Meyer Lie 60/168PIX CUHODOMOB 8 Mpakmuke mepaneema: H08b/8 O3MOXKHOCMU

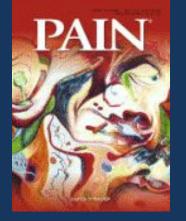
Елисеев М.С. НИИ ревматологии PAMH

## Боль

Международная ассоциация исследования боли определяет боль как

"неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением ткани или

повреждения".





Боль - симптом подавляющего большинства заболеваний (более 90%)



#### International Association for the Study of Pain

#### DECLARATION OF MONTREAL

Declaration that Access to Pain Management Is a Fundamental Human Right

- недостаточная доступность лечения острой боли, вызванной травмами, болезнями, в том числе, неизлечимыми
- нет общественного признания, что хронические боли являются серьезной медицинской проблемой, требующей адекватной терапии как и другие хронические заболевания, такие как СД 2 и ИБС
- есть серьезные пробелы в знаниях медицинских работников относительно механизмов возникновения боли и управления болью
- в большинстве стран нет общенациональной политики в отношении управления боли в качестве проблемы здравоохранения или она неадекватна политики

#### International Association for the Study of Pain

#### DECLARATION OF MONTREAL

Declaration that Access to Pain Management Is a Fundamental Human Right

- 1. Все люди имеют право на возможность лечения боли без какой-либо дискриминации.
- 2. Все люди имеют право на признание их боли и информацию о том, как она может быть оценена и управляема.
- 3. Все люди при наличии боли имеют право на возможность диагностики и лечения боли должным образом подготовленных медицинских работников.

### Боль

#### Острая боль

- Симптом
- Кратковременна
- Настораживающий признак
- Тревожность
- Хорошо лечится
- Единовременное лечение

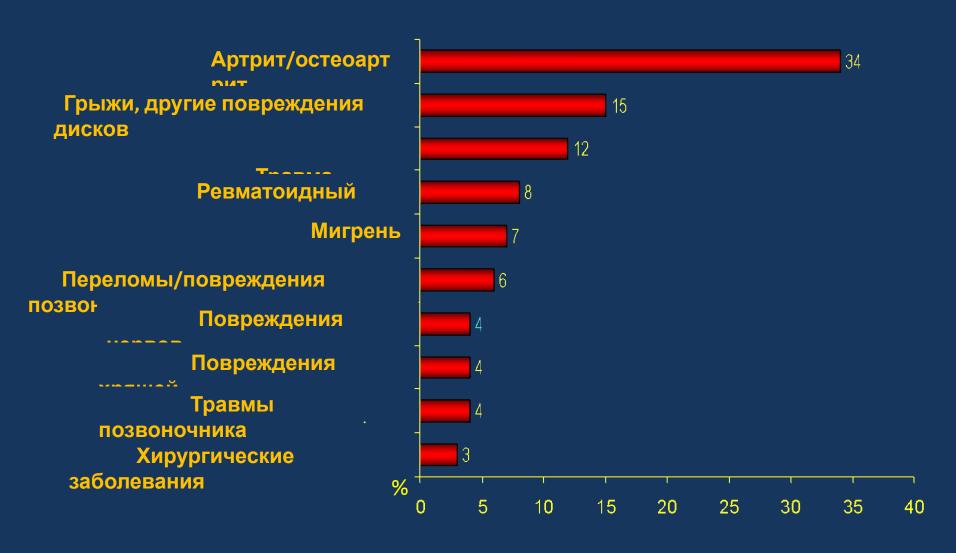
#### Хроническая боль

- Заболевание
- Продолжительна
- "Ложная тревога"
- Депрессия
- Лечится хуже
- Междисциплинарный подход

#### Острая боль

«... выходит за рамки ожидаемого периода заживления», напрямую связана с повреждающим фактором и исчезает вскоре после его удаления

# Наиболее распространенные причины боли (n =4 292)



### Современные средства лечения боли

Средства с аналгетическим эффектом



Антиаритмические

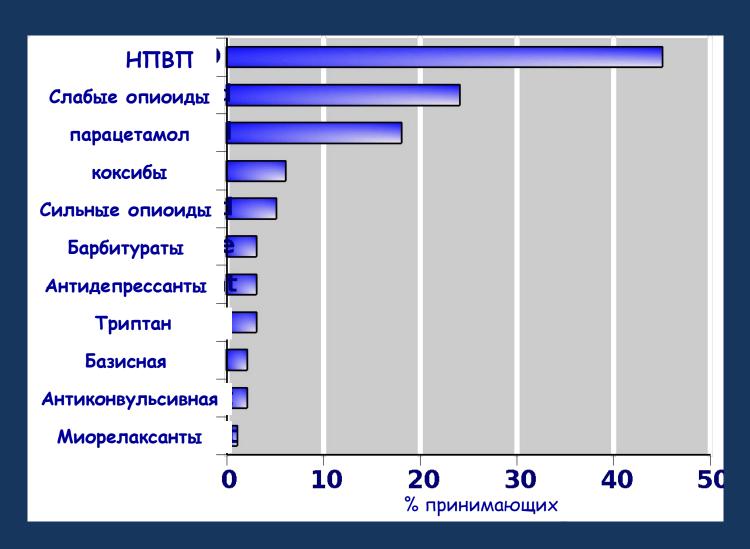
Противоэпилептические

Трициклические антидепрессанты

Антигипертензивные средства центрального действия (клофелин, гуанфацин)

