

## Топическая терапия острой ноцицептивной боли: результаты открытого рандомизированного клинического исследования отечественного препарата Аленталь крем

© Д.А. ИСКРА<sup>1</sup>, П.Р. КАМЧАТНОВ<sup>2</sup>, Н.А. ДОШУК<sup>3</sup>, В.В. ПИСАРЕВ<sup>4</sup>, М.Е. МЕРКУЛОВ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный медицинский исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>АО «ВЕРТЕКС», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>ООО «Пробиотек», Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка терапевтической эффективности, безопасности и переносимости препарата Аленталь крем для наружного применения (АО «ВЕРТЕКС», Россия) по сравнению с оригинальным препаратом — Аэртал крем для наружного применения (ОАО «Геден Рихтер», Венгрия) при локальной терапии острого ноцицептивного болевого синдрома у пациентов, перенесших травматическое поражение голеностопного сустава.

**Материал и методы.** В исследование был включен 131 пациент, перенесший травму мягких тканей области голеностопного сустава. Больные 1-й группы получали Аленталь крем, 2-й группы — Аэртал крем. Длительность терапии составила 7 дней. Эффективность препаратов оценивалась во время лечения на основании динамики интенсивности болевого синдрома и других симптомов травмы, а также оценки результатов лечения врачом и пациентом. Анализ безопасности включал регистрацию нежелательных явлений по данным клинико-лабораторных исследований.

**Результаты.** Аленталь крем по показателям терапевтической эффективности оказался эквивалентен оригинальному препарату Аэртал крем. Анализ динамики клинико-лабораторных показателей, безопасности лечения, включая частоту нежелательных явлений, не выявил достоверных различий между двумя препаратами.

**Заключение.** Аленталь крем может быть использован в качестве средства для локальной терапии острого ноцицептивного болевого синдрома при травматических повреждениях мягких тканей.

**Ключевые слова:** боль, ноцицептивная боль, нестероидные противовоспалительные препараты, ацеклофенак, острая ноцицептивная боль, лечение.

### Информация об авторах:

Искра Д.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4947-4779>

Камчатнов П.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

Дошук Н.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3351-0229>

Писарев В.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3212-4369>

Меркулов М.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-1987-992X>

Автор, ответственный за переписку: Искра Д.А. — e-mail: [iskradm@mail.ru](mailto:iskradm@mail.ru)

### Как цитировать:

Искра Д.А., Камчатнов П.Р., Дошук Н.А., Писарев В.В., Меркулов М.Е. Топическая терапия острой ноцицептивной боли: результаты открытого рандомизированного клинического исследования отечественного препарата Аленталь крем. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(3):72–77. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212203172>

## Topical therapy of acute nociceptive pain: results of an open randomized clinical trial of the domestic drug Alental cream

© D.A. ISKRA<sup>1</sup>, P.R. KAMCHATNOV<sup>2</sup>, N.A. DOSHCHUK<sup>3</sup>, V.V. PISAREV<sup>4</sup>, M.E. MERKULOV<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>JSC «VERTEKS», St. Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>«Probiotech» LLC, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** Evaluation of the therapeutic efficacy, safety and tolerability of the drug Alental cream for external use (VERTEX, LLS, Russia) compared with the original drug — Aertal cream for external use (Gedeon Richter, LLS, Hungary) for local therapy of acute nociceptive pain syndrome in patients who have suffered traumatic ankle injury.

**Material and methods.** The study included 131 patients who had suffered an injury to the soft tissues of the ankle joint. The 1st comparison group received the drug Alental cream, the 2nd group — Aertal cream. The duration of therapy was 7 days. The effectiveness of the drugs was evaluated during treatment based on the dynamics of the intensity of pain syndrome and other symptoms of trauma, as well as the assessment of these changes by the doctor and the patient. The safety analysis included the registration of adverse events according to clinical and laboratory studies.

**Results.** Alental cream in terms of therapeutic efficacy was equivalent to the registered original preparation Aertal cream. The analysis of the assessment of the dynamics of clinical and laboratory parameters, the safety of treatment, including the frequency of adverse events, did not reveal significant differences between the two drugs.

**Conclusions.** Alental cream can be used as a means for local therapy of acute nociceptive pain syndrome in traumatic soft tissue injuries.

