

Место кетопрофена в клинической практике

Н.В.Чичасова[✉], Г.Р.Имаметдинова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Применение разных форм кетопрофена позволяет добиться выраженного анальгетического и противовоспалительного эффекта у большого числа больных и хроническими артритам, и остеоартрозом. Препарат хорошо переносится, новая форма Кетонал Дуо одобрена пациентами 10 регионов Российской Федерации как эффективная и удобная для применения.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, эффективность при острой, хронической боли и воспалении, безопасность, кетопрофен.

[✉]kafedrarheum@yandex.ru

Для цитирования: Чичасова Н.В., Имаметдинова Г.Р. Место кетопрофена в клинической практике. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 133–138.

Place of ketoprofen in clinical practice

N.V.Chichasova[✉], G.R.Imametdinova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

The use of various forms of ketoprofen achieves pronounced analgesic and anti-inflammatory effect in a large number of patients and chronic arthritis and osteoarthritis. The drug was well tolerated, the new form – Ketonal Duo was approved by patients in 10 regions of the Russian Federation as an effective and easy to use.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs effective in the acute, chronic pain and inflammation, safety, ketoprofen.

[✉]kafedrarheum@yandex.ru

For citation: Chichasova N.V., Imametdinova G.R. Place of ketoprofen in clinical practice. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 133–138.

Боль – один из самых распространенных симптомов, сопровождающий и патологию костно-мышечной системы, и повреждение периферических нервов, присутствующий при стоматологических, и хирургических манипуляциях, и гинекологических проблемах. Наиболее часто хроническая боль связана с воспалением суставов и околосуставных тканей. По международной статистике, заболевания суставов и позвоночника уверенно конкурируют по частоте с такими распространенными заболеваниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца [1, 2]. Именно поэтому нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используются чрезвычайно широко врачами разных специальностей.

Роль и место НПВП

Необходимость в противовоспалительной терапии, подчас длительной, чаще возникает у лиц пожилого возраста, как правило, имеющих коморбидные состояния. Проведение анальгетической терапии у лиц пожилого возраста зачастую осложняется наличием сопутствующей патологии, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3, 4]. Известно, что у 50–60% больных остеоартрозом (ОА) имеется артериальная гипертензия, у каждого пятого больного ОА – патология ЖКТ, примерно у 20% – сахарный диабет и у 15% – ишемическая болезнь сердца [5].

Механизм действия и основные эффекты

НПВП обладают 3 основными действиями – анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим. Они широко применяются в медицинской практике в первую очередь для купирования острой и хронической боли разного происхождения. Большинство препаратов этой группы по своему основному механизму действия являются неселективными ингибиторами изоферментов циклооксигеназы – ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что определяет их терапевтическое действие [6]. Незбирательное подавление ЦОГ-1 и ЦОГ-2 связано с развитием ряда побочных реакций, прежде всего, связанных с подавлением ЦОГ-1. Эти положения легли в основу разработки нового класса НПВП – ЦОГ-2-селективных препаратов (коксибов), эффективность которых при хронических воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата хорошо известна

клиницистам, а переносимость в отношении слизистой оболочки ЖКТ сопоставима с применением плацебо [7, 8]. Ранее при применении неселективных ингибиторов ЦОГ считалось, что более выраженный анальгетический или противовоспалительный эффект обязательно сопряжен и с большей частотой побочных эффектов. Однако в последние годы появились новые факты о ЦОГ-независимых механизмах эффективности и токсичности НПВП [9]. Появились сообщения о наличии у неселективных ЦОГ-1 и ЦОГ-2 ингибиторов центрального механизма анальгетического действия, которое в большинстве случаев более выражено, чем у селективных ингибиторов ЦОГ-2 [10, 11].

Производные пропионовой кислоты

Данная группа лекарственных средств среди других неселективных НПВП обладает наиболее приемлемой переносимостью. В группе производных пропионовой кислоты кетопрофен отличается самая высокая анальгетическая активность, превышающая таковую при применении производных фенилуксусной кислоты (диклофенака), индолуксусной кислоты (индометацина). В этой связи Кетонал® (кетопрофен) широко использовался при необходимости купирования острой боли.