Центральные миорелаксанты

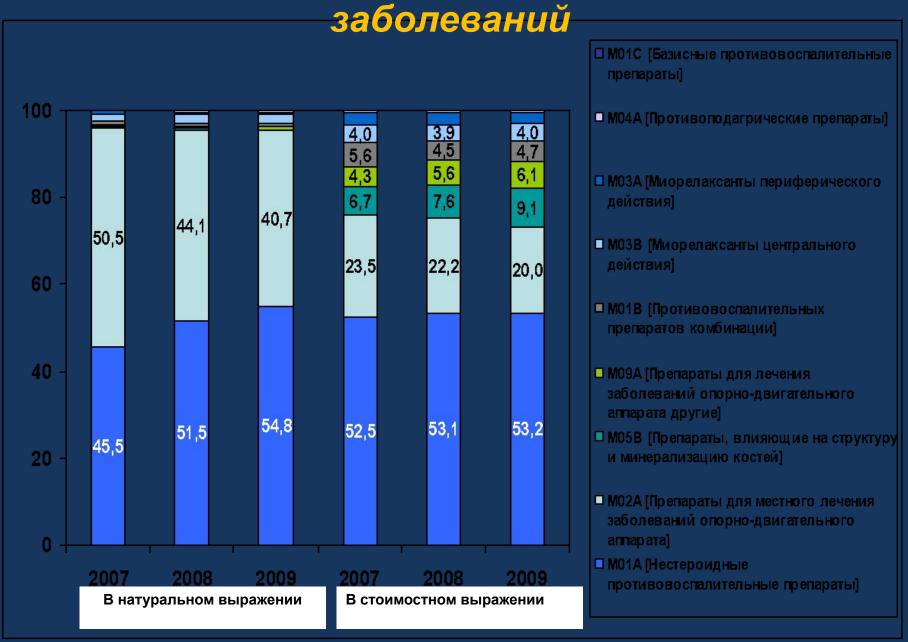
## Терапия боли



### Современные принципы лечения боли



## Доля НПВП в лечении ревматических



## Богатство выбора

#### Около 20 препаратов зарегистрировано в России:

- Ацеклофенак
- Ацетилсалициловая кислота
  - Декскетопрофен
    - Диклофенак
      - Кеторолак
    - Ибупрофен
    - Индометацин
    - Кетопрофен
    - Лорноксикам
    - Мелоксикам

- Метамизол
- Напроксен
- Нимесулид
- Пироксикам
- Теноксикам
- Фенилбутазон
- Флубипрофен
  - Целекоксиб
  - Эторикоксиб



### Метамизол

«Анальгин следовало бы изъять с фармрынка России. Этот препарат... обладает массой побочных эффектов. Отечественной статистики побочных эффектов анальгина нет. Но даже если риск агранулоцитоза и не очень высок, следует учесть, как высока смертность от него.

> Акад. РАМН А.И. Воробьев, директор Гематологического научного центра РАМН

## Ацетоминофен

- Эффективность в небольших дозах незначительна
- Эффективность ниже, чем у НПВП
- Нельзя принимать совместно с алкоголем
- Регулярный прием увеличивает риск ХПН в 2,5 раза
- При сопутствующих факторах риска, в высоких (иногда и в терапевтических дозах) может быть гепатотоксиным и в небольших дозах:

#### № 1 по риску острой печеночной

Fored C.M. et al. N Engl J Med. 2001; 345(25): 1801-1808

Bolest & Haber C Amp Barmacter 2002; 86(2): 3173331 В США U НЕКОМОРЫХ

Burckley N., Eddelston M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. Clin. Evid. 2005; 14: 1738-1744

Towheed T.E., Maxwell L., Judd M.G. et al. Acetaminophen for osteoarthritis Cochrane Database Syst. Rev. 2006; (1);CD004257

## Выбор препарата

### Острая боль

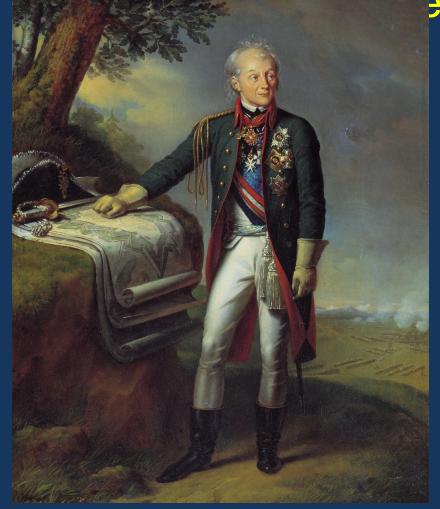
☐Необходимость быстрого эффекта

□Необходимость выраженного обезболивающего эффекта

«Скорость нужна, а

ешность вредна.»

А. Суворов



## НПВП – пик концентрации (Ттах)

T<sub>мах</sub>, ч

Это	рикоксиб	1
		_

Диклофенак натрия (модифицированного высвобождения) 2-4

Диклофенак натрия (продленного высвобождения) 5,3 Диклофенак калия

(немедленного высвобождения) 1/3-1 Ибупрофен 1-2

Мелоксикам 4,9-6

Напроксен 2-4

Напроксен (замедленного высвобождения) 4-6

Напроксен натрия 1-2

Напроксен натрия (продленного высвобождения) 5

Индометацин 0,5-2

Индометацин (модифицированного высвобождения) 6,2

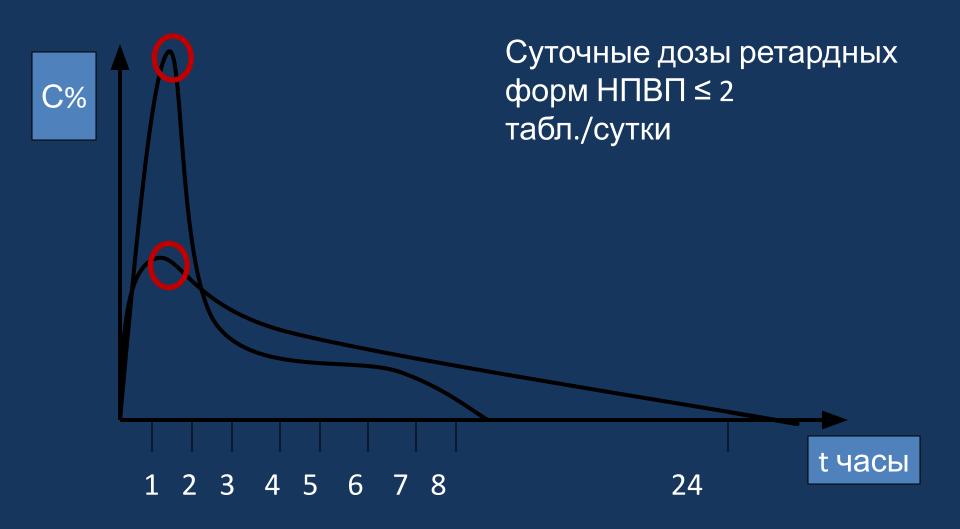
Нимесулид 2-3

Целекоксиб

Кетопрофен 1-2



# Фармакокинетика ретардных форм НПВП



## Внутримышечный способ введения НПВП

- *Быстрый аналгетический эффект* (быстрое достижение пиковой сывороточной концентрации)
- Быстрый жаропонижающий эффект
- Не может приводить к стойкому подавления воспаления, т.к. поддержание адекватной концентрации в течение суток невозможно
- Длительность эффектов недостаточная, предполагает проведение повторных инъекций в течение суток
- При сочетанном применении различных НПВП эффективность терапии может снижаться из-за их конкурентного связывания с альбумином (вне зависимости от способа введения)
- Отсутствие значимого снижения риска побочных эффектов в сравнении с другими формами НПВП

