

Безопасная терапия остеоартрита: место топических нестероидных противовоспалительных препаратов

Н.В. Чичасова^{1,2✉}, ORCID: 0000-0001-8051-8659, e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Г.Р. Имамединова¹, ORCID: 0000-0003-4935-6051, e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

А.М. Ли́ла^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6068-3080, e-mail: sokrat@irramn.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

В статье обсуждается социальная значимость остеоартрита как заболевания, широко распространенного, развивающегося преимущественно у лиц старшего возраста, что затрудняет проведение противовоспалительной и обезболивающей терапии ввиду частого сочетания в этом возрасте остеоартрита с другими заболеваниями, необходимости лечения коморбидных состояний, что нередко плохо сочетается с проведением системной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. Отмечено, что остеоартрит не только ухудшает качество жизни пациентов, но и приводит к уменьшению продолжительности их жизни, что подчеркивает медицинскую и социальную значимость проведения максимально безопасной терапии этого заболевания. Приведены данные об отрицательном влиянии наличия хронической боли на прогрессирование остеоартрита. Обсуждаются негативные стороны использования оральных форм нестероидных противовоспалительных препаратов: развитие нежелательных явлений, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, отрицательное влияние на синтез гликозаминогликанов (хондронегативное действие). Обсуждается место топических форм нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении больных остеоартритом в соответствии с рекомендациями международных обществ по использованию топических форм нестероидных противовоспалительных препаратов в ведении больных остеоартритом крупных и мелких суставов. Приведены данные по трансдермальному транспорту топической формы диклофенака – малой молекулы, обладающей липофильными свойствами. Приведены данные об эффективности топических форм диклофенака в сравнении с пероральными формами по данным многочисленных рандомизированных контролируемых исследований, продемонстрирована сопоставимая эффективность обеих форм диклофенака при максимальной безопасности топической формы. Рассматривалась особая структура препарата Вольтарен® Эмульгель® (Voltaren® Emulgel), сочетающая свойства геля и крема, что обеспечивает быстрое проникновение трансдермально и более длительное сохранение действующего вещества в зоне воспаления, а также описана особая пролонгированная форма Вольтарена Эмульгеля, создающая дополнительное удобство для применения.

Ключевые слова: остеоартрит, коморбидность, топические формы нестероидных противовоспалительных препаратов, эффективность

Для цитирования: Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Ли́ла А.М. Безопасная терапия остеоартрита: место топических нестероидных противовоспалительных препаратов. *Медицинский совет.* 2020;(8):128–134. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-128-134.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safe therapy of osteoarthritis: place of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs

Natalia V. Chichasova^{1,2✉}, ORCID: 0000-0001-8051-8659, e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Gyuzel R. Imametdinova¹, ORCID: 0000-0003-4935-6051, e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Aleksander M. Lila^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6068-3080, e-mail: sokrat@irramn.ru

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The article discusses the social significance of osteoarthritis as a widespread disease that develops mainly in older people, which makes it difficult to carry out anti-inflammatory and analgesic therapy due to the frequent combination of osteoarthritis with other diseases at this age, the need to treat comorbid conditions, which is often poorly combined with systemic therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs. It is noted that osteoarthritis not only worsens the quality of life of patients, but also leads to a decrease in the length of their life, which emphasizes the medical and social importance of conducting the safest possible therapy for this disease. Data on the negative impact of the presence of chronic pain on the progression of osteoarthritis are presented. The negative aspects of the use of oral forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs are discussed: the development of adverse events primarily from the gastrointestinal tract and cardiovascular system, the negative effect on the synthesis of glycoaminoglycans («chondronegative effect»). Discusses the place of topical forms of NSAIDs in the treatment of patients with osteoarthritis in accordance with the recommendations of the International society for the use of topical forms of NSAIDs in the management of patients with osteoarthritis of large and small joints. Data on transdermal transport of the topical form of diclofenac, a small molecule with lipophilic properties,

are presented. Data on the effectiveness of topical forms of diclofenac in comparison with oral forms are presented according to numerous randomized controlled trials, and the comparable effectiveness of both forms of diclofenac is demonstrated, with maximum safety of the topical form. A special structure of Voltaren® Emulgel (Voltaren® Emulgel), combining the properties of a gel and cream, which provides rapid transdermal penetration and longer retention of the active substance in the area of inflammation, is described, as well as a special prolonged form of Voltaren® Emulgel, which creates additional convenience for use.