Эффективность

В работах П.С.Векшева и соавт. [12] оптимальное обезболивание при оперативных вмешательствах малой травматичности в 94,3% случаев достигалось монотерапией препарата Кетонал® в дозе 100 мг 2–3 раза в сутки. При оперативных вмешательствах высокой травматичности применение препарата Кетонал® позволило уменьшить дозу наркотических анальгетиков [13]. В более раннем сравнительном исследовании эффективности разных НПВП в послеоперационном обезболивании показало преимущества препарата Кетонал® (300 мг/сут внутримышечно) перед диклофенаком (150–200 мг/сут внутримышечно) и кеторолаком (90 мг/сут внутримышечно) при лучшей переносимости препарата Кетонал®: частота нежелательных эффектов составила соответственно 4, 31 и 14% [14, 15]. Также высокая эффективность и лучшая переносимость препарата Кетонал® по сравнению с индометацином и диклофенаком отмечена при лечении болевого синдрома у больных со злокачественными образованиями [16]. При ис-

пользовании препарата Кетонал® для обезболивания в гинекологической практике после эндоскопических вмешательств было показано, что наиболее эффективной формой препарата являются таблетки форте по сравнению со свечевой и капсулированной формами [17].

В лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата используются разные формы препарата Кетонал®: пероральные, внутримышечные и локальные.

После проведения клинико-эндоскопического исследования сравнительной переносимости препарата Кетонал® (кетопрофен) с другими НПВП, показавшего низкую частоту повреждения слизистой оболочки ЖКТ (в 3% случаев) [18], сравнимую с таковой при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиба, мелоксикама и нимесулида), кетопрофен стал более широко применяться и в практике врачей терапевтических специальностей. При заболеваниях ревматологического профиля препарат Кетонал® показал высокую частоту развития обезболивающего эффекта: частота развития положительного эффекта составила 87–93% при использовании таблетированной формы, 79% – при использовании внутримышечных инъекций и 100% – при использовании препарата Кетонал® в виде 5% крема [19, 20]. Выраженный эффект препарата Кетонал® зарегистрирован не только для местных и пероральных форм. Ранее проведенное 2-недельное исследование внутримышечного введения 200–300 мг/сут препарата Кетонал® в ревматологической практике в сравнении с внутримышечным введением 150 мг/сут диклофенака показало большую эффективность кетопрофена (Кетонал®) по сравнению с диклофенаком в сопоставимых группах больных [21]. Эти данные подтверждаются данными метаанализа, представленного на конгрессе Американского колледжа ревматологов (ACR) в 2012 г. (рис. 1), о превосходстве кетопрофена по эффективности над ибупрофеном и диклофенаком [22].

Примечательно, что у больных ревматоидным артритом, отвечающих на кетопрофен, до назначения препарата отмечены достоверное увеличение концентрации фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и тенденция к увеличению уровня других провоспалительных цитокинов по сравнению с больными, не отвечающими на кетопрофен [23]. Эти данные подтверждают, что выраженный противовоспалительный и анальгетический эффект кетопрофена связан не только с ЦОГ-опосредованной ингибицией синтеза простагландинов.

Фармакологические свойства

Особенности фармакодинамики и фармакокинетики молекулы кетопрофена (Кетонал®) – быстрая абсорбция в ЖКТ, легкое проникновение в полость сустава и длительная задержка препарата в синовиальной жидкости, что в сочетании с коротким периодом полужизни (до 2 ч), быстрой элиминацией препарата снижает риск развития серьезных побочных проявлений [24]. Действительно, по данным метаанализа исследований на большом контингенте больных (около 20 тыс.), кетопрофен обладает низким риском развития ЖКТ-осложнений (табл. 1) [25], что совпадает с нашими данными [18] и с данными Н.А.Шостак о сопоставимости переносимости препарата Кетонал® с селективными ингибиторами ЦОГ-2 (целекоксибом и мелоксикамом) по анализу историй болезни пациентов, поступивших в стационар с желудочно-кишечным кровотечением [26].

Особенности лекарственных форм

Эффективность локальной терапии (кремы, гели, мази) зависит от способности лекарственного препарата преодолевать кожный барьер и от выбора суточной дозы препарата. При применении НПВП в таблетированной форме врач, как правило, хорошо ориентируется в диапазоне суточных доз препарата, а при использовании средств ло-

Рис. 1. Эффективность кетопрофена в сравнении с диклофенаком и ибупрофеном (метаанализ) [22].