**Keywords:** pain, nociceptive pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aceclofenac, acute nociceptive pain, treatment.

#### Information about the authors:

Iskra D.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4947-4779>

Kamchatnov P.R. — <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

Doshchuk N.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3351-0229>

Pisarev V.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3212-4369>

Merkulov M.E. — <https://orcid.org/0000-0002-1987-992X>

**Corresponding author:** Iskra D.A. — e-mail: [iskradm@mail.ru](mailto:iskradm@mail.ru)

#### To cite this article:

Iskra DA, Kamchatnov PR, Doshchuk NA, Pisarev VV, Merkulov ME. Topical therapy of acute nociceptive pain: results of an open randomized clinical trial of the domestic drug Alental cream. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(3):72–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212203172>

Одними из наиболее часто встречающихся патологических состояний в практике врача независимо от специальности являются травмы мягких тканей и опорно-двигательного аппарата. Данный вид повреждений чаще всего наблюдается в трудоспособном возрасте у мужчин — от 20 до 50 лет, у женщин — от 30 до 59 лет. В структуре травм наибольший удельный вес составляют вывихи, растяжения, мышечные повреждения, нарушения целостности костей верхних и нижних конечностей. При любой травме развивается воспаление, проявляющееся комплексом симптомов, включающих в себя боль, отек, покраснение, гипертермию и нарушение функции. У значительной части больных наблюдаются последствия травмы мягких тканей конечностей в виде стойкого скелетно-мышечного или миофасциального синдрома. Данные состояния приводят к ограничению повседневной активности и значительно снижают качество жизни пациентов, зачастую требуют длительного лечения.

Клиническая симптоматика у этой категории пациентов, как правило, предполагает проведение анальгетической и противовоспалительной терапии, при этом препаратами выбора являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1]. В том числе поэтому на сегодняшний день в мировой практике НПВП — одни из самых назначаемых [2]. Это касается и старших возрастных групп, где примерно 7,3% пожилых людей старше 60 лет получают хотя бы один НПВП в течение года [3]. Поскольку НПВП обладают примерно одинаковой анальгетической эффективностью и различаются в основном по побочным эффектам в зависимости от их механизма действия [4], практикующие специалисты очень часто сталкиваются с проблемой индивидуального корректного выбора препарата этой фармакологической группы.

Одним из наиболее часто применяемых во врачебной практике НПВП является ацеклофенак. Терапевтическая эффективность ацеклофенака была доказана во многих клинических исследованиях [5, 6]. Ацеклофенак ингибирует циклооксигеназу как 1-го, так и 2-го типа с преиму-

щественной активностью в отношении последней [4]. Ацеклофенак также обладает рядом других важных свойств, таких как подавление синтеза цитокинов (интерлейкины-6, и -1 $\beta$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$ ) [7], снижение активности металлопротеиназ, подавление катаболизма и активация анаболизма хрящевой ткани [8] со стимуляцией синтеза протеогликанов [7]. В ряде исследований было доказано, что ацеклофенак является хорошей альтернативой диклофенаку, поскольку его назначение связано с меньшей частотой побочных явлений [9, 10]. По данным крупного метаанализа (59 исследований), ацеклофенак обладает наименьшим риском возникновения нежелательных явлений (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта [11].

Как и большинство НПВП, ацеклофенак представлен в нескольких лекарственных формах, в том числе в таблетках и порошке для системного применения, а также крема для местного использования [12]. Преимуществом местной терапии является быстрое наступление обезболивающего эффекта и локальное уменьшение воспаления при меньшей частоте возникновения побочных эффектов. Применение топических НПВП наиболее оправдано при травмах мягких тканей, а также при мышечных болях и ревматических заболеваниях при неглубоком залегании очага поражения. Несмотря на то что в отличие от системных, местные формы НПВП не попадают в большом количестве в кровоток, они обладают способностью проникать через синовиальную мембрану и накапливаться в синовиальной жидкости, что способствует непосредственному воздействию на очаг воспаления [13].

