

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛУРБИПРОФЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЯСНИЧНОЙ БОЛЬЮ

Павел Рудольфович Камчатнов, Александр Вильмирович Чугунов, Алексей Юрьевич Казаков

*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
119169, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: pavkam7@gmail.com*

Реферат. Поясничная боль (ПБ) – наиболее распространенная форма скелетно-мышечных болевых синдромов, развитие которой ассоциировано со значительными финансовыми расходами. Лечение пациентов с ПБ, как правило, длительное, что обуславливает повышение риска развития нежелательных побочных эффектов. Рассматриваются фармакологические эффекты препарата флурбипрофен с учетом возможности его применения у пациентов с ПБ.

Ключевые слова: поясничная боль, лечение, безопасность, флурбипрофен.

THE POSSIBILITY OF APPLYING FLURBIPROFEN IN PATIENTS WITH LUMBAR PAIN

*Pavel R. Kamchatnov, Alexander V. Chugunov,
Alexey Yu. Kazakov*

*N. I. Pirogov Russian national research medical University,
119169, Moscow, Ostrovityanov str., 1,
e-mail: pavkam7@gmail.com*

Lumbar pain (LP) is the most common form of musculoskeletal pain syndromes, the development of which is associated with significant financial costs. Treatment of LP patients is usually long-term, which increases the risk of undesirable side effects. The pharmacological effects of Flurbiprofen for treating patients with PB are considered.

Key words: lumbar pain, treatment, safety, flurbiprofen.

Поясничная боль (ПБ) является наиболее распространенной формой скелетно-мышечных болевых синдромов. Высокая частота встречаемости ПБ в популяции, частое рецидивирование, снижение возможности полноценного выполнения профессиональной деятельности делают проблемы ПБ не только медицинской, но и экономической. Считается, что именно ПБ представляет собой одну из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Так, показано, что в США ПБ в 1,3% случаев является основным поводом для обращения за медицинской помощью [4]. Как свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, ПБ является одной из наиболее частых причин

увеличения количества лет, прожитых с заболеванием, а также временной утраты трудоспособности [10, 17]. Кроме того, существующая социально-экономическая значимость проблемы ПБ обусловлена высокими материальными затратами на лекарственное и немедикаментозное лечение, реабилитационные и восстановительные мероприятия, финансовыми расходами, связанными с временной утратой трудоспособности или ограничением способности пациентов к выполнению в полном объеме трудовой деятельности, а также преждевременным выходом на пенсию или получением инвалидности [8, 18].

Создание и совершенствование принципов оказания медицинской помощи пациентам с ПБ, внедрение в практическую деятельность алгоритмов диагностических и лечебных мероприятий на сегодняшний день не привело к уменьшению числа таких пациентов. Напротив, имеются данные как о росте непосредственно заболеваемости, так и увеличении бремени связанных с ней социальных последствий. Оказалось, что суммарное количество лет, прожитых с заболеванием среди пациентов с ПБ в 1990 г. составило 58,2 млн., а в 2010 г. их количество возросло уже до 83,0 млн. [10]. Подобные тенденции динамики распространенности и заболеваемости ПБ регистрируется во многих государствах мира вне зависимости от региона, климато-географических условий и экономического развития. Характерным является увеличение как числа пациентов с первично развившейся ПБ, так и с рецидивами заболевания, также наблюдается увеличение частоты случаев формирования хронического болевого синдрома [20]. Следует принимать во внимание, что хроническая боль сама по себе является важным фактором риска дальнейшего снижения трудоспособности и дополнительных материальных расходов. Развитие ПБ связано с колоссальными материальными затратами. Так,

суммарные расходы, связанные с ПБ в 2006 г. В США составили 100 млрд. долларов, причем две трети этой суммы были обусловлены временной нетрудоспособностью и невозможностью выполнять привычную работу в полном объеме [13].