кальной терапии не всегда акцентирует внимание больного на дозировке мази или крема. Как и при применении любого терапевтического средства, необходимо назначать оптимальную терапевтическую дозу, обеспечивающую анальгетический и противовоспалительный эффект. Малая концентрация действующего вещества, неполное прохождение препарата непосредственно к очагу воспаления диктуют необходимость многократного нанесения мази или геля на пораженный участок в течение суток. Данные многих клинических испытаний показали, что минимальным является 4-кратное нанесение локального средства в день, а при активном воспалении частота нанесения препарата может увеличиваться до 5–6 раз в день.

Прохождение кожного барьера во многом зависит от основы противовоспалительной мази, крема или геля. Гелевая форма, безусловно, удобна для применения (более гигиенична). Считается, что средства локальной терапии в виде геля легче и быстрее проникают через кожу. Весьма интересно исследование Z.Gurol и соавт. [27], оценившее количество высвобождаемого кетопрофена, его чрескожную абсорбцию и противовоспалительный эффект местно применяемого кетопрофена при экспериментальном артрите у мышей в зависимости от используемой основы лекарства. Сравнились гелевая (растворимая в воде) основа и гидрофильная мазь как нерастворимая в воде основа.

Выраженность подавления воспалительного процесса во многом зависит от количества противовоспалительного средства, способного высвободиться из основы, на которой они созданы. Количество высвобождаемого кетопрофена in vitro было выше из гелевой основы при концентрации вещества от 1,3 до 5%, а при концентрации кетопрофена 5% и выше он в большем количестве высвобождался при использовании мажевой основы ($p < 0,05$). Как показано на рис. 2, при использовании жировой основы доля высвобождаемого кетопрофена находилась в прямой

Таблица 1. Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ у 19 289 больных

Препарат	Число больных	Число осложнений	Частота
Диклофенак	1042	12	0,93
Ибупрофен	1999	19	0,94
Кетопрофен	506	7	0,96
Ацетилсалициловая кислота	6201	74	1,13
Напроксен	3364	38	1,20
Флурбипрофен	251	4	1,24
Пироксикам	1592	24	1,39
Индометацин	968	28	2,96

пропорции от концентрации его в мази (от 1 до 10%), а количество высвобождаемого кетопрофена из геля увеличилось только при увеличении концентрации его от 1 до 3%, а дальнейшее увеличение высвобождения активного вещества не происходило. При анализе степени высвобождения активного вещества из гелевой и мазевой основ *in vivo* она не различалась при любой концентрации кетопрофена. Авторы отмечают, что степень высвобождения кетопрофена из основы хорошо коррелировала с уменьшением экспериментального воспаления и что 3% концентрация кетопрофена в мазевой или гелевой основе была достаточной для реализации противовоспалительного эффекта. Но при этом подавление каррагенинового отека (экспериментальный артрит) при использовании мази отмечалось на 69%, а при применении геля – на 14,3%, что объясняется эффектом взаимодействия гелевой основы с натриевыми сульфатами кожи [28]. Следует отметить, что существует 2 категории лекарственных препаратов по способности прохождения кожного барьера у человека: у липофильных веществ коэффициент проницаемости через кожу коррелирует с коэффициентом высвобождения препарата, а у гидрофильных веществ коэффициент проницаемости чаще всего постоянный [29]. Кроме того, более медленная элиминация в зоне воспаления кетопрофена на жировой основе позволяет достичь более длительного присутствия противовоспалительного средства в очаге воспаления и, соответственно, более выраженного противовоспалительного эффекта.

Подобные данные получены и в другом исследовании [30]: при сравнении проникновения через кожу липофильных НПВП (ибупрофен, флурбипрофен, кетопрофен) и гидрофильных НПВП (диклофенак, антипирин) было показано, что проникновение липофильных препаратов через кожу человека и лишенную волос кожу крыс было выше, чем у водорастворимых препаратов. Клиническим выводом из данных исследований может быть следующее заключение: по терапевтическому эффекту НПВП на основе геля не имеют отчетливых преимуществ перед формами в виде мази или крема. В соответствии с фармакокинетикой кетопрофена быстрота его освобождения из жировой основы и более длительное сохранение в тканях позволяют применять более редкий, чем при использовании геля, режим нанесения 2–3 раза в сутки и при выраженных воспалительных процессах.