Keywords: osteoarthritis, comorbidity, topical forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs, effectiveness

For citation: Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Lila A.M. Safe therapy of osteoarthritis: place of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):128–134. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-128-134.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — одно из самых распространенных заболеваний человека. Причем в последние десятилетия отмечается рост заболеваемости во многих странах. Так, по данным крупных когортных и наблюдательных исследований, в США за 10 лет число больных с ОА увеличилось на 6 млн [1]: по оценке данных Фрамингемской когорты, рентгенологический ОА суставов кистей выявлен у 44,2% женщин и 37,7% мужчин [2], а ОА коленных суставов еще в 80-е гг. прошлого столетия был выявлен у 19% лиц старше 45 лет [3]. По данным другого когортного исследования, у ~28% лиц старше 45 лет выявлен ОА коленных суставов и у 28% — ОА тазобедренных суставов [4, 5]. Безусловно, рентгенологические признаки ОА выявляются значительно чаще, чем клинические: имеются данные, что в США до 70% населения в возрасте более 65 лет имеют рентгенологические признаки ОА [6]. Симптоматический ОА суставов кистей, когда имеют место боль и скованность, во Фрамингемской когорте был выявлен даже у молодых: в 14,4% у женщин и в 6,9% у мужчин [2]. У лиц 71 года и старше — у 26,2 и 13,4% соответственно [7]. Симптоматический ОА коленных суставов у лиц старше 45 лет в Фрамингемской когорте выявлен в 7% [3], в когорте Johnston Country OA Project — в 17% [4], а симптоматический ОА тазобедренных суставов был у ~10% лиц в когорте Johnston Country OA Project [5]. По данным Российского крупного эпидемиологического исследования (скринингом было охвачено 76 136 человек в 12 регионах РФ), распространенность ОА в РФ составила 13,3% [8]. Анализ более поздних исследований эпидемиологии свидетельствует о дальнейшем росте распространенности ОА различной локализации [9].

Таким образом, проблема ведения больных ОА заключается и в высокой распространенности заболевания с ростом ее в последние десятилетия, а также в нарастании распространенности ОА у лиц старшего возраста. Известно, что коморбидность при ОА чрезвычайно высока. ОА ассоциируется с высоким риском наличия сердечно-сосудистых заболеваний [10], сокращением продолжительности жизни [11]. Это затрудняет ведение больных, т. к. наличие хронической боли требует активной анальгетической терапии. Боль при ОА является фактором усугубления течения сердечно-сосудистых заболеваний [12], причем даже при наличии ОА мелких суставов кистей [13]. Известно, что уменьшение продолжительности жизни у пожилого контингента в равной или даже в большей степени зависит от

интенсивности боли и связанным с ней нарушением функции, чем от наличия или отсутствия жизнеугрожающих заболеваний (например, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и пр.) [14, 15].

Кроме того, клинически симптоматический ОА, по данным обследования более 4 000 больных, средний возраст которых составил $61,1 \pm 9,1$ года, приводил к быстрому развитию деформаций коленных суставов: относительный риск развития деформаций в этой группе больных составил 8,9 (95% доверительный интервал 3,1, 25,5) в сравнении с пациентами с гонартрозом, но не имеющими боли, и с пациентами, имеющими только рентгенологические признаки ОА [16, 17].

МЕСТО ТОПИЧЕСКИХ ФОРМ НПВП В ЛЕЧЕНИИ БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ

Купирование (или уменьшение интенсивности) боли при ОА становится центральной задачей в терапии этого заболевания, т. к. не только приводит к улучшению качества жизни больного, но и влияет на прогрессирование ОА и продолжительность их жизни.

Проведение анальгетической терапии у лиц пожилого возраста осложняется наличием сопутствующей патологии, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек [18, 19]. Системное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) имеет существенные ограничения у больных, имеющих повышенный риск развития осложнений. Они должны применяться короткими курсами, хотя и это не предохраняет от развития осложнения со стороны ЖКТ и не всегда обеспечивает стабильное обезболивание. С учетом хондронегативного действия большинства неселективных НПВП (нсНПВП) на метаболизм суставного хряща [20, 21] предпочтительнее использовать селективные НПВП (сНПВП), что не всегда возможно при высоком риске осложнений со стороны ССС. Парацетамол широко рекомендовался, хотя влияние его на симптомы ОА минимальны (малое уменьшение боли, недостоверное влияние на скованность и функцию), т. к. считалось, что он безопасен и дешев. Однако, по данным систематического обзора (в него включено 18 880 исследований, 665 889 пациентов, принимающих и не принимающих парацетамол), применение парацетамола связано с увеличением риска осложнений со стороны ЖКТ, печени. Лечение парацетамол в дозе > 3 г/сут ассоциируется с увеличением риска госпитализации из-за ЖКТ-перфораций, язв или

кровотечения, снижением функции почек у женщин при длительном употреблении или приеме > 3 г/сут, увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также смертности [22].

