

УДК 615.276
ББК Р281.703

Д.И. ТРУХАН, Е.Н. ДЕГОВЦОВ, Л.В. ТАРАСОВА, К.В. ИЛЛАРИОНОВА

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ЭТАПЕ ОКАЗАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ СКВОЗЬ ПРИЗМУ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ И КОМОРБИДНОСТИ: В ФОКУСЕ ДЕКСЕТОПРОФЕН

Ключевые слова: первичная медико-санитарная помощь, боль, лекарственная безопасность, коморбидность, нестероидные противовоспалительные препараты, декскетопрофен.

Одним из самых распространенных симптомов в современной клинической практике и одной из наиболее частых причин, по которой пациенты обращаются за медицинской помощью, является боль. Наиболее перспективным и действенным патогенетическим средством защиты периферических болевых рецепторов являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако с приемом НПВП ассоциируется широкий спектр различных осложнений. Лекарственная безопасность и коморбидность тесно переплетаются при использовании НПВП. В представленном обзоре проанализированы отечественные и зарубежные исследования декскетопрофена для лечения болевого синдрома на этапе первичной медико-санитарной помощи.

D. TRUKHAN, E. DEGOVTSOV, L. TARASOVA, K. ILLARIONOVA
NSAIDS DURING THE PROVISION OF PRIMARY HEALTH CARE
THROUGH THE PRISM DRUG SAFETY AND COMORBIDITY:
IN FOCUS DEXKETOPROFEN

Key words: primary health care, pain, drug safety, comorbidity, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), dexketoprofen.

One of the most common symptoms in modern clinical practice and one of the most common reasons for which patients seek medical help, is a pain. The most promising and effective remedy pathogenetic peripheral pain receptors are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, NSAID-associated a range of different events. Drug safety and comorbidity are closely intertwined with the use of NSAIDs. In the presented review, domestic and foreign studies of dexketoprofen for the treatment of pain syndrome at the stage of primary health care.

«При лечении болезней имейте привычку соблюдать два правила:
помогать или, по крайней мере, не вредить»
Гиппократ (460-377 до н.э.)

В настоящее время к важным составляющим рациональной фармакотерапии [50, 53] относятся лекарственная безопасность и необходимость учитывать имеющуюся у пациента сопутствующую патологию (коморбидность) [49, 60].

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 рофеноксига. И это далеко не единственные негативные примеры последнего десятилетия [49, 60]. В настоящее время большая группа проблем современной медицины непосредственно обусловлена действием лекарственных препаратов: лекарственные поражения печени, нарушения кишечного микробиоценоза, гастропатия и энтеропатия, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Сопутствующая патология, выявляемая благодаря совершенствованию диагностических возможностей, присутствует в большинстве клинических случаев. В отечественных работах сосуществование болезней часто описывают как сочетанные, сопутствующие, ассоциированные состояния и заболевания. В зарубежной научной литературе чаще применяют термины *коморбидные состояния/заболевания* (comorbid conditions/diseases), или *коморбидность* (comorbidity). 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 широко изучается в различных аспектах у разных категорий пациентов [3, 8, 27, 54]. Выделяется ряд факторов, способствующих развитию коморбидности: генетические, ятрогенные, социальные, экологические, сосудистые (атеросклероз), инфекционные (хроническая инфекция), инволютивные изменения. 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.

Современная фармакология не стоит на месте – постоянно синтезируются новые лекарственные препараты, расширяющие возможности лечения различных заболеваний, разрабатываются новые схемы применения «старых» лекарственных препаратов, что также способствует повышению эффективности лекарственной терапии. Однако лекарственная терапия всегда сопряжена с риском причинения вреда здоровью пациента самим лекарством, призванным противостоять заболеваниям. В этой связи к четырем базовым причинам коморбидности целесообразно отнести еще одну: «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [54].

Прием пациентами различных лекарственных препаратов на сегодняшний день рассматривается в качестве возможных этиологических и провоцирующих (триггеров) факторов развития ряда заболеваний различных органов и систем [51, 60]. Лекарственная безопасность и коморбидность тесно переплетаются при использовании НПВП, относящихся к числу наиболее распространенных лекарственных препаратов.

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) [30, 32].

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 в. и в начале века нынешнего отмечается тенденция увеличения потребления НПВП в 2-3 раза каждые 10 лет [30, 32]. 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 [31–32, 59].

НПВП активно используются в клинической практике и повседневной жизни при широком круге заболеваний и патологических состояний и входят в арсенал врачей различных специальностей.

К сожалению, наряду с высокой фармакотерапевтической эффективностью по основным показаниям с приемом НПВП ассоциируется широкий

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 [7, 13, 21, 32, 58, 65].

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 [11, 22, 28, 35, 36].

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.

Факторы риска осложнений, связанных с приемом НПВП [21]

Градация риска	НПВП-гастропатия	Кардиоваскулярные осложнения
Умеренный	Пожилые возраст без дополнительных факторов риска Язвенный анамнез (редкие рецидивы язв) Прием ГК Курение и прием алкоголя Инфицированность <i>H. pylori</i>	Компенсированная лечением артериальная гипертензия (АГ) и сердечная недостаточность (СН) Наличие традиционных кардиоваскулярных факторов риска при отсутствии ИБС
Высокий	Язвенный анамнез Прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (например, ацетилсалициловой кислоты)	Некомпенсированная АГ и СН, не осложненная ИБС
Максимальный	Осложненные язвы (кровотечение, перфорация) Часто рецидивирующие язвы (особенно НПВП – индуцированные) Комбинация 2 и более факторов риска	ИБС + перенесенный инфаркт миокарда, операции на сердце (АКШ, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт

Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (индометацин, диклофенак, кеторолак и другие), 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, и классической язвенной болезни [51, 100, 101].

Данным термином принято обозначать специфическую патологию верхних отделов ЖКТ, которая возникает в результате системного негативного воздействия НПВП и проявляет себя не только диспепсией и эпигастральной болью,

но и развитием эрозий слизистой оболочки, язвами и «гастроинтестинальными катастрофами» (кровотечениями и перфорацией). В отличие от классической язвенной болезни НПВП-гастропатия чаще поражает не двенадцатиперстную кишку, а верхний отдел ЖКТ и обычно развивается у пожилых, а не у молодых больных [52, 101]. В пожилом возрасте увеличивается частота развития язв двенадцатиперстной кишки – до 30% больных, принимающих НПВП. У больных ревматоидным артритом, длительно принимающих НПВП, риск госпитализации или смерти из-за гастроэнтерологических проблем оценивается как 1,3-1,6% в год, что позволяет рассматривать желудочно-кишечные осложнения в качестве одной из частых причин смерти при этом заболевании [30, 76].