Отдельной проблемой, связанной с ПБ является снижение качества оказания медицинской помощи таким пациентам. В определенной степени это обусловлено негативными тенденциями ведения пациентов с ПБ, в частности, недостаточно обоснованным применением дорогостоящих способов диагностики и лечения. Так, в ряде государств наблюдается увеличение числа пациентов, госпитализированных с целью продолжения ранее начатого консервативного лечения, при том, что подавляющее большинство пациентов должны получать эффективное лечение в амбулаторных условиях [10]. Обращает на себя внимание увеличение частоты необоснованного назначения и проведения инструментальных обследований, в первую очередь – радиологических (КТ, МРТ). Связанное с этим повышение суммарной стоимости лечебного процесса не оказывает значимого влияния на выбор терапевтической тактики и, соответственно, на его эффективность [16]. Продemonстрировано, что только в Великобритании за период с 1999 по 2013 гг. число больных, госпитализированных по поводу ПБ, увеличилось с 127,09 до 216,16 на 100 тыс. населения, а количество пациентов, госпитализированных для проведения оперативного лечения – с 24,5 до 48,8 на 100 тыс. населения [24]. Авторы указанного исследования отмечают, что связанный с этим рост затрат на лечение не связан с повышением его эффективности и улучшением его конечного результата. Более того, регистрируется увеличение числа пациентов с рецидивами острой ПБ и формированием хронического болевого синдрома.

Трудности лечения пациентов с ПБ в значительной степени обусловлены многообразием патогенетических механизмов ее формирования. Важными факторами риска развития ПБ являются остеоартрит (ОА) дугоотростчатых суставов, грыжи межпозвонковых дисков, гипертрофия связок с формированием стеноза спинального канала, врожденные аномалии строения позвоночника, мышечно-тонические нарушения и пр. [1]. На сегодняшний день имеются убедительные доказательства роли ОА суставов позвоночника в развитии ПБ. В настоящее время установлено, что ОА представляет собой прогрессирующий

патологический процесс, в течение которого наблюдаются периоды как нарастания дегенеративного поражения хрящевой ткани, так и ее гиперплазии. В экспериментальных условиях с использованием оценки объема и структуры хрящевой ткани при помощи микро-КТ гистоморфометрии, было продемонстрировано, что на ранних стадиях развития ОА имеет место гиперплазия хрящевой ткани [3]. Несмотря на то, что в настоящее время не предоставлено убедительного объяснения указанного феномена, имеются все основания полагать, что в данной ситуации имеет место компенсаторная реакция соединительно ткани, направленная на поддержание структурной целостности выстилки сустава, которая впоследствии сменяется стадией дегенерации и истончения хряща [21].

Также несомненный интерес представляет тот факт, что на ранних стадиях формирования ОА наблюдается периартикулярная остеопения, предшествующая развитию непосредственно остеосклероза [4]. Одновременно регистрируется снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с умеренно выраженным ОА, что имеет несомненное диагностическое значение и может служить основанием для вынесения суждения о стадии патологического процесса и эффективности проводимой терапии [14].

Для лечения пациентов с ПБ, в частности, обусловленной ОА, наиболее широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Противоболевое действие подавляющего большинства из них сопоставимо, однако имеются существенные различия в профиле фармакологической безопасности и переносимости, обусловленные индивидуальными особенностями пациента. Одним из представителей НПВП является флурбипрофен, который представляет собой производное фенилпропионовой кислоты. Фармакологические эффекты препарата обусловлены способностью угнетать активность обеих форм циклооксигеназы, блокировать реакции арахидонового каскада и ингибировать синтез простагландинов и тромбоксана А₂.

Как и в отношении большинства препаратов, обладающих противоболевым действием, эффективность флурбипрофена оценивалась у больных, перенесших оперативное вмешательство, в частности, экстракцию третьего моляра [6]. В ходе исследования больные получали 50 или 100 мг флурбипрофена, тогда как пациенты группы сравнения получали ацетаминофен (650 мг),

ацетаминофен (650 мг) в комбинации с кодеином (60 мг) или плацебо. Исследование носило характер рандомизированного, в соответствии с дизайном которого оценивались интенсивность болевого синдрома (изначально в него были включены больные с умеренной или тяжелой болью), степень его уменьшения на фоне приема препаратов и развитие побочных эффектов. Состояние больных оценивалось на протяжении 6 ч после приема препарата.

Было установлено, что назначение флурбипрофена в обеих дозировках сопровождалось значительным по своей выраженности купированием интенсивности болевого синдрома. Переносимость такого лечения оказалась значительно лучшей, чем в группе сравнения (наибольшее количество побочных эффектов было зарегистрировано у пациентов, получавших ацетаминофен и кодеин). Полученные результаты позволили сделать вывод о значительной противоболевой эффективности препарата и его хорошей переносимости, что делает целесообразным его применение у пациентов с острой болью, в частности, в амбулаторных условиях.

Дальнейшие исследования подтвердили высокий противоболевой потенциал флурбипрофена, быстрое наступление обезболивающего эффекта и его стойкость, а также возможность применения в комбинации с другими препаратами (низкий риск развития лекарственных взаимодействий), а также хорошую переносимость [7]. Указанные свойства делают препарат привлекательным для применения в лечении пациентов с болевыми синдромами, обусловленными оперативными вмешательствами. Следует также отметить, что авторы приведенного выше исследования оценивали не только наличие и выраженность осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, печени и почек, но и со стороны центральной нервной системы (в частности, учитывали возможность развития экстрапирамидного синдрома).

В целом, результаты многочисленных исследований, посвященных изучению эффективности и переносимости флурбипрофена по сравнению с другими НПВП дают основания констатировать хороший профиль его переносимости и высокую эффективность для купирования острой боли средней и высокой степени интенсивности [15].

В настоящее время изучается возможность применения флурбипрофена в хирургической практике с целью предупреждения иммуносу-

прессии, обусловленной интра- или постоперационным болевым синдромом. Учитывая способность флурбипрофена угнетать образование интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа, рассматривается эффективность премедикации с его использованием с целью поддержания баланса воспалительного ответа и улучшения исходов оперативного лечения [11].

Результаты ряда рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффективности применения флурбипрофена с целью купирования послеоперационного болевого синдрома обусловили проведение метаанализа, в который были отобраны 9 исследований, мощность которых позволили сделать аргументированные выводы, в которые в общей сложности были включены 457 пациентов [25]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение препарата обеспечивало достоверное при сопоставлении с группой сравнения (пациенты группы сравнения флурбипрофен не получали) снижение интенсивности болевого синдрома, который оценивался через 2, 6, 12 и 24 часа после оперативного вмешательства. Вместе с тем, предоперационное введение флурбипрофена не сопровождалось снижением потребности в приеме опиоидов, а также не изменяло выраженность тошноты и частоты рвоты. При сравнении противоболевой эффективности пре- и постоперационного введения флурбипрофена оказалось, что назначение его до операции приводило к уменьшению интенсивности болевого синдрома только через 2 часа после ее окончания, тогда как при исследовании на протяжении 24 часов существенных различий между двумя режимами применения препарата установлено не было.

Мощная противовоспалительная и противоболевая активность и хорошая переносимость флурбипрофена сразу после его выхода на фармацевтический рынок привлекли к препарату внимание специалистов, занимающихся лечением больных с ОА и другими заболеваниями суставов. При этом внимание исследователей привлекала не только возможность купировать болевой синдром, но и устранять сопутствующие боли симптомы. Так, в одном из ранних исследований оценивалось влияние флурбипрофена на интенсивность ночной боли у пациентов с ОА крупных суставов, а также выраженность такого значимого клинического проявления, как скованность движений [23]. В ходе исследования пациенты основной группы (n=20) получали флурбипрофен по 100 мг

дважды в сутки перорально и 100 мг ректально на ночь, больные группы сравнения (n=20) получали диклофенак по 25 мг дважды в сутки и 5 мг ректально на ночь. Авторы исследования смогли установить, что применение флурбипрофена оказывало достоверно более значимый эффект в отношении купирования болевого синдрома, связанную с ним нормализацию ночного сна, а также уменьшение выраженности утренней скованности в суставах. Переносимость флурбипрофена оказалась существенно лучше – побочные эффекты были зарегистрированы у троих больных основной группы (всего 6 проявлений нежелательных побочных явлений) и у 6 – в группе сравнения (12 проявлений), при этом двое пациентов досрочно прекратили прием диклофенака вследствие плохой переносимости лечения. Результаты данного исследования, несмотря на его относительно невысокую мощность, продемонстрировали важную способность препарата уменьшать выраженность утренней скованности, что имеет большое значение для пациентов с ПБ, возникновение которой в значительной степени обусловлено именно ОА.

Полученные сведения о противоболевой и противовоспалительной эффективности флурбипрофена у пациентов с болевыми синдромами различной этиологии, в том числе, с суставной патологией, явились основанием для применения препарата у пациентов с ПА. Так, в одно из исследований были включены 40 больных с хронической поясничной болью, 20 из которых получали флурбипрофен (по 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 4 недель), тогда как пациенты группы сравнения получали плацебо [9]. Оценивались интенсивность болевого синдрома (визуально-аналоговая шкала), темпы купирования боли, эффективность лечения по мнению врача и пациента, степень влияния заболевания на качество жизни больного с артритом, выраженность депрессии (оценивалась по шкале Бека). Авторы смогли установить, что применение флурбипрофена оказывало более значимый эффект в отношении интенсивности боли, степени купирования болевого синдрома и расширения способности к самообслуживанию по сравнению с плацебо. По мнению как врача, так и самого больного, лечение флурбипрофеном было более эффективным, чем плацебо. Побочные эффекты с равной частотой регистрировались в обеих группах больных. Авторы также установили, что положительный эффект регистрировался не сразу после назна-

чения препарата, а достигал максимума к окончанию курса терапии. Важным итогом исследования явилась констатация факта возможности применения препарата у пациентов с хроническим болевым синдромом, что обуславливает возможность применения флурбипрофена у больных с ПБ, возникшими вследствие дегенеративных заболеваний позвоночника.

Принимая во внимание, что ПБ, как правило, обусловлены дегенеративными заболеваниями позвоночника и характеризуются рецидивирующим течением, частыми обострениями и нередким формированием хронического болевого синдрома, несомненный интерес представляет возможность длительного применения НПВП для лечения таких пациентов. Ключевым в этой ситуации является соблюдение баланса между противоболевой и противовоспалительной эффективностью препарата и потенциальным риском развития нежелательных побочных эффектов. Решению этой задачи было посвящено исследование, в ходе которого больные с наиболее частыми ревматическими заболеваниями на протяжении полугода получали флурбипрофен [19]. Всего в исследование были включены 200 пациентов (50 – с остеоартритом, 130 – ревматоидным артритом, 20 – с анкилозирующим спондилитом), которые ежедневно получали по 200 мг флурбипрофена. Изначально 71% включенных больных составили женщины, средний возраст больных – 52,7 (22–72) года, средняя продолжительность заболевания – 10,4 (0,4–35) года. Полугодовой курс лечения закончили 151 (75,5%) больных, 49 (24,5%) досрочно прекратили лечение, среди них 10 – вследствие недостаточной эффективности терапии, остальные – в результате развития побочных эффектов. Почти все больные, прекратившие лечение, сделали это на протяжении первого месяца лечения. У больных, продолживших курс терапии, имел место выраженный положительный эффект, что позволяет рассматривать флурбипрофен в качестве средства для длительной терапии пациентов с ОА, в частности, с болевыми синдромами в области спины.

Серьезную проблему представляет собой влияние НПВП на уровень системного артериального давления. В этом отношении флурбипрофен продемонстрировал хороший профиль своей безопасности. Одной из задач метаанализа, посвященного изучению проблем безопасности применения НПВП у пациентов, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, была оценка

влияния различных препаратов рассматриваемой группы на уровень системного артериального давления [12]. В результате было установлено, что применение пироксикама оказывало наиболее выраженное повышение артериального давления (на 6,2 мм рт. ст.), при том, что назначение ацетилсалициловой кислоты, сулиндака и флурбипрофена оказывало минимальное воздействие на показатели системного артериального давления. Несколько позже было проведено исследование, целью которого было установить связь суточной дозы флурбипрофена, назначенного с целью купирования острого послеоперационного болевого синдрома и характера и выраженности побочных эффектов, в частности, в отношении показателей системной гемодинамики [26]. Препарат назначался по 100, 150 и 200 мг в сутки. Оказалось, что применение его по 150 и 200 мг в сутки обеспечивало более полное купирование боли, при том, что существенных изменений уровня системного артериального давления и частоты сердечных сокращений зарегистрировано не было. Наилучшим соотношением степени купирования боли в покое и при движении и частоты побочных эффектов оказалось при назначении препарата в суточной дозе 150 мг.

Одной из проблем, связанных с применением ряда НПВП, является нарушение метаболизма костной и хрящевой тканей, в частности, стимуляция процессов резорбции кости, замедление процессов консолидации переломов. В особенности это имеет значение у пациентов пожилого и старческого возраста, с избыточной массой тела, страдающих хроническим болевым синдромом, требующим длительного приема НПВП. Указанные особенности фармакологического профиля могут ограничивать применения ряда лекарственных препаратов. Важно, что флурбипрофен, напротив, обладает способностью замедлять процессы резорбции костной ткани, а также препятствует внескостному накоплению кальция и оссификации связок [22]. Указанное свойство препарата дает основание рассматривать его не только в качестве симптоматического (обезболивающего) средства при лечении пациентов с ПБ, но в качестве средства, замедляющего прогрессирование остеоартрита. Вместе с тем, данное предположение, основанное преимущественно на результатах экспериментальных исследований, нуждается в подтверждении результата и рандомизированных клинических исследований.

Не менее интересными представляются и результаты экспериментальных исследований, посвященных влиянию флурбипрофена на состояние хрящевой ткани. Считается, что большинство производных 2-арилпропионовой кислоты (т.н. «профены») реализуют противовоспалительный и другие эффекты в основном за счет содержащихся в рацемате S-изомеров [2]. Именно эта изоформа обладает способностью оказывать максимальное влияние циклооксигеназы, ингибируя их активность. Вместе с тем, в настоящее время показано, что рацемат двух энантиомеров обладает более широким спектром фармакологических эффектов, в частности, регулирует синтез оксида азота и гликозамингликанов – ключевых молекул, участвующих в процессах деструкции и деградации хрящевой ткани [19, 22]. Авторы подтвердили указанное предположение результатами исследования, в ходе которого флурбипрофен предупреждал повреждение хрящевой ткани, индуцированное интерлейкином 1 β . С практической точки зрения важно, что эффект достигался при использовании терапевтических дозировок препарата. Результаты этого исследования также дают основания рассматривать флурбипрофен в качестве средства патогенетической терапии пациентов с дегенеративными поражениями хрящевой ткани.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день сведения о высокой противоболевой эффективности флурбипрофена, его хорошей переносимости, в частности, отсутствии выраженного негативного воздействия на показатели центральной гемодинамики, состояние хрящевой и костной ткани, позволяют рассматривать его в качестве препарата для лечения пациентов с ПБ.

Конфликт интересов: статья поддержана компанией Асфарма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Никифоров А.С., Камчатнов П.Р. Неврологические симптомы, синдромы и болезни. 2-е издание. М.: Гэотар-Медиа, 2014. 1040 с.
2. Akimoto H., Yamazaki R., Hashimoto S. et al. Four hydroxy aceclofenac suppresses the interleukin 1 induced production of promatrix metalloproteinases and release of sulfated glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes // European Journal of Pharmacol. 2000. Vol. 401. P. 429–436.
3. Calvo E., Palacios I., Delgado E. et al. Histopathological correlation of cartilage swelling detected by magnetic resonance imaging in early experimental osteoarthritis // Osteoarthritis and Cartilage. 2004. Vol. 12, № 11. P. 878–86.