## $H\Pi B\Pi$ – период полувыведения ( $T_{1\backslash 2}$ )

,**2**/ Т<sub>мах</sub>, ч

```
t<sub>1/2</sub>
Эторикоксиб
Целебрекс
                8–12
Диклофенак натрия (модифицированного высвобождения)
                                                            1-2,3
Диклофенак натрия (продленного высвобождения)
                                                    6,75
Диклофенак калия (немедленного высвобождения)
                                                    1-2
Ибупрофен
                1.8-2
Мелоксикам
                    15-20
Напроксен
                12–17
Напроксен (замедленного высвобождения)
                                                12-17
Напроксен натрия
                        12-17
Напроксен натрия (продленного высвобождения)
                                                    15
Индометацин
                    3-11
Индометацин (модифицированного высвобождения)
                                                        3-11
Нимесулид
                2-5
```

Целекоксиб

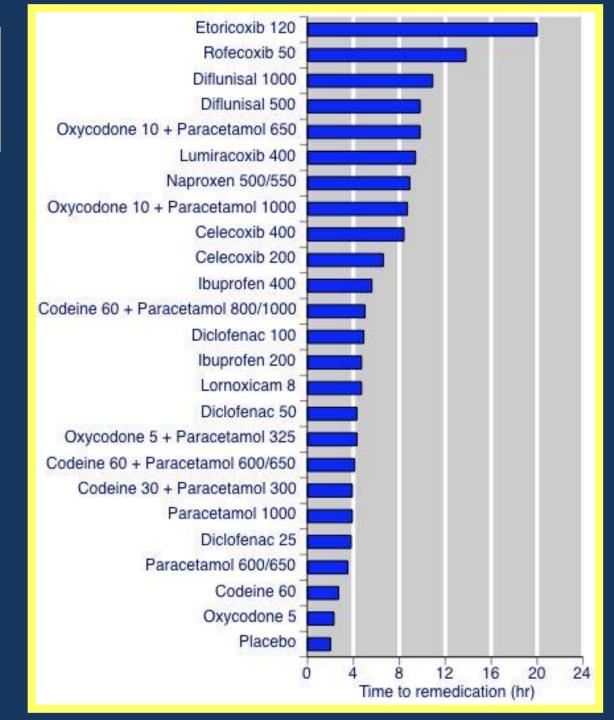
Кетопрофен

2-4

8-12

Работы по острой боли (Cochrane Collaboration)

Влияние фармакокинетики на время, требуемое для повторного приема препарата



## Эторикоксиб vs ибупрофен при зубной боли

Быстрое начало действия — **24** минуты до начала ощущаемой анальгезии для эторикоксиба 120 мг и **30** минут для ибупрофена



>24 часов длительности аналгезии для э торикоксиба 120 мг









RESEARCH ARTICLE

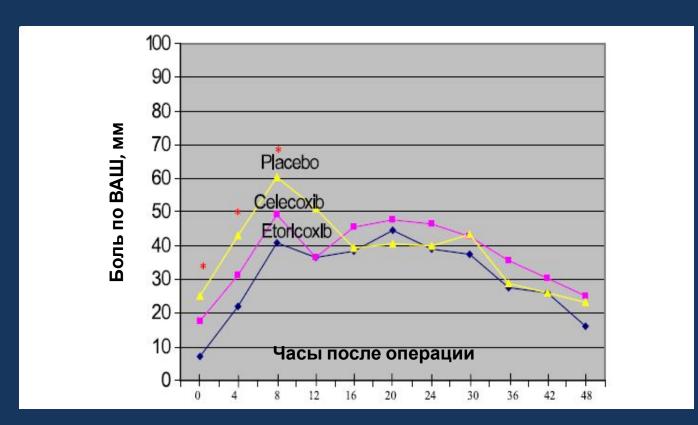
**Open Access** 

Comparing etoricoxib and celecoxib for preemptive analgesia for acute postoperative pain in patients undergoing arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial

Tanarat Boonriong<sup>1\*</sup>, Boonsin Tangtrakulwanich<sup>1</sup>, Prapakorn Glabglay<sup>1</sup>, Sasikaan Nimmaanrat<sup>2</sup>

Эторикоксиб (Аркоксиа®)
120мг/сут vs целекоксиб 400
мг/сут
при лечении острой
послеоперационной боли

Двойное слепое плацебоконролируемое исследование, 105 больных



## Нежелательные явления

Нежелательные явления	Эторикокси	Целекоксиб	Плацебо	р
	б			
• жкт				
Диспепсия	1 (2.85)	0	2 (6.25)	0.436
Метеоризм	0	0	1 (3.13)	0.205
Тошнота	1 (2.85)	0	0	0.233
Рвота	0	0	2 (6.25)	0.07
Запор	0	0	3 (9.38)	0.025*
• Неврологические				
Головокружение	3 (8.57)	2 (5.71)	4 (12.50)	0.59
Головная боль	0	1 (2.85)	2 (6.25)	0.133
• Кардиоваскулярные				
Тахикардия	2 (5.71)	0	3 (9.38)	0.52
Гипертензия	3 (8.57)	2 (5.71)	5 (15.63)	0.35
• Ренальные				
Олигурия	0	0	1 (3.13)	0.205
• Другие				
Лихорадка	2 (5.71)	12 (34.29)	11 (34.38)	0.005*

<sup>\* -</sup> статистически значимые различия

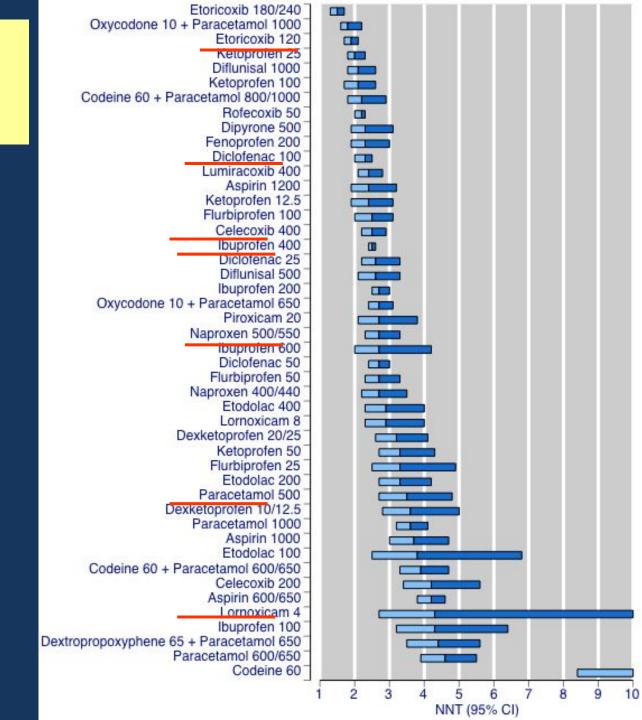
# Оптимальная оценка аналгетического эффекта

