

ОБЗОР

БОЛЬ И КЕТОПРОФЕН: КАКОВА ЕГО РОЛЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?П. САРЦИ-ПУТТИНИ¹, Ф. АТЦЕНИ¹, Л. ЛАНАТА², М. БАНЬЯСКО², М. КОЛОМБО³, Ф. ФИШЕР³, М. Д'ИМПОРЦАНО³

1 – Отделение ревматологии, Госпиталь Университета Л. САККО, Милан, Италия

2 – Компания ДОМПЕ СПА, Милан, Италия

3 – У.О.К., III Отделение ортопедии и травматологии, Ортопедический институт Г. ПИНИ, Милан, Италия

ВВЕДЕНИЕ

Боль – основная причина обращения к врачу во всем мире. Согласно опубликованным данным, хроническая боль составляет при этом 50% всех случаев в Европе. Вероятнее всего, в дальнейшем эта цифра будет расти – особенно у пожилых людей, общее состояние которых усугубляется различными сопутствующими патологиями и имеет комплексную этиологию. Следовательно, у этих больных возрастает необходимость в безопасном и эффективном обезболивании. Клинические специалисты не могут полностью купировать боль, если не определена ее причина (1). Международная ассоциация исследований боли (ИАСП) определяет ее как «...неприятное чувство и эмоциональное переживание, связанное с реальным или возможным поражением ткани, или потенциальным поражением» (2). Каждый пациент воспринимает боль по-своему, в зависимости от раздражителя, предыдущего опыта и текущего психологического и физического состояния. Факторы, вызывающие боль, невозможно не учитывать. Они влияют на наше поведение и умственную деятельность, вызывают у нас чувство тревожности и/или депрессию (3, 4).

Купирование слабой и умеренной боли традиционно основывается на применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и синтетического, неопиоидного анальгетика «парацетамол» (ацетаминофен). В случае стойкого синдрома и усиления боли возможен прием слабых (таких как кодеин, декстропропоксифен или трамадол) и даже более сильнодействующих опиоидов (таких как морфин или фентанил) совместно с НПВП или парацетамолом.

НПВП играют основную роль в купировании боли при острых и хронических ревматических заболеваниях, а также при болевом синдроме в послеоперационном периоде (в отличие от парацетамола, эти препараты могут также снимать воспаление, связанное с этими видами боли). Хорошо известное побочное воздействие НПВП на желудочно-кишечный тракт можно уменьшить при тщательном контроле дозировок и длительности лечения, при адекватно назначенном лечении, проводимом одновременно с приемом НПВП. С другой стороны, для ослабления побочных эффектов и осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, разработаны селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (СОХ-2). К сожалению, крупномасштабные исследования выявили у этих веществ потенциальный еще более серьезный побочный эффект – сердечнососудистые осложнения. И Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА), и Агентство по пищевым добавкам и лекарственным средствам (ФДА) США разработали стандарты о необходимости соблюдения осторожности и определенных ограничений при выписке ингибиторов СОХ-2, особенно пациентам с повышенным сердечно-сосудистым риском и для длительного приема.

ЛИЗИНОВАЯ СОЛЬ КЕТОПРОФЕНА

Кетопрофен – это НПВП семейства производных пропионовой кислоты, с обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием (20). Он представляет собой рацемическую смесь, из компонентов которой только S-изомер

ингибирует циклооксигеназу; у R-изомера способность к этому намного ниже (21, 22). Солификация кетопрофена лизиновой аминокислотой позволяет улучшить фармако-характеристики молекулы (23, 24). В частности, лизиновая соль кетопрофена (ЛСК) обладает большей растворимостью, чем кетопрофен; это способствует ускоренной и более полной абсорбции активного вещества. Следовательно, высокий показатель пиковый концентрации вещества в сыворотке крови достигается максимально быстро - через 15 минут после перорального приема ЛСК (при приеме кетопрофена это происходит через 60 минут) (Рис 1) (25-27). Подобный быстрый рост концентрации ЛСК в плазме еще больше ускоряет фармакологическую активность. Выраженное анальгетическое действие ЛСК проявляется уже через 30 минут после первого приема (статистически значимое по сравнению с плацебо) (28). Кроме того, высокая растворимость ЛСК в водных средах позволяет вводить инъекционные препараты с аналогичным физиологическим уровнем pH (без необходимости в консервантах), с минимумом реакций раздражения и повреждения тканей в месте инъекции.