Эксперты Международного общества по изучению остеоартрита и остеопороза (ESCEO) [23] в последней редакции 2019 г. алгоритма ведения больных с остеоартритом строго рекомендуют в качестве первого фармакологического шага использовать медленнодействующие симптоматические препараты: SYSDOA (хондропротекторы) и топические НПВП, если у больного не чрезвычайно сильные боли в суставах. Международное общество по изучению ОА (OARSI) в своих рекомендациях 2019 г. по лечению ОА различной локализации строго рекомендует топические НПВП в качестве первого фармакологического шага при гонартрозе [24], а эксперты Американского колледжа ревматологов (ACR) – при ОА коленных суставов и суставов кистей [25].

Топические формы НПВП широко стали использоваться в 90-е гг. XX столетия, когда проводилось сравнение топических НПВП с плацебо, и было показано, что применение НПВП в виде топических форм сопровождается развитием клинического эффекта, достоверно отличающегося от плацебо [26]. Для развития эффекта топической формы НПВП необходимо обеспечение хорошего трансдермального прохождения действующего препарата. На трансдермальное прохождение НПВП влияют различные факторы: топический НПВП должен быть малой молекулой (молекулярный вес < 500 г/моль), что в основном определяет возможность прохождения определенной дозы препарата в единицу времени. Вещество должно быть водорастворимым, иметь хорошую липофильность. Диклофенак, являясь малой молекулой (молекулярный вес 296 г/моль), обладает высокой липофильностью и демонстрирует наивысшее *in vitro* проникновение в кожу по сравнению с другими изученными НПВП [27]. При этом диклофенак, как слабая органическая кислота, обладает и липофильными, и гидрофильными свойствами, что позволяет проникать не только в ткани кожи, но и проходить мембрану клеток, таких как синовиальные клетки сустава [28–30], что обеспечивает противовоспалительное действие топической формы диклофенака. Кроме того, в исследованиях *in vitro* продемонстрировано отсутствие влияния молекулы диклофенака на метаболический баланс протеогликанов и гиалуроновой кислоты в суставном хряще при ОА [31, 32]. Таким образом, при классификации по влиянию НПВП на метаболизм гиалинового хряща диклофенак относят к хондронейтральным молекулам [33].

Клиницисты широко используют топическую форму диклофенака Вольтарен® Эмульгель® (Voltaren® Emulgel®). Особенностью препарата является содержание диклофенака диэтиламина, модифицированного специально для наружного применения, в виде патентованной формы – геля-эмульсии, соединяющего свойства крема и геля. Эта особая форма доставки активного компонента сочетает в себе водную и жировую фазы для активного проникновения через кожный барьер [34].

Высокая эффективность и хорошая переносимость Вольтарена Эмульгеля при лечении хронической и острой боли продемонстрирована результатами серии РКИ и данными метаанализов [35–41].

Большой интерес представляет работа J. Zacher et al. [35], которая продемонстрировала результаты 3-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования по оценке эффективности и безопасности 1,16%-ного геля диклофенака диэтиламина при 4-кратном нанесении ($n = 117$) и геля-плацебо ($n = 120$) у больных с ОА коленного сустава старше 45 лет. Достоверное уменьшение боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) было зарегистрировано через неделю от начала исследования в группе больных, получавших Эмульгель, по сравнению с группой плацебо (разница 6 мм, $p = 0,03$). Тенденция к уменьшению боли сохранялась при продолжении лечения, достигнув максимальных значений ко 2-й неделе терапии (разница 11 мм, $p = 0,0002$) и сохранялась на стабильном уровне до окончания периода исследования. Кроме того, отмечено достоверное уменьшение индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) через 2 и 3 недели терапии на 35 и 47% соответственно в группе больных, получавших активный препарат, в группе плацебо – на 20 и 29% соответственно. Положительный эффект от проводимой терапии отметили 70% пациентов, получавших Эмульгель, по сравнению с группой плацебо – 58% пациентов.

При сравнении частоты развития нежелательных явлений (НЯ) статистически достоверной разницы между обеими группами больных не было, включая данные лабораторных параметров. В основном преобладали локальные НЯ: в группе Эмульгеля у 1 пациента – аллергический контактный дерматит, у 2 – раздражение на месте нанесения препарата, однако у 1 пациента было зарегистрировано развитие отека Квинке; в группе плацебо – у 3 пациентов (раздражение на месте нанесения геля, чувство жжения в этой области и аллергический контактный дерматит) [35].

