревматологом играют ключевую роль в качестве первичной и вторичной медицинской помощи. Чтобы оптимизировать положительные и минимизировать отрицательные аспекты этого взаимодействия, связь между центрами первичной медико-санитарной помощи и больницами должна быть на высоком уровне [25].

К основным методам совершенствования работы врача относится непрерывное повышение его профессиональных компетенций. В связи с этим, особое место в повышении эффективности работы с пациентами, страдающими ревматическими болезнями, следует отводить непрерывному последилому обучению. Современная информация по диагностике и обоснованному применению различных противовоспалительных и обезболивающих средств, в том числе и эторикоксиба в практике ВОП, может быть представлена на курсах повышения квалификации, при проведении конференций, обучающих семинаров и школ, а также могут использоваться другие методы донесения информации в виде видеоматериалов и печатной продукции.

**Машкунова Ольга Васильевна**, завершая дискуссию, подчеркнула основные тенденции применения НПВП в реальной клинической практике.

В Казахстане, как и во всех странах, нестероидные противовоспалительные средства – наиболее частая и востребованная группа препаратов, что обуславливает их очень широкое применение, в то же время доступность и безрецептурный отпуск иногда приводят к развитию нежелательных явлений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, нефропатии, вызывают гепатотоксичность.

НПВП оказывают положительное влияние на структурное ремоделирование опорно-двигательного аппарата при артритах, применяются в лечении опухолей и пролиферативных заболеваний, увеитов, заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Закономерно, что востребованность препаратов определяет повышенное внимание к их безопасности. Другой сложностью в изучении рисков, связанных с применением НПВП, является многообразие показаний к их применению, что делает совокупность принимающих препараты пациентов чрезвычайно разнообразной. Очевидно, что у пациентов разных возрастных групп, страдающих разными заболеваниями, принимающих разные НПВП в разных дозах с разной длительностью, профиль безопасности терапии будет различаться, и подходы к определению безопасности также должны быть различными.

Пациенты, бесконтрольно принимающие НПВП, могут усугублять неблагоприятное лекарственное взаимодействие с другими препаратами.

НПВП также могут иметь негативное фармакологическое взаимодействие с рядом лекарств (в частности, за счет конкурентного ингибирования СУР2С9), которое приводит к снижению эффективности или повышению токсичности последних. Например, ибупрофен уменьшает эффективность низких доз аспирина (НДА), все НПВП снижают терапевтический потенциал основных классов антигипертензивных средств, прежде всего ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), повышают риск нефротоксических реакций при комбинации с иАПФ и мочегонными средствами, повышают риск гепатотоксических реакций при комбинации с флупиртином, парацетамолом, антибиотиками, метотрексатом, усиливают гипогликемическое действие метформина и гликлазида, повышают концентрацию активных метаболитов варфарина, что усиливает риск кровотечения и др.

В связи с вышесказанным, хочется подчеркнуть, что эторикоксид является одним из самых безопасных препаратов, доказавшим хороший профиль переносимости в многочисленных многоцентровых и рандомизированных исследованиях, особенно в отношении ЖКТ-безопасности, отсутствие гепатотоксичности и кардиоваскулярных рисков.

Эторикоксид влияет на многофакторный патогенез боли и может быть эффективно использован и рекомендован в ревматологической практике при таких нозологиях, как остеоартрит, как при остром синовите, так и для контроля хронической боли; для снятия приступа подагры; в качестве патогенетической терапии при анкилозирующем спондилите и ревматоидном артрите. Удобное титрование доз от 30 до 120 мг с промежуточными дозами 60-90 мг позволяет осуществлять индивидуальный подбор дозы и ступенчатое повышение или понижение доз [8, 10, 26, 27].

**На заседании экспертов достигнут консенсус относительно применения эторикоксида в лечении неврологических и ревматологических заболеваний:**

1. Селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксид обладает высокой противовоспалительной и анальгетической активностью, позитивным влиянием на лабораторные признаки воспаления и 100-процентной биодоступностью при пероральном приеме. По скорости развития анальгетического эффекта эторикоксид обладает более быстрым и длительным сохраняющимся (24 ч.) действием по сравнению с другими НПВП.