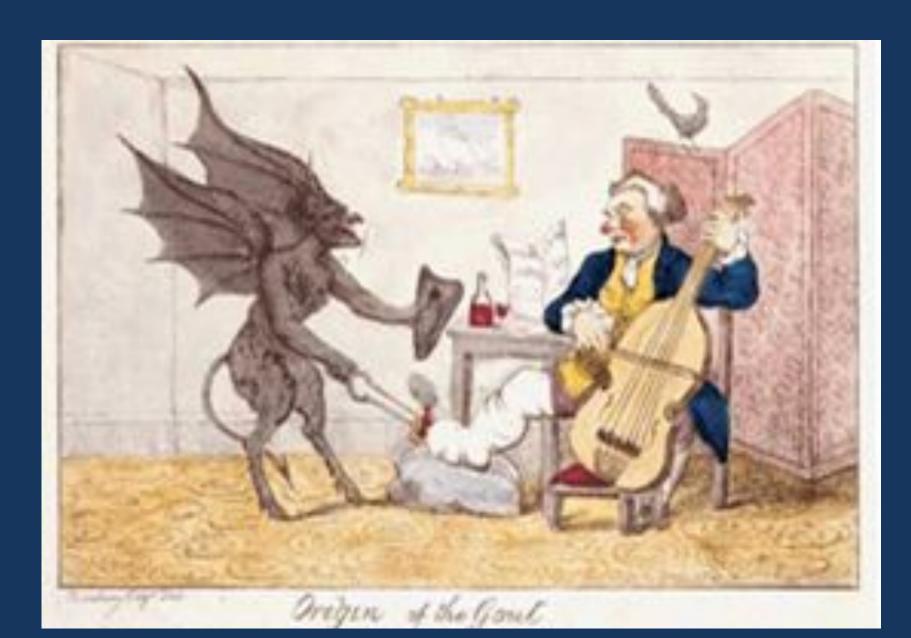
number needed to treat = среднее число больных, нуждающихся в терапии для предотвращения одного дополнительного отрицательного результата

Чем выше показатель NNT, тем лечение менее эффективно.

#### Острая боль Cochrane Collaboration

NNT для достижения 50% уменьшения боли в течение 4-6 часов



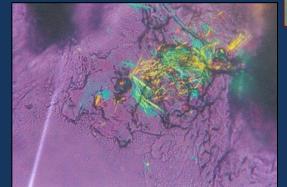


### Современное определение

Системное держеное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в месте отложения кристаллов моноурата натрия у людей с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами (Насонова В.А., 2003 г.)













BRIAN F. MANDELL, MD, PhD Department of Rheumatic and Immunologic Disease, Cleveland Clinic, Cleveland, OH

N. LAWRENCE EDWARDS, MD Division of Rheumatology and Clinical Rheumatology, University of Florida, Gainesville, FL

JOHN S. SUNDY, MD, PhD Divisions of Rheumatology and Immunology and of Pulmonary and Critical Care Medicine, Duke University Medical Center, Durham, NC

PETER A. SIMKIN, MD School of Medicine, Seattle, WA

JAMES C. PILE, MD

Division of Rheumatology, University of Washington Divisions of Hospital Medicine and Infectious Diseases, MetroHealth Medical Center, Cleveland, OH

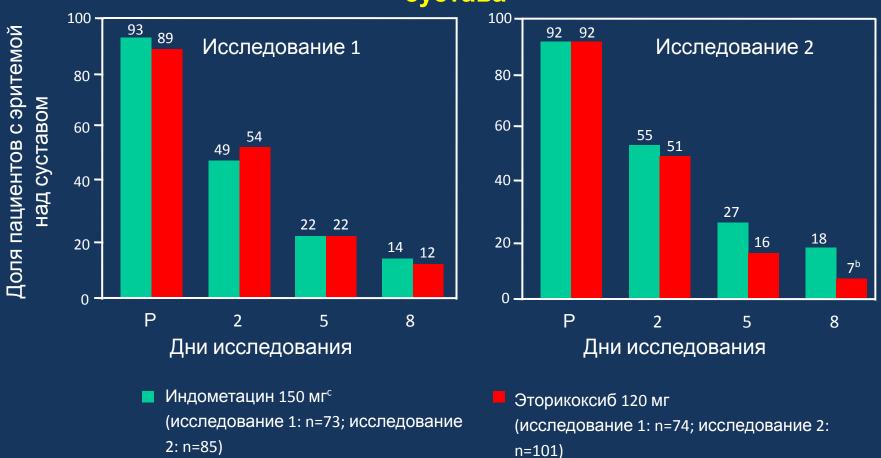
#### Preventing and treating acute gout attacks across the clinical spectrum: A roundtable discussion

Summary of representative therapeutic clinical trials in acute gout			
Therapies/comparators <u>Randomized controlled trials</u> NSAID vs NSAID	Comparative outcomes on primary end point*	Take-home messages	
Indomethacin vs ketoprofen <sup>5</sup>	No statistical difference	90% had some pain relief at 24 hrs; 15%–20% were pain-free at day 5	
Naproxen vs etodolac <sup>6</sup>	No statistical difference	By day 2, more etodolac recipients showed clear overall improvement	
Etoricoxib vs indomethacin <sup>7</sup>	No statistical difference	32% of etoricoxib group and 23% of indomethacin group had no pain or mild pain within 4 hrs of dosing; among those with severe/extreme pain at baseline, 4-hr relief rates were 22% and 19%, respectively	
Etoricoxib vs indomethacin <sup>8</sup>	No statistical difference	Both groups had ~50% pain relief between days 2 and 3; COX-2-selective NSAIDs are effective	
IM ketorolac vs oral indomethacin <sup>9</sup>	No statistical difference	At 2 hrs, both groups reported drop in pain rating from baseline of 4.5/5.0 to 1.5/5.0	
Colchicine			
High-dose colchicine vs placebo <sup>10</sup>	Significant difference from placebo after 8–30 hrs	All high-dose colchicine recipients developed GI symptoms in first 24 hrs	
High-dose colchicine vs low-dose colchicine <sup>11</sup>	No statistical difference	Adverse events with low-dose colchicine were no different than with placebo; trial ended before patients had complete relief, so side-effect profile is unclear if treatment is continued until relief	
Corticosteroid vs NSAID or steroid			
Oral prednisolone vs naproxen <sup>12</sup>	No statistical difference	Comparable toxicity profiles	
Oral prednisolone vs indomethacin <sup>13</sup>	No statistical difference	Better side-effect profile for prednisolone	
IM triamcinolone vs IM ACTH <sup>14</sup>	No statistical difference	Mean time to complete resolution was 7.5–8.0 days; ACTH dose (single injection of 40 IU) was lower than dose commonly used in practice	
Noncontrolled trial			
IL-1 receptor antagonist			
Anakinra <sup>15</sup>	No comparator	9 of 10 patients had complete resolution of pain after 3 days; no adverse effects	