Полученные сведения, что Кетонал® при системном применении не оказывает отрицательного влияния на хрящ [31], в сочетании с безопасностью применения этого эффективного лекарства позволяют рекомендовать его для применения и у лиц пожилого возраста для лечения вторичного синовита при артрозе, тем более что препарат Кетонал® выпускается и в формах пролонгированного действия (Кетонал® таб. 100 мг, Кетонал® ДУО).

Кетонал® ДУО

Новая форма Кетонал® ДУО представляет собой лекарственную форму, отличающуюся от обычных капсул способом высвобождения активного вещества. Капсулы с модифицированным высвобождением содержат два вида пеллет:

- белые (около 60% общего количества) – высвобождают кетопрофен в желудке;
- желтые (около 40% от общего количества), покрытые оболочкой, – высвобождают кетопрофен в кишечнике.

Таким образом, белые пеллеты обеспечивают быстроту наступления терапевтического эффекта, а желтые – длительное противовоспалительное и анальгетическое действие. При этом значительно снижается пиковая концентрация препарата в плазме, что обеспечивает уменьшение нежелательных явлений. После перорального приема одной капсулы с модифицированным высвобождением пре-

Рис. 2. Влияние концентрации кетопрофена на степень его освобождения из основы.

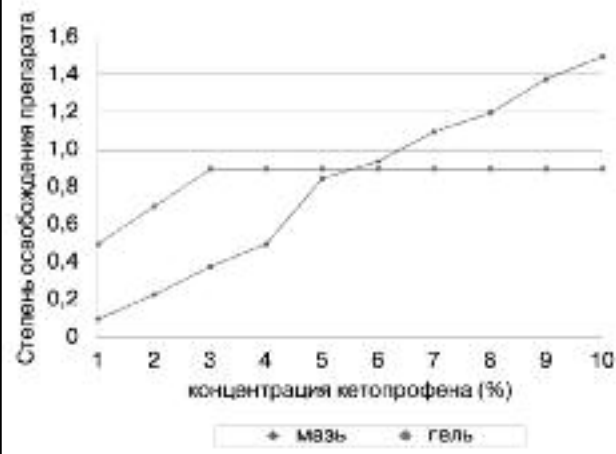


Рис. 3. Фармакокинетика капсул с модифицированным высвобождением.



парата Кетонал® ДУО максимальная плазменная концентрация кетопрофена ~10 мг/мл достигается к окончанию 2-го часа (рис. 3), а постепенное снижение плазменной концентрации действующего вещества происходит в течение 24 ч. Прием 1 капсулы с модифицированным высвобождением препарата Кетонал® ДУО обеспечивает анальгетический и противовоспалительный эффект в течение суток. Биодоступность кетопрофена не отличается от биодоступности других пероральных форм и составляет 90%, прием пищи не влияет на общую биодоступность кетопрофена, но уменьшает скорость всасывания препарата.

Результаты собственного исследования

По данным нашего открытого исследования препарата Кетонал® ДУО у больных ОА [32], была продемонстрирована высокая эффективность и безопасность. Все пациенты отмечали довольно быстрое наступление обезболивающего эффекта у пациентов с ОА в первые же дни приема Кетонал® ДУО: в первые 1–3 дня обезболивающий эффект наступал через 3–4 ч (медиана 3,64 ч), через неделю – через 1–1,5 ч (медиана 1,36 ч), при этом уже в первые дни приема препарата 4 больных ОА из 24 сообщили о практически полном купировании боли через 3–4 ч. В течение первых 3–4 дней приема продолжительность такого эффекта сохранялась в течение 12 ч, далее уровень боли несколько начинал нарастать. Через 1 нед приема у 22 из 24 больных ОА обезболивающий эффект препарата сохранялся в течение 20–24 ч. Динамика количественно оцениваемых параметров гонартроза на фоне приема Кетонал® ДУО приведена в табл. 2. Как видно из приведенных в табл. 3 данных, средние значения выраженности боли, скованности и

Таблица 2. Динамика индекса WOMAC и Леккена при приеме Кетонал® ДУО в течение 1 мес у больных ОА (n=24)

Параметр	К началу лечения	Через 1 мес	p
Индекс WOMAC			
Боль (ВАШ, мм)	252,5±90,5	104,7±71,9	<0,01
Скованность (ВАШ, мм)	97,1±42,1	47,3±31,2	<0,001
Ограничение функции (ВАШ, мм)	966,7±278,1	380±218,7	<0,05
Индекс Леккена, баллы	11,2±2,5	4,6±1,7	<0,01