Проникновение вещества в ткани, а также площадь, с которой происходит всасывание, возрастают при микронизации — технологическом процессе уменьшения размера частиц для повышения растворимости и площади абсорбции вещества [14]. Таким образом, современные топические формы НПВП в терапии острых травматических повреждений мягких тканей являются препаратами выбора в связи с их высокой эффективностью при хорошем про-

филе безопасности. В то же время очевидные преимущества местного лечения НПВП у рассматриваемой категории больных оставляют открытым вопрос о корректности подбора того или иного конкретного препарата и следующего за этим выбором назначения его оригинальной формы или дженерика.

Дженерик — это не оригинальный препарат, а его воспроизводимый аналог, высокая эффективность и практическая ценность которого подтверждена в клинических исследованиях и широкой клинической практике. Последнее имеет решающее значение. Оптимальный дженерик — это препарат, полностью эквивалентный оригинальному: фармацевтически, биологически и терапевтически. Знание степени эквивалентности дженерика оригинальному препарату является крайне важным для использования в клинической практике.

Цель исследования — оценка терапевтической эффективности, безопасности и переносимости препарата Аленталь крем для наружного применения (АО «ВЕРТЕКС», Россия) по сравнению с оригинальным препаратом — Аэртал крем для наружного применения (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия) при локальной терапии острой ноцицептивной боли у пациентов, перенесших травматическое поражение голеностопного сустава.

## Материал и методы

Многоцентровое открытое рандомизированное активно-контролируемое исследование проводилось в 4 клинических центрах в соответствии с утвержденным протоколом №03122015-ALEV-001, этическими принципами Хельсинкской Декларации, международными принципами Надлежащей клинической практики (ICH GCP), согласно регламенту действующего законодательства РФ. Исследование было одобрено комитетом по этике и локальными этическими комитетами. Разработка протокола, организация, клинический мониторинг, оценка безопасности и анализ результатов исследования выполнялись контрактно-исследовательской организацией «Медицинский центр Пробиотек».

Диагноз и динамика соматического статуса пациента верифицировались по результатам клинического обследования. При необходимости применялись методы радиологического контроля. Интенсивность боли оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Для определения выраженности травмы применялась шкала оценки симптомов (ШОС). По этой шкале количественно оценивались локальная болезненность при пальпации; боль в покое; боль при движении; нарушение функций сустава; отек. Каждому признаку в зависимости от выраженности присваивалось от 0 до 3 баллов (0 — отсутствие, 1 — легкой степени, 2 — средней степени, 3 — тяжелой степени). Динамика поражения определялась по шкалам оценки общего клинического впечатления/общего впечатления пациента об изменениях (CGI-I и PGI-I соответственно). Для описания изменений использовались следующие градации: выраженное улучшение, существенное улучшение, незначительное улучшение, без изменений, незначительное ухудшение, существенное ухудшение, выраженное ухудшение. Проводились лабораторные исследования: полный клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (креатинин, АЛТ, АСТ, общий билирубин, глюкоза, общий белок), анализ мочи (рН, белок, глюкоза, кетоновые тела, эритроциты и лейкоциты).

В исследование включены 132 амбулаторных пациента обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет (средний —  $37,7 \pm 17,9$  года).

**Критерии включения:** установленный диагноз перенесенного закрытого травматического повреждения мягких тканей области голеностопного сустава (ушиб, растяжение) при наличии, по крайней мере, двух из пяти симптомов травмы (локальная болезненность, боль в покое, боль при движении, нарушение функции, отек) с оценкой по ШОС не менее 2 баллов; интенсивность боли в покое по ВАШ  $\geq 50$  мм; время с момента получения травмы не менее 24 и не более 48 ч; для женщин с сохраненным потенциалом деторождения — отрицательный тест на беременность и согласие использовать барьерные методы контрацепции; согласие на участие в данном исследовании в письменной форме после того, как цель и смысл исследования были им разъяснены.