# Различий в эффективности селективных и неселективных к ЦОГ-2 НПВП при подагре не выявлено

## Эторикоксиб (Аркоксиа® 120мг/сут) vs индометацин 150 мг/сут при остром приступе подагрического артрита

## Влияние на эритему в области воспаленного сустава



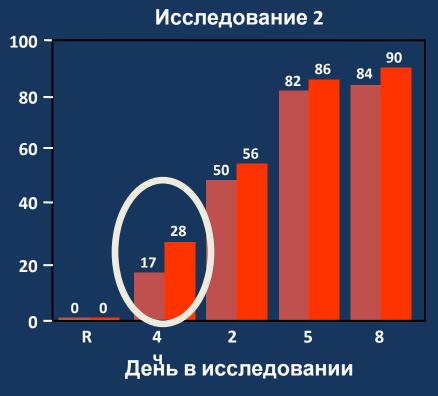
## Эторикоксиб 120мг/сут vs индометацин 150 мг/сут при остром приступе подагрического артрита

Купирование боли (процент пациентов со слабой болью или ее отсутствием, оценка боли больными)

Эторикоксиб обеспечивал быстрое облегчение болевой симптоматики, сходное с таковым индометацина



Индометацин 150 мг\* (n=75 в исследовании 1, n=83 в исследовании 2)



■ Эторикоксиб 120 мг (n=74 в исследовании 1, n=101 в исследовании 2)

\*50 мг три раза в день

#### Применение НПВП у больного Л., 57 лет



•При назначении даже короткого курса НПВП следует оценивать возможные риски осложнений и учитывать их при выборе конкретного

Clinical AE	Treatment	Proportion (%) of patients	% difference (95% CI), etoricoxib versus indomethacin	P
Any AE	Etoricoxib	45/103 (43.7)	-13.3(-26.8, 1.0)	0.080
	Indomethacin	49/86 (57.0)		
Drug-related AE†	Etoricoxib	17/103 (16.5)	-20.7(-32.8, -8.1)	0.002
1676	Indomethacin	32/86 (37.2)		

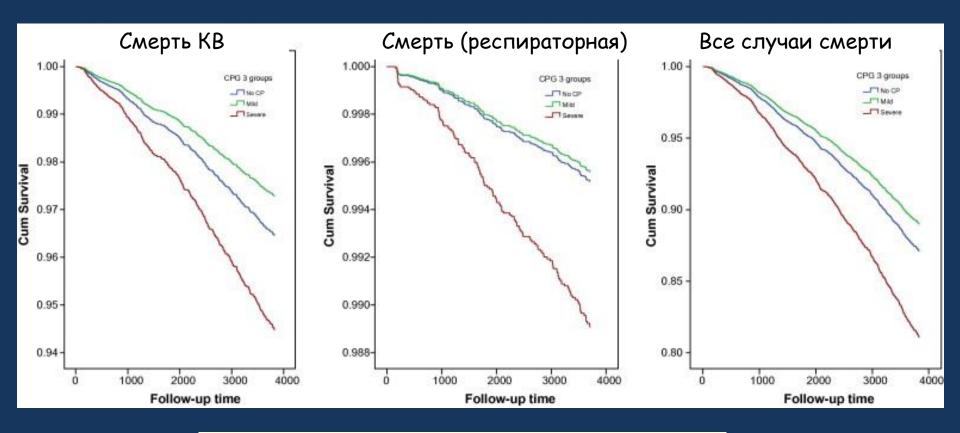
## Выбор препарата

Хроническая боль

□Необходимость длительной переносимости

□Необходимость выраженного противовоспалительн ого и аналгетического действия

## Влияние хронической боли на продолжительность жизни



Нет хронической боли
Умеренная хроническая боль I и II степени
Выраженная хроническая боль III и IV степени

#### Estimated healthy life expectancy (HALE) WHO Member States, 2002

Nº	Страна	Всё население	Мужчины	Женщины
1	Japan	75	72,3	77,7
2	San Marino	73,4	70,9	75,9
3	Sweden	73,3	71,9	74,8
4	Switzerland	73,2	71,1	75,3
5	Monaco	72,9	70,7	75,2
6	Iceland	72,8	72,1	73,6
7	Italy	72,7	70,7	74,7
8	Spain	72,6	69,9	75,3
9	Australia	72,6	70,9	74,3
10	Andorra	72,2	69,8	74,6
11	Canada	72	70,1	74,0
12	France	72	69,3	74,7
• • •	• • •	• • •	• • •	• • •
114	Honduras	58,4	56,3	60,5
115	Russian Federation	58,4	52,8 (134)	64,1 (74)
116	Indonesia	58,1	57,4	58,9
	• • •	• • •	• • •	
192	Sierra Leone	28,6	27,2	29,9

Source: Annex Table 4, World Health Report 2004 (www.who.int/whr)

# Определение остеоартроза Остеоартроз -

гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц.



## Рекомендации экспертов по назначению НПВП (больным ОА)

- НПВП рекомендовано использовать в начальной низкой эффективной дозировке и, если возможно, следует избегать их длительного применения.
- При увеличенном риске поражения ЖКТ следует отдавать предпочтение селективным к ЦОГ-2 препаратам а неселективные НПВП назначать с ингибиторами протонной помпы или мизопростолом.
- НПВП больным с наличием факторов риска сердечно-сосудистых осложнений следует назначать с особой осторожностью.

(Сила рекомендаций 93 %).

#### Локальная терапия НПВП – альтернатива?

#### Мнение экспертов

Локальное использование НПВП и капсаицина может быть эффективным как при монотерапии, так и при использовании в комбинированной терапии гонартроза (сила рекомендации 85 %)

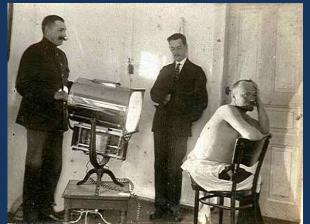
- Рекомендованы к применению только при ОА (EULAR u OARSI)
- Низкая токсичность (так как почти не попадает в кровь)
- Быстрый, но непродолжительный аналгетический эффект
- Умеренная эффективность
- Невозможность применения при нескольких «очагах» поражения
- Противовоспальтельный эффект развивается медленно

#### Свечи

• Частота множественных эрозий эрозий и язв ЖКТ при применении свечей в 1,25 раза выше, чем при пероральном приеме.

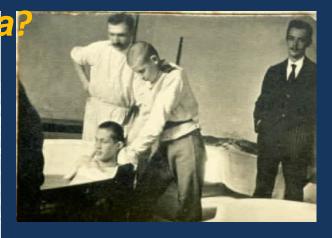
Каратеев А.Е. научно-практическая ревматология 2006.

#### Санаторно-курортное лечение –



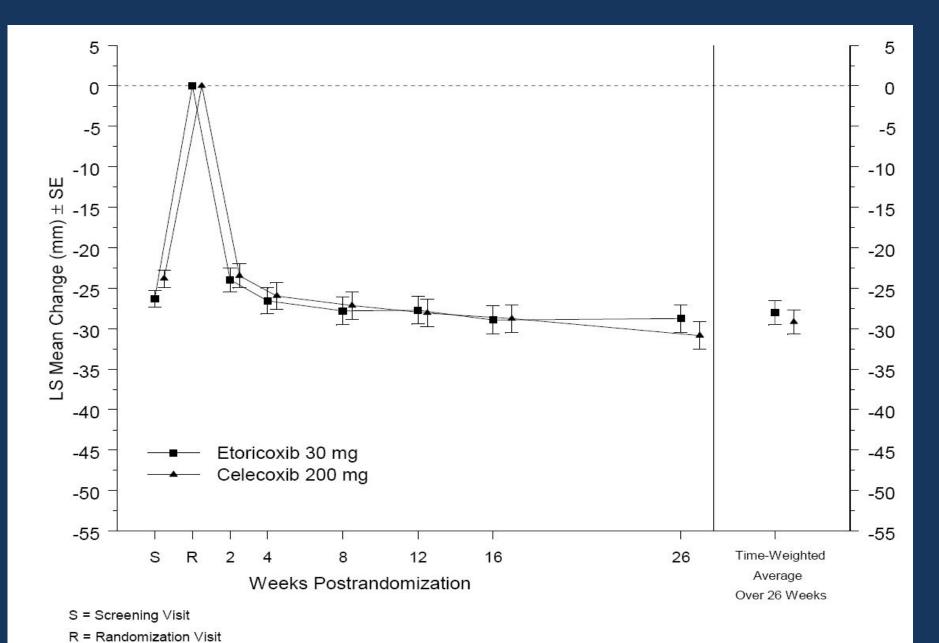








Грязелечение и минеральные воды уменьшают боль и улучшают функцию суставов у больных гонартрозом через 6 месяцев при сочетании с ЛФК у 51% (только ЛФК – 36%) и не приводит улучшению качества жизни.



Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice

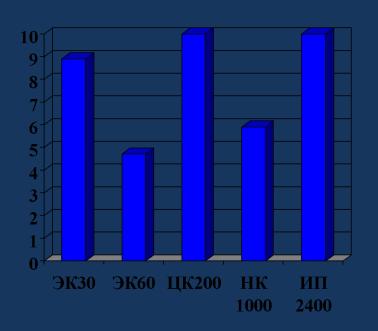
R A Moore, O A Moore, S Derry, P M Peloso, A R Gammaitoni, H Wang

### Количество больных, которых надо пролечить до достижения определенного эффекта

(>15%, >30%, >50% и >70%)

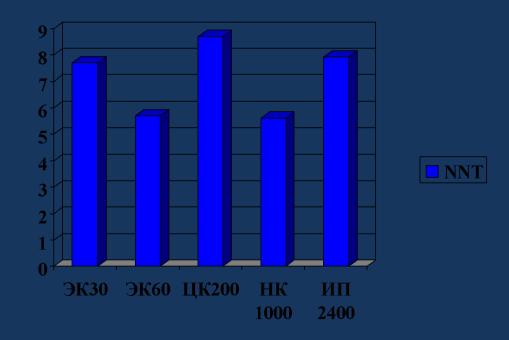
Эторикоксиб 30 мг, 5 исследований, 1486 больных Эторикоксиб 60 мг, 3 исследования, 711 больных Целекоксиб 200 мг, 2 исследования, 714 больных Напроксен 1000 мг, 2 исследования, 531 больных Ибупрофен 2400 мг, 2 исследования, 618 больных

#### 2 недели лечения

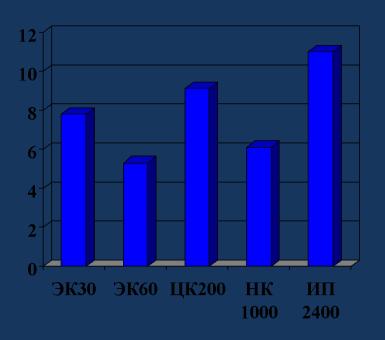


#### Больные с > 70% ответом на различных неделях приема

#### 4 недели лечения

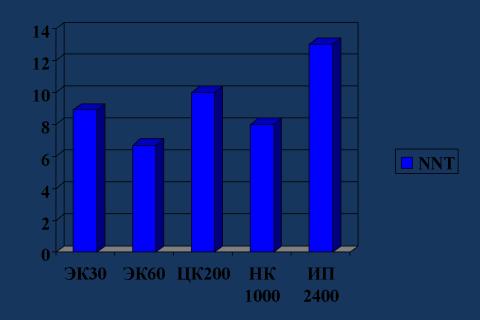


#### 8 недель лечения



## Больные с > 70% ответом на различных неделях приема

#### 12 недель лечения



#### Боль в нижней части спины



- 58-84% взрослой популяции испытывали когда-либо боль в пояснице.
- 17% хронические боли в пояснице.
- 13,8% длительность болей не менее двух недель в течение последних 6 месяцев.
- 11% социальная дезадаптация из-за болевого синдрома.

Epidemiology of Pain. IASP Press. Seattle, 1999. Deyo R.A., Weinstein J.N. Low back pain. N.Engl.J.Med. 2001,334,363-370.

#### Методы лечения скелетно-мышечной боли в спине

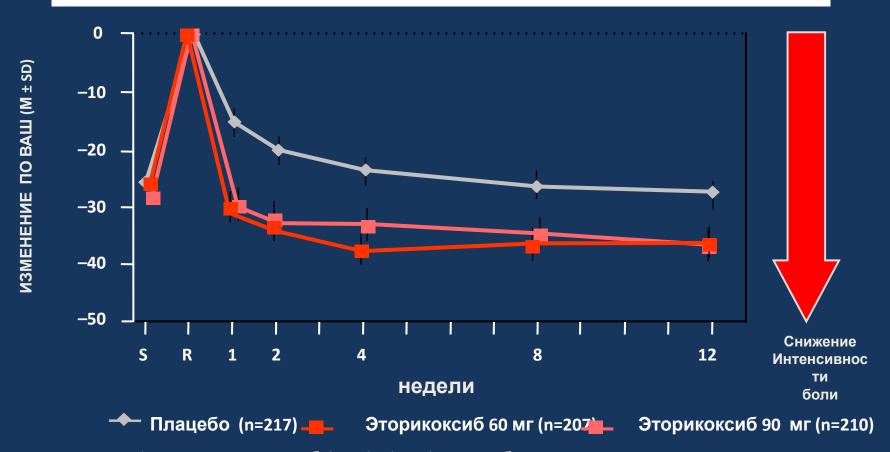
метод лечения	рекомендации	степень доказанности	комментарии
постельный режим	<u>должен быть</u> <u>исключен</u>	A	необходимо рекомендовать максимально полный объем повседневной активности
НПВП	рекомендуются	A	НПВП – «препараты выбора» для острой боли в спине
трамадол	рекомендуется при умеренной и интенсивной боли	A	в качестве дополнительного обезболивающего к НПВП
ацетаминофен	не рекомендуется для рутинного применения	В	имеются данные о большей эффективности НПВП
миорелаксант ы	могут быть полезны при ночных болях и дискомфорте	В	могут применяться коротким курсом, недостаток – седативные побочные эффекты

#### Метолы печения скепетно-мышечной боли в

СПИНА			
метод лечения	рекомендации	степень доказанности	комментарии
ЧЭНС	не рекомендуется для рутинного применения	В	данные о пользе ограничены, однако метод безопасен
акупунктура/ массаж	не рекомендуется для рутинного применения	В	целесообразность применения ограничена, однако метод безопасен
изменение образа жизни: отказ от курения, снижение веса, физические упражнения	рекомендуется	C	ограничены доказательства эффективности из-за трудности сопоставления данных разных исследований
наркотические анальгетики	только при боли высокой интенсивности	С	качество исследований по сравнению с НПВП не достаточно.
мануальная терапия	не рекомендуются в качестве рутинного метода	С	нет четких доказательств эффективности, однако признано, что метод безопасен и повышает удовлетворение пациента

Эторикоксиб более эффективен по сравнению с плацебо для облегчения хронической боли в нижней области спины через 4 и 12 недель (*P*≤0.001).

Хроническая боль в нижнем отделе спины Эторикоксиб по сравнению с плацебо (исследование 3 фазы): Интенсивность боли в течение 12 недель



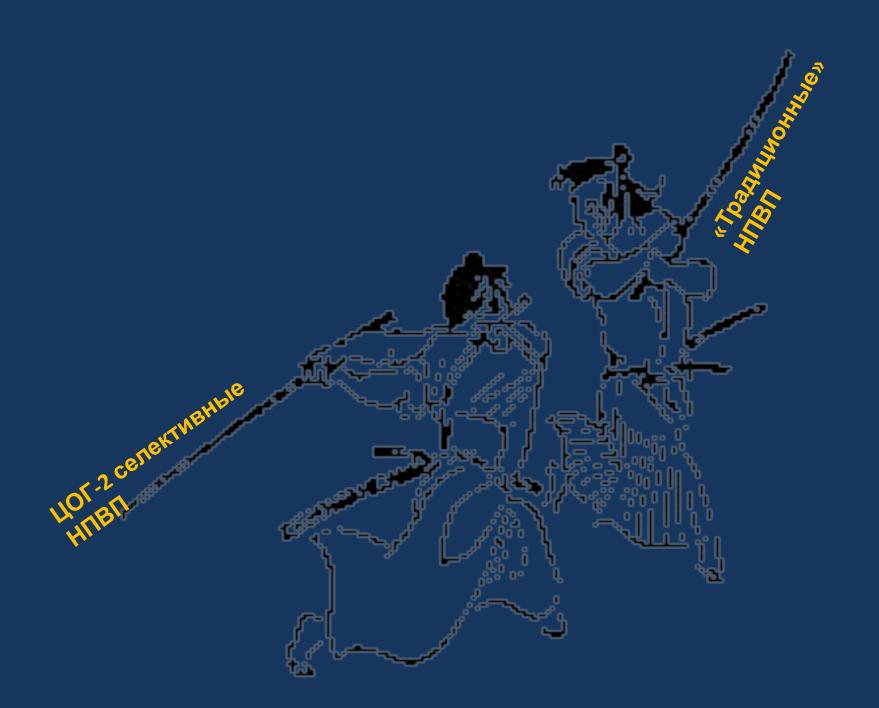
Р≤0.001 для эторикоксиб (60мг) и (90мг) vs плацебо через 4 недели и 12 недель

#### НПВП-индуцированная гастропатия

•107 000 госпитализаций в год •1 400 000 000 \$ в год

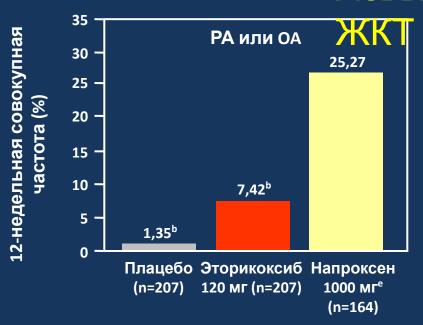


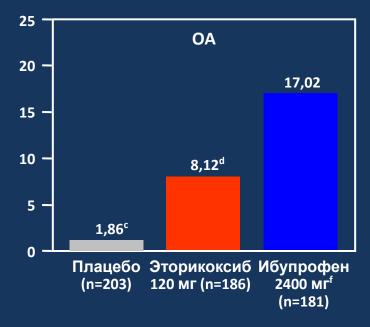




## Риск тяжелого поражения ЖКТ при длительной терапии

Эторикоксиб 120 мг/сут vs напроксен 1 000 мг/сут Эторикоксиб 120 мг/сут vs ибупрофен 2 400 мг/сут 3ВЫ