Таблица 3. Динамика изучаемых боли и АД на фоне 28-дневного приема Кетонал® ДУО в многоцентровом исследовании (M±SD)

Параметр	Выраженность боли (ВАШ, мм)		Систолическое АД	Диастолическое АД	Пульс
	В покое	При движении			
Исходно	56,3±12,3	75,8±13,0	132,1±15,6	82,6±9,4	74,5±7,8
К концу исследования	20,0±17,0*	31,0±21,0*	128,0±12,3	80,5±7,4	72,0±6,2

*p<0,001.

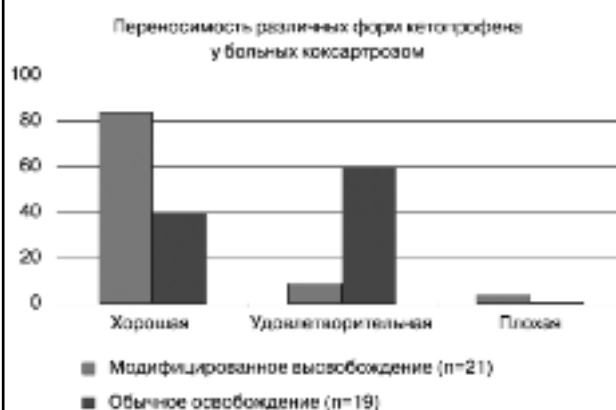
ограничения функции по индексам WOMAC и Леккена за месяц приема Кетонал® ДУО уменьшались достоверно ($p<0,05-0,01$). При этом по индексу WOMAC уровень боли в среднем на группу уменьшился на 58%, скованности – на 51% и ограничения функции – на 61%, в такой же степени отмечено и уменьшение среднего балла индекса Леккена, который отражает боль и функциональные нарушения, – на 59%. Для пациентов, имеющих высокий уровень боли и скованности, нарушений функции, постоянно нуждавшихся в приеме НПВП, улучшение на 50–60% является весьма хорошим результатом. Отмечено, что вечерний прием Кетонал® ДУО более эффективен.

По оценке врачом общей эффективности лечения больных ОА через 4 нед приема 1 капсулы Кетонал® ДУО в сутки отличный эффект терапии был зарегистрирован у 62,5% больных (у 15 из 24), очень хороший – у 16,7% (4 из 24) и хороший – у 20,8% больных (5 из 24). По оценке пациентов месяц лечения Кетонал® ДУО привел к развитию хорошего эффекта в 92% случаев (22 пациента из 24) и 2 больных отметили, что эффект был удовлетворительным (обе пациентки в возрасте старше 75 лет). Помимо одной аллергической реакции у остальных больных ОА и по клиническим, и по лабораторным параметрам переносимость препарата была хорошей, хотя средний возраст больных, включенных в исследование, составил 66,4±11,6 года. Лучшая переносимость капсул с модифицированным освобождением препарата (Кетонал® ДУО) по сравнению с формой кетопрофена при обычном освобождении действующего вещества отмечается и зарубежными исследователями (рис. 4) [33].

Эффективность при первичном ОА

С целью оценить эффективность и комплаентность использования Кетонал® ДУО в лечении ОА в стандартной суточной дозе 150 мг/сут в амбулаторной практике было проведено многоцентровое открытое клиническое исследование препарата Кетонал® ДУО [34]. Исследование проведено в 10 клинических центрах (Барнаул, Екатеринбург, Иркутск, Красноярск, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Самара, Санкт-Петербург, Уфа). В исследование включались больные с первичным ОА – всего 1 тыс. пациентов. Препарат назначали больным ОА, имеющим уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) не менее 30 мм и нуждающимся в приеме НПВП как минимум 1–3 мес в разовой дозе 150 мг на 28 дней. Возраст больных варьировал от 24 до 88 лет (среднее значение 51,7±14,3 года), длительность заболевания составила в среднем 7,3±5,8 года, медиана – 5 лет. Сопутствующие заболевания отмечены у 69,3% больных. Из больных, принимавших до включения в исследования НПВП, 74,8% пациентов причиной замены НПВП на другой препарат назвали плохую эффективность, 17,4% – плохую переносимость и 7,8% – и плохую эффективность, и плохую переносимость.