Основной механизм обезболивающего действия ЛСК – ингибция циклооксигеназы (COX)– а значит, снижение выработки простагландина E_2 (ПГЕ₂). Помимо своего воздействия на COX, кетопрофен ингибирует липоксигеназный путь прохождения каскада арахидоновой кислоты (29), ведущий к снижению синтеза лейкотриенов. Стоит отметить, что кетопрофен имеет как периферическое, так и центральное действие (30) благодаря ингибции биосинтеза ПГЕ₂ (31, 32). При этом происходит ингибция и синтазы оксида азота, COX в головном мозге. Таким образом, кетопрофен легко и быстро проникает в центральную нервную систему, проходя гематоэнцефалический барьер в течение 15 минут (благодаря высокому уровню липофильности) (33). Недавно специалисты продемонстрировали, что кетопрофен взаимодействует с системой 5-НТ. Это позволяет предполагать, что данная характеристика – возможное объяснение высокой эффективности данного препарата по сравнению с остальными НПВП (22, 30, 34).

Эти свойства позволяют оценить кетопрофен как средство для уменьшения симптомов боли при воспалении мышечно-скелетной системы, возникающих в условиях и острого, и хронического заболевания (35). Как НПВП он – мощное и высокоэффективное средство для уменьшения боли при травмах, ортопедических и ревматических патологиях, благодаря своим противовоспалительным и обезболивающим свойствам (36).

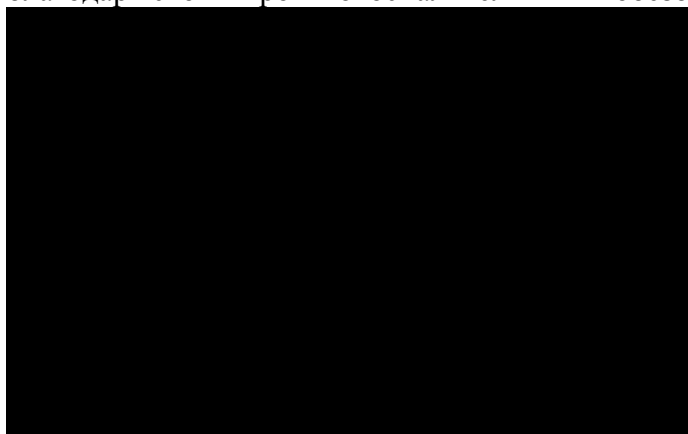


Иллюстрация 1: уровень в плазме после приема капсулы 50-мг кетопрофена и 80 мг лизиновой соли кетопрофена в саше (25, 26)

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.

Остеоартрит (ОА) – самое распространенное заболевание суставов. В исследовании на 113 пациентах с симптомами коксартроза, проведен 4-недельный курс сравнительного лечения с пероральным приемом кетопрофена или индометацина. Исследование показало значительный эффект в снижении боли и функции в суставах, улучшения качества жизни

пациентов. При этом прием кетопрофена оказался безопаснее: при его приеме меньше пациентов страдали от побочных эффектов или выбыли из исследования (44). Хорошая эффективность перорального приема ЛСК показана у пациентов с ОА: улучшение состояния наблюдалось у 67,6% пациентов (45). Более того, анальгетическая эффективность ЛСК при острых состояниях оказалась выше, чем у ацетилсалициловой кислоты: уровень циркуляции бета-эндорфина в плазме был выше, а уровень вещества Р – ниже. Эти данные заставляют предполагать, что быстрое и непрерывное обезболивающее воздействие препарата у пациентов с ОА может быть связано именно с уровнем бета-эндорфина и вещества Р в системе кровообращения (46).

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное заболевание периферических суставов, часто ведущее к дегенерации тканей и разрушению костей и хряща (47). Терапия направлена на устранение воспалительных последствий аутоиммунной активации, с применением противоревматических препаратов, модулирующих заболевание («базисные»). Системный прием глюкокортикоидов эффективен для краткосрочного купирования боли и синовита. Анальгетики применяют для уменьшения боли на всех стадиях заболевания, часто в сочетании с другими средствами лечения, позволяющими контролировать воспалительный процесс. НПВП снижают боль и скованность быстро, не влияя на течение заболевания. Многочисленные данные свидетельствуют, что и классические НПВП, и селективные в отношении COX-2, лучше снимают активные признаки и симптомы РА, чем простые анальгетики (50). В ходе открытого, 1-недельного исследования с участием 26 пациентов с РА и стойким синовитом колена, было продемонстрировано, что лечение ЛСК и напроксеном (НК) значительно снизило боль и улучшило другие клинические параметры (51). Более того, уровень синовиального простагландина-2 (ПГЕ-2) значительно снизился, особенно в результате приема ЛСК на 62,8% (у напроксена на 51,7% соответственно). Общая эффективность и переносимость обоих курсов лечения были почти одинаковы (у ЛСК – несколько выше). Авторы пришли к выводу, что прием ЛСК следует рекомендовать при симптоматическом лечении РА, так как данное исследование подтверждает выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие, а также активное ингибирующее влияние ЛСК на уровень ПГ в суставной жидкости (даже по сравнению с напроксеном).

