

ЦУРКО В.В.¹, ЕГОРОВ И.В.¹, КРАСНОСЕЛЬСКИЙ М.Я.³, БРАТАНОВА М.З.², ИВАНОВА Т.Б.²

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

²Московский государственный медико-стоматологический университет

³Городская клиническая больница № 67, г. Москва, Россия

АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЗВОНОЧНИКА У ПОЖИЛЫХ: РОЛЬ АЦЕКЛОФЕНАКА В КУПИРОВАНИИ ДОРСОПАТИИ

Боль в области спины у человека — такая же старая проблема, как само человечество. Она, по-видимому, впервые проявилась в большей мере при прямохождении, когда человек поднялся с четверенек, приобрел новую функциональную способность — бипедализм, т.е. стал ходить на двух ногах. Исторически бипедализм был первым простейшим путем развития скоростной локомоции при парасагиттальной постановке конечностей [1]. Это новое состояние в эволюционном плане высвободило руки для труда и привело к формированию физиологических изгибов позвоночника как органа, приспособленного и наделенного природой свойством выполнять новые функции, в том числе и опоры.

Старение связано с дистрофическими изменениями в тканях и фиброзом, что определяет физическое состояние человека пожилого и старческого возраста [2], проявляется остеосклерозом и остеопорозом, заметно снижающими функциональные возможности позвоночника. Потеря эластичности межпозвоночных дисков, фасеточных суставов и сухожильно-мышечного аппарата на фоне стирания границ физиологических изгибов в области как шейного и поясничного лордоза, так и грудного и крестцового кифоза приводит к перераспределению нагрузки на позвоночник. Эти изменения приводят к патологическому мышечному напряжению, ограничению подвижности позвоночника и быстрой усталости спины [3].

Остеопороз и атрофический процесс в мышцах — взаимосвязанные процессы, которые приводят к уменьшению костной и мышечной массы, что является наиболее характерным маркером возрастной инволюции [4]. Потеря мышечной массы неизбежно приводит к снижению мышечной силы, что влияет на походку человека. Изменение походки является маркером возраста у пожилых [5].

Боль в области спины, обусловленную переломом, особенно у лиц пожилого возраста с распространенным остеопорозом, вызывает травма, в том числе и минимальная. Важно помнить, что у этой группы больных может иметь место и самопроизвольный перелом. Тщательно собранный анамнез, в котором есть указания на падение с высоты, даже незначительной, в том числе с высоты собственного роста, или дорожно-транспортную аварию, помогает в постановке диагноза.

Боль в области спины у пожилых в части случаев может быть обусловлена опухолью, реже — инфекцией. Особого внимания заслуживают пациенты 50 лет и старше с онкологическими заболеваниями в анамнезе или такими симптомами, как озноб и потеря массы тела. В группу риска относят пациентов, страдающих хронической инфекцией, наркоманией или иммунодефицитом [6]. Ночной болевой синдром требует от специалистов пристального внимания и проведения дифференциальной диагностики в самое короткое время.

Позвоночный столб — вязкоупругая структура, в которой связочно-мышечный аппарат выполняет несколько сопряженных во времени функций, главная из которых — механическая стабильность, обеспечивающая физиологический механизм движения. Связки в структурно-функциональном плане обеспечивают пассивную роль каркаса позвоночника. В пожилом возрасте они часто теряют способность к синхронному сокращению из-за нарушения целостности. Мышцы выполняют функцию движения и стабильности в позвоночнике и конечностях с расходом энергии, что важно учитывать в пожилом возрасте при назначении или титровании нагрузки пациентам [7]. Активная мышца в состоянии напряжения — единственная ткань, которой можно сознательно управлять. Повторные нагрузки в пожилом возрасте могут быстро приводить к усталости, и тогда нередко повседневные нагрузки становятся трудно выполнимыми [8].

Хронизация боли в спине у лиц пожилого возраста во многом зависит от психического состояния человека. Страх перед болью усиливает депрессию и заметно снижает физическую активность. Эту особенность болевой трансформации необходимо учитывать у пожилых людей. Порог болевой чувствительности — это показатель уровня восприятия боли, при этом отмечается увеличение латентного периода до начала восприятия боли и увеличивается время ее максимальной интенсивности. Боль и гипералгезия у пожилых продолжаются, как правило, дольше, чем у пациентов молодого и среднего возраста [9]. Ряд авторов приходят к выводу, что у пожилых и пациентов старческого возраста при длительном болевом синдроме заметно снижается пластичность в центральной нервной системе, что клинически проявляется

ся повышенной болевой чувствительностью и более медленным ее восстановлением [10].