Динамика выраженности боли в покое и при движении, а также средние величины систолического и диастолического артериального давления (АД), пульса до начала лече-

Рис. 4. Сравнение переносимости форм кетопрофена с обычным и модифицированным освобождением действующего вещества.**Рис. 5. Глобальная оценка эффективности лечения Кетонал® ДУО больных ОА.**

ния и в конце исследования представлены в табл. 2. Глобальная оценка эффективности терапии, проведенная врачом и больным, представлена на рис. 5. Отличный и хороший эффект терапии отметили врачи в 76,4% случаев, а больные – в 78,5%, отсутствие эффекта, по мнению врачей, было у 2,1% больных и, по мнению пациентов, – у 0,9%. Таким образом, процент пациентов, отвечающих на терапию Кетонал® ДУО, составил 97,9% (по мнению врача) и 99,1% (по мнению пациента) больных ОА.

За время исследования было зарегистрировано 19 нежелательных явлений у 13 больных (из 1 тыс. включенных в исследование). Наиболее часто отмечены жалобы со стороны ЖКТ: изжога у 6 больных, тошнота – у 3, гастралгии – у 8,

Таблица 4. Описательная статистика для оценки удобства использования препарата Кетонал® ДУО врачом и пациентом

Оценка удобства применения Кетонал® ДУО	n	Среднее значение	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Перцентили		
						25 th	50 th (медиана)	75 th
Врачом	377	9,5995	0,99469	0,00	10,00	10,0000	10,0000	10,0000
Пациентом	381	9,5320	1,08496	0,00	10,00	10,0000	10,0000	10,0000

в 1 случае отмечен жидкий стул. В 1 случае отмечено развитие аллергической реакции, что послужило поводом к отмене препарата, так же как и еще в 3 случаях – из-за диспепсического синдрома. В 11 случаях связи с испытываемым препаратом не зарегистрировано, только в 2 случаях тошнота, изжога, гастралгии зависели от приема препарата, в остальных случаях связь с приемом препарата была сомнительной. Выраженность симптомов непереносимости в основном была слабой (9 из 19) или средней тяжести (10 из 19). Средняя длительность нежелательных явлений была $4,2 \pm 2,3$ дня, медиана – 3,5 дня (1–8 дней). Самостоятельно купировалась тошнота в 1 случае, в остальных случаях была назначена сопутствующая терапия.

Приемлемость

Весьма интересны полученные данные регистрации удобства приема Кетонал® ДУО (табл. 4). Оценка удобства приема Кетонал® ДУО проводилась по 10-балльной шкале, где максимальное удобство оценивалось в 10 баллов. Как видно из табл. 4, по мнению большинства больных и врачей, препарат максимально удобен – медиана 10 баллов. Зарегистрирована и высокая комплаентность при назначении Кетонал® ДУО (около 98%), а основной причиной пропуска приема препарата было полное купирование боли.

Заключение

Таким образом, кетопрофен – высокоэффективный лекарственный препарат с доказанной эффективностью, высоким профилем безопасности, показанный к применению при болевом синдроме различной этиологии, степени выраженности и продолжительности.

В последней редакции 2015 г. клинических рекомендаций «Рациональное применение НПВП в клинической практике», подготовленных Ассоциацией ревматологов России, Российским обществом по изучению боли, Российской гастроэнтерологической ассоциацией, Российским кардиологическим обществом, Ассоциацией травматологов-ортопедов России, отмечено, что основой профилактики осложнений, связанных с применением НПВП, является учет факторов риска их развития и назначение наиболее безопасных НПВП. По этим рекомендациям кетопрофен фигурирует как препарат, который можно назначать при умеренно высоком кардиоваскулярном риске осложнений и в сочетании с ингибиторами протонной помпы и при умеренном риске ЖКТ-осложнений.