Основной причиной развития НПВП-гастропатии считается существенное снижение защитного потенциала слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, связанное с подавлением синтеза «цитопротективных» простагландинов. Эти вещества регулируют синтез поверхностных мукополисахаридов и бикарбонатов, стимулируют репаративный потенциал клеток и поддерживают активный кровоток в подслизистом слое, тем самым предохраняя слизистую оболочку от повреждающего действия соляной кислоты и пепсина [35]. Гастротоксичность может иметь место при любом пути введения НПВП, поскольку лишь отчасти связана с локальным повреждающим влиянием НПВП на слизистую и в основном обусловлена ингибированием ЦОГ-1 в результате системного действия препаратов [34].

НПВП-гастропатия сопряжена с диагностическими сложностями субъективного генеза, поскольку врачи в практике часто упускают связь поражения желудка или желудочно-кишечного кровотечения с приемом НПВП [7, 18]. При длительном (более 6 недель) использовании НПВП гастро- и дуоденопатии формируются у 70% пациентов [29]. Симптомы НПВП-ассоциированной диспепсии развиваются примерно у 30-40% пациентов, длительно принимающих НПВП. Из них у половины при эндоскопическом исследовании обнаруживаются эрозии и геморрагии, а у каждого 1/5- 1/4 – язвы. По результатам фиброзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) выделяют два варианта поражения ЖКТ. НПВП-индуцированная гастропатия характеризуется поражением верхних отделов ЖКТ, возникающих в хронологической связи с приемом НПВП, и наличием повреждения слизистой оболочки, подтвержденного ФЭГДС. НПВП-ассоциированная диспепсия характеризуется возникновением диспепсии в хронологической связи с приемом НПВП, при отсутствии повреждения слизистой оболочки ЖКТ, подтвержденного ФЭГДС [18, 30, 51].

У 4 из 5 пациентов, принимающих НПВП, отмечается бессимптомное течение гастропатии, обусловленное имеющимся болевым синдромом, связанным с основным заболеванием; наличием сопутствующей патологии (болезни сердца, сосудов, почек и других органов) и анальгетическим эффектом самих НПВП.

К ведущим симптомам НПВП-гастропатии относятся: эпигастральная боль, ощущение дискомфорта в эпигастрии, изжога, потеря аппетита, тошнота, дискомфорт в животе, диарея [28, 30, 57, 58]. Вместе с тем часто клиническая картина при НПВП-гастропатиях характеризуется отсутствием корреляции между клинической симптоматикой и выраженностью эндоскопических изменений. Нередко при наличии множественных эрозий и язв желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки НПВП-гастропатии протекают бессимптомно, что повышает риск развития таких серьезных осложнений, как кровотечение и перфорация, которые нередко могут приводить к летальному исходу. Напротив, у пациентов с выра-

женной клинической симптоматикой при эндоскопическом исследовании выявляются минимальные изменения слизистой оболочки.

В реальной клинической практике приходится сталкиваться не только с поражением верхних отделов ЖКТ, но и с энтеропатией. По данным аутопсий, поражение слизистой кишечника отмечается у 8,6% больных, принимавших НПВП, против 0,6% у больных, не принимавших НПВП [9].

Ведущими факторами риска повреждения ЖКТ при назначении НПВП являются: 1) женский пол; 2) возраст старше 65 лет; язвенная болезнь (пептическая язва) и ее осложнения в анамнезе; 3) высокие дозы НПВП; 4) одновременный прием нескольких НПВП или НПВП с ацетилсалициловой кислотой (АСК) или другим антиагрегантом; 5) наличие заболевания, требующего длительного приема НПВП; 6) сопутствующая терапия глюкокортикостероидными гормонами (ГКС), иммунодепрессантами, антикоагулянтами; 7) наличие *Helicobacter pylori* (*H.pylori*); 8) семейный язвенный анамнез [72, 75]. Рекомендации ACG (American College of Gastroenterology) к факторам риска дополнительно относят: начальный период приема НПВП (первые 1-2 недели); прием препаратов натошак (до еды); употребление алкоголя, курение, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [92].

Существенно увеличивает вероятность развития у пациента НПВП-индуцированного поражения ЖКТ наличие у пациента нескольких факторов риска. Стратификация факторов риска подразделяет пациентов на три группы: 1) высокого риска – имеющие осложнения язвенной болезни в анамнезе, особенно недавние, а также 3 и более факторов риска; 2) среднего/ умеренного риска – 1-2 фактора риска; 3) низкого риска – отсутствие факторов риска [28, 78, 79].

Лицам без факторов риска (низкий риск) профилактические назначения не требуются. Пациентам, которые могут быть отнесены к группе умеренного риска, рекомендуется протекторная терапия – ингибиторы протонной помпы (ИПП) или ребамипид [38]. Пациентам, которые относятся к группе высокого риска, по возможности лучше избегать приема НПВП. Если же противовоспалительная терапия необходима, ее следует назначать с максимальной осторожностью: минимальная доза на минимальный период, селективные ЦОГ-2 с одновременным курсом протекторной терапии [1, 99, 104].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 являются менее токсичными по сравнению с неселективными ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и сочетают в себе быстрый обезболивающий и мощный противовоспалительный эффекты [20].

Однако кардиологический профиль безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2 оказался далеко не безупречен, что наглядно продемонстрировал рофеноксиб [61]. Установлено, что НПВП повышают агрегацию тромбоцитов, увеличивают задержку натрия и воды, что повышает артериальное давление и потенцирует сердечную недостаточность, причем селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказывают эти эффекты в большей степени, чем неселективные НПВП [38, 78, 79, 83]. Негативные эффекты селективных ЦОГ-2 НПВП на агрегацию тромбоцитов устраняются сочетанием с малыми дозами АСК (однако такая комбинация требует дополнительного назначения ИПП) или клопидогреля.

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 этапе оказания пациенту первичной медико-санитарной помощи (ПМСП).

Первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) является основой системы оказания медицинской помощи и оказывается в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара. ПМСП оказывается врачами первого контакта: терапевтами, участковыми терапевтами, педиатрами, участковыми педиатрами и врачами общей практики (семейными врачами).

Одним из основных направлений реформирования ПМСП является переход к организации ПМСП по принципу семейного врача (врача общей практики). Это предполагает значительное расширение функций, выполняемых врачом первого контакта. Основным действующим лицом становится врач общей практики (семейный врач), оказывающий населению многопрофильную амбулаторную медицинскую помощь.

Объем лечебно-диагностических манипуляций, которые обязан выполнять врач общей практики, очень разнообразен и позволяет расширить объемы медицинской помощи при неврологической, хирургической патологиях, эндокринных заболеваниях, болезнях ЛОР-органов, патологии глаз, урологических и кожных болезнях, что приводит к изменению структуры амбулаторного приема, оптимизирует использование консультаций узких специалистов. Опыт работы врачей общей практики показывает, что они берут на себя более 1/3 посещений к врачам-специалистам, соответственно уменьшая число направлений на консультации и повышая удовлетворенность пациентов в отдельных видах специализированной помощи.

Одним из самых распространенных симптомов в современной клинической практике и одной из наиболее частых причин, по которой люди обращаются за медицинской помощью, является боль. Наиболее часто в клинической практике встречается ноцицептивная боль, связанная с активацией периферических болевых рецепторов вследствие локального повреждения, вызванного воспалением, травмой, отеком или ишемией тканей, стойким спазмом поперечнополосатых или гладких мышц, хирургическим вмешательством и др. [62]. Многие острые и хронические заболевания, травмы и медицинские вмешательства сопряжены с болью, требующей применения анальгетических средств [12].

Одной из наиболее частых причин боли, по поводу которой пациенты обращаются на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи, является боль при воспалительных изменениях и травматических повреждениях опорно-двигательного аппарата [14, 55]. Врачу общей практики также часто приходится сталкиваться с сопутствующими неврологическими и ревматологическими проблемами пациента, когда имеет место комбинация воспалительной реакции и болевого синдрома [50, 51].

Своевременное и правильное 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.

Одним из наиболее перспективных и действенных патогенетических средств защиты периферических болевых рецепторов (ноцицепторов) являются НПВП.

Результаты многочисленных зарубежных [73, 84, 86, 88, 90, 93–95, 112, 113] и отечественных [2, 4–5, 16, 24, 26, 41, 43, 45, 67, 69] исследований позволяют рассматривать НПВП декскетопрофен в числе препаратов возможного

выбора в группе ненаркотических анальгетиков на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи.

Декскетопрофен входит в группу производных пропионовой кислоты, включающую такие известные НПВП, как ибупрофен, флупирофен, напроксен и кетопрофен. Кетопрофен – рацемическая смесь S(+)- и R(–)-энантиомеров, он является одним из самых мощных ингибиторов синтеза простагландинов *in vitro*. Однако наличие доказанной связи этого лекарственного препарата с повышенным риском развития обширных желудочно-кишечных кровотечений (больше, чем при использовании других НПВП) ограничивает его широкое применение [85].

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 анальгезирующему 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 анальгезирующие 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 препаратом выбора для купирования болевого синдрома умеренной и сильной интенсивности при ряде терапевтических заболеваний, травмах, 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 [10, 17, 47, 48, 56, 59, 64, 67]. Декскетопрофен на сегодняшний день является препаратом выбора при лечении острой и хронической боли в спине [2, 4, 6, 15, 23, 25, 37, 42, 43, 69].

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 [87].

В систематическом обзоре применения декскетопрофена в клинической практике проанализированы результаты 35 исследований (6380 пациентов) краткосрочного применения декскетопрофена (3381 пациент) при острой и хронической боли из баз PubMed и Cochrane Central. Применение декскетопрофена, по крайней мере, было столь же эффективным, как и других НПВП и комбинации парацетамола с опиоидами [88].

В течение длительного времени декскетопрофен успешно используется в травматологии и ортопедии [5, 16, 26, 44, 46, 73, 84, 102, 105, 113], гинекологии [45, 68, 71, 91, 95, 108, 109, 111], общей хирургии [24, 26, 40, 87, 92] и нейрохирургии [89, 90, 107, 110].

В мета-анализе [58], в который вошли семь исследований из баз Cochrane Central, MEDLINE, EMBASE и базы данных Оксфорд, была отмечена 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 [113] продемонстрирована одинаковая эффективность декскетопрофена трометамола 50 мг и 100 мг кетопрофена в ортопедической клинике. Неблагоприятные события, связанные с анальгезией, встречались реже у пациентов в группе, в которой применяли декскетопрофен трометамола (16%), по сравнению с группой, получавшей кетопрофен (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 [105] 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 [102].

В травматологии и ортопедии эффективным препаратом для купирования болевого синдрома является и пероральная форма декскетопрофена. Применение препарата 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 [16, 44].

В проспективном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании [107] у пациентов в клинике нейрохирургии изучали эффективность применения декскетопрофена (50 мг) в сравнении с внутривенным введением парацетамола (в дозе 1 г) по параметрам интенсивности послеоперационной боли и динамики потребления опиатов для обезболивания. Исследование показало, что значительное (по сравнению с группой, принимавшей парацетамол) снижение интенсивности боли в течение 24 ч после дискэктомии отмечалось в группе, получавшей декскетопрофен. Кроме этого, декскетопрофен существенно превосходил парацетамол в снижении потребности в наркотических анальгетиках (морфин). В другом исследовании [90] также было показано, что декскетопрофена трометамол в дозе 25 мг снижает до 35% потребление морфина по сравнению с плацебо в течение первых 24 ч после операции поясничного диска. В контрольной группе парацетамол в дозе 500 мг не оказывал подобного эффекта.

Еще в одном плацебо-контролируемом рандомизированном двойном слепом исследовании [110] применение декскетопрофена с целью обезболивания достоверно превосходило плацебо ($p < 0,001$) и существенно снижало дозу трамадола ($p < 0,05$).

В ряде исследований [108, 109, 111] у пациенток гинекологических клиник внутривенное введение декскетопрофена рассматривается в качестве эффективного анальгетика после гистерэктомии. Применение декскетопрофена более эффективно, чем парацетамола [109], при существенном снижении потребности в морфине у пациенток [108]. Похожие результаты получены в сравнительном рандомизированном исследовании, в котором изучалась эффективность применения декскетопрофена трометамола и парацетамола после эпизиотомии или ушивании разрывов промежности [71]. Пероральный декскетопрофен также существенно снижает послеоперационную боль при диагностической гистероскопии [95].

Особое значение приобретает качество обезболивания 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 [87].

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 2 дней [114].

Добавление декскетопрофена к трамадолу статистически значимо 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 больных, получавших декскетопрофен 100 мг, и контрольной группе (плацебо – 0,9% физиологический раствор) не отмечено [81].

В нескольких рандомизированных исследованиях [80, 103] 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 [82], другое сравнение между 25 мг декскетопрофена с 50 мг кетопрофена у пациентов с остеоартритом показало большую эффективность декскетопрофена [74]. В рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании применение декскетопрофена с целью обезболивания превосходило диклофенак при литотрипсии камней мочеочника [106].

В большинстве исследований и обзорах авторы наряду с эффективностью декскетопрофена отмечали и безопасность его применения [16, 44, 73, 81, 87, 96, 113, 114]. Во многом безопасность декскетопрофена обусловлена наличием только активного S(+)-энантиомера кетопрофена, что позволяет

исключить побочные эффекты, связанные с влиянием R(–)-энантиомера кетопрофена [94–113]. Прежде всего, в исследованиях отмечены более низкий уровень обширного желудочно-кишечного кровотечения [94] и число эпизодов тошноты и рвоты [110] при использовании декскетопрофена по сравнению с кетопрофеном.

В упомянутом выше систематическом обзоре [96] особо отмечено, что ни в одном из 35 проанализированных клинических исследований декскетопрофена не было зафиксировано таких тяжелых 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 [98].

В проспективном когортном исследовании, включавшем 7337 пациентов (средний возраст = 46 лет (от 33 до 61 года)), проводилась оценка эффективности и переносимости декскетопрофена по сравнению с другими, часто назначаемыми НПВП (диклофенак, ибупрофен, ацеклофенак, напроксен, пироксикам и дексibuпрофен) для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата, головной боли, дисменореи и зубной боли. Из побочных явлений наиболее часто отмечались нарушения со 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 показанию 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 дексibuпрофена, 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 этапе оказания первичной медицинской помощи [112].

Декскетопрофен имеет многолетний положительный опыт применения в амбулаторно-поликлинической практике, а также в стационарах терапевтического, хирургического, травматологического, стоматологического, неврологического, онкологического, гинекологического и других профилей [2, 5, 16, 19, 24–26, 33, 41, 43–54, 67–69].

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

Таким образом, наличие в арсенале врача препарата из группы НПВП декскетопрофена на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи позволяет проводить эффективную и безопасную терапию боли.

Литература

1. Абдулганиева Д.И. Особенности ведения больных с НПВП-индуцированной гастропатией // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2011. № 6. С. 23–29.
2. 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). С. 61–64.
3. Беялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности // Клиническая медицина. 2009. № 12. С. 69–71.
4. Буров Н.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в анестезиологии и реаниматологии // Русский медицинский журнал. 2007. № 29. С. 2206–2210.
5. 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. С. 59–62.
6. Вахнина Н.В. Эффективная терапия острой поясничной боли // Справочник поликлинического врача. 2013. № 10. С. 68–69.
7. 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. С. 63–67.
8. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Как оценить и прогнозировать // Врач скорой помощи. 2011. № 7. С. 4–14.
9. Вялов С.С. Противовоспалительная терапия и гастротоксичность: реальные возможности профилактики // Русский медицинский журнал. 2014. № 22. С. 1644–1648.
10. Галеева Ж.А., Зырянов С.К. Фармакотерапия болевого синдрома: современные возможности // Справочник поликлинического врача. 2012. № 10. С. 8–11.
11. Грищенко Е.Б. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенез, профилактика и лечение // Ремедиум. 2012. № 10. С. 43–44.
12. Дезовцов Е.Н., Трухан Д.И., Сулимов А.Ф. Выбор анальгетика в хирургической практике: в фокусе декскетопрофен // Consilium Medicum. 2015. № 1. С. 15–21.
13. Евсеев М.А. Алгоритмы безопасной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами // Consilium medicum 2008. № 7. С. 148–153.
14. Есин Р.Г. Современные принципы лечения боли: 10 постулатов, или Как избежать ошибок // Consilium Medicum. 2014. № 9. С. 94–99.
15. Захаров В.В. Фармакотерапия острой боли в спине // Фарматека. 2004. № 6. С. 86–88.
16. Кадер Али, Гаркави А.В., Силин Л.Л. Оценка анальгезирующего эффекта дексалгина® 25 (декскетопрофена) в травматологии и ортопедии // Врач. 2007. № 5. С. 36–38.
17. Каратеев А.Е. Анальгетическая терапия. Современный взгляд // Consilium medicum. 2008. № 2. С. 79–84.
18. Каратеев А.Е. На пути к созданию новой генерации нестероидных противовоспалительных препаратов: амтолметин гуацил // Современная ревматология. 2014. № 2. С. 72–78.
19. Каратеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные средства при лечении боли в терапевтической практике // Справочник поликлинического врача. 2010. № 4. С. 3–7.
20. Каратеев А.Е. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация «традиционных» НПВП и гастропротектора? // Русский медицинский журнал. 2013. № 13. С. 673–680.
21. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП – ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России // Русский медицинский журнал. 2006. № 15. С. 1073–1078.
22. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. № 9(1). С. 4–23.
23. Карнеев А.Н., Соловьева Э.Ю. Практика лечения дорсопатий // Consilium medicum. 2011. № 2. С. 85–90.
24. Костюченко М.В. Обезболивание после хирургических вмешательств на органах брюшной полости: вопросы и решения // Consilium medicum. 2012. № 2. С. 32–35.
25. Крыжановский Г.Н., Меркулова Д.М., Меркулов Ю.А. Эффективность терапевтического влияния дексалгина на вертеброгенные и невертеброгенные механизмы дисрегуляции при болях в спине // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 5. С. 20–24.
26. Кудыкин М.Н. Новые возможности обезболивания послеоперационного периода // Consilium Medicum. 2014. № 2. С. 59–63.
27. Лазебник Л.Б. Полиморбидность и старение // Новости медицины и фармации. 2007. № 1(205).

28. Лапина Т.Л. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами: пути решения проблемы // Русский медицинский журнал. 2009. № 2. С. 54–57.
29. Маев И.В., Лебедева Е.Г. Возможности ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста // Consilium medicum. 2011. № 1. С. 16–21.
30. Насонов Е.Л. Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с.
31. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Русский медицинский журнал. 2006. № 25. С. 1769–1777.
32. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2007. 448 с.
33. Паравина Е.В. Обезболивающие препараты в онкологии // Справочник поликлинического врача. 2014. № 10. С. 53–56.
34. Пасечников В.Д. Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные препараты // Consilium Medicum. 2013. № 9. С. 76–80.
35. Пахомова И.Г. Новые возможности в минимизации риска НПВП-индуцированных гастропатий // Русский медицинский журнал. 2014. № 10. С. 772–776.
36. Пахомова И.Г. НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: проблемы, особенности и пути решения // Consilium medicum. 2009. № 2. С. 71–76.
37. Пизова Н.В. Факторы риска развития боли в нижней части спины у взрослых // Consilium medicum. 2013. № 2. С. 28–33.
38. Пиманов С.И., Дикарева Е.А., Макаренко Е.В. Как уменьшить гастроинтестинальный риск при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов? // Consilium Medicum. 2014. № 2. С. 95–99.
39. Плотникова Е.Ю., Грачева Т.Ю. Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта и простагландины: проблемный дуэт // Справочник поликлинического врача. 2016. № 4. С. 32–37.
40. Побел Е.А. Сравнительное исследование препарата дексалгин и других анальгетиков, применяемых для послеоперационного обезболивания // Поликлиника. 2012. № 21. С. 40–42.
41. Подчуфарова Е.В. Дексалгин в лечении острых болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации // Врач. 2007. № 11. С. 46–48.
42. Подчуфарова Е.В. Лечение острых скелетно-мышечных болевых синдромов // Справочник поликлинического врача. 2010. № 11. С. 6–10.
43. Рябоконь И.В. Современный взгляд на лечение боли в спине // Справочник поликлинического врача. 2009. № 3. С. 68–71.
44. Силин Л.Л., Гаркави А.В., Сорокин А.А. Оценка анальгезирующего эффекта дексальгина 25 (декскетопрофена) в травматологии и ортопедии // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2004. № 1. С. 61–65.
45. Сокологорский С.В. Декскетопрофен – инструмент периоперационного обезболивания // Гинекология. 2014. № 5. С. 17–22.
46. Скороглядов А.В., Изков А.В., Липинский П.В. Вакуумная терапия ран при лечении тяжелых открытых переломов конечностей // Хирургия. 2011. № 2. С. 5–7.
47. Станислав М.Л., Чичасова Н.В. Применение декскетопрофена для лечения болевых синдромов в ревматологической практике // Справочник поликлинического врача. 2006. № 9. С. 29–32.
48. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Мигрень и нестероидные противовоспалительные препараты: от патогенеза к терапии // Справочник поликлинического врача. 2008. № 3. С. 63–66.
49. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 4. С. 81–87.
50. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии // Consilium Medicum. 2013. № 11. С. 45–49.
51. Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности // Consilium Medicum. 2014. № 8. С. 14–19.
52. Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амтолметин гуацил // Consilium Medicum. 2015. № 2. С. 27–33.
53. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии // Справочник поликлинического врача. 2012. № 10. С. 18–24.
54. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности // Справочник поликлинического врача. 2015. № 1. С. 26–31.
55. Трухан Д.И., Баишева Н.В. На приеме пациент с болью в грудной клетке: в фокусе – заболевания костно-мышечно-суставной системы // Справочник врача общей практики. 2016. № 2. С. 10–17.
56. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни почек и мочевых путей. М.: Практическая медицина, 2011. 176 с.
57. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Гастроэнтерология. СПб.: СпецЛит, 2013. 367 с.

58. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Кардиология. Ревматология. М.: МИА, 2013. 376 с.
59. 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. С. 13–17.
60. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013. № 5. С. 9–16.
61. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии // Справочник поликлинического врача. 2013. № 5. С. 21–26.
62. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Акимова М.А. Выбор анальгетика на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: в фокусе внимания – кеторолак // Consilium Medicum. 2014. № 2. С. 84–89.
63. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит., 2014. 160 с.
64. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Заболевания почек и мочевых путей: клиника, диагностика и лечение. Новокузнецк: Полиграфист, 2017. 174 с.
65. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Клиника, диагностика и лечение основных ревматических болезней. СПб.: СпецЛит, 2014. 159 с.
66. Цеденова Е.А., Костюченко М.В. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в неотложной медицине // Consilium Medicum. 2014. № 2. С. 37–40.
67. Чичасова Н.В. Новые подходы к купированию острого болевого синдрома в ревматологии и неврологии // Consilium Medicum. 2009. № 2. С. 50–55.
68. Чулкова О.В., Чулкова Е.А. Современный взгляд на проблему обезболивания в раннем послеоперационном периоде в гинекологической практике // Хирургия. 2013. № 2.
69. Шавловская О.А. Оценка эффективности терапевтического действия препарата дексалгин® (декскетопрофена трометамол) в лечении дорсопатии // Consilium medicum. 2013. № 2. С. 66–69.
70. Якоб О.В. Есть ли возможность снизить риск развития НПВП-гастропатии? // Фарматека. 2013. № 6. С. 16–21.
71. Akil A., Api O., Bektas Y. Paracetamol vs dexametopfen for perineal pain relief after episiotomy or perineal tear. *J Obstet Gynaecol*, 2014, no. 34(1), pp. 25–28.
72. Antman E.M., Bennett J.S., Daugherty A. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. An Update for Clinicians. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2007, no. 115, pp. 1634–1642.
73. Barden J., Derry S., McQuay H.J., Moore R.A. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, no. 7.
74. Beltran J., Martin-Mola E., Figueroa M., Granados J., Sanmarti R., Artigas R., Torres F., Forns M., Mauleon D. Comparison of dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Clin Pharmacol*, 1998, 38, pp. 74–80.
75. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*, 2008, no. 118, pp. 1894–1909.
76. Brown T.J., Hooper L., Elliott R.A. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health Technol Assess*, 2006, no. 10(38), pp. 1–183.
77. 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, no. 31(8), pp. 533–540.
78. 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 Antiplatelet Agents. *Am J Gastroenterol*, 2008, no. 103, pp. 2908–2918.
79. Chan F.K., The David Y. Graham lecture: use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in a COX-2 restricted environment. *Am J Gastroenterol*, 2008, no. 103(1), pp. 221–227.
80. 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 ureteric colic. *Clin Trial Report*, 2000.
81. Ekmekçi P., Kazak B.Z., Kazbek B.K. The efficacy of adding dexketoprofen trometamol to tramadol with patient controlled analgesia technique in post-laparoscopic cholecystectomy pain treatment. *Agri*, 2012, no. 24 (2), pp. 63–68.

82. Ezcurdia M., Cortejoso F.J., Lanzon R., Ugalde F.J., Herruzo A., Artigas R., Fernandez F., Torres F., Mauleon D. Comparison of the efficacy and tolerability of dextketoprofen and ketoprofen in the treatment of primary dysmenorrhea. *J Clin Pharmacol*, 1998, no. 38, pp. 65–73.
83. FDA Public Health Advisory: FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm>.
84. Hanna M.H., Elliott K.M., Stuart-Taylor M.E. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dextketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, no. 55(2), pp. 126–133.
85. Hernández-Díaz S., García Rodríguez L.A. Association Between Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Upper Gastrointestinal Tract Bleeding/Perforation: An Overview of Epidemiologic Studies Published in the 1990s. *Arch Int Med*, 2000, no. 160, pp. 2093–2099.
86. Jackson I.D., Heidemann B.H., Wilson J. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dextketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth*, 2004, no. 92(5), pp. 675–680.
87. Jamdade P.T., Porwal A., Shinde J.V. Efficacy and Tolerability of Intramuscular Dextketoprofen in Postoperative Pain Management following Hernia Repair Surgery. *Anesthesiol Res Prac*, 2011, vol. 2011.
88. Jiménez-Martínez E., Gasco-García C., Arrieta-Blanco J.J. Study of the analgesic efficacy of Dextketoprofen Trometamol 25mg. vs. Ibuprofen 600mg. after their administration in patients subjected to oral surgery. *Med Oral*, 2004, no. 9(2), pp. 143–148.
89. Kelsaka E., Güldoğan F., Cetinoğlu E. Effect of intravenous dextketoprofen use on postoperative analgesic consumption in patients with lumbar disc surgery. *Agri*, 2014, no. 26(2), pp. 82–86.
90. Kesimci E., Gümüş T., İzdeş S. Comparison of efficacy of dextketoprofen versus paracetamol on postoperative pain and morphine consumption in laminectomy patients. *Agri*, 2011, no. 23(4), pp. 153–159.
91. Koçum A., Sener M., Izmirlı H. Efficacy of intravenous dextketoprofen trometamol compared to intravenous paracetamol for postoperative pain management after day-case operative hysteroscopy: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Agri*, 2014, no. 26(1), pp. 15–22.
92. Lanza F.L., Chan F.K., Quigley E.M. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am J Gastroenterol*, 2009, no. 104, pp. 728–738.
93. Laporte J.R., Ibanez L., Vidal X. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*, 2004, no. 27, pp. 411–420.
94. Mauleon D., Artigas R., Garsia M.L., Carganico G. Preclinical and clinical development of dextketoprofen. *Drugs*, 1996, no. 52(Suppl. 5), pp. 24–46.
95. Mercorio F., De Simone R., Landi P. Oral dextketoprofen for pain treatment during diagnostic hysteroscopy in postmenopausal women. *Maturitas*, 2002, no. 10, pp. 277–281.
96. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dextketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*, 2008, no. 31, pp. 8–11.
97. Moreira Amado Y. Assessment of acute postoperative pain in patients undergoing midline laparotomy. *Rev Enferm*, 2013, no. 36(10), pp. 36–42.
98. Navarro-Martínez A., Vidal-Martínez M., García-Rosa I. Profile of prescription and adequacy of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs in diabetic patients. *Rev Calid Asist*, 2015, no. 30(5), pp. 256–264.
99. Rostom A., Moayyedi P., Hunt R. Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, no. 29(5), pp. 481–496.
100. Roth S.H. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Drugs*, 2012, no. 72(7), pp. 873–879.
101. Roth S.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety. *Clin Interv Aging*, 2011, no. 6, pp. 125–131.
102. Sahin S.H., Memiş D., Celik E., Sut N. Postarthroscopy analgesia using intraarticular levobupivacaine and intravenous dextketoprofen trometamol. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2014, Jul 22.
103. Sanchez-Carpena J., Sesma-Sanchez J., Sanchez-Juan C. Comparison of dextketoprofen trometamol and dipyron in the treatment of renal colic. *Clin Drug Invest*, 2003, no. 23, pp. 139–152.
104. Scheiman J.M., Hindley C.E. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin Ther*, 2010, Apr., no. 32(4), pp. 667–677.
105. Sivriköz N., Koltka K., Güreli E. Perioperative dextketoprofen or lornoxicam administration for pain management after major orthopedic surgery: a randomized, controlled study. *Agri*, 2014, no. 26(1), pp. 23–28.
106. Tokgoz H., Yurtlu S., Hanci V. Comparison of the analgesic effects of dextketoprofen and diclofenac during shockwave lithotripsy: a randomized, double-blind clinical trial. *J Endourol*, 2010, Jun, no. 24(6), pp. 1031–1035.

107. Tunali Y., Akçil E.F., Dilmen O.K. Efficacy of intravenous paracetamol and dextketoprofen on postoperative pain and morphine consumption after a lumbar disk surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2013, Apr, no. 25(2), pp. 143–7.
108. Tuncer S., Reisli R., Keçecioğlu M., Erol A. The effects of intravenous dextketoprofen on postoperative analgesia and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Agri*, 2010, Jul, no. 22(3), pp. 98–102.
109. Unal C., Cakan T., Baltaci B., Başar H. Comparison of analgesic efficacy of intravenous Paracetamol and intravenous dextketoprofen trametamol in multimodal analgesia after hysterectomy. *J Res Med Sci*, 2013, no. 18 (10), pp. 897–903.
110. Yazar M.A., Inan N., Ceyhan A. Postoperative analgesic efficacy of intravenous dextketoprofen in lumbar disc surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2011, Jul, no. 23(3), pp. 193–197.
111. Yucel E., Kol I.O., Duger C. Ilioinguinal-iliohypogastric nerve block with intravenous dextketoprofen improves postoperative analgesia in abdominal hysterectomies. *Braz J Anesthesiol*, 2013, Jul-Aug, no. 63(4), pp. 334–339.
112. Yurtlu S., Hanci V., Kargi E. The analgesic effect of dextketoprofen when added to lidocaine for intravenous regional anaesthesia: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *J Int Med Res*, 2011, no. 39(5), pp. 1923–1931.
113. Zippel H., Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dextketoprofen trametamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: a multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin Drug Investig*, 2006, no. 26 (9), pp. 517–528.
114. Zippel H., Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dextketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Investig*, 2007, no. 27(8), pp. 533–543.

References

1. Abdulganieva D.I. *Osobennosti vedeniya bol'nykh s NPVP-indutsirovannoi gastropatii* [Management of NSAID-induced gastropathy]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii* [Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology], 2011, no. 6, pp. 23–29.
2. Barulin A.E., Kurushina O.V. *Kompleksnaya terapiya ostroi i khronicheskoi boli v spine s primeneniem preparata deksalgin* [Complex therapy of acute and chronic back pain with dexalgin]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im.S.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry SS. Korsakov], 2012, no. 11(1), pp. 61–64.
3. Belyalov F.I. *Dvenadtsat' tezisev komorbidnosti* [Twelve theses of comorbidity]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine], 2009, no. 12, pp. 69–71.
4. Burov N.E. *Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v anesteziologii i reanimatologii* [The use of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in anesthesiology and resuscitation]. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian medical journal], 2007, no. 29, pp. 2206–2210.
5. Butrov A.V., Kondrashenko E.N., But-Gusaim A.B. *Sovremennye podkhody k farmakoterapii posleoperatsionnoi boli s primeneniem nenarkoticheskikh anal'getikov v travmatologii i ortopedii* [The modern approach to treatment of postoperative pain with application of non-particular analgesia in traumatology and orthopedics]. *Consilium Medicum* [Consilium medicum], 2009, no. 9, pp. 59–62.
6. Vakhnina N.V. *Effektivnaya terapiya ostroi poyasnichnoi boli* [Effective treatment for low back pain]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Polyclinic guide], 2013, Ne 10, pp. 68–69.
7. Vertkin A.L., Nosova A.V., Alisov V.A., Zaichenko D.M. *Vybor nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov dlya kupirovaniya bolevoogo sindroma v klinicheskoi praktike* [The choices of NSAIDs available for management of pain syndrome in clinical practice]. *Consilium medicum* [Consilium medicum], 2013, no. 8, pp. 63–67.
8. Vertkin A.L., Rumyantsev M.A., Skotnikov A.S. *Komorbidnost': ot istokov razvitiya do sovremennogo ponyatiya. Kak otsenit' i prognozirovat'* [Comorbidity: from the beginnings to the modern concept of development. How to evaluate and predict]. *Vrach skoroi pomoshchi* [Emergency Physician], 2011, no. 7, pp. 4–14.
9. Vyalov S.S. *Protivovospalitel'naya terapiya i gastrotoksichnost': real'nye vozmozhnosti profilaktiki* [Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal damage – problems and solutions: the real possibilities of prevention]. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian medical journal], 2014, no. 22, pp. 1644–1648.
10. Galeeva Zh.A., Zyryanov S.K. *Farmakoterapiya bolevoogo sindroma: sovremennye vozmozhnosti* [Modern possibilities in the treatment of pain syndrome]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Polyclinic guide], 2012, no. 10, pp. 8–11.
11. Grishchenko E.B. *Gastropatii, vyzvannye nesteroidnymi protivovospalitel'nyimi preparatami: patogenez profilaktika i lechenie* [NSAID gastropathy: the pathogenesis, prevention and treatment]. *Remedium* [Remedium], 2012, no. 10, pp. 43–44.
12. Degovtsov E.N., Trukhan D.I., Sulimov A.F. *Vybor anal'getika v khirurgicheskoi praktike: v fokuse deksketoprofen* [Choice of analgesics in surgical practice: in focus dextketoprofen]. *Consilium Medicum* [Consilium medicum], 2015, no. 1, pp. 15–21.

13. Evseev M.A. *Algoritmy bezopasnoi terapii nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami* [Algorithms for safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs]. *Consilium medicum* [Consilium medicum], 2008, no. 7, pp. 148–153.
14. Esin R.G. *Sovremennye printsipy lecheniya boli: 10 postulatov, ili Kak izbezhat' oshibok* [Modern principles for the treatment of pain: 10 postulates, or how to avoid mistakes]. *Consilium Medicum* [Consilium medicum], 2014, no. 9, pp. 94–99.
15. Zakharov V.V. *Farmakoterapiya ostroi boli v spine* [The treatment of acute low back pain]. *Farmateka* [Pharmatec], 2004, no. 6, pp. 86–88.
16. Kader Ali, Garkavi A.V., Silin L.L. *Otsenka analgeziruyushchego effekta deksalgina® 25 (deksketoprofena) v travmatologii i ortopedii* [A clinical-physiological assessment of dexalgin anaesthesia efficacy in patients with injuries]. *Vrach* [Doctor], 2007, no. 5, pp. 36–38.
17. Karateev A.E. *Anal'geticheskaya terapiya. Sovremenniy vzglyad* [A modern look at analgesia]. *Consilium medicum* [Consilium medicum], 2008, no. 2, pp. 79–84.
18. Karateev A.E. *Na puti k sozdaniyu novoi generatsii nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov: amtolmetin guatsil* [On the way toward designing next-generation nonsteroidal anti-inflammatory drugs: amtolmetin guacil]. *Sovpennaya revmatologiya* [Modern rheumatology], 2014, no. 2, pp. 72–78.
19. Karateev A.E. *Nesteroidnye protivovospalitel'nye sredstva pri lechenii boli v terapevticheskoi praktike* [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in clinical practice]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Polyclinic guide], 2010, no. 4, pp. 3–7.
20. Karateev A.E. *Chto luchshe dlya profilaktiki NPVP-gastropatii: koksiby ili kombinatsiya «traditsionnykh» NPVP i gastroprotektora?* [What is better for the prevention of NSAID-gastropathy: coxibs or a combination of «traditional» NSAIDs and a gastroprotector?]. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian medical journal], 2013, no. 13, 673 p.
21. Karateev A.E., Nasonov E.L. *NPVP – assotsirovannaya patologiya ZhKT: real'noe sostoyanie del v Rossii* [NSAID gastropathy: what is the real state of affairs in the Russia]. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian medical journal], 2006, no. 15, pp. 1073–1078.
22. Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno. N.N. *Klinicheskie rekomendatsii «Ratsional'noe primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike»* [Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice»]. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern rheumatology], 2015, no. 9(1), pp. 4–23.
23. Karneev A.N., Solov'eva E.Yu. *Praktika lecheniya dorsopatii* [Dorsopathies treatment in practice]. *Consilium medicum* [Consilium medicum], 2011, no. 2, pp. 85–90.
24. Kostyuchenko M.V. *Obezbolivanie posle khirurgicheskikh vmeshatel'stv na organakh bryushnoi polosti: voprosy i resheniya* [Post-operative analgesia for abdominal surgery: questions and solutions]. *Consilium medicum* [Consilium medicum], 2012, no. 2, pp. 32–35.
25. Kryzhanovskii G.N., Merkulova D.M. *Merkulov Yu.A. Effektivnost' terapevticheskogo vliyaniya deksalgina na vertebrogennye i nevertebrogennye mekhanizmy dizregulyatsii pri bol'yakh v spine* [Therapeutic effect of dexalgin on disturbances of vertebrogenic and nonvertebrogenic mechanisms in back pain]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov], 2006, no. 5, pp. 20–24.
26. Kudykin M.N. *Novye vozmozhnosti obezbolivaniya posleoperatsionnogo perioda* [New possibilities of anesthesia of the postoperative period]. *Consilium Medicum* [Consilium medicum], 2014, no. 2, pp. 59–63.
27. Lazebnik L. B. *Polimorbidnost' i starenie* [Polymorbidity and aging]. *Novosti meditsiny i farmatsii* [News of medicine and pharmacy], 2007, no. 1, 205 p.
28. Lapina T.L. *Gastropatiya, indutsirovannaya nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami: puti resheniya problem* [NSAIDs – gastropathy: ways to solve problems]. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian medical journal], 2009, no. 2, pp. 54–57.
29. Maev I.V., Lebedeva E.G. *Vozmozhnosti ingibitorov protonnoi pompy v terapii gastropatii, indutsirovannoi priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov, u lits pozhilogo vozrasta* [Use of proton pump inhibitors in the treatment of NSAID gastropathy in elderly patients]. *Consilium medicum* [Consilium medicum], 2011, no. 1, pp. 16–21.
30. Nasonov E.L. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [National Guidelines: Rheumatology]. M GEOTAR-Media, 2008, 720 p.
31. Nasonov E.L., Karateev A.E. *Primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii* [Clinical guidelines «Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)»]. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian medical journal], 2006, no. 25, pp. 1769–1777.
32. Nasonova V.A., Nasonov E.L. *Ratsional'naya farmakoterapiya revmaticheskikh zabolevaniy: Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei* [Rational pharmacotherapy in rheumatology: a guide for practitioners]. M., Litterra, 2007, 448 p.
33. Paravina E.V. *Obezbolivayushchie preparaty v onkologii* [Use of analgesics in the treatment of cancer pain]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Polyclinic guide], 2014, no. 10, pp. 53–56.