4. CDC. National Ambulatory Medical Care Survey: 2010 Summary Tables. Table 9. www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs_summary/2010_namcs_web_tables.pdf. Accessed March 29, 2016.
5. Dedrick D., Goldstein S., Brandt K. et al. A longitudinal study of subchondral plate and trabecular bone in cruciate-deficient dogs with osteoarthritis followed up for 54 months // *Arthritis and Rheumatology*. 1993. Vol. 36, № 10. P. 1460–1467.
6. Dionne R., Snyder J., Hargreaves K.M. Analgesic Efficacy of Flurbiprofen in Comparison With Acetaminophen, Acetaminophen Plus Codeine, and Placebo After Impacted Third Molar Removal // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1994. Vol. 52, P. 919–924.
7. Fujii Y., Itakura M. Comparison of Lidocaine, Metoclopramide, and Flurbiprofen Axetil for Reducing Pain on Injection of Propofol in Japanese Adult Surgical Patients: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study // *Clinical Therapeutics*. 2008. Vol. 30, №2. P. 280–206.
8. Gjesdal S., Holmaas T., Monstad K., Hetkevik O. New episodes of musculoskeletal conditions among employed people in Norway, sickness certification and return to work: a multi-registered cohort study from primary care // *BMJ*. 2018. Vol. 8, №3. P. 34–40.
9. Guven Z., Ofluoglu D., Ozaras N., Kayhan O. Kronik bel agrisinde flurbiprofenin etkinligi: placebo kontrollu cift kor calisma // *Romatizma*. 2000. Vol. 2, № 15. P. 161–165.
10. Hoy D., March L., Brooks P. et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study // *Annals of Rheumatic Diseases*. 2014. Vol. 73. P. 968–974.
11. Huang S., Cao X., Li J., Han Y. Analgesic effect of flurbiprofen axetil in treatment of single hole thoracoscopic surgery for pneumothorax // *Pakistan Journal of Pharmacological Science*. 2017. Vol. 30, № 5. P. 1875–1882.
12. Jonhson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs on affect blood pressure? A meta-analysis // *Annals of Internal Medicine*. 1994. Vol. 121, № 4. P. 289–300.
13. Katz. J. Lumbar disc disorders and low-back pain: socioeconomic factors and consequences // *Journal of Bone and Joint Surgery of America*. 2006. № 88(2). P. 21–28.
14. Karvonen R., Miller P., Nelson D. et al. Periarticular osteoporosis in osteoarthritis of the knee // *J Rheumatol*. 1998. Vol. 25, №11. P. 2187–2194.
15. Luo X., Luv F., Peng M. Analgesic effect of different dosage of Flurbiprofen axetil in laparoscopic cholecystectomy in comparison with other analgesic drugs // *Pakistan Journal of Pharmacological Science*. 2017. Vol. 30, №5. P. 1895–1898.
16. Mafi J., McCarthy E., Davis R., Landon B. Worsening Trends in the Management and Treatment of Back Pain // *JAMA Interational Medicine*. 2013. Vol. 173, №17. P. 1573–1581.
17. Montgomery W., Sato M., Nagasaka Y., Vietri J. The economic and humanistic costs of chronic lower back pain in Japan // *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2017. № 9. P. 361–371.
18. Nordeman L., Thorselius L., Gunnarsson R., Mannerkorpi K. Predictors for future activity limitation in women with chronic low back pain consulting primary care: a 2-year prospective longitudinal cohort study // *BMJ Open*. 2017. Vol. 7:e013974.
19. Panico A.M., Cardile V., Vittorio F. et al. Different in vitro activity of flurbiprofen and its enantiomers on human articular cartilage // *Il Farmacology*. 2003. Vol. 58. P. 1339–1344.
20. Park P., Dryer R., Hegeman-Dingle R. et al. Cost Burden of Chronic Pain Patients in a Large Integrated Delivery System in the United States. // *Pain Practice*. 2016. Vol. 16, №8. P. 1001–1011.
21. Permuy M., Guede D., López-Peña M. et al. Comparison of various SYSADOA for the osteoarthritis treatment: an experimental study in rabbits // *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015. Vol. 16. P.120–126.
22. Salari P., Abdollahi M. Controversial effects of non-steroidal ayni-inflammatory drugs on bone: a review // *Inflammation and Allergy. Drug Targets*. 2009. Vol.8. P. 165–175.
23. Siegmatt W., Noyelle R. Night pain and morning stiffness in osteoarthritis: a crossover study of diclofenac and flurbiprofen // *Journal of Internal Medicine Research*. 1988. Vol. 16. P. 182–188.
24. Sivasubramaniam V., Patel H., Ozdemir B. Trends in hospital admissions and surgical procedures for degenerative lumbar spine disease in England: a 15-year time series study // *BMJ Open*. 2015. Vol. 5: e009011.
25. Wang K., Luo J., Zheng L., Luo T. Preoperative flurbiprofen axetil administration for acute postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Journal of Anesthesiology*. 2016. Vol. 31, № 6. P. 852–860.
26. Zhao X., Ji L. Flurbiprofen axetil: Analgesic effect and adverse reaction // *Pakistan Journal of Pharmacological Science*. 2018. Vol. 31, №3. P. 1163–1167.

REFERENCES

1. Gusev E.I., Nikiforov A.S., Kamchatnov P.R. *Nevrologicheskie simptomyy, sindromy i bolezni*. 2-e izdanie. Moscow: Gehotar-Media, 2014. 1040 p. (in Russian)

Поступила 31.01.19.