Наиболее часто у пожилых людей поражаются дугоотростчатые (фасеточные; от фран. *facette* — фасет, малая поверхность) суставы, которые выполняют все функции суставов, но в большей степени обеспечивают участие в движении позвонков, а из-за анатомических особенностей частично ограничивают их в движении, обеспечивая стабильность [11, 12]. Они являются синовиальными и покрыты гиалиновым хрящом, имеют вертикальное расположение суставных поверхностей и на протяжении наиболее нагружаемого — поясничного отдела меняют угол наклона. Верхние — ограничивают растяжение при сгибании, последние два поясничных позвонка и частично третий ограничивают осевое вращение, но способствуют вытяжению при сгибании в пояснице. В общем, при наклоне вперед фасеточные суставы увеличивают свой угол от L_1 к L_5 , но при этом анатомически сохраняют свои изгибы и параллельное расположение. В пожилом возрасте патологические и/или возрастные изменения в них формируют артропатический синдром — одну из частых причин боли в спине. Клинико-диагностической особенностью является локализованный болевой синдром в проекции дугоотростчатых суставов в любом отделе позвоночника, чаще в поясничном, при его разгибании и ротации.

Межпозвоночный диск — второе по важности структурное образование позвоночника, состоящее из двух замыкательных пластинок — суставных поверхностей, покрывающих кортикальный слой позвонка, фиброзного кольца и пульпозного ядра. Дегенеративные изменения в межпозвоночном диске, начавшись в пожилом возрасте, быстро прогрессируют, диск теряет воду, высыхает, утрачивает амортизирующие свойства. Дистрофические изменения дисков и позвонков, рассматривающиеся как процесс физиологического старения, при воздействии факторов риска могут стать патологическими и обусловить дорсопатию — болевой синдром в области туловища и конечностей невисцеральной этиологии [13].

Фиброзное кольцо, расположенное по периферии диска, истончается, в нем появляются трещины, пульпозное ядро может смещаться к периферии, формируя протрузию диска. В пожилом возрасте даже незначительная травма может способствовать увеличению протрузии и приводить к выпячиванию пульпозного ядра и части фиброзного кольца в сторону позвоночного канала, межпозвоночных отверстий или в тело смежного позвонка.

Долгое время считалось, что межпозвоночный диск не содержит нервных окончаний и индифферентен к генерации болевых импульсов. Однако проведенные в последнее время более детальные анатомо-гистохимические, в том числе электронно-микроскопические исследования диска показали наличие нервных окончаний в области наружной трети фиброзного кольца. Заднелатеральная и задняя область фиброзного кольца, а также задняя продольная

связка и вентральная часть твердой мозговой оболочки иннервируются синовертебральным нервом, но при этом на 1–2 сегмента выше или ниже места своего выхода. Этой особенностью часто объясняются трудности в четкой локализации боли в спине.

Тело позвонка наиболее уязвимо к компрессионному воздействию при дистрофических изменениях. Наклоны туловища приводят к патологическому повышению гидростатического давления в пульпозном ядре, волокна фиброзного кольца на стороне компрессии теряют эластичность, патологически растягиваются, что приводит к выпячиванию фиброзного кольца.

В экспериментальных исследованиях показано, что компрессионное воздействие на неизмененные изолированные позвоночные сегменты чаще может способствовать перелому костных замыкательных пластинок, чем повреждению диска. По этой причине изолированная компрессия без дополнительного воздействия скручивающих усилий не может рассматриваться как причина, провоцирующая патологическое выпячивание фиброзного кольца, т.е. провоцировать развитие протрузии диска [14].

Однако большинство больных с повреждением или выпадением межпозвоночного диска, которые диагностируются в среднем возрасте у каждого третьего, а в пожилом еще чаще, не предъявляют жалоб на боль в спине [15]. Результаты патоморфологических и гистохимических исследований позволили отнести дегенеративные изменения в межпозвоночном диске к мультифакторному процессу [16]. Более того, процессы дегенерации хряща в периферических суставах и в суставах позвоночника, в том числе в межпозвоночных дисках, идентичны.