В ходе еще одного исследования с участием 34 пациентов с ревматоидными заболеваниями (у 20 из них – РА), специалисты заметили, что пероральный прием ЛСК значительно снижает боль. При этом происходит значительное снижение самопроизвольной боли ($p < 0,001$), болезненности при давлении, функциональных ограничений и продолжительности утренней скованности в течение 10 дней лечения, у всех исследуемых пациентов (45). Более того, у 10 пациентов со стойким синовитом колена ЛСК также успешно проникала в синовиальную жидкость, заметно снижая уровень ПГЕ-2 в ней (ингибция составила около 73%). Для пожилых пациентов эти данные имеют особое значение. Они часто страдают такими ревматическими заболеваниями, как ОА и РА, которые связаны с различными сопутствующими состояниями, и обычно им требуется длительный прием НПВП. Поэтому вопрос длительного применения важен в отношении безопасности лечения. К счастью, кетопрофен был оценен в обширных исследованиях с участием группы пожилых пациентов. В частности, перспективное исследование, проведенное с определением профиля безопасности кетопрофена в течение 12 месяцев с участием 823 пациентов старше 65 лет (с ОА и РА; принимали кетопрофен перорально), показало следующее. В конце исследования 521 пациент (63,3%) остался на той же терапии. Пероральный прием кетопрофена безопасен для пожилых пациентов с артритом при длительном сроке. Показатели уменьшения боли и безопасности оказались теми же, что аналогичные показатели у пациентов, которые были моложе (52).

Безопасность кетопрофена для приема в пожилом возрасте прошла оценку в ходе крупномасштабного, открытого исследования с участием около 20.000 пожилых пациентов (>60 лет), страдающих различными ревматическими заболеваниями. Пероральный прием кетопрофена в течение 4х недель обеспечил общую эффективность, оценивавшуюся врачами как «отличная»/«хорошая» в 74% случаев, с «очень хорошим» соотношением риска и пользы у пожилых пациентов в сравнении с остальными группами населения (53).

Подагра

Подагра – острое воспалительное заболевание суставов, поражающее 1-2% взрослых в промышленно развитых странах. Оно возникает при накоплении кристаллов мочевой кислоты в суставах и других тканях (54-56). При подагре часто происходят рецидивирующие приступы острого артрита. Иногда это ведет к хронической артропатии, отложению солей и заболеванию почек. С подагрой также связан целый ряд сопутствующих состояний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек и метаболический синдром (56). В число стандартных средств при острых приступах подагры входят глюкокортикоиды, НПВП и колхицин (56, 58). Для изучения действия кетопрофена при подагрическом артрите проведены несколько исследований, показавших, что внутримышечный или пероральный прием кетопрофена в течение 1 недели эффективно, быстро и значительно снижает боль (62, 63). В ходе 7-дневного, многоцентрового, двойного слепого исследования, проведенного для сравнения действия перорального приема кетопрофена и индометацина, у 59 пациентов с острым подагрическим артритом более 90% больных заявили о снижении боли в течение 1-го дня приема препарата. В конце периода исследования, у большинства пациентов в обеих группах признано заметное улучшение состояния (оценка проводилась и исследователями, и самими пациентами). Кроме того, исследователи пришли к выводу, что кетопрофен может снимать боль при остром подагрическом артрите в течение 24 часов с той же эффективностью, но с меньшими побочными эффектами, чем индометацин, стандартно назначаемый при этом состоянии(64).

ПРИЕМ КЕТОПРОФЕНА ПРИ ОСТРЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ И ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЯХ

Острые ревматические и травматические заболевания, травмы мягких тканей часто сопровождаются болью, припуханием и воспалением. Сюда входят растяжение связок и мышц, тендинит, бурсит (например, латеральный эпикондилит («локоть теннисиста»), регионарный мышечно-лицевой болевой синдром, боль в нижней части спины и нервно-сосудистое ущемление (например, синдром запястного туннеля и синдром верхней апертуры грудной клетки). Было проведено двойное слепое клиническое исследование воздействия перорального приема ЛСК (80 мг/3 раза в день) в сравнении с плацебо на 120 пациентах, с заболеваниями мягких тканей (тендинит, бурсит и периартрит). В исследование показано значительное уменьшение ограничений, связанных с болью, функциональных нарушений и болезненной чувствительности к любому прикосновению, а также быстрое и выраженное уменьшение самой боли. Обезболивающее действие ЛСК стало значительным уже через 30 минут после приема (Иллюстрация 2). Более того, из-за побочных реакций на препарат не выбыл ни один пациент. Отмечено, что препарат по-настоящему безопасен – так же, как и плацебо. В заключение стоит сказать, что для пациентов с заболеваниями мягких тканей пероральный прием ЛСК (как показало исследование) эффективен, и безопасен (68).

