

Ключевая роль противовоспалительной терапии при «фасеточном синдроме». Новая парадигма

*По материалам образовательного мероприятия
«Второй междисциплинарный online саммит iHealth»
на платформе MSDmed (24 октября 2020 г., Москва)*

Спикеры

И. З. Гайдукова, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И. И. Мечникова, г. Москва.

Секция Ревматология/Травматология. Доклад «Воспаление как основная причина дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника»

Б. Эль Зоркани (Bassel El Zorkany), профессор, г. Каир

Секция Ревматология/Травматология. Доклад «Мышечно-скелетная боль: какой НПВС выбрать?»

В. А. Парфенов, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии
Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

А. Б. Данилов, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва.
Секция Неврология. Доклад «Хроническая боль в нижней части спины: принципы терапии»

А. А. Бальберт, канд. мед. наук, г. Екатеринбург

Секция Неврология. Доклад «Суставы позвоночника — частая причина боли в спине: принципы терапии»

С. С. Коленкин, д-р мед. наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии РНИМУ
им. Н. И. Пирогова, г. Москва

Объединенная секция Неврология, ревматология, травматология. Доклад «Вопрос безопасности НПВП:
на что обращаем внимание»

А. В. Сидоров, д-р мед. наук, доцент кафедры фармакологии, зав. кафедрой фармакогнозии и фармацевтической
технологии ЯГМУ, г. Ярославль

Объединенная секция Неврология, ревматология, травматология. Доклад «Механизм действия и эволюция НПВП»

Б. В. Заводовский, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов
НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, г. Волгоград

Объединенная секция Неврология, ревматология, травматология. Доклад «НПВП и сердце: самое главное»

«В последнее время ко мне на прием приходят пациенты с МРТ-подтвержденными грыжами диска, убежденные в том, что именно грыжа является источником боли в спине. А результаты обследования выявляют поражения суставов позвоночника»

проф. Парфенов В.А.

«Нет проблемы обезболить, есть проблема предотвратить Хронификацию Боли. Обезболить то мы можем, а что дальше?»

проф. Данилов А.Б.

«На лицо развитие тенденции НПВП терапии – снижай дозу, увеличивай длительность»

канд. мед. наук Бальберт А.А.

«Низкоэффективные НПВП могут повышать риски со стороны сердечно-сосудистой системы. Если препарат не купирует боль, то пациенты начинают его бесконтрольно принимать и это повышает риски»

проф. Заводовский Б.В.

Поражение фасеточных суставов (ФС) позвоночника и крестцово-подвздошного сочленения (КПС) является одной из причин острой и хронической неспецифической боли в спине и диагностируется у 15–66 % пациентов с болевым синдромом различной степени тяжести, локализации и продолжительности [1, 2]. С возрастом роль этого фактора становится доминирующей.

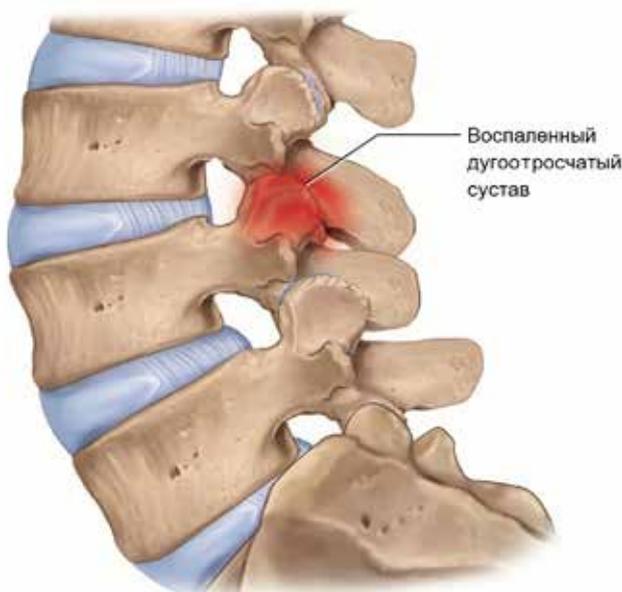


Рис. 1.

Фасеточный синдром (от фр. *facette* — малая поверхность; синонимы: спондилоартрит, спондилоартропатия, остеоартрит или остеоартроз ФС) — это симптомокомплекс с выраженной болью в нижней части спины, источником которой являются повреждения структурных компонентов межпозвоночных (фасеточных, апофизеальных, дугоотростчатых) суставов. ФС — истинные синовиальные суставы, они анатомически и функционально отличаются от фиброзно-хрящевого соединения межпозвоночного диска (рис. 1).

Структурные компоненты ФС

- фиброзная капсула
- синовиальная мембрана
- хрящ
- околосуставные костные и мышечные ткани

РОЛЬ НИЗКОАКТИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В МЕХАНИЗМЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ФС

В большинстве случаев боль в ФС возникает как результат воздействия стресс-факторов и многолетней микротравматизации, связанной с неоптимальным объемом движений в суставах и повышением нагрузки на них вследствие дегенерации межпозвоночных дисков. Постепенно до 70 % нагрузки переходит с диска на суставы, вызывая синовит с накоплением жидкости, растягивание капсулы сустава, подвывихи в нем, эрозию и деструкцию хряща. Дальнейшая дегенерация в совокупности с микротравмами и перегрузками приводит к околосуставному фиброзу, формированию остеофитов и, в итоге, к практически полной потере хряща [3, 4].

Результаты клинических исследований последних лет свидетельствуют о том, что параллельно с дегенеративными изменениями в ФС протекают и воспалительные процессы, а хрящ и синовиальная оболочка являются источником провоспалительных цитокинов. Накапливается все больше данных о том, что возникновение болевого синдрома при поражении дугоотростчатых суставов связано с противовоспалительным ответом, в который вовлекаются простагландины, оксид азота и цитокины (фактор некроза опухоли α , интерлейкин 6, интерлейкин 1 β). При локальном воспалении в суставе и преобладании процессов дегенерации суставного хряща над его репарацией высвобождается большое количество специфических эндогенных молекул, которые ассоциируются с повреждением ткани (продукты дегенерации хряща, белки группы S100 и др.). Специфические молекулы повреждения активируют врожденную иммунную систему путем взаимодействия с паттерн-распознающими рецепторами — белками, которые расположены на поверхности клеток иммунной системы. Активированные клетки

врожденной иммунной системы поддерживают хроническое низкоактивное воспаление, которое протекает с дисрегуляцией и повышением продукции провоспалительных цитокинов другими клетками (адипоцитами, фибробластами, клетками иммунной системы). Формируется порочный круг, поддерживающий хроническое низкоинтенсивное (lowgrade) воспаление и деструкцию кости и хряща в дугоотростчатом суставе. Механизмы воспалительного дегенеративно-дистрофического процесса в ФС позвоночника соответствуют типичному патогенезу остеоартрита крупных суставов. Было даже выдвинуто предположение, что цитокины, вырабатываемые в синовиальной оболочке суставов, могут распространяться и на корешки близлежащих нервов, приводя к возникновению симптомов, характерных для радикулопатии [5, 6].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОАРТРИТА ФС

Наиболее информативным для диагностики остеоартрита ФС является исследование свободы и объема движений. В большинстве случаев, боль при патологии суставов позвоночника усиливается при отклонении назад (переразгибании) и/или ротации. Наиболее часто используют тест Кемпа — сочетание экстензии, ротации и бокового сгибания, приводящее к повышенной нагрузке на ФС и усилению боли. Объем движений также может быть ограничен из-за болезненного напряжения мышц спины или шеи. Для этой патологии не характерны симптомы натяжения и выпадения (двигательные, чувствительные расстройства, изменение рефлексов, тазовые нарушения) [10].

В 2018 г. Gomez Vega JC и Acevedo-González JC провели исследование, целью которого было определить диагностическую ценность различных симптомов и тестов для выявления патологии ФС на поясничном уровне [11]. В исследовании приняли участие 30 пациентов с подтвержденным с помощью диагностической блокады местным анестетиком диагнозом. Анализ результатов выявил три наиболее значимых симптома и три положительных теста, характерные для большинства участников. Клинически у пациентов с фасеточным синдромом наблюдается аксиальная (но не корешковая) одно- или двусторонняя боль в пояснице, которая уменьшается при отдыхе, при этом боль в спине более интенсивна, чем в ноге. Наиболее информативными были тесты Кемпа, стресс-тест для ФС (у пациента, находящегося в положении лежа на спине, исследователь, подставив ладонь под пятку, поднимает вытянутую ногу вверх, просит противодействовать этому движению, а затем резко отпускает руку, что приво-

дит к усилению боли), пальпаторный тест (усиление боли при давлении на ФС) [11].

Для подтверждения клинического диагноза могут быть рекомендованы рентгенологическое исследование, МРТ или КТ соответствующего отдела позвоночника. При МРТ-исследовании выделяют три степени выраженности изменений в зависимости от наличия гипертрофии межпозвоночных суставов, остеофитов, сужения суставной щели и т. д. [12]. Необходимо обратить внимание на то, что наличие воспалительно-дегенеративных изменений дугоотростчатых суставов при нейровизуализации не всегда полностью соответствует клинической картине. По статистике у 60–70 % представителей старшей возрастной категории обнаруживаются бессимптомные изменения в ФС [13], формируя, так называемую группу риска по развитию болевого синдрома. Наибольшую диагностическую ценность с уровнем доказательности А имеет блокада местным анестетиком медиальных ветвей задней первичной ветви спинномозгового нерва, выполненная под рентгенологическим контролем [14].

ТРАЕКТОРИИ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ БОЛИ В СПИНЕ

В исследовании Downie AS и соавт. [7] были проанализированы истории болезней 1585 пациентов, обратившихся за медицинской помощью с жалобами на острую боль в спине. Результаты оказались неутешительными — после лечения, проведенного в соответствии с официальными международными рекомендациями, у 10–20 % пациентов острая боль трансформировалась в хроническую, то есть сохранилась в течение более 12 недель. Адекватно на терапию ответили 34,3 % пациентов, отметив выраженное уменьшение болевого синдрома на временном промежутке до 12 недель. Необходимо обратить особое внимание на то, что максимальный обезболивающий эффект у ответивших на лечение пациентов наблюдался в течение первых двух недель и в дальнейшем был стабилен. 14 % участников исследования почувствовали облегчение только к концу периода наблюдения, то есть только через 3 мес после начала лечения. 11 % больных констатировали возврат болевых ощущений после временного купирования болевого синдрома, а у 5 % сохранился весь болевой симптомокомплекс без изменений (рис. 2) [7].

Характеристика болевого синдрома по продолжительности

- Острая боль — до 6 недель
- Подострая боль — 6–12 недель
- Хроническая боль — более 12 недель

При анализе факторов риска рецидивов и хронификации болевых синдромов в популяции пациен-

Траектории развития боли в спине

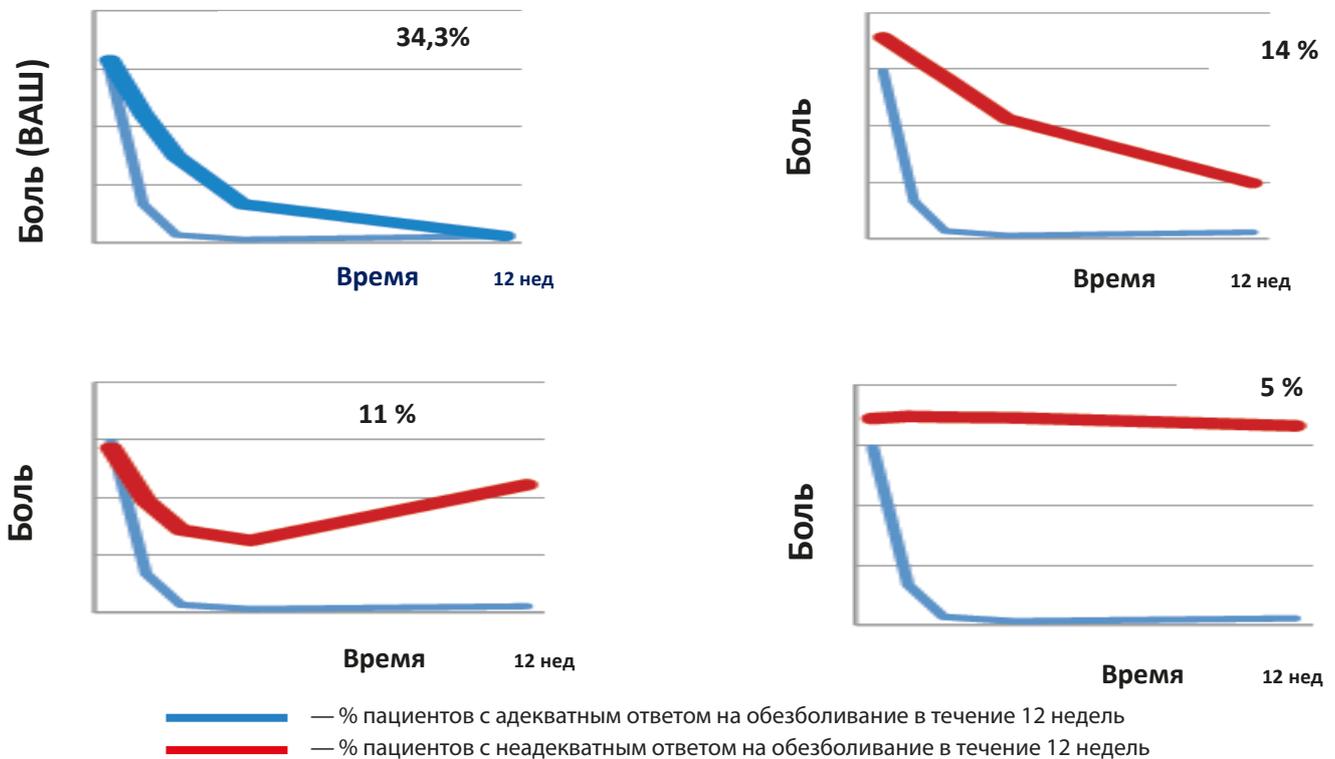


Рис. 2.

тов, принявших участие в исследовании, было выявлено две группы причин, снижающих эффективность обезболивания.

Первая группа клинических факторов риска

- высокая интенсивность боли
- неадекватное обезболивание
- длительность боли более 5 дней

Вторая группа социальных факторов риска

- депрессия
- тревога
- катастрофизация

На основании результатов проведенного исследования были получены убедительные доказательства необходимости адекватного, быстрого и стабильного купирования боли во временной промежуток до 14 дней, продемонстрирована важность индивидуальной профилактической работы с факторами риска, что позволяет гарантировать клинический успех в лечении пациентов с острой болью в спине, не допуская ее перерастания в хроническое состояние.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕРЕХОДА ОСТРОЙ БОЛИ В ХРОНИЧЕСКУЮ

• 1 этап — периферическая сенситизация на фоне воздействия повреждающих факторов

• 2 этап — активация микроглии и синтез провоспалительных цитокинов в спинном мозге (не в суставах) на сегментарном уровне

• 3 этап — развитие центральной сенситизации «снизу-вверх» вследствие мощной и/или длительной периферической ноцицептивной афферентации. Гипервозбудимость сенсорных волокон в ЦНС — один из самых значимых механизмов развития любой хронической боли. В частности, наблюдается при фасеточном синдроме и при поражении КПС

• 4 этап — нарушение нисходящего контроля боли (дезингибция). Первичные периферические повреждающие факторы утрачивают свое значение, а доминирующими становятся психо-социальные факторы (тревога, депрессия, катастрофизация) (рис. 3) [8].

МУЛЬТИДОМЕННЫЙ ПОДХОД

Для создания персонализированной программы терапии, основанной на биопсихосоциальном подходе, был создан «Алгоритм мультидоменного скрининга для пациентов с хронической неспецифической болью в спине» [9], у которых исключена серьезная патология (опухоль, инфекция, остеопороз, травмы).

Хроническая боль: стойкие структурные и функциональные изменения в мозге

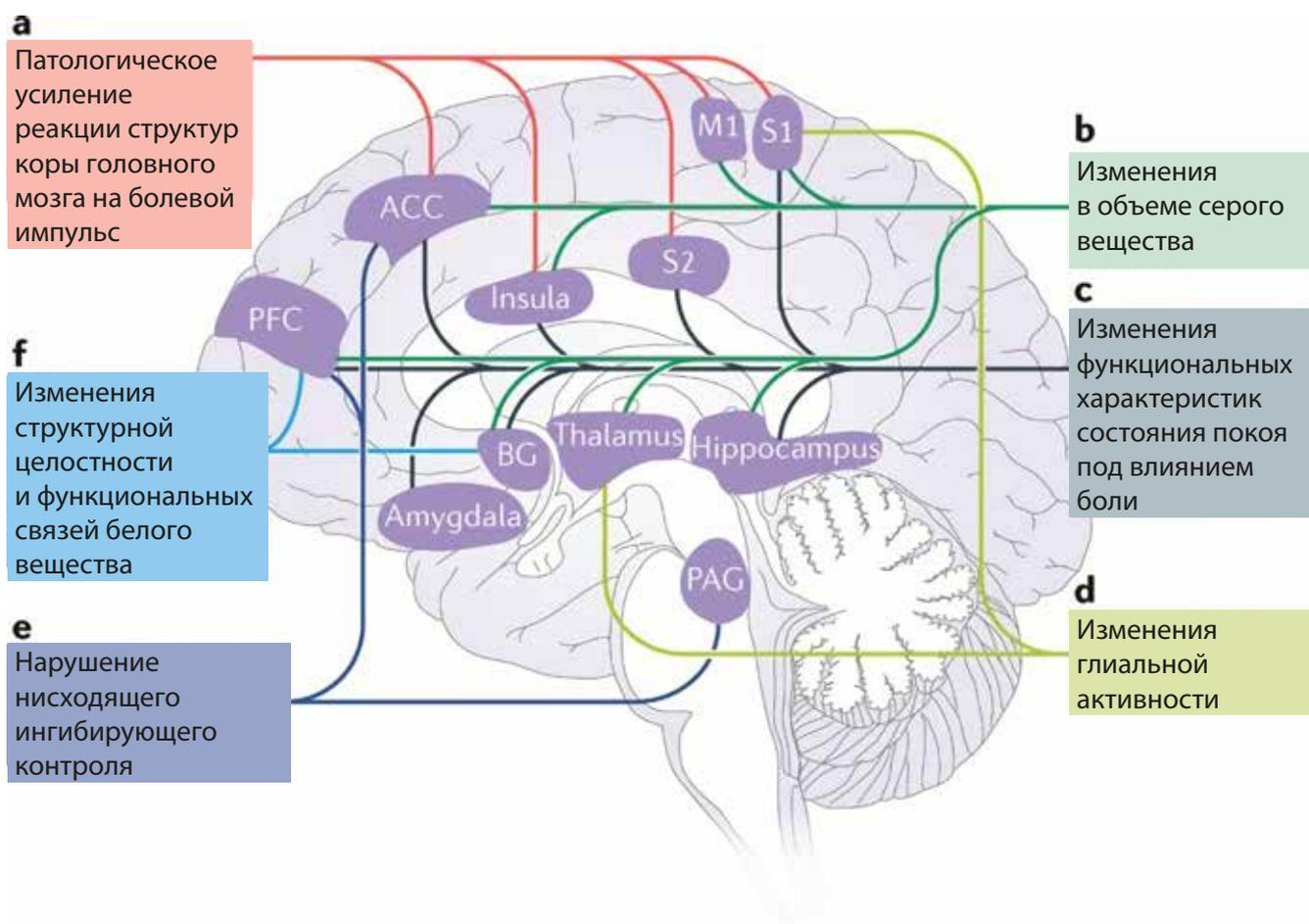


Рис. 3.

Мультидоменный подход включает индивидуальный скрининг каждого пациента по пяти доменам фенотипа боли:

- воспаление
- мышечный спазм
- центральная сенситизация
- нейропатический домен
- миофасциальный домен

И пять доменов по анализу статуса пациента, оказывающих влияние на восприятие боли:

- психосоциальный домен
- когнитивный домен
- ночной сон
- физическая активность
- коморбидность

Домен воспаление (характерен для фасеточного синдрома и поражения КПС):

- боль локализована в области повреждения
- обычно резко усиливается при движении
- при пальпации боль локализована
- отсутствие гипералгезии или аллодинии
- может сочетаться с другими симптомами воспаления (отек, покраснение)

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НПВП-ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

В соответствии с официальными международными рекомендациями по лечению острой боли в спине препаратами первой линии для терапии скелетно-мышечной боли являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Результаты мета-анализов, систематических обзоров, многочисленных рандомизированных контролируемых

исследований достоверно подтвердили эффективность практически всех представителей этой группы препаратов при боли в спине. В этой ситуации особое внимание необходимо обращать на профиль безопасности при выборе конкретного НПВП, который должен осуществляться с учетом риска возникновения осложнений, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. У больных с умеренным и высоким риском таких осложнений, коксибы — единственный класс препаратов, сочетающий высокий уровень обезболивания с благоприятным профилем безопасности при применении у пациентов среднего и старшего возраста, особенно при необходимости длительных курсов лечения (до 14 дней), рекомендованных при поражениях ФС и КПС [15].

В российской клинической практике широко применяется и хорошо зарекомендовал себя

представитель группы коксибов — эторикоксиб, представленный под торговым названием Аркоксиа® компании MSD. У препарата зарегистрировано новое показание — хроническая боль в нижней части спины. Терапевтическая доза при этой патологии составляет 60 мг в сутки, длительность курса лечения — до 12 недель. Несомненным преимуществом препарата Аркоксиа® является быстрое наступление выраженного обезболивающего эффекта — максимальная концентрация действующего вещества в плазме крови фиксируется через 1 час и сохраняется в течение суток. Это гарантирует высокий комплаенс применения на фоне удобного для пациента однократного приема препарата в сутки [16].

Для реализации противовоспалительного потенциала препарата Аркоксиа® при поражении ФС и КПС рекомендуется длительный курс лечения

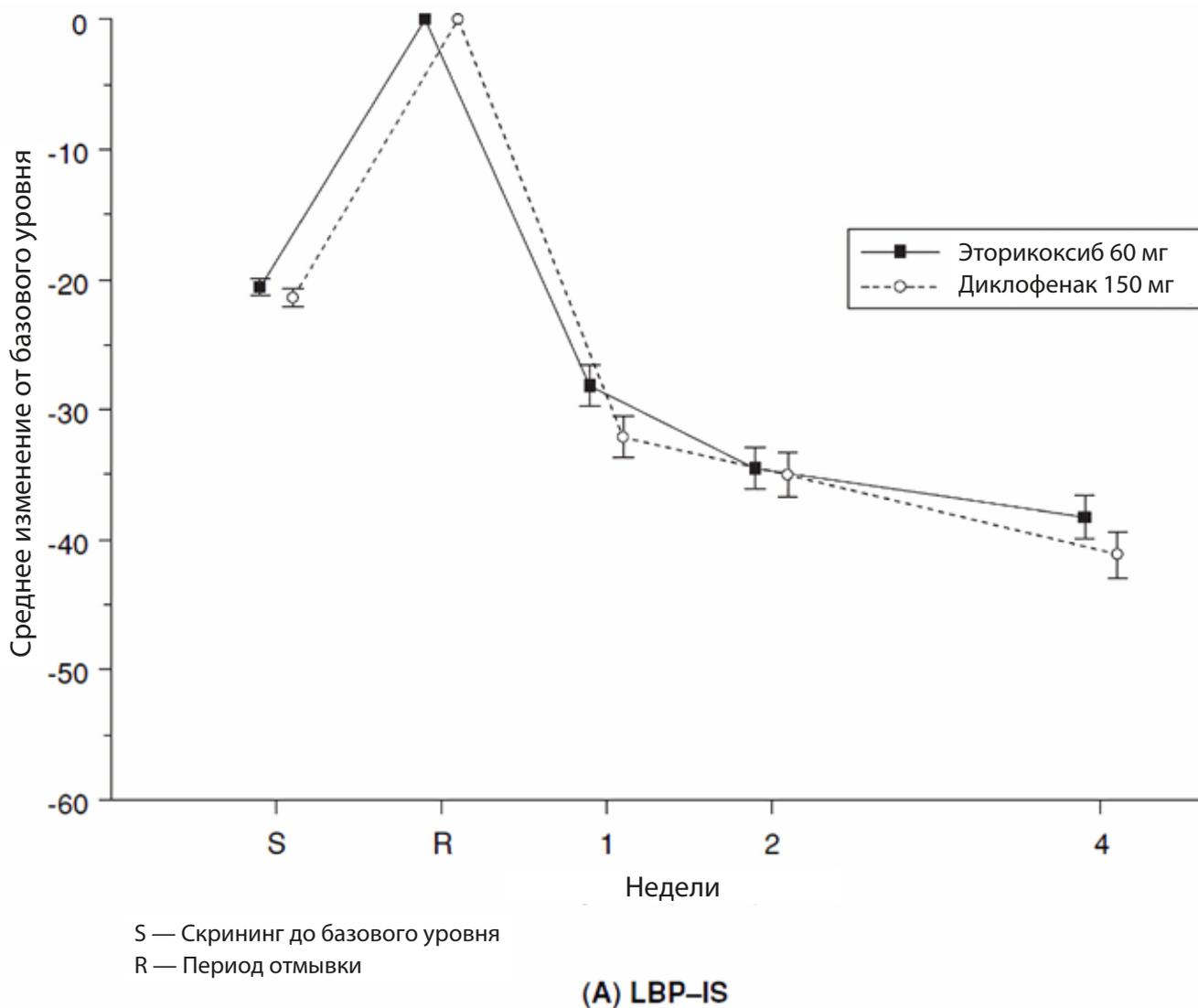


Рис. 4. Клиническая эффективность Аркоксиа® 60 мг и диклофенака 150 мг при хронической боли в нижней части спины.

до полного купирования низкоинтенсивного процесса воспаления в суставах позвоночника [23, 24]. Благоприятный профиль безопасности длительного применения эторикоксиба подтвержден обширной доказательной базой. De Vecchis R и соавт. (2014) в мета-анализе 17 исследований безопасности продемонстрировали достоверное отсутствие увеличения риска сердечно-сосудистых событий на фоне приема эторикоксиба по сравнению с плацебо и напроксеном. По данным мета-анализа 10 исследований безопасности, который провели Ramey D и соавт. в 2005 г., эторикоксиб показал в 2 раза меньшую частоту серьезных осложнений со стороны ЖКТ по сравнению с традиционными НПВП [17, 18].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ЭТОРИКОКСИБА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ

В исследовании Zerbinì C и соавт. сравнивалась эффективность и безопасность препарата Аркоксиа® таблетки в дозе 60 мг и диклофенака таблетки в дозе 150 мг у 446 пациентов с хронической болью в нижней части спины при длительности курса лечения 4 недели [19]. На протяжении 4 недель терапии была продемонстрирована сопоставимая клиническая эффективность Аркоксиа® 60 мг и диклофенака 150 мг (рис. 4).

Серьезные различия были зафиксированы в показателях профиля безопасности исследуемых препаратов. В течение 4 недель терапии в группе диклофенака 150 мг было зарегистрировано в 5 раз больше нежелательных явлений со стороны ЖКТ, чем в группе Аркоксиа® 60 мг ($p > 0,05$) (рис. 5). Частота повышения артериального давления в группах практически не отличалась и была незначительной — 5,4 % у пациентов, принимавших диклофенак, и 2,7 % в группе Аркоксиа® 60 мг ($p > 0,05$).

Эторикоксиб был широко исследован при остеоартрите крупных суставов — заболевании, патогенез которого сходен с остеоартритом ФС. В последнем крупнейшем мета-анализе 2018 г., посвященном сравнению эффективности различных пероральных лекарственных препаратов у пациентов с остеоартритом (44 РКИ, 19045 пациентов), было показано, что среди большого количества НПВП наиболее эффективным в отношении снижения интенсивности боли был эторикоксиб, в том числе, у пациентов с очень выраженной болью (≥ 60 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале — ВАШ) [20]. По результатам исследования, в тройку наиболее эффективных обезболивающих препаратов у пациентов с очень сильной болью вошли эторикоксиб, целекоксиб и ацеклофенак. В группе пациентов с менее выраженной болью наиболее эффективными оказались трамадол, целекоксиб и диклофенак.

Профиль безопасности: ЖКТ



В течение 4 недель терапии в группе диклофенака 150 мг зарегистрировано достоверно в 5 раз больше НЯ со стороны нижних отделов ЖКТ (диарея), чем в группе Аркоксиа 60 мг.

Рис. 5. Профиль безопасности. Аркоксиа® 60 мг и Диклофенак 150 мг.

ВЛИЯНИЕ ЭТОРИКОКСИБА НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ И ЦЕНТРАЛЬНУЮ СЕНСИТИЗАЦИЮ

Центральная сенситизация является одним из основных механизмов хронизации болевого синдрома. И способность препарата подавлять центральную сенситизацию является несомненным клиническим преимуществом, когда необходимо выбрать оптимальный НПВП для длительного применения.

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом перекрестном исследовании Arendt-Nielsen L и соавт. [21] оценивали эффективность 4-х недельного курса препарата Аркоксия® 60 мг у 37 пациентов (средний возраст 63,3 года) с остеоартрозом коленных суставов. Средняя продолжительность болевого синдрома — 10,9 лет. Параметры периферической сенситизации определялись по ВАШ (интенсивность боли) и с помощью альгометрии (механическое давление в нескольких определенных точках в области коленного сустава). Параметры центральной сенситизации определялись количественным сенсорным тестированием (временная суммация, зоны гипералгезии). Результаты исследования продемонстрировали способность эторикоксиба повышать порог восприятия боли и оказывать модулирующее влияние на центральную сенситизацию в виде усиления временной

суммации и уменьшения зон гипералгезии (рис. 6). Способность препарата подавлять центральную сенситизацию коррелировала с уменьшением интенсивности боли и клиническим улучшением функций. На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что часть анальгетического эффекта препарата Аркоксия® реализуется через центральные механизмы модуляции боли [21].

Коллектив авторов во главе с Moss P (2017) провели рандомизированное клиническое исследование, которое подтвердило результаты Arendt-Nielsen L и соавт. (2016) о терапевтическом влиянии препарата Аркоксия® на механизмы центральной сенситизации. Оценивалась эффективность 14-дневного курса Аркоксия® в дозе 60 мг по сравнению с плацебо по показателям интенсивности боли, функциональных возможностей пациентов, а также по таким клиническим маркерам центральной сенситизации, как локальная холодовая и механическая гипералгезия. В результате исследования было показано, что 14-дневное применение Аркоксия® приводило к снижению выраженности боли в среднем на 30,7 %, в то время как на фоне приема плацебо интенсивность боли нарастала. Кроме того, в группе больных, получавших эторикоксиб, отмечалось улучшение функциональных возможностей (оценка проводилась по шкале WOMAC, также измерялись

Механическое давление (кПа) в области коленного сустава до появления боли

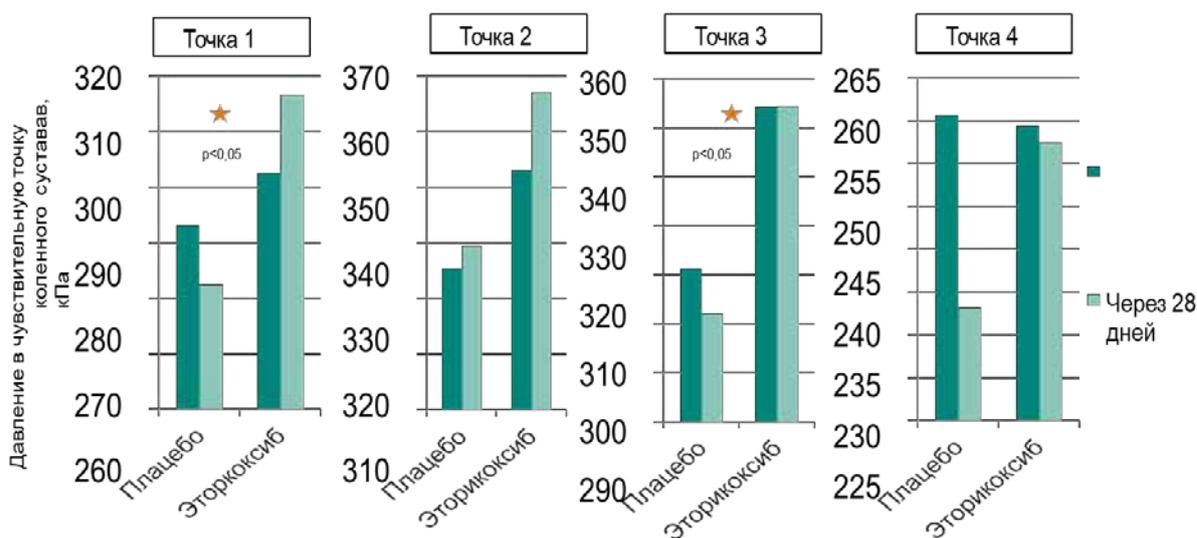


Рис. 6. Временная суммация (AUC) боли по шкале ВАШ (мм).

время вставания и пройденная за день дистанция), уменьшалась выраженность холодовой и механической гипералгезии. Улучшение последних двух параметров явилось доказательством способности Аркоксия® подавлять центральную сенситизацию и способствовать профилактике хронизации болевого синдрома [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новый клинический подход к рациональной терапии пациентов с фасеточным синдромом и поражением КПС предполагает увеличение продолжительности курсов лечения НПВП до полного купирования болевой симптоматики и снятия всех признаков воспаления в пораженных структурах позвоночника. В свете новой парадигмы особое значение приобретает баланс эффективности и безопасности, который реализован в препарате Аркоксия®. Это единственный представитель группы НПВП с официально зарегистрированной возможностью применения до 12 недель при хронической боли в нижней части спины [25]. Однократный прием препарата способствует высокой комплаентности лечения, а двойной механизм действия обеспечивает клиническую эффективность и длительную ремиссию. Являясь представителем группы НПВП последнего поколения, препарат Аркоксия® широко применяется в российской клинической практике с 2009 г., демонстрируя эффективность и благоприятный профиль безопасности у пациентов с хронической неспецифической болью в нижней части спины различной этиологии, в том числе обусловленной фасеточным синдромом.

Литература

1. Manchikanti L, Pampati VS, Fellows B, et al. Prevalence of lumbar facet joint pain in chronic low back pain. *Pain Physician*. 1999; 2:59-64.
2. Schwarzer AC, Wang S, Bogduk N, et al. Prevalence and clinical features of lumbar zygapophysial joint pain: A study in an Australian population with chronic low back pain. *Am Rheum Dis*. 1995; 54:100-6.
3. Bogduk N. Lumbar Facet Syndrome. In: Steven D. Waldman SD, ed. *Pain Management*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007. P. 769-76.
4. Varlotta GP, Lefkowitz TR, Schweitzer M, et al. The lumbar facet joint: a review of current knowledge: part 1: anatomy, biomechanics, and grading. *Skeletal Radiol*. 2011; 40(1):13-23.
5. Igarashi A, Kikuchi S, Konno S, Olmarker K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Oct 1; 29(19):2091-5.
6. Genevay S, Finckh A, Payer M, et al. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in periradicular fat tissue in patients with radiculopathy from herniated disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Sep 1; 33(19):2041-6.
7. Downie AS, Hancock MJ, Rzewuska M, Williams ChM, Lin Ch-WC, Maher ChG. Trajectories of acute low back pain: a latent class growth analysis. *Pain*. 2016 Jan; 157(1):225-234.
8. Kuner R, Flor H Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017(18), 20-30.
9. Данилов А. Б., Данилов Ал. Б. Алгоритм мультидоменного скрининга для пациентов с хронической неспецифической болью в спине.
10. Gellhorn AC, Katz JN, Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Apr; 9(4):216-24.
11. Gomez Vega JC, Acevedo-Gonzalez JC. Clinical diagnosis scale for pain lumbar of facet origin: systematic review of literature and pilot study. *Neurocirugia (Astur)*. 2018 Jun 14.
12. Varlotta GP, Lefkowitz TR, Schweitzer M, et al. The lumbar facet joint: a review of current knowledge: part 1: anatomy, biomechanics, and grading. *Skeletal Radiol*. 2011; 40(1):13-23.
13. Kalichman L, Li L, Kim D, et al. Facet joint osteoarthritis and low back pain in the community-based population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008; 33:2560-5. doi: 10.1097/BRS.
14. Saal JS. General principles of diagnostic testing as related to painful lumbar spine disorders: a critical appraisal of current diagnostic techniques. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. 2002; 27(22):2538-45.
15. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54(3):247-65.
16. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, et al. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo active comparator-controlled dose-ranging study. *Clin Ther*. 2004 May; 26(5):667-79.
17. De Vecchis R, Baldi C, Di Biase G, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. *Minerva Cardioangiol*. 2014 Dec; 62(6):437-48.
18. 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; 21(5):715-22.
19. Zerbini C, Ozturk ZE, Grifka J, Maini M, Nilganuwong S, Morales R, Hupli M, Shivaprakash M, Giezek H, Etoricoxib CLBP Study Group. 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.
20. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, et al. Comparative Effectiveness of Oral Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis: A Network Meta-analysis, 2018. *Modern Rheumatol*. 2018; 28(6).
21. Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. 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.
22. Moss P, Benson HAE, Will R, Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Nov; 25(11):1781-91.
23. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017; 166(7):514-30.
24. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10(2):4-11.
25. Инструкция по применению эторикоксиба. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_5344.htm