2. В неврологической практике эторикоксид, прежде всего, рекомендуется при боли в спине, вызванной фасеточным синдромом (ОА суставов позвоночника), а также у пациентов с хронической болью в нижней части спины. Доза 60 мг/сут. Длительность 10-14 дней.

3. Ориентиры для пролонгированной терапии фасеточного синдрома эторикоксибом (от 2 до 4 недель).

- Присутствие боли в покое.
- Отсутствие боли в покое, но сохранение при движении.
- Сочетание боли в спине с болью другой локализации.
- Неполная функциональная активность в повседневной жизни.

- Ограничения для необходимой физической активности.
- Присутствие факторов риска (тревога, депрессия, кастрострофия).

4. Однократный прием эторикоксида в сутки, высокая эффективность и низкая частота побочных эффектов определяют высокую приверженность лечению пациентов. Применение эторикоксида, благодаря снижению частоты явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, является наиболее обоснованным терапевтическим вариантом лечения боли в спине.

5. Эторикоксид может стать препаратом выбора у пациентов с острой болью и высоким риском ее хронизации, как средство, не только эффективно купирующее острую боль и воспаление, но и определенно модулирующее один из ключевых механизмов перехода острой боли в хроническую – центральную сенситизацию.

6. Эторикоксид является эффективным обезболивающим и противовоспалительным средством, универсальным анальгетиком, который может с успехом применяться для лечения как острой (ОА суставов позвоночника), так и хронической скелетно-мышечной боли. Причем благодаря благоприятному профилю безопасности эторикоксид может быть особенно востребован для длительной терапии ХНБС.

7. Все НПВП в определенной степени могут вызывать развитие или дестабилизацию АГ. Поэтому назначение эторикоксида пациентам с АГ должно сопровождаться действенным фармакологическим контролем уровня артериального давления (коррекция антигипертензивной терапии).

8. Основным показанием для применения эторикоксида в ревматологии, учитывая его оптимальные фармакологические свойства, однократный прием и хорошую переносимость, представляется длительное лечение хронических костно-мышечных заболеваний как в период активности, так и в качестве поддерживающей терапии, таких как остеоартрит, ревматоидный артрит, подагра и анкилозирующий спондилит.

9. Терапевтический потенциал эторикоксида при наиболее распространенных хронических ревматических заболеваниях доказан на основании масштабных и длительных рандомизированных клинических исследований. Эторикоксид обеспечивал стойкое уменьшение выраженности боли, воспалительной активности и улучшение самочувствия больных. В целом его эффективность при этой патологии не уступает или несколько превышает лечебное действие неселективных НПВП и других селективных НПВП.

10. Согласно широко известному алгоритму лечения ОА, разработанному группой ESCO (updated ESCO stepwise algorithm, 2019), НПВП, в том числе эторикоксид, при ОА следует применять «прерывисто или постоянно (продолжительными циклами)» в зависимости от тяжести заболевания и с учетом коморбидных заболеваний.

11. Удобное титрование доз от 30 до 120 мг с промежуточными дозами 60-90 мг позволяет осуществлять индивидуальный подбор дозы и ступенчатое повышение или понижение доз. Рекомендуемая доза при ОА 30-60 мг 1 раз в сутки; рекомендуемая доза при РА и анкилозирующем спондилоартрите – до 90 мг 1 раз в сутки; дозирование при острой подагре не должно превышать 120 мг 1 раз в сутки.