Иллюстрация 2: Выраженное уменьшение боли с измерением баллов по шкале Хаскиссона (0-8 часов), однократного приема лизиновой соли кетопрофена (80 плацебо

Еще одно сравнительное, многоцентровое исследование имело целью определение эффективности и переносимости кетопрофена и диклофенака натрия при острых ревматических и травматических состояниях. У 180 пациентов, принимавших кетопрофен либо диклофенак в течение 15 дней (сначала в форме внутримышечных инъекций, затем перорально) отмечено снижение симптомов боли. Кетопрофен признан более эффективным как анальгетик, используемый в большинстве патологических состояний. Исследование также показало, что кетопрофен переносится лучше, чем диклофенак. Оценка «отлично-хорошо» присвоена ему по результатам, полученным у наибольшего процента пациентов (69).

Для сравнения обезболивающего эффекта 1-недельного приема кетопрофена (50 мг/3 раза в день перорально) и ибупрофена (600 мг/2 раза в день перорально) проведено многоцентровое, двойное слепое исследование с участием 165 пациентов со спортивными травмами. У этих пациентов полученные травмы вызвали ряд болезненных поражений, таких как тендинит или теносиновит, эпикондилит, травматический бурсит, растяжение связок или ушиб. Полученные результаты показали, что уже после первого (перорального) приема кетопрофен значительно быстрее уменьшает боль (на 1,1 часа) по сравнению с ибупрофеном. Выяснилось также, что максимальный балл снижения боли у кетопрофена намного выше. В течение 6 часов у 76% пациентов, принимавших кетопрофен, отмечено 50% снижение боли; у тех, кто принимал ибупрофен, этот показатель составил 58% ($p < 0,05$). Максимальная степень снижения боли при приеме кетопрофена достигалась быстрее, чем при приеме ибупрофена (Иллюстрация 3) (70).

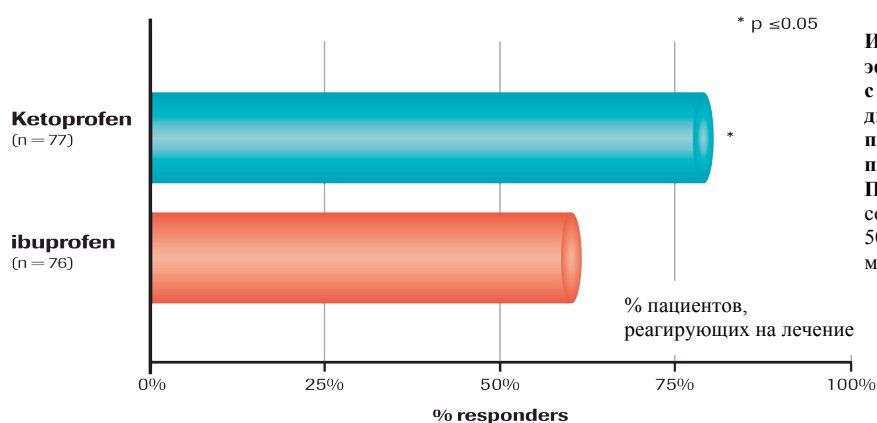


Иллюстрация 3. Оценка анальгетической эффективности кетопрофена в сравнении с ибупрофеном. Мультицентровое, двойное слепое исследование у 165 пациентов с спортивными посттравматическими симптомами боли. После 7 дней лечения снижение боли составляло $\geq 50\%$ на кетопрофен у 76% (доза 50 мг/3 раза в день) и ибупрофен у 58% (600 мг/2 раза в день).

Боль в нижней части спины — одно из наиболее распространенных состояний, встречающихся в клинической практике. Основной способ лечения — медикаментозный. По продолжительности, острая боль в нижней части спины обычно определяется как симптом, сохраняющийся не менее 6 недель, подострая боль — от 6 до 12 недель, хроническая боль в нижней части спины — длящаяся от 12 недель и дольше. Для большинства пациентов, независимо от длительности симптомов, обезболивающим средством первого выбора служат парацетамол (ацетаминофен) и НПВП. Результаты

перорального и внутримышечного приема кетопрофена изучались в целом ряде различных клинических исследований с участием пациентов, страдавших люмбаго.