**Критерии не включения:** открытое травматическое повреждение структур голеностопного сустава, беременность или грудное вскармливание; указание на гиперчувствительность к любому компоненту исследуемых препаратов и парацетамолу; тяжелые реакции гиперчувствительности в анамнезе вне зависимости от причины, их вызвавшей (анафилактический шок, отек Квинке); астма, крапивница или другие аллергические реакции на любой НПВП; пептическая/дуоденальная язва или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе либо воспалительные заболевания толстой кишки или любая другая патология с риском кровотечения; алкогольная или наркотическая зависимость; инфекции, вызванные вирусом *Varicella Zoster*; переломы, вывихи, полные разрывы связок и сухожилий, требующие иммобилизации или хирургического вмешательства; гемартроз, нестабильность сустава, гематомы, требующие хирургического вмешательства; артрозы, инфекционные и воспалительные артропатии с поражением травмированных суставов; хронические поражения сухожильного аппарата в области травмированного сустава; прием кортикостероидов и фторхинолонов в течение 3 мес, предшествующих травме; бронхиальная астма; почечная недостаточность с клиренсом креатинина в сыворотке крови  $\leq 30$  мл/мин при скрининге; печеночная недостаточность с уровнем АЛТ, и/или АСТ, и/или билирубина сыворотки крови, превышающим верхнюю границу нормы более чем в 2 раза; острые сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе в течение 6 мес до начала исследования (инфаркт миокарда, стенокардия покоя, тяжелая желудочковая аритмия, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации); открытые раны или любые другие повреждения кожных покровов в месте предполагаемого нанесения препаратов; геморрагический диатез или другие нарушения коагуляции; любые другие заболевания системы кровотока; клинически значимые патологические состояния, которые могли повлиять на приверженность пациента лечению в ближайшее время (злокачественные новообразования, гемобластозы, тяжелые психические, сердечно-сосудистые, в том числе сердечная недостаточность, легочные, гематологические, неврологические, эндокринные, иммунологические и дерматологические заболевания и др.); когнитивные нарушения, обуславливающие неспособность пациента выполнять процедуры, определенные исследователем; прием препаратов, недопустимых исследованием в течение 2 нед до рандомизации и во время исследования; участие пациента в другом исследовании в течение 30 дней до включе-

ния в настоящее исследование; отказ пациента от сотрудничества с исследователем.

Общая длительность исследования составила 15 дней, в его рамках осуществлялось 5 визитов пациентов (1-й визит — скрининг пациентов на соответствие критериям включения/невключения, 2-й визит (1-й день исследования) — начало терапии, 3-й визит (4-й день терапии), 4-й визит (7-й день терапии) — завершение лечения, 5-й визит (14-й день исследования)). На 1-м визите пациенты получали нераспределенный рандомизационный номер и соответствующие исследуемые препараты. Оценка эффективности и безопасности проводилась на каждом визите. Рандомизация проводилась с использованием валидной статистической программы, каждому пациенту, соответствующему критериям включения/невключения, был присвоен трехзначный рандомизационный порядковый номер.

В соответствии со схемой рандомизации больные были разделены на две группы сравнения: пациенты 1-й группы получали исследуемый препарат Аленталь крем (содержит 15 мг микронизированного ацеклофенака в 1 г крема). У пациентов 2-й группы проводилась терапия препаратом Аэртал крем. Препараты предназначались только для наружного применения и не наносились под окклюзионные повязки. Длительность лечения в обеих группах составила 7 дней. Пациентам был разрешен прием парацетамола в таблетках по 500 мг для дополнительной анальгезии (при необходимости).

Первичной конечной точкой явилось изменение интенсивности болевого синдрома в покое по окончании лечения, оцениваемое с помощью ВАШ. Вторичные конечные точки — изменение интенсивности болевого синдрома в покое по ВАШ на 4-й день терапии; динамика выраженности различных симптомов травмы по ШОС, а также мнения врача и пациента о результатах лечения к его окончанию по опросникам CGI-I и PGI-I; доля пациентов с полным клиническим выздоровлением (отсутствием симптомов травмы) на 7-й и 14-й дни исследования. Анализ безопасности осуществлялся на протяжении всего исследования и включал оценку наличия НЯ, динамики лабораторных данных и показателей жизненно важных функций.