В связи с высокой частотой признаков дегенеративно-дистрофического поражения, обнаруживаемых на спондилограммах у пациентов пожилого возраста, сформировалось представление о несомненной зависимости боли от остеохондроза. Пропаганда подобных взглядов не только в медицинской литературе, но и в средствах массовой информации привела к тому, что остеохондроз стал основной жалобой как при посещении врача, так в повседневном общении [17]. Одновременно со снижением высоты межпозвоночного диска происходят инклинация суставных отростков позвонков, уменьшение и деформация площади межпозвоночных отверстий с развитием дегенерации хряща, реактивного синовита и ростом краевых остеофитов. Болевой синдром может иметь несколько причин: остеоартроз фасеточных суставов, механическая блокада фасеточного сустава синовиальной оболочкой, динамическая и статическая компрессия корешка нерва дегенеративно измененным суставом [18]. Болевой синдром при поражении трехсуставного комплекса (позвоночно-двигательного сегмента, в том числе дугоотростчатых суставов) на пояснично-крестцовом уровне характеризуется хроническим течением, симметричным характером боли, утренней скованностью и/или тугоподвижностью в пояснице (5–10 мин), ощущением хруста и усилением боли при разгибании и в положении стоя, облегчением боли при ходьбе и сидении.

Стеноз позвоночного канала чаще встречается в поясничном отделе позвоночника, может быть врожденным, но в основном это приобретенное сужение центральной части позвоночного канала, латерального кармана, т.е. корешкового канала или межпозвоночного отверстия с компрессией корешков конского хвоста и спинальных корешков. Он формируется гипертрофическим разрастанием краевой поверхности дугоотростчатых суставов, протрузией межпозвоночных дисков, задними остеофитами, спондилолистезом и гипертрофией желтой связки, в том числе отложением кристаллов кальция. Заболевание чаще развивается у лиц пожилого возраста и обуславливает устойчивое уменьшение объема позвоночного канала на этом уровне [19]. Посттравматический стеноз возникает в результате недиагностированного перелома позвонков с деформацией и сужением позвоночного канала на фоне сформировавшейся нестабильности и рубцовых изменений в эпидуральном пространстве [20]. Характерное клиническое проявление поясничного стеноза — нейрогенная перемежающаяся хромота. Диагностически важно ограничение разгибания в поясничном отделе при нормальном сгибании.

Воспаление сакроилеальных сочленений у лиц пожилого возраста в последнее время привлекает клиницистов и чаще связано с хронической или часто рецидивирующей мочеполовой инфекцией и заканчивается дегенеративным процессом в виде склероза и остеофитов в этом сочленении. Занятия в пожилом возрасте такими видами спорта, как водный и конный, езда на велосипеде, особенно по горной местности, могут приводить к поражению сакроилеального сочленения. При этом на начальном этапе поражения возможно развитие дисфункции крестцово-подвздошного сочленения без установления причины. Сакроилеит, как правило, асимметричный и односторонний. Поражение крестцово-подвздошных сочленений вызывает как острую, так и хроническую боль, которая может иррадиировать в паховую область или в зону дерматомы S1. Боль, как правило, интенсивная в первую половину дня, уменьшается в вечернее время, однако у больных пожилого возраста эта тенденция четко не прослеживается.

Дегенеративный спондилолистез развивается, как правило, в возрасте 50 лет и старше и со временем резко увеличивается, его считают одной из важнейших проблем гериатрии [21, 22]. Различают два варианта дегенеративного спондилолистеза: простой (дегенеративный) без спондилолиза и спондилолизный (дискогенный). Встречается спондилолистез как единичный, так и множественный, то есть с вовлечением в процесс нескольких двигательных сегментов позвонков, который получил название «лестничный дегенеративный спондилолистез». Анализ данных рентгенологического исследования (сплошная выборка) 788 женщин в возрасте 65 лет и старше показал, что дегенеративный антелистез 3 мм и более диагностировался в 28,9 % случаев и в основном клинически проявлялся болевым синдро-

мом, а у 50 % из них сочетался с неврологическими расстройствами. Также показано, что в 10,2 % случаев диагностировался лестничный спондилолистез двух и даже трех нижних поясничных позвонков.