В сравнительном, 1-недельном исследовании эффективности и переносимости внутримышечного приема кетопрофена и индометацина принимали участие 115 пациентов с острой болью в нижней части спины. Результаты исследования показали, что кетопрофен значительно снижает общую (глобальную) боль и обеспечивает более устойчивое обезболивание, чем индометацин. Кроме того, следует отметить, что уже через 1 час после приема в кетопрофеновой группе значительное ослабление боли почувствовало больше пациентов, чем в группе, принимавшей индометацин (61% и 46,9% соответственно) (75). Еще одно исследование с участием 155 пациентов с хронической болью в поясничной области показало, что пероральный прием кетопрофена (150 мг/2 раза в день) дает более высокие показатели улучшения состояния, чем диклофенак (75 мг/2 раза в день) через 1 неделю после приема. Это значит, что благодаря кетопрофену обезболивание наступало раньше, чем при приеме диклофенака (у 71,4% и 62,36% пациентов соответственно).

КЕТОПРОФЕН В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Лечение НПВП широко применяется и в ортопедической клинической практике. Однако для послеоперационного периода в ортопедической хирургии характерно не только наличие болей, то и целого ряда терапевтических взаимодействий, осложнений, репаративных явлений в костных и мягких тканях. Кроме того, врачи назначают пациентам различные ортопедические и психотропные средства, с которыми НПВП могут взаимодействовать.

Внутривенный прием

Обезболивающий эффект внутривенного приема кетопрофена исследовался Кастаньерой с сотрудниками (1988 год) с участием 60 пациентов после ортопедической операции. Из них 16-ти операция была проведена на спинном мозге (диски, спинномозговая стабилизация), 15 – на бедре (протезирование и введение гвоздя при переломе бедра), 15 – на колене (протезирование, остеотомия, пластика связок), 14 – стопы и лодыжки (остеосинтез или операция в связи с вальгусной деформацией первого пальца стопы). Пациенты принимали кетопрофен (2,5 мг/кг), вводившийся в форме инъекции как только возникала боль (Т0) (77). Интенсивность боли определялась по Визуальной Аналоговой Шкале (ВАШ) и пятибалльной Шкале Вербальной Оценки (ШВО). Полученные результаты показали снижение интенсивности боли более, чем на 50% через 15 минут и на 85% через 2 и 3 часа после инъекции ($p < 0,001$). Максимальное обезболивание было обеспечено через 120 минут после операции на колене и бедре и через 180 минут – после операции на спинном мозге и ножной стопе/лодыжке. Длительность обезболивающего эффекта в той и другой группе оказалась аналогичной ($8,5 \pm 1,5$ часов). В заключение отметим, что уменьшение боли наблюдалось в 96,6% случаев. Это значит, что обезболивание, происходящее одновременно с противовоспалительным действием лизиновой соли кетопрофена, делают его внутривенный прием безопасным и эффективным средством купирования боли в послеоперационный период. Это позволяет еще раз убедиться в том, что препарат снимает боль не только на периферийном, но и на центральном уровне.

Внутримышечный прием

В 1992 году Манани и коллеги провели исследование с участием 3 групп пациентов (по 25 в каждой) для сравнения эффективности внутримышечного приема кетопрофена и напроксена, с одной стороны, и плацебо – с другой. Исследование проводилось в случаях острой ортопедической боли в послеоперационный период, в течение первых 4 часов после появления умеренной или сильной боли (78). В случае неэффективности 2 доз НПВП, пациенту давали морфий (10 мг внутримышечно). Исследование показало, что кетопрофен заметно снижает послеоперационную боль. Это означало снижение потребности в дополнительных дозах принимаемого препарата и последующих доз

морфия. Как средство обезболивания кетопрофен представляется эффективнее напроксена, так как его анальгетические свойства сильнее. В свою очередь, напроксен, обладающий более мощными противовоспалительными свойствами, может с большей выгодой использоваться как средство от боли, возникающей после хирургических операций (78).

В исследовании Шаха и др. проводили сравнение эффективности внутримышечного приема кетопрофена и диклофенака натрия (2003 год) (79). Сто прооперированных пациентов внутримышечно получали кетопрофен (100 мг/2 раза в день) или диклофенак (75 мг/2 раза в день) в течение трех дней. В результате, при приеме каждого из препаратов, обезболивание наступало в течение 15-30 минут. При этом кетопрофен показал превосходство перед диклофенаком. На него пациенты начинали реагировать раньше (через 15-20 минут в 92% случаев, в отличие от 84% в диклофенаковой группе) (Иллюстрация 5). Исследование показало, что у кетопрофена обезболивающий эффект сохраняется дольше (12 часов) в большем числе случаев, чем у диклофенака (а значит, снижалась потребность в дополнительных дозах опиоида). Значит, обезболивающее действие кетопрофена – мощнее, чем у диклофенака.