Литература/References

- Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата. Врач. 2002; 4: 15–9. / Nasonov E.L. Bolevoi sindrom pri patologii oporno-dvigatel'nogo apparata. Vrach. 2002; 4: 15–9. [in Russian]
- Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current Estimates from the National Health Interview Survey, 1996. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 10 1999; 200.
- Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. РМЖ. 2008; 16 (7): 33–7. / Vertkin A.L., Alekseeva L.I., Naumov A.V. i dr. Osteoartroz v praktike vracha-terapevta. RMZh. 2008; 16 (7): 33–7. [in Russian]
- Van Dijk GV, Veenhof C, Schellevis S et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee BMC Musculoskelet Disord 2008; 9: 95.
- Rosemann T, Laux G, Szecsenyi J. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients. J Orth Surg Res 2007; 2: 12.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. Nature 1971; 231: 235–9.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике (клинические рекомендации). М.: ИМА-пресс, 2015. / Karateev A.E., Nasonov E.L., Iakhno N.N. i dr. Ratsional'noe primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike (klinicheskie rekomendatsii). M.: IMA-press, 2015. [in Russian]
- Crawford LJ, Lipsky PE, Brooks P et al. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. Arthr Rheum 2000; 43: 4–13.
- Fitzgerald GA, Paton C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med 2001; 345: 433–42.
- Bannwarth B, Demotes-Mainard F, Schaevebeke T et al. Central analgesic effects of aspirin-like drugs. Fund Clin Pharm 1995; 9: 1–7.
- McCormack K, Uguhat E. Correlation between non-steroidal anti-inflammatory drug efficacy in a clinical pain model and the dissociation of their anti-inflammatory and analgesic properties in animal model. Clin Drug Invest 1995; 9: 88–97.
- Ветшев П.С., Чилингарики К.Е., Ипполитов Л.И. и др. Хирургический стресс при различных вариантах холецистэктомии. Хирургия. 2002; 3: 4–10. / Vetshev P.S., Chilingariki K.E., Ippolitov L.I. i dr. Khirurgicheskii stress pri razlichnykh variantakh kholestsistektomii. Khirurgia. 2002; 3: 4–10. [in Russian]
- Ветшев П.С., Ветшева М.С. Принципы аналгезии в раннем послеоперационном периоде. Хирургия. 2002; 12: 49–52. / Vetshev P.S., Vetsheva M.S. Printsipy analgezii v rannem posleoperatsionnom periode. Khirurgia. 2002; 12: 49–52. [in Russian]
- Кириенко П.А., Гельфанд Б.Р., Леванович Д.А. и др. Сравнительная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для послеоперационного обезболивания. Consilium Medicum. Хирургия (Прил.). 2002; 2: 14–9. / Kirienko P.A., Gelfand B.R., Levonovich D.A. i dr. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov, primenyaemykh dlia posleoperatsionnogo obezbolivaniia. Consilium Medicum. Surgery (Suppl.). 2002; 2: 14–9. [in Russian]
- Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Леванович Д.А., Борзенко А.Г. Сравнительная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для послеоперационного обезболивания. Вестн. интенсивной терапии. 2002; 4: 83–8. / Gelfand B.R., Kirienko P.A., Levonovich D.A., Borzenko A.G. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov, primenyaemykh dlia posleoperatsionnogo obezbolivaniia. Vestn. intensivnoi terapii. 2002; 4: 83–8. [in Russian]
- Новиков Г.А., Вайсман М.А., Прохоров Б.М. и др. Кетонал в лечении болевого синдрома у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований. Паллиативная медицина и реабилитация. 2002; 3: 48–51. / Novikov G.A., Vaisman M.A., Prokhorov B.M. i dr. Ketonal v lechenii bolevogo sindroma u patsientov s rasprostranennymi formami zlokachestvennykh novobrazovaniy. Palliativnaia meditsina i reabilitatsiia. 2002; 3: 48–51. [in Russian]
- Айламазан Э.К., Нияри Д.А., Зиятдинов Г.М. Клинико-экономическое обоснование применения кетонала с целью обезболивания после эндоскопических вмешательств в гинекологии. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2002; 6: 51–3. / Ailamazian E.K., Niauri D.A., Ziatdinova G.M. Kliniko-ekonomicheskoe obosnovanie primeneniia ketonala s tsel'iu obezbolivaniia posle endoskopicheskikh vmeshatel'stv v ginekologii. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2002; 6: 51–3. [in Russian]
- Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Каратеев А.Е. и др. Эффективность и безопасность кетопрофена (кетонала) при ревматоидном артрите (клинико-эндоскопическое исследование). Научно-практическая ревматология. 2001; 1: 47–52. / Chichasova N.V., Imamedtinova G.R., Karateev A.E. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' ketoprofena (ketonala) pri revmatoidnom artrite (kliniko-endoskopicheskoe issledovanie). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2001; 1: 47–52. [in Russian]
- Чичасова Н.В., Насонов Е.Л., Имамединова Г.Р. Применение кетопрофена (кетонала) в медицинской практике. Фарматека. 2003; 5: 30–2. / Chichasova N.V., Nasonov E.L., Imamedtinova G.R. Primenenie ketoprofena (ketonala) v meditsinskoi praktike. Farmateka. 2003; 5: 30–2. [in Russian]
- Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. Кетопрофен: новые перспективы применения в ревматологии. Рос. ревматология. 1999; 3: 8–14. / Nasonov E.L., Chichasova N.V. Ketoprofen: novye perspektivy primeneniia v revmatologii. Ros. revmatologiya. 1999; 3: 8–14. [in Russian]
- Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л. Кетонал (кетопрофен) в практике ревматолога и терапевта. РМЖ. 2003; 11, 23 (195): 1288–90 [in Russian]
- Atzeni F, Sarzi-Puttini PC, Lanata L, Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. Arthr Rheum 2013; 64 (Abstr. Suppl.): S114–S115.
- Walker JS, Sheater-Rehd RB, Carmody JJ et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Support for the concept of "responder" and "nonresponder". Arthr Rheum 1987; 11: 1944–54.
- Williams RL, Upton RA. The clinical pharmacology of ketoprofen. J Clin Pharmacol 1998; 28: 13–22.
- Veys BM. 20 years' experience with ketoprofen. Scand J Rheum 1993; Suppl. 90: 1–44.
- Шостак Н.А., Рябова А.А., Бабадаева Н.М. Сравнительная эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов при болях в спине. РМЖ. 2003; 11 (15): 860–3. [in Russian]
- Gurul Z, Hekimoglu S, Demirdamar R, Sumnu M. Percutaneous absorption of ketoprofen. I. In vitro release and percutaneous absorption of ketoprofen from different ointment bases. Pharm Acta Hel 1996; 71: 205–12.
- Froebe CI, Simion FA, Rhein LD et al. Stratum corneum lipid removal by surfactants: relation to in vivo irritation. Dermatology 1990; 181: 277–83.
- Walters KA. Penetration enhancers and their use transdermal therapeutic systems. In: J.Hadgraft, R.H.Guay (Eds.), Transdermal Drug delivery, Marcel Dekker 1994, Inc. New York; p. 197.
- Morimoto Y, Hatanaka T, Sugibayashi K, Omiya H. Prediction of skin permeability of drugs: comparison of human and hairless rat skin. J Pharm Pharmacol 1992; 8: 634–9.
- Huber-Bruning O, Willbrinck B, Vanroy J, Vandervenn MJ. Potential influences of ketoprofen on human healthy and osteoarthritic cartilage in vivo. Scand J Rheum 1989; 18: 29–32.
- Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р. Симптом-модифицирующая терапия остеоартроза: возможности Кетонала ДУО. Consilium Medicum 2010; 12 (2): 30–5. / Chichasova N.V., Imamedtinova G.R. Simptom-modifitsiruushchaia terapiia osteoartroza: vozmozhnosti Ketonala DUO. Consilium Medicum 2010; 12 (2): 30–5. [in Russian]
- Morley KD, Bernstein RM, Hughes GRV et al. A comparative trial of a controlled-release formulation of ketoprofen and a conventional capsule formulation of ketoprofen in patients with osteoarthritis of the hip. Cur Med Res 1984; 9: 28–34.
- Чичасова Н.В., Камалова Р.Г., Плаксина Т.В. и др. Новые аспекты лечения хронической боли: многоцентровое открытое клиническое исследование препарата Кетонал Дуо у больных с дегенеративными заболеваниями суставов. Науч.-практ. ревматология. 2014; 2: 195–201. / Chichasova N.V., Kamalova R.G., Plaksina T.V. i dr. Noveye aspekty lecheniia khronicheskoi boli: mnogotsentrovoye otkrytoe klinicheskoye issledovanie preparata Ketonal Duo u bol'nykh s degenerativnymi zabolevaniyami sustavov. Nauch.-prakt. revmatologiya. 2014; 2: 195–201. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чичасова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. ревматологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: kafedrarheum@yandex.ru
Имамединова Гюзель Рашидовна – доц. каф. ревматологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова