

# ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА НА АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ. ВЫБОР АНАЛЬГЕТИКА С ПОЗИЦИЙ КОМОРБИДНОСТИ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

## В ФОКУСЕ – ДЕККЕТОПРОФЕН

Боль является одним из самых распространенных симптомов в современной клинической практике и одной из наиболее частых причин, по которой пациенты обращаются за медицинской помощью на амбулаторно-поликлиническом этапе. Традиционно ведущим средством защиты периферических болевых рецепторов являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако с приемом НПВП ассоциируется целый спектр различных осложнений. Коморбидность и лекарственная безопасность тесно связаны с использованием НПВП. В представленном обзоре проанализированы отечественные и зарубежные исследования декскетопрофена для лечения болевого синдрома на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Появление на российском фармацевтическом рынке отечественного бренд-генерика декскетопрофена – препарата Фламадекс® повышает доступность эффективной и безопасной терапии болевого синдрома у пациентов с коморбидной патологией на амбулаторно-поликлиническом этапе.

*Ключевые слова:* медицинская помощь, амбулаторно-поликлинический этап, боль, коморбидность, лекарственная безопасность, нестероидные противовоспалительные препараты, декскетопрофен, Фламадекс®.

D.I. TRUKHAN, MD, Prof., D.S. IVANOVA, PhD in Medicine

TREATMENT OF PATIENT SYNDROME AT THE AMBULATORY-POLYCLINIC STAGE. SELECTION OF THE ANALGETIC FROM THE POSITIONS OF COMORBIDITY AND DRUG SAFETY: IN FOCUS DEXKETOPROFEN

Pain is one of the most common symptoms in modern clinical practice and one of the most common reasons why patients seek medical care at an outpatient clinic. Traditionally, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the leading means of protecting peripheral pain receptors. However, with the intake of NSAIDs, a whole range of different complications is associated. Comorbidity and drug safety are closely related to the use of NSAIDs. In the presented review, domestic and foreign studies of dexametopfen for the treatment of pain syndrome in the outpatient and polyclinic stage were analyzed.

The emergence of the domestic brand-generic dexametopfen, the drug Flamadex®, in the Russian pharmaceutical market increases the availability of effective and safe therapy of pain syndrome in patients with comorbid pathology at the outpatient and polyclinic stage.

*Keywords:* medical care, ambulatory polyclinic stage, pain, comorbidity, drug safety, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, dexametopfen, Flamadex®.

**Б**оль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описанное в терминах такого повреждения [1]. Именно боль различной локализации является одним из самых распространенных симптомов в современной клинической практике и одной из наиболее частых причин, по которой люди обращаются за медицинской помощью на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Боль подразделяется на острую и хроническую. Под острой (преходящей) болью понимают боль, обусловленную острым заболеванием, травмой и прекращающуюся по мере выздоровления и заживления ран. Хроническая

(персистирующая) боль связана с длительно существующим патологическим процессом или посттравматическим состоянием и продолжается от 1–3 месяцев до нескольких лет [2, 3].

В клинической практике наиболее часто встречается ноцицептивная боль, связанная с активацией периферических болевых рецепторов вследствие локального повреждения, вызванного воспалением, отеком или ишемией тканей, травмой, стойким спазмом гладких или поперечно-полосатых мышц, хирургическим вмешательством и др. [4].

Многие острые и хронические заболевания, травмы и медицинские вмешательства сопряжены с болью, требующей применения анальгетических средств [5].

Боль является междисциплинарной медицинской проблемой. Адекватное обезболивание – это не только оказание помощи при возникновении острой боли, но и предупреждение запуска патологического каскада для развития хронического болевого синдрома.

Одной из наиболее частых причин боли, по поводу которой пациенты на амбулаторно-поликлиническом этапе обращаются за медицинской помощью, является боль при воспалительных изменениях и травматических повреждениях опорно-двигательного аппарата [6, 7].

**В клинической практике наиболее часто встречается ноцицептивная боль, связанная с активацией периферических болевых рецепторов вследствие локального повреждения, вызванного воспалением, отеком или ишемией тканей, травмой, стойким спазмом гладких или поперечно-полосатых мышц, хирургическим вмешательством и др.**

Оптимальное и своевременное этиотропное или патогенетическое лечение в большинстве случаев способно устранить боль. Вместе с тем существуют ситуации, при которых показана симптоматическая терапия боли: при выраженном болевом синдроме, требующем немедленного лечения, или в случаях, когда причину боли устранить невозможно [2, 8].

Одним из наиболее перспективных и действенных патогенетических средств защиты периферических болевых рецепторов (ноцицепторов) являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). К основным терапевтическим эффектам НПВП относятся противовоспалительный, обезболивающий, жаропонижающий. Показаниями к назначению НПВП являются боль, лихорадка, воспалительные процессы различной природы, склонность к развитию тромбозов (ацетилсалициловая кислота) [9, 10].

Ежедневно в мире свыше 30 млн человек употребляют НПВП, в течение года число принимающих НПВП составляет более 300 млн человек, при этом лишь треть из них принимают НПВП по назначению врача. В конце XX – начале XXI в. отмечается тенденция увеличения потребления НПВП в 2–3 раза каждые 10 лет [9, 10]. В значительной мере широкому распространению приема НПВП способствует увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в большинстве стран мира и, соответственно, увеличение распространенности заболеваний опорно-двигательного аппарата с увеличением возраста пациентов [10, 11].

НПВП активно используются в клинической практике и повседневной жизни при широком круге заболеваний и патологических состояний и входят в арсенал врачей различных специальностей. Однако прием пациентами различных лекарственных препаратов на сегодняшний день рассматривается в качестве возможных этиологических и провоцирующих (триггеров) факторов развития целого ряда заболеваний различных органов и систем [12, 13].