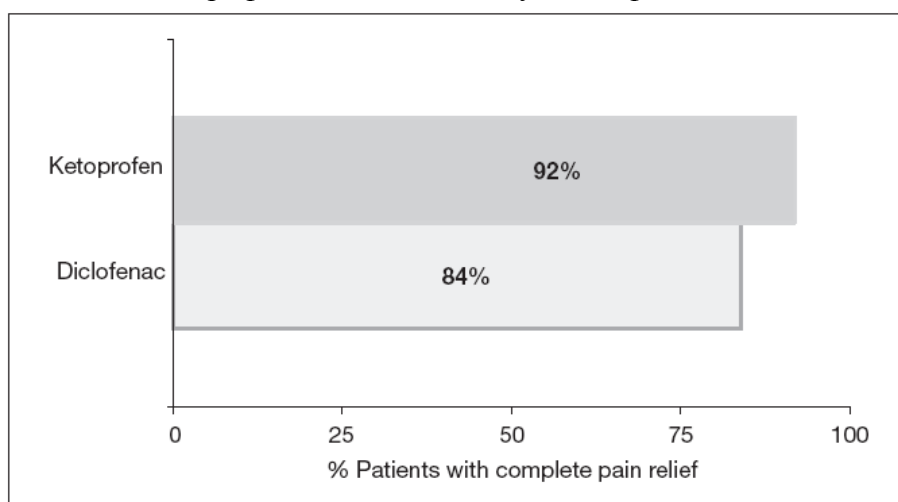


Иллюстрация 5.

Сравнительное действие кетопрофена и диклофенака у пациентов, у которых боль полностью исчезла через 15-20 минут после первой инъекции кетопрофена (100 внутримышечно) или диклофенака (75 внутримышечно) (79)

Послеоперационный кальциноз и процесс репарации костных тканей

После ортопедической операции могут возникать различные осложнения (немедленного, отсроченного или хронического характера). Среди них мы хотели бы особо остановиться на перипротезном кальцинозе бедра и остеопении (например, атрофия Зюдека). Эти состояния потенциально влияют на любой участок кости после длительного обездвиживания (гипсовая повязка или ортез) или лишения механической стимуляции.

Развитие послеоперационного состояния пациентов, проходящих ортопедическое лечение, характеризуется репаративными процессами, затрагивающих, главным образом, костную ткань. Срастание переломов и заживление дефектов кости характеризуется регенерацией костной ткани. Это явление происходит благодаря стимуляции специальных факторов роста, воздействующих на клетки стромы, возникающих при воспалительном процессе, а также определенным физиологическим состояниям, благоприятствующим формированию костной матрицы.

Есть данные, свидетельствующие, что кетопрофен, по-видимому, не участвует в подобных процессах в организме животных (86, 87). В ходе одного исследования проведено сравнение эффективности кетопрофена и плацебо (в контрольной группе) при снятии дефектов большой берцовой кости у крыс. При этом был проведен анализ плотности костной массы в течение до 21 дней после остеотомии (86). В контрольной группе оптическая плотность со временем значительно возросла. В кетопрофеновой группе та же корреляция не наблюдалась, так как здесь в течение первой недели оптическая плотность значительно возросла, а затем (начиная с 21-го дня) начала снижаться.

Исследователи сделали вывод, что кетопрофен безопасен к применению в течение первых 21 дня после операции. Аналогичные результаты были заявлены Мацумото и др. (2008 год).

ВЫВОДЫ

В клинической практике большинство пациентов с хроническими ревматическими заболеваниями – это люди пожилого возраста. Они страдают от различных других заболеваний (например, сердечно-сосудистых и метаболических). Такие пациенты могут принимать комплекс препаратов, потенциально взаимодействующих с НПВП. Как показала практика, пожилые пациенты переносят кетопрофен хорошо; никакого взаимодействия с антикоагулянтами при этом не наблюдается.

Кетопрофен широко применяется для купирования боли в послеоперационный период. Он эффективен и безопасен также и при острой ревматической боли (включая бурсит, тендинит, периартрит и боль в нижней части спины), обеспечивая быстрое начало процесса обезболивания. Эффективность и безопасность кетопрофена подтверждает также ряд исследований, подчеркивающих высокую эффективность кетопрофена и его преимущества по сравнению с другими НПВП (такими как диклофенак и ибупрофен). Кетопрофен способен сильнее и быстрее уменьшать боль и имеет прекрасный общий профиль переносимости. Таким образом, можно заключить, что кетопрофен – оптимальный выбор при снятии боли у данной группы пациентов. Доказана также ценность кетопрофена как вещества, улучшающего состояние пациентов после ортопедических операций. Что касается снижения боли в послеоперационный период, мы можем заключить, что благодаря кетопрофену появляется возможность снизить применение (или дозировку) опиоидов или полностью заменить их. Тем самым мы можем избежать побочных эффектов подобной терапии. В послеоперационных условиях кетопрофен действует намного эффективнее и дольше диклофенака.