Исследование 1

Исследование 2

Хотя исследования не разрабатывались для сравнения частоты язв при плацебо с эторикоксибом, последующей анализ выявил значимые различия в исследовании 1 (p=0,002) и исследовании 2 (p=0,003).<sup>2,3</sup>

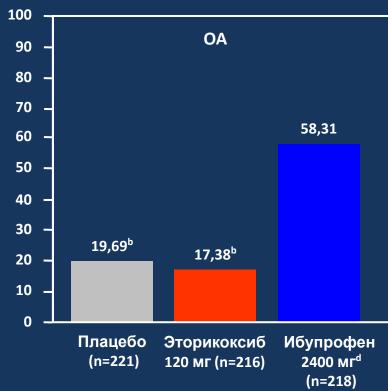
<sup>b</sup>p<0,001 для эторикоксиба и плацебо в сравнении с напроксеном; <sup>c</sup>p<0,001 для плацебо в сравнении с ибупрофеном; <sup>d</sup>p=0,007 для эторикоксиба в сравнении с ибупрофеном; <sup>e</sup>500 мг два раза в день; <sup>f</sup>800 мг три раза в день

Hunt R.H. et al *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:201–210; Hunt RH et al *Am J Gastroenterol* 2003;98:1725–1733.

### Риск тяжелого эрозивного поражения ЖКТ при длительной терапии

Эторикоксиб 120 мг/сут vs напроксен 1 000 мг/сут Эторикоксиб 120 мг/сут vs ибупрофен 2 400 мг/сут





°500 мг два раза в день; ⁴800 мг три раза в день

#### Кардиоваскулярная



NSAID 8	ONACHOCTS Myocardial Infarction	Stroke	Cardiovascular Death
Naproxen	0.82 (0.37 to 1.67)	1.76 (0.91 to 3.33)	0.98 (0.41 to 2.37)
Ibuprofen	1.61 (0.50 to 5.77)	3.36 (1.00 to 11.60)	2.39 (0.69 to 8.64)
Diclofenac	0.82 (0.29 to 2.20)	2.86 (1.09 to 8.36)	3.98 (1.48 to 12.70)
Celecoxib	1.35 (0.71 to 2.72)	1.12 (0.60 to 2.06)	2.07 (0.98 to 4.55)
Etoricoxib	0.75 (0.23 to 2.39)	2.67 (0.82 to 8.72)	4.07 (1.23 to 15.70)
Rofexcoxib	2.12 (1.26 to 3.56)	1.07 (0.60 to 1.82)	1.58 (0.88 to 2.84)
Lumiracoxib	2.00 (0.71 to 6.21)	2.81 (1.05 to 7.48)	1.89 (0.64 to 7.09)

# Программа MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term)



#### **MEDA**

#### Случаи (на 100 пациенто-

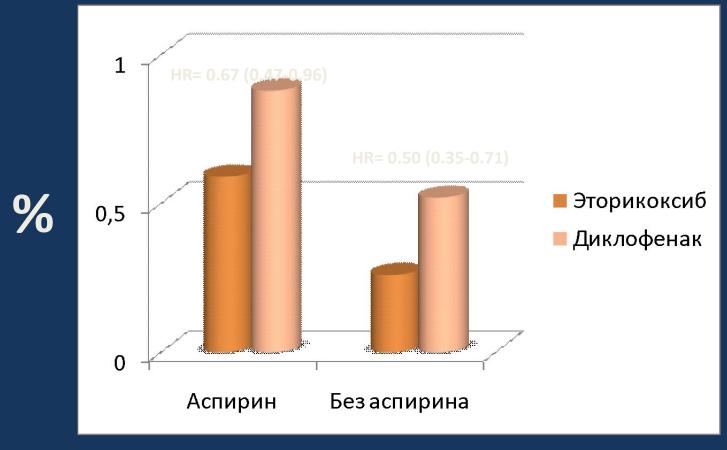
Поражение верхних отделов ЖКТ	Отношение рисков эторикоксиб vs диклофенак	95% ДИ	p	
	0.69	0.57-0.83	0.0001	07: 360:46 <b>5</b>
		Laine L, Curtis	S P, Cryer B et al. Lancet 200	07; 369:46

	Эторикоксиб	Диклофенак	Отношение
Тромботическ			рисков (95% ДИ)
ие сердечно- сосудистые события	1.24	1.30	0.95 (0.81–1.11)

Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006

## Нежелательные явления со стороны верхних отделов ЖКТ: Эторикоксиб (Аркоксиа) vs диклофенак

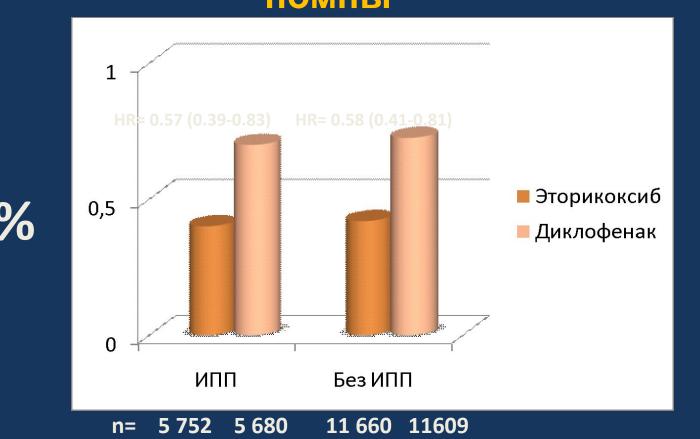
На 100 паци**енты использовании аспирина** лет



n= 5 752 5 680 11 660 11609

## Нежелательные явления со стороны верхних отделов ЖКТ: Эторикоксиб (Аркоксиа) vs диклофенак

при использовании ингибиторов протонной На 100 пациентолет помпы



#### Печеночная недостаточность

Частота отмен из-за побочных эффектов, связанных с патологией печени:

Эторикоксиб vs диклофенак (программа MEDAL)