Ведение пациентов с дорсопатиями

Лечение боли в спине основывается на принципах доказательной медицины и современных стандартах с учетом следующих рекомендаций: пациенту следует продолжать обычную повседневную деятельность или как можно скорее возобновить ее, избегать постельного режима. Исследования показали, что постельный режим часто способствует трансформации острой боли в подострую и хроническую, что особенно актуально для больных пожилого возраста. При этом достоверных доказательств эффективности ношения корсета не существует; эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) имеет высокую степень доказательства.

НПВП

Первой ступенью лечения боли в спине практически во всех стандартах развитых стран мира являются НПВП. При этом врач общей практики необходимо всегда помнить, что лечение боли в спине у лиц пожилого возраста с наличием частой сопутствующей патологии должно быть особенно дифференцированным и щадящим. Ответ на прием НПВП у пожилого пациента колеблется в широких пределах, и часто подбор препарата требует длительного времени.

«Идеальный» анальгетик должен отвечать ряду требований. Во-первых, это должен быть препарат для приема внутрь с эффектом быстрой абсорбции в желудке и кишечнике. За счет этого пиковая концентрация препарата в плазме крови создается за короткое время. Во-вторых, препарат должен быть с относительно коротким периодом элиминации из плазмы крови, с достаточно продолжительным действием и минимальным спектром побочных эффектов. Чем раньше начато лечение и быстрее достигнут значимый анальгетический эффект, тем меньше вероятность развития боли в хроническую. При этом выбор конкретного препарата для купирования боли и способа его введения осуществляется индивидуально. Длительность приема составляет, как правило, в среднем от 7 до 14 дней.

Болеутоляющий эффект НПВП отчасти связан с их противовоспалительным действием — уменьшением отека тканей в очаге воспаления. Но прямой связи между степенью подавления синтеза простагландинов при применении НПВП и их анальгетической активностью не продемонстрировано.

Ацеклофенак (Аэртал) обладает улучшенной переносимостью из-за слабого угнетения простагландинов слизистой оболочки желудка. Коэффициент циклооксигеназа-2/циклооксигеназа-1, то есть средняя ингибирующая концентрация для Аэртала, составляет 0,26 мкМ, тогда как для целекоксиба этот коэффициент равен 0,70 мкМ [23]. После перораль-

ного приема ацеклофенак быстро и хорошо абсорбируется, связывается с белками плазмы до 99 % и выделяется с мочой в виде гидроксилированных метаболитов. Пик его плазменной концентрации достигается через 1–3 ч, время полужизни препарата составляет 4 ч, а 50 % плазменного уровня ацеклофенака проникает в синовиальную жидкость, подавляя и местную активность, что особенно важно для пожилых больных, которые страдают, как правило, полиморбидностью. Препарат хорошо переносится больными, в том числе пожилого возраста, не оказывает отрицательного действия на функцию почек, что позволяет назначать его при легкой почечной недостаточности [24]. Наиболее значимым является Европейское когортное исследование по оценке эффективности и переносимости ацеклофенака, осуществленное с целью получения практического опыта по его применению у 23 407 пациентов с острой и хронической болью воспалительного происхождения, а также оценки степени удовлетворенности пациентов и врачей проводимой терапией и накопления опыта применения ацеклофенака вне условий контролируемых клинических испытаний [25]. В исследование включались пациенты с остеоартрозом, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом и, что особенно важно в контексте рассматриваемой статьи, — с болью в нижней части спины. Пациенты были переведены на терапию ацеклофенаком потому, что предыдущий прием НПВП не был эффективным (45,5 %), из-за плохой переносимости препарата (35 %) либо из-за комбинации этих двух причин (19,5 %). Ацеклофенак назначали по 100 мг 2 раза в день, диклофенак — в эквивалентной дозе по 75 мг 2 раза в сутки (соотношение больных, принимавших эти препараты, — 3 : 1). Период лечения составлял 12 мес.

При клинической оценке ацеклофенака 90 % пациентов и 84 % врачей подтвердили его высокую терапевтическую эффективность и были удовлетворены результатами лечения. Обезболивающий эффект на фоне приема препарата наступал быстро и сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Интенсивность боли во время 1-го визита к врачу была оценена как сильная у 41 % больных, во время 2-го визита — у 5 %, 3-го — лишь у 2 %. Пациенты с умеренно выраженным болевым синдромом во время 2-го визита в 32 % случаев отрицали наличие боли, остальные описывали болевой синдром как легкий. Общее состояние 84 % больных во время 2-го визита оценено врачами как значительно улучшившееся. При этом оценка врача и самого пациента совпадала. Авторы отмечают высокую комплаентность (94 %), то есть аккуратное выполнение пациентами всех назначений врача на фоне приема этого препарата.

Наш опыт типичной практики по применению Аэртала в условиях двух городских поликлиник и одного дневного стационара включал лечение 72 больных (61 мужчина, 11 женщин; возраст от 54 до 69 лет) с болью в спине, обусловленной поражением фасеточных суставов (5 пациентов с локализацией

процесса в грудном отделе, остальные — в поясничном). Диагноз подтверждался данными рентгенологического исследования, в том числе компьютерной и магнитно-резонансной томографией (51, 21 и 7 пациентов соответственно).

Критериями исключения были возраст 70 лет и старше, переломы позвонков, опухоли и инфаркт миокарда в анамнезе, нестабильная стенокардия и недостаточность кровообращения II–IV функционального класса по NYHA.

Аэртал назначали пациентам по 100 мг 2 раза в день через 3 суток после отмены ранее применяемых препаратов из группы НПВП и миорелаксантов. Период лечения составлял 14 дней у 69 пациентов из 72. Трое больных выбыли из исследования (на 6, 10 и 11-й день терапии) в связи с отказом от дальнейшего лечения по причине, не связанной с приемом препарата. Обезболивающий эффект на фоне приема препарата наступал достаточно быстро (в среднем через 1 ч после 1-го приема) и продолжался весь период наблюдения и приема препарата.

Во время 1-го визита к врачу (накануне назначения препарата) выраженность боли была оценена как тяжелая у 25 % больных, во время 2-го визита (3-й день приема) — уже только у 10 %, 3-го (10-й день приема Аэртала) — лишь у 5 %.

Пациенты с умеренно выраженным болевым синдромом во время 1-го визита составили 60 %. Во время 2-го визита 50 % пациентов отрицали наличие постоянной боли, остальные описывали болевой синдром как легкий, и в основном только к вечеру.

Общее состояние 84 % больных во время 2-го визита было оценено врачами как значительное улучшение. К концу первых 7 суток терапии удалось уменьшить суточную дозу Аэртала до 100 мг у 45 из 69, а у 21 больного со слабым болевым синдромом — полностью отказаться от приема Аэртала. Хороший эффект сохранялся весь период наблюдения. При этом оценка врача и самого пациента совпадала. Клиническая оценка эффекта терапии Аэрталом пациентами и врачами подтвердила его высокую терапевтическую эффективность и удовлетворенность результатами лечения. Специалистами отмечена высокая (93 %) степень комплаентности.

Таким образом, знание особенностей развития боли в спине, в том числе у больных пожилого возраста, имеет огромное значение для предупреждения прогрессирования заболевания и является важным шагом к предупреждению ранней инвалидизации и улучшению качества жизни больных. В настоящее время первоочередной задачей терапии рассматриваемой патологии является назначение лечения, включающего НПВП. Аэртал безопасен и показан для лечения дорсопатии: подавляет боль и улучшает качество жизни, что особенно важно у пожилых лиц. Немалый отечественный опыт применения Аэртала при боли в спине показал его значительную клиническую эффективность, что сочеталось с хорошей переносимостью препарата. Все это позволяет рекомендовать Аэртал для лечения болевого синдрома в спине.