Не являются исключением НПВП: наряду с их высокой фармакотерапевтической эффективностью по основным показаниям, с приемом НПВП ассоциируется целый спектр различных, иногда фатальных, осложнений. Так, на долю НПВП приходится 20–25% всех зарегистрированных случаев лекарственной болезни (побочного действия лекарственных препаратов). От осложнений, обусловленных приемом НПВП, ежегодно в Великобритании умирают до 2 тыс. пациентов, в США с употреблением НПВП связано 16,5 тыс. случаев смерти в год и 107 тыс. госпитализаций [10, 14–16]. Поэтому применение тесно связано с вопросами коморбидности и лекарственной безопасности.

Коморбидность (*лат. со* – вместе + *morbus* – болезнь) – наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него. Эта проблема в последнее десятилетие активно изучается в различных аспектах у разных категорий пациентов [17, 18]. К основным причинам коморбидности относятся: анатомическая близость пораженных болезнью органов; единый патогенетический механизм нескольких болезней; временная причинно-следственная связь между болезнями; одна болезнь как осложнение другой; болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни [19].

Лекарственная безопасность является одним из приоритетных направлений современной медицины и фармации. Активный сбор информации о побочных реакциях лекарственных препаратов и разработка программ по мониторингу безопасности лекарственных средств были инициированы талидомидовой трагедией в 60-х гг. прошлого века. Несмотря на существующую под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) международную программу мониторинга лекарств, начало XXI в. ознаменовалось двумя крупными «провалами» лекарственных препаратов: церивастатина и первого селективного ингибитора фермента циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) рофекоксиба (Vioxx®) [20, 21].

**Побочные эффекты НПВП являются класс-специфическими, характерными для всех представителей этой группы лекарственных препаратов, и определяются их основным фармакологическим действием – блокадой фермента циклооксигеназы**

Неблагоприятные побочные эффекты характерны практически для всех представителей группы НПВП (с разной частотой) независимо от их химического строения, лекарственной формы и способа введения. Данная проблема актуальна не только в медицинском, но и в социально-экономическом аспекте, значимо увеличивая количество госпитализаций и летальных исходов, о чем свидетельствуют данные многочисленных эпидемиологических исследований [22–24].

Побочные эффекты НПВП являются класс-специфическими, характерными для всех представителей этой группы лекарственных препаратов, и определяются их

основным фармакологическим действием – блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Анальгетическое и противовоспалительное действие НПВП обусловлено подавлением функции «индуцируемой» формы данного фермента ЦОГ-2, который отвечает за гиперпродукцию простагландинов – важнейших медиаторов боли и воспаления в зоне патологического процесса. Факторы риска осложнений, связанных с приемом НПВП, представлены в *таблице*.

Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (диклофенак, индометацин, кеторолак и др.), оказывая противовоспалительный и обезболивающий эффекты, обладают рядом нежелательных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Термин «НПВП-гастропатия» (NSAID-gastropathy) был предложен в 1986 г. для дифференциации специфического поражения слизистой оболочки желудка, возникающего при длительном употреблении НПВП, от классической язвенной болезни [25]. При НПВП-гастропатии, в отличие от классической язвенной болезни, чаще поражается не двенадцатиперстная кишка, а верхний отдел ЖКТ, она обычно развивается у пациентов пожилого возраста, а не у молодых [8, 25, 26]. Кроме этого, в реальной клинической практике приходится сталкиваться не только с поражением верхних отделов ЖКТ, но и с поражением кишечника (НПВП-энтеропатией). По данным аутопсий, поражение слизистой кишечника отмечается у 8,6% больных, принимавших НПВП, против 0,6% у больных, не принимавших НПВП [27–29].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 являются менее токсичными по отношению к ЖКТ по сравнению с неселективными ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Но при этом кар-

**Таблица. Факторы риска осложнений, связанных с приемом НПВП [24]**

Градация риска	НПВП-гастропатия	Кардиоваскулярные осложнения
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пожилой возраст без дополнительных факторов риска</li> <li>• Язвенный анамнез (редкие рецидивы язв)</li> <li>• Прием ГК</li> <li>• Курение и прием алкоголя</li> <li>• Инфицированность <i>H. pylori</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Компенсированная лечением артериальная гипертензия (АГ) и сердечная недостаточность (СН)</li> <li>• Наличие традиционных кардиоваскулярных факторов риска при отсутствии ИБС</li> </ul>
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Язвенный анамнез</li> <li>• Прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (например, ацетилсалициловой кислоты)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Некомпенсированная АГ и СН, не осложненная ИБС</li> </ul>
Максимальный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Осложненные язвы (кровотечение, перфорация)</li> <li>• Часто рецидивирующие язвы (особенно НПВП-индуцированные)</li> <li>• Комбинация двух и более факторов риска</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИБС + перенесенный инфаркт миокарда, операции на сердце (АКШ, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт</li> </ul>

диологический профиль безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2 оказывается далеко не безупречным, что наглядно проявило применение рофекоксиба [20, 30]. Известно, что НПВП повышают агрегацию тромбоцитов, увеличивают задержку натрия и воды, что, в свою очередь, повышает артериальное давление и потенцирует сердечную недостаточность, причем селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказывают эти эффекты в большей степени, чем неселективные НПВП [20, 31].

Выбор оптимального препарата из группы НПВП с позиций эффективности и безопасности относится к одним из наиболее обсуждаемых в реальной клинической практике, в том числе и на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания пациенту медицинской помощи.