12. Применение НПВП должно проходить с учетом особенностей клинической ситуации пациента, наличия коморбидных заболеваний, кардиоваскулярного риска. Приоритетность безопасности больного относится к базовым принципам современной фармакотерапии, и врачи должны четко придерживаться их в своей работе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arendt-Nielsen L. Central sensitization in humans: assessment and pharmacology // *Handb Exp Pharmacol*. 2015;227:79-102. PMID: 25846615. doi: 10.1007/978-3-662-46450-2\_5
2. Martina S., Vesta K., Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor // *Ann Pharmacother*. 2005;39(5):854-62. PMID: 15827069. doi: 10.1345/aph.1E543
3. Arendt-Nielsen L. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 Inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis // *Pain*. 2016 Aug;157(8):1634-44. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000562
4. Lin H-Y., Cheng T-T., Wang J-H. et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial // *Int J Rheum Dis*. 2010 May;13(2):144-150. PMID: 20536599. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01468.x
5. Birbara C.A., Puopolo A.D., Munoz D.R. et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability-a randomized, placebo-controlled, 3-month trial // *Pain*. 2003;4(6):307-15. PMID: 14622687. doi: 10.1016/s1526-5900(03)00633-3
6. Pallay R., Seger W., Adler J. et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial // *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):257-66. PMID: 15370723. DOI: 10.1080/03009740410005728
7. Zerbini C., Ozturk Z.E., Grifka J. et al. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study // *Curr Med Res Opin*. 2005 Dec;21(12):2037-49. PMID: 16368055. doi: 10.1185/030079905X75069
8. Ramey D., Watson D., Yu C. et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis // *Curr Med Res Opin*. 2005 May;21(5):715-22. PMID: 15974563. doi: 10.1185/030079905x43686
9. Feng X., Tian M., Zhang W., Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A metaanalysis // *PLoS One*. 2018 Jan 10;13(1):e0190798. doi: 10.1371/journal.pone.0190798.eCollection 2018
10. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // *Lancet*. 2006 Nov 18;368(9549):1771-81. PMID: 17113426. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9
11. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet*. 2016;388(10053):1545-1602. PMID: 27733282. PMID: PMC5055577. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6
12. O'Dell J.R. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. 2016:1754-1762
13. American College Of Rheumatology. Updated Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis. Project Plan – October 2018, <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Rheumatoid-Arthritis-Guideline-Project-Plan.pdf>
14. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis // *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Статья опубликована при поддержке компании "Сандоз".

REFERENCES

1. Arendt-Nielsen L. Central sensitization in humans: assessment and pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;227:79-102. PMID: 25846615. doi: 10.1007/978-3-662-46450-2\_5
2. Martina S, Vesta K, Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. *Ann Pharmacother*. 2005;39(5):854-62. PMID: 15827069. doi: 10.1345/aph.1E543
3. Arendt-Nielsen L. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 Inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2016 Aug; 157(8):1634-44. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000562
4. Lin H-Y, Cheng T-T, Wang J-H, et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *Int J Rheum Dis*. 2010 May;13(2):144-150. PMID: 20536599. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01468.x
5. Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR, et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability-a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *Pain*. 2003;4(6):307-15. PMID: 14622687. doi: 10.1016/s1526-5900(03)00633-3
6. Pallay R, Seger W, Adler J, et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):257-66. PMID: 15370723. doi: 10.1080/03009740410005728
7. Zerbini C, Ozturk ZE, Grifka J, et al. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*. 2005 Dec;21(12):2037-49. PMID: 16368055. doi: 10.1185/030079905X75069
8. Ramey D, Watson D, Yu C, et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin*. 2005 May;21(5):715-22. PMID: 15974563. doi: 10.1185/030079905x43686
9. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A metaanalysis. *PLoS One*. 2018 Jan 10;13(1):e0190798. doi: 10.1371/journal.pone.0190798.eCollection 2018
10. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006 Nov 18;368(9549):1771-81. PMID: 17113426. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9
11. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-1602. PMID: 27733282. PMID: PMC5055577. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6
12. O'Dell J.R. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. 2016:1754-1762
13. American College Of Rheumatology. Updated Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis. Project Plan – October 2018, <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Rheumatoid-Arthritis-Guideline-Project-Plan.pdf>
14. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
15. Walker C. Are All Oral COX-2 Selective Inhibitors the Same? A Consideration of Celecoxib, Etoricoxib, and Diclofenac [published