В России лизиновая соль кетопрофена зарегистрирована под двумя торговыми названиями: Артрозилен - нестероидное противовоспалительное средство применяется для лечения острых и хронических заболеваний суставов и позвоночника у пациентов старше 18 лет

ОКИ – противовоспалительное средство для лечения симптомов гриппа, ОРВИ, болевого синдрома различной степени выраженности и локализации пациентам старше 6 лет.

Литература:

1. Colvin LA, Lambert DG. Pain medicine: advances in basic sciences and clinical practice. Br J Anaesth 2008; 101: 1–4.
2. Merskey H, Bogduk N (Eds). Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2nd ed. Seattle: IASP Press, 1994.
3. Waddell G, Newton M, Henderson I, Somerville D, Main CJ. A Fear–Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear–avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. Pain 1993; 52: 157–68.
4. Turk DC, Wilson HD. Fear of pain as a prognostic factor in chronic pain: conceptual models, assessment, and treatment implications. Curr Pain Headache Rep. 2010; 14: 88–95.
20. McCormack KJ, Brune K. Dissociation between the anti–nociceptive and anti–inflammatory effects of the nonsteroidal anti–inflammatory drugs: a survey of their analgesic efficacy. Drugs 1991; 41: 533–47.
21. Barbanjo MJ, Antonijuan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001; 40: 245–62.
22. Cabre F, Fernandez MF et al Analgesic, antiinflammatory, and antipyretic effects of S(+)-ketoprofen in vivo. J Clin Pharmacol 1998; 38: 3S–10S.

23. Panerai A. [Symptoms of pain] Torino: Edizioni Min-erva Medica, 1999.
24. Marmo E, Ottavo R, Giordano L, Paone G, Falcone O, Spaziante G, et al. Experimental assessment of some pharmacodynamic features of ketoprofen lysine. Pain relief activity, antipyretic effects, anti-inflammatory activity, anti-platelet aggregation activity and interference with the biosynthesis of prostaglandins. Torino, Arch Sci Med 1980; 137: 387-404.
25. Natale, et al. Studio in soggetti volontari sani della biodisponibilità relativa e della farmacocinetica di ketoprofen dopo somministrazione per via orale sotto forma di sale di lisina in formulazione bustine di granulato (dose singola e ripetuta) e in forma di ketoprofen acido formulato in capsule. Data on file 1991.
26. Rusca et al. Two way crossover, randomised, single dose comparative bioavailability study of ketoprofen lysine salt after oral administration to healthy volunteers of both sexes. (IPAS-KETO-025-94), data on file 1994.
27. D'ariento M, Pennisi M, Zanolio G, Borsa M. Keto-profen lysine: ketoprofen serum levels and analgesic activity. Drugs Exp Clin Res 1984; 10: 863-6.
28. Veys EM. 20 Years' Experience with ketoprofen. Scan J Rheumatol 1991; 90: 3-44.
29. Walker JL. Interrelationships of SRS-A production and arachidonic acid metabolism in human lung tissue. Adv Prostaglandin Thromboxane Res 1980; 6: 115-9.
30. Diaz Reval MI et al. Evidence for a central mechanism of action of S(+)-ketoprofen. Eur J Pharmacol 2004; 483: 241-8.
31. Bjorkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal antiinflammatory drugs and paracetamol: experimental studies in the rat. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 1995; 103: 1-44.
32. Ossipov MH, Jerussi TP, Ren K, Sun H, Porreca F. Differential effects of spinal (R)-ketoprofen and (S)-ketoprofen against signs of neuropathic pain and tonic nociception: evidence for a novel mechanism of action of (R)-ketoprofen against tactile allodynia. Pain 2000; 87: 193-9.
33. Kokki H, Karvinen M, Jekunen A. Diffusion of ketoprofen into the cerebrospinal fluid of young children. Paediatr Anaesth 2002; 12: 313-6.
34. Kubota T, Komatsu H, Kawamoto H, Yamada T. Studies on the effects of antiinflammatory action of ben-zoyl-hydrotropic acid (ketoprofen) and other drugs, with special reference to prostaglandin synthesis. Arch Int Pharmacodyn Ther 1979; 237: 169-76.
35. Kantor TG. Ketoprofen: a review of its pharmacologic and clinical properties. Pharmacotherapy 1986; 6: 931-3.
36. Dieppe P, Lohmander L. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. Lancet 2005; 365: 965-73.
44. Marcolongo R, Canesi B, Ferri S, Oriente P, Perpignano G, Serni U, et al. Efficacy and tolerability of ketoprofen 200 mg controlled release cps vs indomethacin 50 mg cps in patients with symptomatic hip osteoarthritis. A multicentre study. Minerva Med 1997; 88: 383-91.
45. Chevillard M, et al. Effectiveness and tolerability of ketoprofen lysine, a once a day, in patients with rheumatic disorders. Drugs Exptl Clin Res 1987; 13: 293-6.
46. Torri G, Cecchetti M, Bellometti S, Galzigna L. Analgesic effect and beta-endorphin and substance P levels in plasma after short-term administration of a ketoprofen-lysine salt or acetylsalicylic acid in patients with osteoarthritis. Curr Ther Res 1995; 56: 62-9.
47. Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Rheumatoid arthritis from the clinical perspective. Reumatismo 2004; 3: 22-5.
50. Wienecke T, Gotzsche PC. Paracetamol versus non-steroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2004; 1: CD003789.
51. Carrabba M, Chevillard M, et al. Ketoprofen lysine in rheumatoid arthritis: efficacy and tolerability of two therapeutic schedules with evaluation of synovial prostaglandin levels. Current Ther Res 1987; 42: 70-6.
52. Schattenkirchner M. Long-term safety of ketoprofen in an elderly population of arthritic patients. Scand J Rheumatol 1991; 91: 27-36.

53. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients. *Scand J Rheumatol* 1991; 18: 21–7.
54. Ieher JD, Terkeltaub RA. Gout: on the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2400–14.
55. Teng GG, Nair R, Saag KG. Pathophysiology, clinical presentation and treatment of gout drugs. 2006; 66: 1547–63.
56. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010; 375: 318–28.
57. Roddy E, Zhang W, Doherty M. The changing epidemiology of gout. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 443–9.
58. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1312–24.
62. Siegmuth W, Placheta O. Double-blind trial: keto-profen versus phenylbutazone in acute gouty arthritis (German). *Wien Klin Wochenschr* 1976; 88: 535–9.
63. Cobra CJ, Cobra J. Comparative study of ketoprofen and penylbutazone in gout attacks (French). *Ruma-tologie*; 1980; 47: 141–6.
64. Altman RD et al. Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: a multicenter, double blind comparative study. *J Rheumatol* 1988; 15: 1422–6.
68. Fatti, et al. Valutazione dell'efficacia e tollerabilità di ketoprofen sale di lisina in formulazione in bustine per uso orale in pazienti con affezioni flogistiche dell'apparato muscolo-scheletrico (Reumatismo extra articolare) studio doppio cieco comparativo a placebo. Data on file, 1991. Evaluation of the effectiveness and tolerability of ketoprofen lysine salt formulation in sachets for oral use in patients with inflammatory diseases of the musculo-skeletal system, double-blind study compared with placebo.
69. Jokhio IA, Siddiqui KA, Waraich T, Abbas M, Ali A. Study of efficacy and tolerance of ketoprofen and diclofenac sodium in the treatment of acute rheumatic and traumatic conditions. *J Pak Med Assoc* 1998; 48: 373–6.
70. Robbins D, Taylor MAH, Brown MD, McIlwain H. Ketoprofen versus ibuprofen for acute sports injuries: are there differences between nonsteroidal anti-inflammatory drugs? *Curr Ther Res* 1990; 48: 780–9.
75. Levernieux J, Beasley N, Seze S. Comparative study between injectable ketoprofen and indometacine in the treatment of lumboradicular pain. *Revue Internationale de rhumatologie* 1986; 16: 171–5.
76. Matsumo S, Kaneda K, Norhara Y. Clinical evaluation of ketoprofen (Orudis) in lumbago a double-blind comparison with diclofenac sodium. *Br J Clin Pract* 1981; 35: 266.
77. Castagnera L, Vital JM, Macouillard G, Destribats B, Esposito J, Harrewyn JM. Study of the analgesic effectiveness of intravenous ketoprofen in orthopedic surgery. *Sem Hop Paris* 1988; 32: 2179–82.
78. Manani G, Corliano L, Zanette G, Pizzali M, Borreggine D, Calzigna L. Ketoprofen and Naproxen in acute postoperative orthopedic pain. *Acta Anaesth Italica* 1993; 44: 73–80.
79. Shah S, Soomro M, Kella U, Talpur A, Dino Dal W. Comparative study of non-steroidal anti-inflammatory drugs in postoperative pain. *J Surg Pak* Dec 2003; 8: 2–5.
86. Martins MV, da Silva MA, Medici Filho E, de Moraes, Castilho JC, da Rocha RF. Evaluation of digital optical density of bone repair in rats medicated with ketoprofen. *Braz Dent J* 2005; 16: 207–12.
87. Matsumoto MA, De Oliveira A, Ribeiro Junior PD, Nary Filho H, Ribeiro DA. Short-term administration of non-selective and selective COX-2 NSAIDs do not interfere with bone repair in rats. *J Mol Histol* 2008; 39: 381–7.