Список литературы

1. Никитин В.Б. Историческая оценка бипедализма человека // *Морфология*. — 2004. — 4. — 89.
2. Воробьев П.А. Тромбоцитарно-эндотелиальные взаимодействия — теория старения и горизонты геропротекции // *Клин. геронтол.* — 2001. — 12. — 3-8.
3. Жарков П.Л., Жарков А.П., Бубновский С.М. «Поясничные» боли. Диагностика, причины, лечение. — М.: Юниартпринт, 2001.
4. Silverman S.L., Piziak V.K., Chen P. et al. Relationship of health related quality of life to prevalent and new or worsening back in postmenopausal women with osteoporosis // *J. Rheumatol.* — 2005. — 12(32). — 2405-10.
5. Цурко В.В. Боль в спине у пожилых // *Клин. геронтол.* — 2006. — 2. — 3-10.
6. Koes B., van Tulder W., Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain // *BMJ*. — 2006. — 332. — 1430-4.
7. Нинель В.Г., Норкин И.А., Островский В.В. и др. Лечение дискогенных болевых и радикуломиелопатических синдромов у больных с поясничным остеохондрозом. — Саратов: Новый ветер, 2008.
8. Nitz A.J., Peck D. Comparisons of muscle spindle concentrations in large and small human epaxial muscles acting in parallel combinations // *Am. Surg.* — 1986. — 52. — 273-7.
9. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Возрастные и половые различия восприятия боли // *Клин. геронтол.* — 2003. — 6. — 34-8.
10. Bennett R. Fibromyalgia // *Pain*. — 2002. — 8 (17-22 august). — 37-50.
11. Васильева Л.Ф. Мануальная диагностика и терапия (клиническая биомеханика и патофизиология): Руководство для врачей. — Санкт-Петербург: Фолиант, 2001.
12. Panjabi M.M., White A.A. Physical properties and functional bio-mechanics of the spine // Panjabi M. and White A., eds. *Clinical biomechanics of the Spine*, 2nd ed. — Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1990.
13. Алексеев В.В., Яхно Н.Н. Основные синдромы поражения нервной системы. Болезни нервной системы / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. — М.: Медицина, 2001.
14. Brooks J., Tracey I. From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways // *J. Anat.* — 2005. — 1(207). — 19-34.
15. Leveille S.G., Zhang Y.Q., McMullen W. et al. Sex differences in musculoskeletal pain in older duet // *Pain*. — 2005. — 3(116). — 332-9.
16. Haughton V. Medical Imaging of Intervertebral Disc Degeneration // *Spine*. — 2006. — 29(23). — 2751-6.
17. Алексеев В.В. Боль в поясничном отделе позвоночника: диагностика и лечение // *Трудн. пациент*. — 2004. — 4. — 26-31.
18. Yamashita T., Cavanaugh J.M., El-Bohy A.A. et al. Mechanosensitive afferent units in the lumbar facet joint // *J. Bone Joint. Surg.* — 1990. — 72. — 865.
19. Leveille S.G., Zhang Y.Q., McMullen W. et al. Sex differences in musculoskeletal pain in older duet // *Pain*. — 2005. — 3(116). — 332-9.
20. Карахан В., Кувшинов К. Стеноз позвоночного канала в поясничном отделе: хирургическое лечение // *Врач*. — 2002. — 4. — 25-7.
21. Продан А.И., Куценко В.А., Колесниченко В.А., Перепечай О.А. Дегенеративный спондилез: современные концепции, этиология и патогенез // *Вестн. травматол. и ортопед.* — 2005. — 2. — 89-93.
22. Качков И.А., Филимонов Б.А., Кедров А.В. Боль в нижней части спины // *РМЖ*. — 1997. — 5. — 997-102.
23. Lidburg P.S., Vojnovic I., Warner T.D. COX-2/COX-1 selectivity of aceclofenac in comparison with celecoxib and rofecoxib in the human whole blood assay // *Osteoarthritis and Cartilage*. — 2000. — 8 (Suppl. B). — TH0 53.
24. Rahme E., Pettitt D., LeLorier J. Determinants and Sequelae Associated With Utilization of Acetaminophen Versus Traditional Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in an Elderly Population // *Arthritis Rheum.* — 2002. — 11(46). — 3046-54.
25. Леммел У.М., Леоп Б., Баст Дж., Асландис С. Удовлетворенность пациентов и врачей препаратом ацеклофенак: результаты Европейского обсервационного когортного исследования (опыт применения ацеклофенака при болях воспалительного происхождения в повседневной практике) // *РМЖ*. — 2003. — 7. — 410-5.

Получено 29.04.12 ■