**По данным аутопсий, поражение слизистой кишечника отмечается у 8,6% больных, принимавших НПВП, против 0,6% у больных, не принимавших НПВП**

Результаты многочисленных зарубежных [32–44] и отечественных [45–61] исследований позволяют рассматривать НПВП декскетопрофен в числе препаратов возможного выбора в группе ненаркотических анальгетиков на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи.

Декскетопрофен входит в группу производных пропиевой кислоты, включающую такие известные НПВП, как ибупрофен, флупирофен, напроксен и кетопрофен. Кетопрофен, представляющий собой рацемическую смесь S(+)- и R(-)-энантиомеров, является одним из самых мощных ингибиторов синтеза простагландинов *in vitro*. Однако наличие доказанной связи этого лекарственного препарата с повышенным риском развития серьезных желудочно-кишечных кровотечений (больше, чем при использовании других НПВП) ограничивает его широкое применение [62].

Декскетопрофен – препарат нового поколения, созданный на основе современных генно-инженерных биотехнологий, представляет собой терапевтически активный S(+)-энантиомер кетопрофена (водорастворимая соль декскетопрофена трометамол) без фармакологически бесполезного R(-)-энантиомера, что позволяет избежать развития нежелательных метаболических эффектов и определяет низкую токсичность препарата. Сочетание декскетопрофена с трометамолом способствует ускоренной абсорбции активного вещества и быстрому эффекту. Максимальная концентрация декскетопрофена в крови выше, чем у рацемического кетопрофена, и достигается быстрее. Высокая ингибирующая активность декскетопрофена в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2 предопределяет его центральные и периферические анальгетические эффекты, при этом высокая противовоспалительная активность препарата сочетается с хорошей переносимостью. Анальгезирующее действие наступает через 30 мин после парентерального введения. Продолжительность анальгезирующего эффекта после введения в дозе 50 мг

составляет 4–8 ч. При комбинированной терапии с анальгетиками опиоидного ряда декскетопрофена трометамол значительно (до 30–45%) снижает потребность в опиоидах.

Декскетопрофен является эффективным и безопасным препаратом выбора для купирования болевого синдрома умеренной и сильной интенсивности в амбулаторно-поликлинической практике при ряде терапевтических заболеваний, травмах, головной боли напряжения и мигрени, обострении хронической боли (у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, ревматоидным артритом, остеоартрозом, миалгией, артралгией, невралгией, радикулитом и т.д.), а также при состояниях, требующих оказания экстренной и неотложной помощи [50, 56, 63–68]. Декскетопрофен значительно уменьшает интенсивность боли ( $p = 0,001$ ) при хронической головной боли напряжения [43]. Декскетопрофен на сегодняшний день рассматривается в качестве препарата выбора при лечении острой и хронической боли в спине [45, 49, 51, 53, 57–59, 69–72].

Декскетопрофен является эффективным препаратом для купирования болевого синдрома умеренной и средней интенсивности при курации онкологических пациентов в амбулаторной практике, особенно если боль вызвана метастазами в кости скелета или первичной злокачественной опухолью, поражающей костную ткань. Декскетопрофен не вызывает толерантности или физической зависимости и является альтернативой наркотическим анальгетикам на первом этапе лечения болевого синдрома у онкологических больных [73].

В систематическом обзоре применения декскетопрофена в клинической практике проанализированы результаты 35 исследований (6 380 пациентов) краткосрочного применения декскетопрофена (3 381 пациент) при острой и хронической боли из баз Cochrane Central и PubMed. Применение декскетопрофена, по крайней мере, было столь же эффективным, как и других НПВП и комбинации парацетамола с опиоидами, при меньшем числе побочных эффектов и хорошей переносимости препарата пациентами [74].

В течение длительного времени декскетопрофен успешно используется не только при стационарном, но и на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения пациентов, в ортопедии и травматологии [34, 37, 38, 47, 48, 55, 75–77], гинекологии [33, 54, 78–81], общей хирургии [41, 42, 52, 55, 82, 83], нейрохирургии [39, 84–86] и других отраслях медицины [5, 56, 60].

В метаанализе [38], в который вошли семь исследований, была отмечена высокая эффективность однократной дозы перорального декскетопрофена (у 681 пациента) в лечении острой боли после различных оперативных вмешательств у взрослых по сравнению с плацебо (289 пациентов). Декскетопрофен в дозе 10–25 мг обеспечивал эффективное обезболивание в течение 4,5 ч, при этом частота побочных эффектов не отличалась от таковой при приеме плацебо.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 252 пациентов [37] про-

демонстрирована одинаковая эффективность декскетопрофена трометамола 50 мг и 100 мг кетопрофена в ортопедической клинике. Неблагоприятные события, связанные с анальгезией, встречались реже у 16% пациентов в группе декскетопрофена трометамола по сравнению с группой кетопрофена – 21,3%. В ходе исследования не было обнаружено никаких побочных явлений, связанных с нарушением функции почек, и проявлений геморрагического синдрома, при том что большинство пациентов в исследовании получали низкомолекулярные гепарины (94,4%). В другом исследовании [77] была продемонстрирована эффективность внутривенного введения 50 мг декскетопрофена 2 раза в день для обезболивания у пациентов после ортопедических операций (протезирование коленного или тазобедренного сустава под общим обезболиванием). Декскетопрофен превосходил лорноксикам (8 мг 2 раза в день) по анальгетической эффективности и снижению дозы опиоидных анальгетиков. Парентеральное введение декскетопрофена является эффективным средством для купирования болевого синдрома после артроскопических операций [87]. В плацебо-контролируемом рандомизированном двойном слепом исследовании [84] применение декскетопрофена с целью обезболивания достоверно превосходило плацебо ( $p < 0,001$ ) и существенно снижало дозу трамадола ( $p < 0,05$ ).