15. Walker C. Are All Oral COX-2 Selective Inhibitors the Same? A Consideration of Celecoxib, Etoricoxib, and Diclofenac [published correction appears in *Int J Rheumatol*. 2019 Jun 2;2019:8635073] // *Int J Rheumatol*. 2018;2018:1302835. Published 2018 Dec 9. doi:10.1155/2018/1302835
16. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-265. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>
17. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. 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
18. Van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis*. 2017;76:978-991. PMID: 28087505. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
19. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015;(1):4-23. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>
20. Алексеев В.В., Баринов А.Н., Кукушкин М.Л. и др. Боль: руководство для врачей и студентов / под ред. Н.Н. Яхно. М.: МедПресс. 2009. 302 с.
21. Зиновьева О.Е., Рожков Д.О. Мультидисциплинарный подход к лечению хронической неспецифической боли в спине // Регулярные выпуски «РМЖ». 2018;4(II):93-96. [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Mulytidisciplinarnyy\\_podhod\\_k\\_lecheniyu\\_hronicheskoy\\_nespecificheskoy\\_boli\\_v\\_spine/#ixzz75eU0LKVL](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Mulytidisciplinarnyy_podhod_k_lecheniyu_hronicheskoy_nespecificheskoy_boli_v_spine/#ixzz75eU0LKVL)
22. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Научно-практическая ревматология. 2018;56:1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
23. Lempp H., Baggott R., Scott D.L. et al. The value, impact and role of nurses in rheumatology outpatient care: Critical review of the literature // *Musculoskeletal Care*. 2020;18:245-255. <https://doi.org/10.1002/msc.1467>
24. Referring to other medical specialists/ A guide for ensuring good referral outcomes for your patients. The Royal Australian College of General Practitioners 2019
25. Scaiola G., Schäfer W.L.A., Boerma W.G.W. et al. Communication between general practitioners and medical specialists in the referral process: a cross-sectional survey in 34 countries // *BMC Fam Pract*. 2020;21(1):54. <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01124-x>
26. Moss P., Benson H.A.E., Will R., Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyper-algesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial // *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Aug 2. pii: S1063-4584(17)31091-9. PMID: 28778815. DOI: 10.1016/j.joca.2017.07.009
27. Watson D., Bolognese J., Yu C. et al. Use of gastro-protective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs // *Curr Med Res Opin*. 2004;20(12):1899-1908. PMID: 15701208. doi: 10.1185/030079904X12681
- correction appears in *Int J Rheumatol*. 2019 Jun 2;2019:8635073]. *Int J Rheumatol*. 2018;2018:1302835. Published 2018 Dec 9. doi:10.1155/2018/1302835
16. Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-265 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>
17. 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
18. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:978-991. PMID: 28087505. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
19. Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):4-23. (In Russ.) doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>
20. Alekseev VV, Barinov AN, Kukushkin ML, et al. *Bol: rukovodstvo dlia vrachei i studentov* [Pain: a guide for doctors and students] ed. N.N. Yakhno. M.: MedPress. 2009. 302 p.
21. Zinovieva OE, Rozhkov DO. Multidisciplinary approach to the treatment of chronic nonspecific back pain. Analysis of the clinical case. *Reguljarnye vypuski «RMZh» = Regular Issues of the RMJ*. 2018;4(II):93-96. (In Russ.). Available from: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Mulytidisciplinarnyy\\_podhod\\_k\\_lecheniyu\\_hronicheskoy\\_nespecificheskoy\\_boli\\_v\\_spine/#ixzz75eU0LKVL](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Mulytidisciplinarnyy_podhod_k_lecheniyu_hronicheskoy_nespecificheskoy_boli_v_spine/#ixzz75eU0LKVL)
22. Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1): 1-29 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
23. Lempp H, Baggott R, Scott DL, et al. The value, impact and role of nurses in rheumatology outpatient care: Critical review of the literature. *Musculoskeletal Care*. 2020;18:245-255. <https://doi.org/10.1002/msc.1467>
24. Referring to other medical specialists / A guide for ensuring good referral outcomes for your patients. The Royal Australian College of General Practitioners 2019
25. Scaiola G, Schäfer WLA, Boerma WG, et al. Communication between general practitioners and medical specialists in the referral process: a cross-sectional survey in 34 countries. *BMC Fam Pract*. 2020;21(1):54. <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01124-x>
26. Moss P, Benson HAE, Will R, Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyper-algesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Aug 2. pii: S1063-4584(17)31091-9. PMID: 28778815. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.009
27. Watson D, Bolognese J, Yu C, et al. Use of gastro-protective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(12):1899-1908. PMID: 15701208. doi: 10.1185/030079904X12681