Расчет объема выборки проводился на основе первичной переменной и для проверки гипотезы не меньшей эффективности (non-inferiority). Граница не меньшей эффективности, оцениваемая по ВАШ, была установлена на уровне 6,4 мм (20% среднего значения в группе препарата сравнения). Предполагая разность между средними значениями тестируемого препарата и препарата сравнения равной нулю и стандартное отклонение изменений порядка 14 мм, минимальное число включаемых в исследование пациентов оценивается как 60 в каждую группу для поддержания 80% мощности сравнения при одностороннем 5% уровне значимости (всего 120 пациентов). С учетом возможного 10% выбывания объем выборки был увеличен до 66 пациентов в каждую терапевтическую группу (всего 132 пациента). Статистический анализ проводился при помощи статистического пакета R версии 3.4. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) или абсолютных значений и долей (процентов). Проверка значимости различий между средними в разных группах проводилась с применением дисперсионного анализа ANOVA. За достоверные принимали отличия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

По результатам 1-го визита один пациент не прошел скрининг по несоответствию критериям включения/невключения. 131 рандомизированный пациент получил по крайней мере одну дозу исследуемых препаратов, посетил хотя бы еще один визит, кроме 1-го, представил хотя бы одну оценку безопасности применяемых лекарственных средств или сообщил о НЯ после их применения. В ходе исследования 4 пациента были исключены из статистического анализа данных в связи с применением запрещенной терапии. Таким образом, 127 рандомизированных пациентов завершили все процедуры исследования в соответствии с протоколом (рис. 1).

В результате проведенного исследования установлено, что пациенты в группах сравнения были сопоставимы по гендерной принадлежности и весо-ростовым показателям ( $p = 0,532$ ). В то же время проведенный дисперсионный

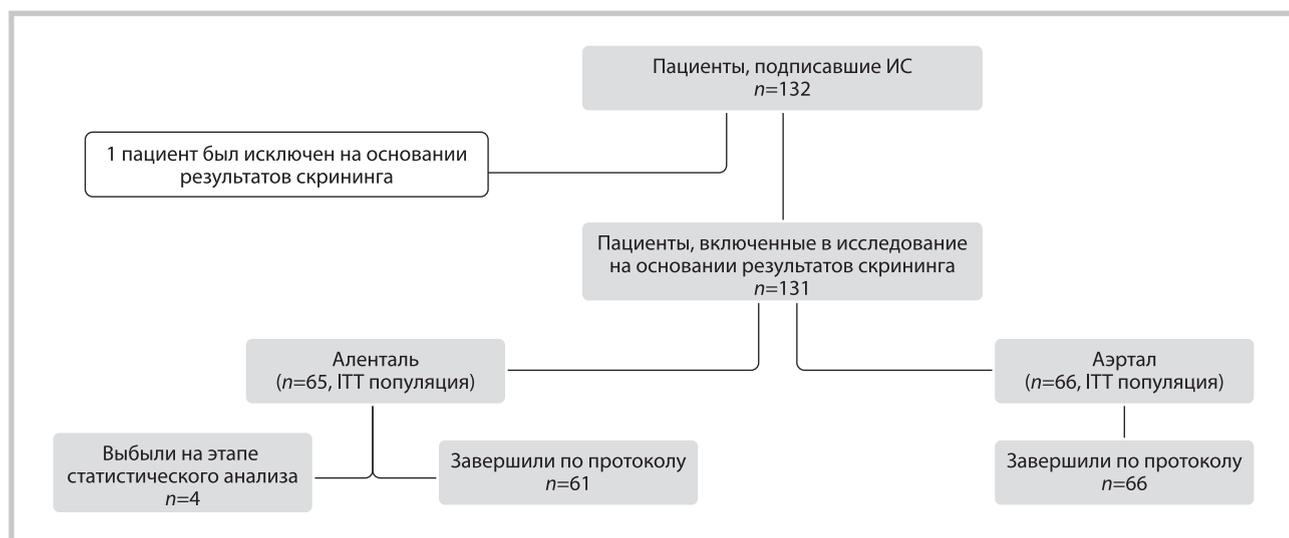


Рис. 1. Распределение пациентов в группы сравнения.

Fig. 1. Distribution of patients in comparison groups.

Характеристики пациентов групп сравнения  
Characteristics of patients in comparison groups

Характеристика	1-я группа (n=65)	2-я группа (n=65)
Мужчины, n (%)	27 (41,6)	31 (47,0)
Женщины, n (%)	38 (58,4)	35 (53,0)
Раса европеоидная, n (%)	65 (100)	66 (100)
Возраст, годы (M±SD)	42,4±1,9	37,3±12,9
Рост, м (M±SD)	1,7±0,08	1,72±0,09
Масса тела, кг (M±SD)	77,1±13,4	75,43±11,4

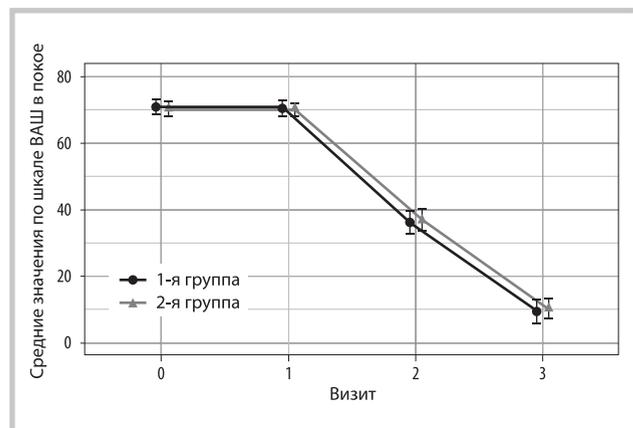


Рис. 2. Динамика средних значений интенсивности боли в покое по ВАШ в наблюдавшихся группах больных.

Fig. 2. Dynamics of average values of pain intensity at rest according to VAS in the observed comparison groups.

анализ ANOVA позволил выявить статистически значимые различия между группами сравнения по возрасту ( $p=0,019$ ): во 2-й группе средний возраст пациентов был на 5,2 года ниже. Выявленная разница не имела определяющего значения для результатов исследования, поскольку обследуемые находились в пределах одной возрастной группы (см. таблицу).

На 1-м визите не определялось статистически значимой разницы средних значений интенсивности болевого синдрома в покое в группах сравнения. Анализ этого показателя к окончанию лечения свидетельствовал об эквивалентной анальгетической эффективности Аленталь крема и Ацеклофенака крема. Показатели интенсивности боли по ВАШ снижались с  $70,7 \pm 8,7$  до  $9,7 \pm 13,2$  мм в 1-й группе и с  $70,2 \pm 8,9$  до  $10,4 \pm 13,8$  мм во 2-й группе. Крайне важно, что достоверное снижение интенсивности боли у всех пациентов наблюдалось уже на 4-й день терапии, при этом диапазоны средних значений ВАШ в покое статистически значимо не отличались между двумя группами (рис. 2).

Динамика остальных симптомов травмы мягких тканей голеностопного сустава соответствовала таковой для интенсивности боли в покое. При этом диапазоны средних значений по ШОС на всех визитах статистически значимо ( $p=0,679$ ) не отличались между группами (рис. 3).

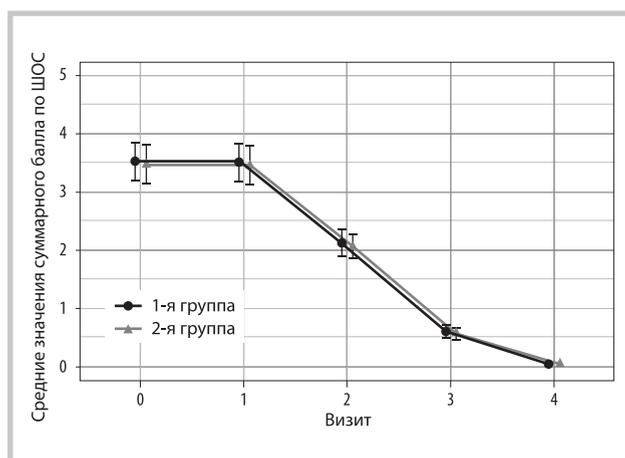


Рис. 3. Динамика средних значений выраженности симптомов по ШОС в наблюдавшихся группах больных.

Fig. 3. Dynamics of the average values of the severity of symptoms according to the SCO in the observed groups of patients.

Доля пациентов, достигших полного клинического выздоровления к 4-му визиту, составила 26,2% в 1-й группе, и 19,7% во 2-й. К 5-му визиту доля этих больных составляла 93,8 и 90,9% соответственно. Не обнаружено различий долей пациентов, продемонстрировавших клиническое выздоровление к 4-му ( $p=0,412$ ) и 5-му ( $p=0,744$ ) визитам.

Общее мнение о результатах лечения, согласно оценкам пациента и врача-исследователя, статистически не отличалось между группами на обоих (4-й и 5-й) визитах ( $p>0,05$ , точный критерий Фишера).

В исследовании было отмечено 3 случая НЯ у 3 (4,6%) пациентов 1-й группы и 2 НЯ во 2-й (3,0%) группе. Статистически значимых отличий между группами по этому показателю не выявлено ( $p=0,680$ , точный критерий Фишера). Все НЯ, зарегистрированные в ходе исследования, имели легкую степень тяжести и не повлекли за собой отмены терапии или преждевременного исключения пациентов из исследования. Также ни одно из НЯ не потребовало последующего специального лечения. В обеих группах не отмечалось достоверных изменений показателей клинических и лабораторных тестов.

## Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что Аленталь крем для наружного применения 1,5% может быть использован в качестве средства для локальной терапии острых травматических повреждений мягких тканей голеностопного сустава. По эффективности и безопасности препарат эквивалентен оригинальному зарегистрированному лекарственному средству — Аэртал крем для наружного применения.

Исследование проводилось при поддержке АО «ВЕРТЕКС».  
The study was conducted with the support of VERTEX JSC.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шуба В.И. Медикаментозная коррекция острого болевого синдрома в комплексном лечении повреждений опорно-двигательного аппарата. *Trauma*. 2017;18(2):66-69. Shuba VY. Medicament correction of acute pain syndrome in the comprehensive treatment of musculoskeletal injuries. *Trauma*. 2017;18(2):66-69. (In Ukr.). <https://doi.org/10.22141/1608-1706.2.18.2017.102561>
2. Ong CKS, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An evidence-based update on non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Med Res*. 2007;5(1):19-34. <https://doi.org/10.3121/cmr.2007.698>
3. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis*. 2018;9(1):143-150. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306>
4. Баранцевич Е.Р., Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Приоритетные направления в формировании болезнь-модифицирующей комплексной терапии хронических болевых синдромов в неврологии. *PMЖ*. 2017;25(9):642-647. Ссылка активна на 18.12.21. Barantsevich ER, Zhivolupov SA, Samartsev IN. The priorities in the formation of disease-modifying complex therapy of chronic pain syndromes in neurology. *RMJ*. 2017;25(9):642-647. Accessed December 18, 2021. (In Russ.).
5. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(1):11-18. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2017.160080>
6. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018;28(6):1021-1028. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1439694>
7. Бадюкин В.В. Мультифакторность механизмов действия нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрозе. *Современная ревматология*. 2009;3(4):81-88. Badokin VV. Multifactoriness of the mechanisms of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(4):81-88. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2009-578>
8. Mastbergen SC, Bijlsma JW, Lafèber FP. Selective COX-2 inhibition is favorable to human early and late-stage osteoarthritic cartilage: a human in vitro study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(6):519-526. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.02.004>
9. Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1995;14(6):656-662. <https://doi.org/10.1007/BF02207932>
10. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*. 2003;22(2):127-135. <https://doi.org/10.1007/s10067-003-0710-9>
11. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127-1146. <https://doi.org/10.2165/11633470-000000000-00000>
12. Государственный реестр лекарственных средств. Ссылка активна на 18.12.21. State Register of Pharmaceutical Products for Medical Purposes. Accessed December 18, 2021. (In Russ.). <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%u0430%u0446%u0435%u043a%u043b%u043e%u0444%u0435%u043d%u0430%u043a&m=mnn>
13. Leppert W, Malec-Milewska M, Zajaczkowska R, Wordliczek J. Transdermal and Topical Drug Administration in the Treatment of Pain. *Molecules*. 2018;23(3):681. <https://doi.org/10.3390/molecules23030681>
14. Василевский И.В. Современная инновационная технология использования ацеклофенака в клинической практике. *Медицинские новости*. 2016;7(262):24-28. Vasilevski I.V. Modern innovative technologies aceclofenac use in clinical practice. *Meditsinskie novosti*. 2016;7(262):24-28. (In Russ.).

Поступила 28.01.2022

Received 28.01.2022

Принята к печати 28.01.2022

Accepted 28.01.2022