***Сочетание декскетопрофена с трометамолом способствует ускоренной абсорбции активного вещества и быстрому эффекту. Максимальная концентрация декскетопрофена в крови выше, чем у рацемического кетопрофена, и достигается быстрее***

Пероральная форма декскетопрофена в травматологии и ортопедии является эффективным препаратом для купирования болевого синдрома. Применение пероральной формы декскетопрофена у больных с выраженным болевым синдромом позволяет уменьшить дозу наркотических анальгетиков в 2 раза, при этом нежелательные явления при лечении декскетопрофеном встречаются в 2,7 раза реже, чем при применении ретардированной формы трамадола, и протекают в более легкой форме [47, 75]. Пероральная форма декскетопрофена существенно снижает послеоперационную боль при диагностической гистероскопии [33].

Особое значение приобретает качество обезболивания в амбулаторной хирургии при проведении оперативного вмешательства под местной или региональной анестезией. Классическим примером такого рода «малых» хирургических операций является паховая или пупочная герниопластика. В сравнительном рандомизированном исследовании была показана высокая эффективность внутримышечного введения декскетопрофена 50 мг, более выраженная в сравнении с одинаковой дозой 50 мг диклофенака, при меньшем количестве побочных эффектов и осложнений терапии [82].

Добавление декскетопрофена к трамадолу статистически значительно повышает удовлетворенность лечением пациентов после проведенной эндоскопической холецистэктомии и уменьшает потребность в опиоидных анальгетиках. Различий в отношении частоты возникновения побочных эффектов (гипотензия, брадикардия, седация) в группе декскетопрофена 100 мг и контрольной группе (плацебо – 0,9%-ный физиологический раствор) не отмечено [88].

Рандомизированное двойное слепое параллельное активно контролируемое многоцентровое исследование, включавшее 370 амбулаторных пациентов с острой болью в пояснице, продемонстрировало большую обезболивающую эффективность декскетопрофена 50 мг два раза в день по сравнению с диклофенаком 75 мг два раза в день внутримышечно в течение двух дней [89]. В ряде рандомизированных исследований [90, 91] была изучена эффективность однократного внутримышечного и внутривенного введения 25 и 50 мг декскетопрофена при почечной колике. По результатам исследований был сделан вывод, что анальгетическая эффективность декскетопрофена в дозе 50 мг при почечной колике сравнима с таковой у рацемического кетопрофена в дозе 100 мг, а при внутривенном введении в дозе 25 и 50 мг эквивалентна применению метамизола натрия в дозировке 2000 мг. Эквивалентность декскетопрофена в дозах 12,5/25 мг и 50 мг кетопрофена продемонстрирована у пациенток с первичной дисменореей [92], другое сравнение между 25 мг декскетопрофена с 50 мг кетопрофена у пациентов с остеоартритом показало большую эффективность декскетопрофена [93]. В рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании применение декскетопрофена с целью обезболивания превосходило диклофенак при литотрипсии камней мочеточника [94].

***Количество и частота побочных явлений, повлекших исключение пациентов из исследований по причине развития нежелательных явлений, при приеме декскетопрофена не отличались от таковых при приеме плацебо и других препаратов***

В большинстве приведенных исследований и обзорах авторы, наряду с эффективностью декскетопрофена, отмечали и безопасность его применения [37, 38, 44, 47, 74, 75, 82, 88, 89]. Во многом безопасность декскетопрофена обусловлена наличием только активного S(+)-энантиомера кетопрофена, что позволяет исключить побочные эффекты, связанные с влиянием R(-)-энантиомера кетопрофена [32, 37]. Прежде всего, в исследованиях отмечены более низкий уровень серьезного желудочно-кишечного кровотечения [95] и число эпизодов тошноты и рвоты [84] при использовании декскетопрофена по сравнению с кетопрофеном.

В упомянутом выше систематическом обзоре [74] отдельно отмечено, что ни в одном из 35 проанализиро-

ванных клинических исследований декскетопрофена не было зафиксировано таких серьезных побочных явлений, как желудочно-кишечное кровотечение, инфаркт миокарда или смерть пациента. Количество и частота побочных явлений, повлекших исключение пациентов из исследований по причине развития нежелательных явлений, при приеме декскетопрофена не отличались от таковых при приеме плацебо и других препаратов.

В испанском исследовании продемонстрирована эффективность декскетопрофена в качестве препарата выбора из группы НПВП у больных сахарным диабетом и отмечен низкий кардиоваскулярный риск препарата [96].

В проспективном когортном исследовании, включавшем 7 337 пациентов (средний возраст 46 [33–61] лет), проводилась оценка эффективности и переносимости декскетопрофена по сравнению с другими, часто назначаемыми НПВП (диклофенак, ибупрофен, ацеклофенак, напроксен, пироксикам и дексипрофен) для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата, головной боли, дисменореи и зубной боли. Из побочных явлений наиболее часто отмечались нарушения стороны ЖКТ (у 3,5% испытуемых и 84% всех побочных явлений). Возможные риски поражения желудочно-кишечного тракта были скорректированы по возрасту, полу, истории предыдущего приема НПВП, гастропротекторов и показаниям к назначению. Отношения шансов (OR, 95%) были наиболее низкими для декскетопрофена – 1,30 (0,77–2,19), для ибупрофена – 1,57 (0,79–3,13) и дексипрофена, 2,31 (0,64–8,27) – для напроксена, 2,63 (0,85–8,15) – для пироксикама и 3,37 (1,87–6,06) – для ацеклофенака и диклофенака. Эти результаты подтверждают безопасность перорального применения декскетопрофена у пациентов с острой болью различной этиологии на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи [97].

Таким образом, декскетопрофен имеет многолетний положительный опыт применения в амбулаторно-поликлинической практике, а также в стационарах терапевтического, хирургического, травматологического, неврологического, гинекологического, стоматологического, онкологического и других профилей [5, 42, 47–57, 73, 75, 98].

Инъекционная форма препарата декскетопрофена универсальна в плане путей и способов введения: его можно вводить внутримышечно, внутривенно капельно, внутривенно струйно, что выгодно отличает его от других препаратов из группы НПВП. Рекомендуемая инъекционная доза для взрослых – 50 мг каждые 8–12 ч. При необходимости возможно повторное введение препарата с 6-часовым интервалом. Суточная доза – 150 мг. Инъекционная форма препарата декскетопрофена предназначена для краткосрочного (до двух дней) применения в период острого болевого синдрома разного генеза (послеоперационная боль, посттравматические боли, зубная боль, боль при почечной колике, радикулит, невралгии, ишиалгия, альгодисменорея, боль при метастазах в кости); симптоматического лечения острых и хронических воспалительных, вос-

палительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата. В дальнейшем возможен перевод пациента на прием препаратов для приема внутрь.

Одним из основных вопросов рациональной фармакотерапии является вопрос выбора между оригинальным препаратом и генериком. Целью генериковых лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения [12, 99]. Комплаентность больных терапии обратно пропорциональна стоимости лечения, т. е. чем доступнее терапия, тем выше приверженность пациента лечению [19].

**Декскетопрофен имеет многолетний положительный опыт применения в амбулаторно-поликлинической практике, а также в стационарах терапевтического, хирургического, травматологического, неврологического, гинекологического, стоматологического, онкологического и других профилей**

Государственная программа импортозамещения предусматривает планомерное наращивание доли отечественных лекарственных средств на российском фармацевтическом рынке. Появившийся в 2015 г. российский генерический препарат декскетопрофена Фламадекс® (ЗАО «ФармФирма Сотекс», Россия) соответствует всем требованиям, предъявляемым к качественным генерическим препаратам [100]. Фламадекс® выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, по 25 мг и в ампулах – р-р д/в/в и в/м введения 50 мг/2 мл.

Раствор Фламадекс® показан для кратковременного применения, лечение следует ограничивать периодом острых симптомов (не более двух суток). Внутрь Фламадекс® принимают во время еды. В зависимости от интенсивности болевого синдрома рекомендуемая доза составляет 12,5 мг (½ таблетки) каждые 4–6 ч или 25 мг (1 таблетка) каждые 8 ч. Максимальная суточная доза составляет 75 мг. Фламадекс® не предназначен для длительной терапии, курс лечения препаратом не должен превышать 3–5 дней.

Эффективность и безопасность препарата Фламадекс® отмечена в ряде отечественных исследований и обзоров [57, 60]. Наличие в арсенале практического врача эффективного и безопасного анальгетика Фламадекс® позволяет проводить полноценную терапию боли у пациентов с коморбидной соматической патологией.

К зарегистрированным показаниям препарата Фламадекс® относятся: симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т. ч. ревматоидный артрит, остеоартроз, спондилоартриты: анкилозирующий спондилит, реактивный артрит, псориазический артрит), а также купирование болевого синдрома различного генеза

(в т. ч. посттравматическая боль, послеоперационные боли, боль при почечной колике, альгодисменорея, ишиалгия, люмбалгия, радикулит, невралгии, зубная боль, боль при метастазах в кости).

#### **Приводим клиническое наблюдение.**

*Пациент М. 48 лет, доцент технического университета, находясь в отпуске, в течение трех часов на даче, стоя в «напряженном состоянии» на карнизе 2-го этажа, занимаясь покраской окон. Вечером во время ужина при попытке поднять из-под стола упавшую вилку внезапно почувствовал острую боль («прострел») в поясничной области, из-за которой длительно не мог разогнуться. Попытки движения в пояснице причиняли сильную боль. В положении лежа боли существенно уменьшались. Ночью спал удовлетворительно, однако при поворотах в постели просыпался от резкой боли. На следующий день обратился за медицинской помощью к участковому терапевту. Подобные эпизоды болей в спине отрицает, хотя говорит, что периодически спина «затекала» после длительного сидения за компьютером. Соматических заболеваний в анамнезе нет. Пациент ведет малоподвижный образ жизни, много времени проводит за компьютером и рулем личного автомобиля. В течение последних месяцев снижения массы тела не отмечал.*

*При обследовании: температура тела 36,6 °С, кожа чистая, высыпаний нет; живот мягкий, при пальпации безболезненный, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. В неврологическом статусе очаговых неврологических симптомов нет. При общем осмотре выявлены следующие изменения: анталгическая поза с небольшим наклоном туловища влево, симптом посадки, поясничный лордоз сглажен, отмечается изменение контура длинных мышц спины с болезненной при пальпации выпуклостью в поясничной области слева. Наклоны в пояснице ограничены: вперед до 35°, в боковом направлении преимущественно влево (до 15°). При пальпации выявляются напряжение и болезненность мышцы, выпрямляющей позвоночник, слева в поясничной области. Симптомы натяжения (Ласега, Вассермана) не наблюдались. При отсутствии у пациента симптомов тревоги дополнительные лабораторные и инструментальные исследования не проводились.*

**Наличие в арсенале практического врача эффективного и безопасного анальгетика Фламадекс® позволяет проводить полноценную терапию боли у пациентов с коморбидной соматической патологией**

*Поставлен диагноз «Острая люмбалгия (люмбаго), мышечно-тонический синдром мышцы, выпрямляющей позвоночник».*

*Пациенту разъяснены биомеханические причины развития заболевания и его доброкачественный характер, назначены декскетопрофен (Фламадекс®) 25 мг 3 раза в день 5 дней и КомплигамВ® для в/м введения (глубоко) 2 мл*

препарата ежедневно в течение 5 дней. Также рекомендовано сохранение повседневной активности даже при наличии умеренно выраженной боли. При осмотре через 5 сут. болевой и мышечно-тонический синдромы регрессировали. Назначен прием КомплигамВ® Комплекс по 1 таблетке в день до 1 месяца, ограничение подъема тяжестей, резких движений, плавание, выполнение гимнастических упражнений, направленных на поддержание нор-

мального двигательного стереотипа и эластичности мышц.

Наличие на российском фармацевтическом рынке отечественного бренд-генерика декскетопрофена – препарата Фламадекс® повышает доступность эффективной и безопасной терапии болевого синдрома у пациентов с коморбидной патологией на амбулаторно-поликлиническом этапе.



## ЛИТЕРАТУРА

- IASP Committee on Taxonomy, 2012. Международная ассоциация по изучению боли IASP. URL: <http://www.iasp-pain.org>.
- Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: MEDpress-inform, 2001. 187 с.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Клиника, диагностика и лечение основных ревматических заболеваний. СПб.: СпецЛит, 2014. 159 с.
- Максимов М.Л. Современные подходы к терапии болевого синдрома. *PMЖ*, 2013, 34: 1734-6.
- Деговцов Е.Н., Трухан Д.И., Сулимов А.Ф. Выбор анальгетика в хирургической практике: в фокусе декскетопрофен. *Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2015, 1: 15-21.
- Цеденова Е.А., Костюченко М.В. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в неотложной медицине. *Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2014, 2: 37-40.
- Трухан Д.И., Деговцов Е.Н. Выбор анальгетика для купирования болевого синдрома при костно-мышечных повреждениях (травмы, растяжения связок и вывихи суставов) и воспалительных изменениях (тендиниты, бурситы) на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Хирургия*, 2016, 1: 13-7.
- Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности. *Consilium Medicum*, 2014, 8: 14-9.
- Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с.
- Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2007. 448 с.
- Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *PMЖ*, 2006, 25: 1769-77.
- Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*, 2013, 11: 45-9.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 5: 9-16.
- Евсеев М.А. Алгоритмы безопасной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. *Consilium medicum*, 2008, 7: 148-53.
- Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Кардиология. Ревматология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. 376 с.
- Верткин А.Л., Носова А.В., Алисов В.А., Заиченко Д.М. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования болевого синдрома в клинической практике. *Consilium medicum*, 2013, 8: 63-7.
- Лазебник Л.Б. Полиморбидность и старение. *Новости медицины и фармации*, 2007, 1(205). URL: <http://archive.today/smbi>.
- Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности. *Клиническая медицина*, 2009, 12: 69-71.
- Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*, 2015, 1: 26-31.
- FDA Public Health Advisory: FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). URL: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm>.
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2013, 4: 81-7.
- Лапина Т.Л. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами: пути решения проблемы. *PMЖ*, 2009, 2: 54-7.
- Пахомова И.Г. Новые возможности в минимизации риска НПВП-индуцированных гастропатий. *PMЖ*, 2014, 10: 772-6.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*, 2015, 9(1): 4-23.
- Roth S.H. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Drugs*, 2012 May 7, 72(7): 873-9.
- Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амтолметин гуацил. *Consilium Medicum*, 2015, 2: 27-35.
- Вялов С.С. Противовоспалительная терапия и гастротоксичность: реальные возможности профилактики. *PMЖ*, 2014, 22. URL: [http://rmj.ru/articles\\_9750.htm](http://rmj.ru/articles_9750.htm).
- Балабанцева А.П. Актуальные вопросы к диагностике и лечению НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки. *Крымский терапевтический журнал*, 2015, 1(24): 17-24.
- Голованова Е.В. Защита слизистой оболочки ЖКТ от повреждающего действия нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клиническая геронтология*, 2017, 1-2: 47-51.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 5: 21-6.
- Chan F.K., Abraham N.S., Scheiman J.M., Laine L. Management of Patients on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Clinical Practice Recommendation From the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 2908-18.
- Mauleon D, Artigas R, Garsia ML, Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs?* 1996, 52(Suppl.5): 24-46.
- Mercorio F, De Simone R, Landi P et al. Oral dexketoprofen for pain treatment during diagnostic hysteroscopy in postmenopausal women. *Maturitas*, 2002 Dec 10, 43(4): 277-81.
- Hanna MH, Elliott KM, Stuart-Taylor ME et al. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol*, 2003 Feb, 55(2): 126-33.
- Jiménez-Martínez E, Gasco-García C, Arrieta-Blanco JJ et al. Study of the analgesic efficacy of Dexketoprofen Trometamol 25mg. vs. Ibuprofen 600mg. after their administration in patients subjected to oral surgery. *Med Oral*, 2004 Mar-Apr, 9(2): 143-8, 138-45.
- Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth*, 2004 May, 92(5): 675-80.
- Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: a multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin Drug Investig*, 2006, 26(9): 517-28.
- Barden J, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009 Oct 7, (4): CD007355.
- Kesimci E, Gümüş T, İzdeş S et al. Comparison of efficacy of dexketoprofen versus paracetamol on postoperative pain and morphine consumption in laminectomy patients. *Agri*, 2011 Oct, 23(4): 153-9.
- Yurtlu S, Hanci V, Kargi E et al. The analgesic effect of dexketoprofen when added to lidocaine for intravenous regional anaesthesia: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *J Int Med Res*, 2011, 39(5): 1923-31.
- Moreira Amado Y. Assessment of acute postoperative pain in patients undergoing midline laparotomy. *Rev Enferm*, 2013 Oct, 36(10): 36-42.
- Gülen B, Dur A, Serinken M et al. Pain treatment in patients with acute pancreatitis: A randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol*, 2016 Mar, 27(2): 192-6.
- Rambe AS, Sjahrir H, Machfoed MH. Tumour Necrosis Factor- $\alpha$ , Interleukin-1 and Interleukin-6 Serum Levels and Its Correlation with Pain Severity in Chronic Tension-Type Headache Patients: Analysing Effect of

- Dexketoprofen Administration. *Open Access Maced J Med Sci*, 2017 Mar 15, 5(1): 54-5.
44. Gaskell H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017 May 25, 5: CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub3.
  45. Подчуфарова Е.В. Дексалгин в лечении острых болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации. *Врач*, 2007, 11: 46-8.
  46. Буров Н.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в анестезиологии и реаниматологии. *ПМЖ*, 2007, 29: 2206-10.
  47. Кадер Али, Гаркави А.В., Силян Л.Л. и др. Оценка анальгезирующего эффекта дексалгина® 25 (декскетопрофена) в травматологии и ортопедии. *Врач*, 2007, 5: 36-8.
  48. Бутров А.В., Кондрашенко Е.Н., Бут-Гусаим А.Б. и соавт. Современные подходы к фармакотерапии послеоперационной боли с применением ненаркотических анальгетиков в травматологии и ортопедии. *Consilium Medicum*, 2009, 9: 59-62.
  49. Рябокоп И.В. Современный взгляд на лечение боли в спине. *Справочник поликлинического врача*, 2009, 3: 68-71.
  50. Чичасова Н.В. Новые подходы к купированию острого болевого синдрома в ревматологии и неврологии. *Consilium Medicum*, 2009, 2: 50-5.
  51. Барулин А.Е., Курушина О.В. Комплексная терапия острой и хронической боли в спине с применением препарата дексалгин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2012, 11(1): 61-4.
  52. Костюченко М.В. Обезболивание после хирургических вмешательств на органах брюшной полости: вопросы и решения. *Consilium medicum. Хирургия*, 2012, 2: 32-5.
  53. Шавловская О.А. Оценка эффективности терапевтического действия препарата дексалгин® (декскетопрофена трометамол) в лечении дорсопатий. *Consilium medicum. Неврология*, 2013, 2: 66-9.
  54. Сокологорский С.В. Декскетопрофен – инструмент периоперационного обезболивания. *Гинекология*, 2014, 5: 17-22.
  55. Кудыкин М.Н. Новые возможности обезболивания послеоперационного периода. *Хирургия*, 2014, 02: 59-63.
  56. Каратеев А.Е. Современные средства эффективного контроля острой боли: декскетопрофен. *Трудный пациент*, 2015, 10-11: 24-31.
  57. Есин Р.Г., Лотфуллин Н.З., Есин О.Р. Боль в спине: остеохондроз или остеоартрит? *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 10-2: 78-82.
  58. Воробьева О.В. Дискогенные боли. *Трудный пациент*, 2015, 4-5: 17-21.
  59. Шавловская О.А. Декскетопрофена трометамол в терапии дорсопатий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2016, 9: 88-92.
  60. Трухан Д.И., Багишева Н.В., Голошубина В.В., Коншу Н.В. Возможности декскетопрофена в лечении болевого синдрома на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 2017, 5 (2): 263-8.
  61. Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Тарасова Л.В., Илларионова К.В. Нестероидные противовоспалительные препараты на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи сквозь призму лекарственной безопасности и коморбидности: в фокусе декскетопрофен. *Asta medica Eurasica*, 2017, 2: 35-54. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2017/2/7/>.
  62. Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Association Between Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Upper Gastrointestinal Tract Bleeding/Perforation: An Overview of Epidemiological Studies Published in the 1990s. *Arch Int Med*, 2000, 160: 2093-9.
  63. Станислав М.Л., Чичасова Н.В. Применение декскетопрофена для лечения болевых синдромов в ревматологической практике. *Справочник поликлинического врача*, 2006, 9: 29-32.
  64. Каратеев А.Е. Анальгетическая терапия. Современный взгляд. *Consilium medicum*, 2008, 2: 79-84.
  65. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Мигрень и нестероидные противовоспалительные препараты: от патогенеза к терапии. *Справочник поликлинического врача*, 2008, 3: 63-6.
  66. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни почек и мочевых путей. М.: Практическая медицина, 2011. 176 с.
  67. Галева Ж.А., Зырянов С.К. Фармакотерапия болевого синдрома: современные возможности. *Справочник поликлинического врача*, 2012, 10: 8-11.
  68. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Заболевания почек и мочевых путей: клиника, диагностика и лечение. Новокузнецк: ООО «Полиграфист», 2017. 174 с.
  69. Подчуфарова Е.В. Лечение острых скелетно-мышечных болевых синдромов. *Справочник поликлинического врача*, 2010, 11: 6-10.
  70. Карнеев А.Н., Соловьева Э.Ю. Практика лечения дорсопатий. *Consilium medicum*, 2011, 2: 85-90.
  71. Вахнина Н.В. Эффективная терапия острой поясничной боли. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 10: 68-9.
  72. Пизова Н.В. Факторы риска развития боли в нижней части спины у взрослых. *Consilium medicum*, 2013, 2: 28-33.
  73. Паравина Е.В. Обезболивающие препараты в онкологии. *Справочник поликлинического врача*, 2014, 10: 53-6.
  74. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*, 2008 Oct 31, 8: 11.
  75. Силян Л.Л., Гаркави А.В., Сорокин А.А. и др. Оценка анальгезирующего эффекта дексалгина 25 (декскетопрофена) в травматологии и ортопедии. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*, 2004, 1: 61-5.
  76. Скорогляднов А.В., Ивков А.В., Липинский П.В. Вакуумная терапия ран при лечении тяжелых открытых переломов конечностей. *Хирургия*, 2011, 2: 5-7.
  77. Sivriköz N, Koltka K, Güreşti E et al. Perioperative dexketoprofen or lornoxicam administration for pain management after major orthopedic surgery: a randomized, controlled study. *Agri*, 2014, 26(1): 23-8.
  78. Yücel E, Kol İO, Duger C et al. Ilioinguinal-iliohypogastric nerve block with intravenous dexketoprofen improves postoperative analgesia in abdominal hysterectomies. *Braz J Anesthesiol*, 2013 Jul-Aug, 63(4): 334-9.
  79. Unal C, Cakan T, Baltacı B, Başar H. Comparison of analgesic efficacy of intravenous Paracetamol and intravenous dexketoprofen trometamol in multimodal analgesia after hysterectomy. *J Res Med Sci*, 2013, 18 (10): 897-903.
  80. Koçum A, Sener M, Izmirlı H et al. Efficacy of intravenous dexketoprofen trometamol compared to intravenous paracetamol for postoperative pain management after day-case operative hysteroscopy: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Agri*, 2014, 26(1): 15-22.
  81. Akil A, Api O, Bektas Y et al. Paracetamol vs dexketoprofen for perineal pain relief after episiotomy or perineal tear. *J Obstet Gynaecol*, 2014 Jan, 34(1): 25-8.
  82. Jamdade PT, Porwal A, Shinde JV et al. Efficacy and Tolerability of Intramuscular Dexketoprofen in Postoperative Pain Management following Hernia Repair Surgery. *Anesthesiol Res Pract*, 2011, 2011: 579038.
  83. Побел Е.А. Сравнительное исследование препарата дексалгин и других анальгетиков, применяемых для послеоперационного обезболивания. *Поликлиника*, 2012, 21: 40-2.
  84. Yazar MA, Inan N, Ceyhan A et al. Postoperative analgesic efficacy of intravenous dexketoprofen in lumbar disc surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2011 Jul, 23(5): 193-7.
  85. Kelsaka E, Gölüdoğuş F, Cetinoğlu E. Effect of intravenous dexketoprofen use on postoperative analgesic consumption in patients with lumbar disc surgery. *Agri*, 2014, 26(2): 82-6.
  86. Tunalı Y, Akçıl EF, Dilmen OK et al. Efficacy of intravenous paracetamol and dexketoprofen on postoperative pain and morphine consumption after a lumbar disc surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2013 Apr, 25(2): 143-7.
  87. Sahin SH, Memiş D, Celik E, Sut N. Postarthroscopy analgesia using intraarticular levobupivacaine and intravenous dexketoprofen trometamol. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2015 Dec, 23(12): 3516-22.
  88. Ekmekçi P, Kazak BZ, Kazbek BK et al. The efficacy of adding dexketoprofen trometamol to tramadol with patient controlled analgesia technique in post-laparoscopic cholecystectomy pain treatment. *Agri*, 2012, 24 (2): 63-8.
  89. Zippel H, Wagenitz AA multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Investig*, 2007, 27(8): 533-43.
  90. Debre B. A double-blind (observer blind), randomised trial comparing the analgesic efficacy and safety of dexketoprofen trometamol (50 mg) with ketoprofen (100 mg) given as an intravenous infusion, in patients with renal or ureteral colic. *Clin Trial Report*, 2000.
  91. Sanchez-Carpena J, Sesma-Sanchez J, Sanchez-Juan C et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. *Clin Drug Invest*, 2003b, 23: 139-52.
  92. Ezcurdia M, Cortejojo FJ, Lanzon R, Ugalde FJ, Herruzo A, Artigas R, Fernandez F, Torres F, Mauleon D. Comparison of the efficacy and tolerability of dexketoprofen and ketoprofen in the treatment of primary dysmenorrhea. *J Clin Pharmacol*, 1998, 38: 655-735.
  93. Beltran J, Martin-Mola E, Figueroa M, Granados J, Sanmarti R, Artigas R, Torres F, Fornis M, Mauleon D. Comparison of dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Clin Pharmacol*, 1998, 38: 745-80S.
  94. Tokgoz H, Yurtlu S, Hanci V et al. Comparison of the analgesic effects of dexketoprofen and diclofenac during shockwave lithotripsy: a randomized, double-blind clinical trial. *J Endourol*, 2010 Jun, 24(6): 1031-5.
  95. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*, 2004, 27: 411-20.
  96. Navarro-Martinez A, Vidal-Martinez M, Garcia-Rosa I. et al. Profile of prescription and adequacy of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs in diabetic patients. *Rev Calid Asist*, 2015 Sep-Oct, 30(5): 256-64.
  97. Carne X, Rios J, Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dexketoprofen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2009 Oct, 31(8): 533-40.
  98. Каратеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные средства при лечении боли в терапевтической практике. *Справочник поликлинического врача*, 2010, 4: 3-7.
  99. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. *Справочник поликлинического врача*, 2012, 10: 18-24.
  100. Акопов С. «Сотекс»: вклад в будущее. *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*. 2015, 12: 50-1.