Еще в одном 3-недельном сравнительном двойном слепом контролируемом рандомизированном исследовании проводилась оценка эффективности и переносимости Вольтарена Эмульгеля у пациентов с узелковым ОА (узлы Бушара и Гебердена) ($n = 321$). Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n = 165$) получали Вольтарен Эмульгель (активный препарат) и плацебо ибупрофена в таблетках; 2-я группа ($n = 156$) – плацебо Вольтарена Эмульгеля и ибупрофен в таблетках (активный препарат). Эмульгель в виде 10-см полоски наносился на кожу 4 раза в день, ибупрофен использовали перорально по 400 мг 3 раза в день. Эффективность оценивали по динамике боли в покое и при движении по 100-мм ВАШ, продолжительности утренней скованности, силе сжатия кистей. Положительная динамика исследуемых параметров была сопоставима в обеих группах. В ходе исследования было отмечено, что НЯ со стороны ЖКТ возникали у пациентов, получавших Эмульгель реже, чем в группе ибупрофена, – 9 и 14% соответственно. При

оценке лабораторных параметров не было выявлено отрицательной динамики по сравнению с исходными данными [33]. Анализ результатов, полученных в ходе проведенных исследований [35, 36], позволил J. Zacher et al. предложить использование Эмульгеля как препарата первого выбора при лечении боли у больных ОА крупных и мелких суставов [36].

Высокая эффективность Вольтарена Эмульгеля продемонстрирована при лечении острой боли [37–41]. Так, в 2015 г. S. Derry et al. обобщили и представили результаты анализа 61 рандомизированного клинического исследования, посвященного оценке клинической эффективности и безопасности местного применения НПВП (гель, спрей, крем) [36]. Результаты двух исследований ($n = 314$) показали, что индекс NNT (Numbers Needed to Treat – число больных, которых надо пролечить для получения одного эпизода улучшения $> 50\%$ от исходного уровня) составил для диклофенака Эмульгель 1,8 по сравнению с таковым у кетопрофена 2,5 и ибупрофена 3,9 [37].

Диклофенак диэтиламин 2,32%-ный гель при двух- и трехкратном нанесении в сутки был эффективнее плацебо у 242 больных с острым растяжением связок голеностопного сустава [38]. Более высокий анальгетический эффект 1,16%-ного диклофенака диэтиламина геля в сравнении с плацебо продемонстрирован у 72 пациентов с острой болью в области шеи [39] и по сравнению с траумелем у 449 больных при повреждении связок голеностопного сустава [40].

Результаты исследований и применения в клинической практике Вольтарена Эмульгеля свидетельствуют о его хорошей переносимости. На фоне использования препарата могут возникать локальные НЯ: аллергический и неаллергический контактный дерматит, в отдельных случаях – генерализованная кожная сыпь, аллергические реакции, в т. ч. бронхоспазм, ангионевротический отек, фотосенсибилизация, что указано в инструкции по применению препарата¹. Однако фототоксические эффекты топических форм диклофенака наблюдаются намного реже, чем при применении местных форм других НПВП [41].

В последние годы при лечении боли в структурах опорно-двигательного аппарата широкое применение получила новая форма диклофенака Вольтарен® Эмульгель® (Voltaren® Emulgel®) 12 часов, гель 2%-ный. Отличительной особенностью препарата является пролонгированное действие однократной дозы до 12 часов, что позволяет уменьшить частоту нанесения до 2 раз в сутки и создает пациенту удобство в применении. Показано, что при нанесении 2%-ного геля Вольтарен® Эмульгель® 2 раза в сутки концентрация действующего вещества в плазме крови соответствует его концентрации при использовании 1%-ного геля при четырехкратном нанесении². Кроме того, введение в формулу усилителя проницаемости, энхансера – олеилового спирта позволяет диклофенаку глубже прони-

кать в подлежащие ткани к суставу³. Было показано, что при топическом нанесении диклофенака на область сустава достигаются эффективные концентрации в таких около-суставных тканях, как мышечная ткань, синовиальная оболочка, синовиальная жидкость [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение крупных суставов при ОА в значительной мере ухудшает качество жизни пациентов за счет наличия хронической боли и функциональных нарушений (ходьба, подъем и спуск по лестнице, выполнение бытовых функций и пр.). Но и поражение мелких суставов кистей также в значительной мере снижает качество жизни больных. Поэтому центральной задачей лечения больных ОА любой локализации является уменьшение (в идеале купирование) боли. В соответствии с рекомендациями ESCO [23] по ведению больных ОА препаратами первой линии должны быть медленнодействующие симптом-модифицирующие средства (SYSADOA), эффект которых развивается медленно, и реальное уменьшение боли отмечается через 3 и более месяца от начала терапии. В этот промежуток времени больной нуждается в назначении быстродействующих симптом-модифицирующих средств (НПВП). С учетом высокой коморбидности больных ОА, частого наличия сопутствующих заболеваний ЖКТ и ЦСС проведение системной (пероральной) терапии НПВП небезопасно. В этой связи эксперты международных организаций строго рекомендуют до назначения оральных НПВП использовать их топические формы, а в рекомендациях OARSI и ACR топические НПВП рассматриваются как первый фармакологический шаг в лечении ОА коленных суставов и мелких суставов кистей [23–25]. Диклофенак – молекула, давно зарекомендовавшая себя как активный противовоспалительный, анальгетический и жаропонижающий препарат. Его топическая форма – Вольтарен® Эмульгель® при правильном использовании способна вызвать сопоставимый с оральной формой обезболивающий эффект, что показано в многочисленных клинических исследованиях. Наличие формы с пролонгированным действием создает дополнительное удобство для пациента, особенно если он продолжает работать. При этом обеспечивается высокая безопасность терапии. Данную форму диклофенака можно с успехом использовать и при других воспалительных заболеваниях суставов, особенно у больных, имеющих факторы риска развития НЯ при приеме НПВП внутрь. Таким образом, широкий спектр анальгетического и противовоспалительного действия, хорошая переносимость позволяют использовать Вольтарен Эмульгель в качестве симптоматической терапии в лечении острой и хронической боли при заболеваниях опорно-двигательного аппарата.



Поступила / Received 12.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.05.2020
Принята в печать / Accepted 10.06.2020

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Вольтарен Эмульгель. Гель для наружного применения 2%. Рег. №ЛП 002267-281116 от 28.11.2016 г. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7427.

² Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Вольтарен Эмульгель. Гель для наружного применения 2%. Рег. №ЛП 002267-281116 от 28.11.2016 г. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7427.

³ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Вольтарен Эмульгель. Гель для наружного применения 2%. Рег. №ЛП 002267-281116 от 28.11.2016 г. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7427.

- Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G., Arnold L.M., Choi H., Deyo R.A. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26–35. doi: 10.1002/art.23176.
- Haugen I.K., Englund M., Aliabadi P., Niu J., Clancy M., Kvien T.K., Felson D.T. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1581–1586. doi: 10.1136/ard.2011.150078.
- Felson D.T., Naimark A., Anderson J., Kazis L., Castelli W., Meenan R.F. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum.* 1987;30(8):914–918. doi: 10.102/art.1789300811.
- Jordan J.M., Helmick C.G., Renner J.B., Luta G., Dragomir A.D., Woodard J. et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians. The Johnston Country Osteoarthritis Project. *J Rheumatol.* 2007;34(1):172–180. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17216685>.
- Jordan J.M., Helmick C.G., Renner J.B., Luta G., Dragomir A.D., Woodard J. et al. Prevalence of hip symptoms and radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in African Americans and Caucasians. The Johnston Country Osteoarthritis Project. *J Rheumatol.* 2009;36(4):809–815. doi: 10.3899/jrheum.080677.
- Hannan M.T., Felson D.T., Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2000;27(6):1513–1517. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852280>.
- Zhang Y., Niu J., Kelly-Hayes M., Chaisson C.E., Aliabadi P., Felson D.T. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 2002;156(11):1021–1027. doi: 10.1093/aje/kwf141.
- Галушко Е.А., Большакова Т.В., Виноградова И.Б., Иванова О.Н., Лесняк О.М., Меньшикова Л.В. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология.* 2009;47(1):11–17. doi: 10.14412/1995-4484-2009-136.
- Vina E.R., Kwoh C.K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):160–167. doi: 10.1097/BOR.0000000000000479.
- Hall A.J., Stubbs B., Mamas M.A., Myint P.K., Smith T.O. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(9):938–946. doi: 10.1177/2047487315610663.
- Hawker G.A., Croxford R., Bierman A.S., Harvey P.J., Ravi B., Stanaitis I., Lipscombe L.L. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PLoS One.* 2014;9(3):e91286. doi: 10.1371/journal.pone.0091286.
- Majeed M.H., Ali A.A., Khalil H.A., Bacon D., Imran H.M. A Review of the Pharmacological Management of Chronic Pain in Patients with Heart Failure. *Innov Clin Neurosci.* 2019;16(11–12):25–27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006868>.
- Haugen I.K., Ramachandran V.S., Misra D., Neogi T., Niu J., Yang T. et al. Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease: data from Framingham Heart Study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):74–81. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203789.
- Nüesch E., Dieppe P., Reichenbach S., Williams S., Iff S., Jüni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165.
- Kluzek S., Sanchez-Santos M.T., Leyland K.M., Judge A., Spector T.D., Hart D. et al. Painful knee but not hand osteoarthritis is an independent predictor of mortality over 23 years follow-up of a population-based cohort of middle-aged women. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1749–1756. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208056.
- White D.K., Niu J., Zhang Y. Is symptomatic knee osteoarthritis a risk factor for a trajectory of fast decline in gait speed? Results from longitudinal cohort study. *Arthr Care Res.* 2013;65(2):187–194. doi: 10.1002/acr.21816.
- Bastick A.N., Belo J.N., Runhaar J., Bierma-Zeinstra S.M. What are the prognostic factors for radiographic progression of knee osteoarthritis? A meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(9):2969–2989. doi: 10.1007/s11999-015-4349-z.
- McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Arden N.K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S.M. et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):363–388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- Hararfoosh S., Asghar W., Jamal F. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):821–847. doi: 10.18433/j3vzv2f.
- Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human articular cartilage. *Br J Pharmacol.* 2000;131(7):1413–1421. doi: 10.1038/sj.bjp.0703710.
- Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов. *PMJ.* 2005;13(8):539–542. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Lechenie_osteoartroza_vliyaniye_na_hryashevuyu_tkany_razlichnykh_protivovospalitelnykh_preparatov/.
- Robert E., Nune V.D., Buckner S., Latchem S. Paracetamol: not safe as we thought? A systematic review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:552–559. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914.
- Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
- Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand? Hip and knee. *Arthr Rheumatol.* 2020;72(2):220–233. doi: 10.1002/art.41142.
- Altman R., Brandt K., Hochberg M., Moskowitz R., Bellamy N., Bloch D.A. et al. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of Osteoarthritis Research Society. Results from a workshop. *Osteoarthritis Cartilage.* 1996;4(4):217–243. doi: 10.1016/s1063-4584(5)80101-3.
- Cordero J.A., Alacron L., Escibano E. A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharm Sci.* 1997;86:503–508. doi: 10.1021/js960346.
- Altman R., Bosch B., Brune K., Patrignani P., Young C. Advances in NSAID development evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs.* 2015;75(8):859–877. doi: 10.1007/s40265-015-0392-z.
- Rainsford K., Kean W., Ehrlich G. Review of the pharmaceutical properties and clinical effects of the topical NSAID formulation, diclofenac epolamine. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(10):2967–2992. doi: 10.1185/03007990802381364.
- Brune K. Persistence of NSAIDs at effect sites and rapid disappearance from side-effect compartments contributes to tolerability. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(12):2985–2995. doi: 10.1185/030079907X242584.
- Blot L., Marcelis A., Devogelaer J., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, acetophenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol.* 2000;131(7):1413–1421. doi: 10.1038/sj.bjp.0703710.
- El Hajjaji H., Marcelis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Celoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage. *J Rheumatol.* 2003;30(11):2444–2451. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14677191/>.
- Бадюкин В.В. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на метаболизм суставного хряща. *PMJ.* 2013;3(2):1657–1661. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Vliyaniye_nesteroidnykh_protivovospalitelnykh_preparatov_na_metabolizm_sustavnogo_hryascha.
- Ajazzuddin, Alexander A., Khichariya A., Gupta S., Patel R.J., Giri T.K., Tripathi D.K. Recent expansions in an emergent novel drug delivery technology: Emulgel. *J Control Release.* 2013;171(2):122–132. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.06.30.
- Niethard F.U., Gold M.S., Solomon G.S., Liu J.M., Unkauf M., Albrecht H.H., Elvik F. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2384–2392. Available at: https://www.gskhealthpartner.com/content/dam/cf-consumer-healthcare/health-professionals/en_IN/pdf/NIETHARD_2005%20OA_KNEE.pdf.
- Zacher J., Burger K.J., Farber L., Grave M., Abberger H., Bertsch K. Topisches Diclofenac Emulgel versus orales Ibuprofen in der Therapie der aktivierten Arthrose der Fingergelenke (Heberden- und/oder Bouchard-Arthrose). *Akt Rheumatol.* 2001;26(1):7–14. doi: 10.1055/s-2001-11369.
- Derry S., Moore R.A., Gaskell H., McIntyre M., Wiffen P.J. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2015;(6):CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub3.
- Predel H.G., Hamelsky S., Gold M., Giannetti B. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 2.32% gel in acute ankle sprain. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(9):1629–1636. doi: 10.1249/MSS.0b013e318257ed41.
- Predel H.G., Giannetti B., Pabst H., Schaefer A., Hug A.M., Burnett I. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 1.16% gel in acute neck pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14(1):250. doi: 10.1186/14712474-14-250.
- González de Vega C., Speed C., Wolfarth B., González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract.* 2013;67(10):979–989. doi: 10.1111/ijcp.12219.
- Diaz R.L., Gardeazabal J., Manrique P., Ratón J.A., Urrutia I., Rodríguez-Sasial J.M., Aguirre C. Greater allergenicity of topical ketoprofen in contact dermatitis confirmed by use. *Contact Dermatitis.* 2006;54(5):239–243. doi: 10.1111/j.0105-1873.2006.00797.x.
- Hagen M., Baker M. Skin penetration and tissue permeation after topical administration of diclofenac. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(9):1623–1634. doi: 10.1080/03007995.2017.1352497.

- Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G., Arnold L.M., Choi H., Deyo R.A. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26–35. doi: 10.1002/art.23176.
- Haugen I.K., Englund M., Aliabadi P., Niu J., Clancy M., Kvien T.K., Felson D.T. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1581–1586. doi: 10.1136/ard.2011.150078.
- Felson D.T., Naimark A., Anderson J., Kazis L., Castelli W., Meenan R.F. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum.* 1987;30(8):914–918. doi: 10.102/art.1789300811.
- Jordan J.M., Helmick C.G., Renner J.B., Luta G., Dragomir A.D., Woodard J. et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians. The Johnston Country Osteoarthritis Project. *J Rheumatol.* 2007;34(1):172–180. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17216685>.
- Jordan J.M., Helmick C.G., Renner J.B., Luta G., Dragomir A.D., Woodard J. et al. Prevalence of hip symptoms and radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in African Americans and Caucasians. The Johnston Country Osteoarthritis Project. *J Rheumatol.* 2009;36(4):809–815. doi: 10.3899/jrheum.080677.
- Hannan M.T., Felson D.T., Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2000;27(6):1513–1517. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852280>.
- Zhang Y., Niu J., Kelly-Hayes M., Chaisson C.E., Aliabadi P., Felson D.T. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 2002;156(11):1021–1027. doi: 10.1093/aje/kwf141.
- Galushko E.A., Bolshakova T.Y., Vinogradova I.B., Ivanova O.N., Lesnyak O.M., Menshikova L.V. et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya Rheumatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(1):11–17. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2009-136.
- Vina E.R., Kwoh C.K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):160–167. doi: 10.1097/BOR.0000000000000479.
- Hall A.J., Stubbs B., Mamas M.A., Myint P.K., Smith T.O. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(9):938–946. doi: 10.1177/2047487315610663.
- Hawker G.A., Croxford R., Bierman A.S., Harvey P.J., Ravi B., Stanaitis I., Lipscombe L.L. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PLoS One.* 2014;9(3):e91286. doi: 10.1371/journal.pone.0091286.
- Majeed M.H., Ali A.A., Khalil H.A., Bacon D., Imran H.M. A Review of the Pharmacological Management of Chronic Pain in Patients with Heart Failure. *Innov Clin Neurosci.* 2019;16(11–12):25–27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006868>.
- Haugen I.K., Ramachandran V.S., Misra D., Neogi T., Niu J., Yang T. et al. Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease: data from Framingham Heart Study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):74–81. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203789.
- Nüesch E., Dieppe P., Reichenbach S., Williams S., Iff S., Jüni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165.
- Kluzek S., Sanchez-Santos M.T., Leyland K.M., Judge A., Spector T.D., Hart D. et al. Painful knee but not hand osteoarthritis is an independent predictor of mortality over 23 years follow-up of a population-based cohort of middle-aged women. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1749–1756. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208056.
- White D.K., Niu J., Zhang Y. Is symptomatic knee osteoarthritis a risk factor for a trajectory of fast decline in gait speed? Results from longitudinal cohort study. *Arthr Care Res.* 2013;65(2):187–194. doi: 10.1002/acr.21816.
- Bastick A.N., Belo J.N., Runhaar J., Bierma-Zeinstra S.M. What are the prognostic factors for radiographic progression of knee osteoarthritis? A meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(9):2969–2989. doi: 10.1007/s11999-015-4349-z.
- McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Arden N.K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S.M. et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):363–388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- Hararfoosh S., Asghar W., Jamal F. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):821–847. doi: 10.18433/j3v2f.
- Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human articular cartilage. *Br J Pharmacol.* 2000;131(7):1413–1421. doi: 10.1038/sj.bjp.0703710.
- Chichasova N.V. Treatment of osteoarthritis: the effect of various anti-inflammatory drugs on the cartilage tissue. *RMZH = RMI.* 2005;13(8):539–542. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/>
- Lechenie osteoartroza vliyaniye na hryashevuyu tkany razlichnykh protivovospalitelnykh preparatov/.
- Robert E., Nune V.D., Buckner S., Latchem S. Paracetamol: not safe as we thought? A systematic review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:552–559. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914.
- Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
- Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand? Hip and knee. *Arthr Rheumatol.* 2020;72(2):220–233. doi: 10.1002/art.41142.
- Altman R., Brandt K., Hochberg M., Moskowitz R., Bellamy N., Bloch D.A. et al. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of Osteoarthritis Research Society. Results from a workshop. *Osteoarthritis Cartilage.* 1996;4(4):217–243. doi: 10.1016/s1063-4584(5)80101-3.
- Cordero J.A., Alacron L., Escibano E. A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharm Sci.* 1997;86:503–508. doi: 10.1021/js960346.
- Altman R., Bosch B., Brune K., Patrignani P., Young C. Advances in NSAID development evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs.* 2015;75(8):859–877. doi: 10.1007/s40265-015-0392-z.
- Rainsford K., Kean W., Ehrlich G. Review of the pharmacological properties and clinical effects of the topical NSAID formulation, diclofenac epolamine. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(10):2967–2992. doi: 10.1185/03007990802381364.
- Brune K. Persistence of NSAIDs at effect sites and rapid disappearance from side-effect compartments contributes to tolerability. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(12):2985–2995. doi: 10.1185/030079907X242584.
- Blot L., Marcelis A., Devogelaer J., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, acetophenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol.* 2000;131(7):1413–1421. doi: 10.1038/sj.bjp.0703710.
- El Hajjaji H., Marcelis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Celoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage. *J Rheumatol.* 2003;30(11):2444–2451. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14677191/>.
- Badokin V.V. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the metabolism of articular cartilage. *RMZH = RMI.* 2013;32(3):1657–1661. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/vliyaniye_nesteroidnykh_protivovospalitelnykh_preparatov_na_metabolizm_sustavnogo_hryaschnykh
- Ajazzuddin, Alexander A., Khichariya A., Gupta S., Patel R.J., Giri T.K., Tripathi D.K. Recent expansions in an emergent novel drug delivery technology: Emulgel. *J Control Release.* 2013;171(2):122–132. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.06.30.
- Niethard F.U., Gold M.S., Solomon G.S., Liu J.M., Unkauf M., Albrecht H.H., Elvik F. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2384–2392. Available at: https://www.gskhealthpartner.com/content/dam/cf-consumer-healthcare/health-professionals/en_IN/pdf/NIETHARD_2005%200A_KNEE.pdf.
- Zacher J., Burger K.J., Farber L., Grave M., Abberger H., Bertsch K. Topisches Diclofenac Emulgel versus orales Ibuprofen in der Therapie der aktivierten Arthrose der Fingergelenke (Heberden- und/oder Bouchard-Arthrose). *Akt Rheumatol.* 2001;26(1):7–14. doi: 10.1055/s-2001-11369.
- Derry S., Moore R.A., Gaskell H., McIntyre M., Wiffen P.J. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2015;(6):CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub3.
- Predel H.G., Hamelsky S., Gold M., Giannetti B. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 2.32% gel in acute ankle sprain. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(9):1629–1636. doi: 10.1249/MSS.0b013e318257ed41.
- Predel H.G., Giannetti B., Pabst H., Schaefer A., Hug A.M., Burnett I. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 1.16% gel in acute neck pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14(1):250. doi: 10.1186/14712474-14-250.
- González de Vega C., Speed C., Wolfarth B., González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract.* 2013;67(10):979–989. doi: 10.1111/ijcp.12219.
- Diaz R.L., Gardeazabal J., Manrique P., Ratón J.A., Urrutia I., Rodríguez-Sasiani J.M., Aguirre C. Greater allergenicity of topical ketoprofen in contact dermatitis confirmed by use. *Contact Dermatitis.* 2006;54(5):239–243. doi: 10.1111/j.0105-1873.2006.00797.x.
- Hagen M., Baker M. Skin penetration and tissue permeation after topical administration of diclofenac. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(9):1623–1634. doi: 10.1080/03007995.2017.1352497.

Информация об авторах:

Чичасова Наталия Владимировна, д.м.н., профессор кафедры ревматологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; старший преподаватель учебно-методического отдела, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Имаметдинова Гюзель Рашидовна, к.м.н., доцент, преподаватель учебно-методического отдела, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Лила Александр Михайлович, д.м.н., профессор, директор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; заведующий кафедрой ревматологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: sokrat@irramn.ru

Information about the authors:

Natalia V. Chichasova, Dr. of Sci. (Med.), professor of the Department of Rheumatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Senior Lecturer of the Office of Academic Services, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Gyuzel R. Imametdinova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Lecturer of the Office of Academic Services, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Aleksander M. Lila, Dr. of Sci. (Med.), professor, director, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; head of the Department of Rheumatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: sokrat@irramn.ru