34. Pasechnikov V.D. *Mekhanizmy zashchity slizistoi obolochki zheludka i NO-vysvobozhdayushchie nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty* [Mechanisms of the stomach mucous membrane protection and NO-releasing non-steroidal anti-inflammatory drugs]. *Consilium Medicum* [Consilium medicum], 2013, no. 9, pp. 76–80.
35. Pakhomova I.G. *Novye vozmozhnosti v minimizatsii riska NPVP-indutsirovannykh gastropatii* [New features to minimize the risk of NSAID-induced gastropathy]. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian medical journal], 2014, no. 10, pp. 772–776.
36. Pakhomova I.G. *NPVP-indutsirovannye porazheniya zheludochno-kishechnogo trakta: problema, osobennosti i puti resheniya* [NSAID-induced lesions of the gastrointestinal tract: the problems and ways to solve particular]. *Consilium medicum* [Consilium medicum], 2009, no. 2, pp. 71–76.
37. Pizova N.V. *Faktory riska razvitiya boli v nizhej chasti spiny u vzroslykh* [Risk Factors for the development of low back pain in adults]. *Consilium medicum* [Consilium medicum], 2013, no. 2, pp. 28–33.
38. Pimanov S.I., Dikareva E.A., Makarenko E.V. *Kak umen'shit' gastrointestinalnyi risk pri ispol'zovanii nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov?* [How to reduce gastrointestinal risk when using non-steroidal anti-inflammatory drugs?]. *Consilium Medicum* [Consilium medicum], 2014, no. 2, pp. 95–99.
39. Plotnikova E.Yu., Gracheva T.Yu. *Erozivno-yazvennye porazheniya zheludochno-kishechnogo trakta i prostaglandiny: problemnyi duet* [Erosive-ulcerative lesions of the gastrointestinal tract and prostaglandins: problematic duo]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Polyclinic guide], 2016, no. 4, pp. 32–37.
40. Pobel E.A. *Sravnitel'noe issledovanie preparata deksalgin i drugikh anal'getikov, primenyayemykh dlya posleoperatsionnogo obezbolivaniya* [A comparative study of the drug dexalgin and other analgesics used for post-operative pain management]. *Poliklinika* [Polyclinic], 2012, no. 21, pp. 40–42.
41. Podchufarova E.V. *Deksalgin v lechenii ostrykh bolevykh sindromov poyasnichno-kresttsovoi lokalizatsii* [Dexalgin in the treatment of acute pain syndromes of lumbosacral localization]. *Vrach* [Doctor], 2007, no. 11, pp. 46–48.
42. Podchufarova E.V. *Lechenie ostrykh skeletno-myshechnykh bolevykh sindromov* [The treatment of acute musculoskeletal pain syndromes]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Polyclinic guide], 2010, no. 11, pp. 6–10.
43. Ryabokon' I.V. *Sovremennyy vzglyad na lechenie boli v spine* [The modern view of the treatment of back pain]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Polyclinic guide], 2009, no. 3, pp. 68–71.
44. Silin L.L., Garkavi A.V., Sorokin A.A. *Otsenka analgeziruyushchego effekta deksalgina 25 (dexketoprofena) v travmatologii i ortopedii* [Evaluation of the analgesic effect of dexalgin 25 (dexketoprofen) in traumatology and orthopedics]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova* [Messenger of traumatology and orthopedics. N.N. Priorov], 2004, no. 1, pp. 61–65.
45. Sokologorskii S.V. *Deksketoprofen – instrument perioperatsionnogo obezbolivaniya* [Dexketoprofen is a tool for perioperative analgesia]. *Ginekologiya* [Gynecology], 2014, no. 5, pp. 17–22.
46. Skoroglyadov A.V., Ivkov A.V., Lipinskii P.V. *Vakuumnaya terapiya ran pri lechenii tyazhelykh otkrytykh perelomov konechnostei* [Principles of vacuum therapy in the treatment of severe open limb fractures]. *Khirurgiya* [Surgery], 2011, no. 2, pp. 5–7.
47. Stanislav M.L., Chichasova N.V. *Primenenie deksketoprofena dlya lecheniya bolevykh sindromov v revmatologicheskoi praktike* [The use of dexketoprofen for the treatment of pain syndromes in rheumatological practice]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Polyclinic guide], 2006, no. 9, pp. 29–32.
48. Tabeeva G.R., Azimova Yu.E. *Migren' i nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty: ot patogeneza k terapii* [Nonsteroid antipyretic preparations for the migraine: from pathogenesis to therapy]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Polyclinic guide], 2008, no. 3, pp. 63–66.
49. Tarasova L.V., Trukhan D.I. *Lekarstvennaya bezopasnost' v gastroenterologii* [The safety of drugs used in gastroenterology]. *Ekspiremental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and clinical gastroenterology], 2013, no. 4, pp. 81–87.
50. Trukhan D.I. *Vybor lekarstvennogo preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii* [The choice of the drug from the standpoint of rational pharmacotherapy]. *Consilium Medicum* [Consilium medicum], 2013, no. 11, pp. 45–49.
51. Trukhan D.I. *Vybor nesteroidnogo protivovospalitel'nogo preparata s pozitsii profilaktiki NPVP-gastropatii i lekarstvennoi bezopasnosti* [The choice of a non-steroidal anti-inflammatory drug from the standpoint of prevention of NSAID-gastropathy and drug safety]. *Consilium Medicum* [Consilium medicum], 2014, no. 8, pp. 14–19.
52. Trukhan D.I. *Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti: v fokuse – amtolmetin guatsil* [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the prism comorbidity and drug safety: in focus amtolmetin guatsil]. *Consilium Medicum* [Consilium medicum], 2015, no. 2, pp. 27–33.
53. Trukhan D.I. *Ratsional'naya farmakoterapiya v gastroenterologii* [Rational pharmacotherapy in gastroenterology]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Polyclinic guide], 2012, no. 10, pp. 18–24.
54. Trukhan D.I. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti* [Rational pharmacotherapy in cardiology: through the prism of comorbidity and drug safety]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Polyclinic guide], 2015, no. 1, pp. 26–31.
55. Trukhan D.I., Bagisheva N.V. *Na prieme patsient s bol'yu v grudnoi kletke: v fokuse – zabolevaniya kostno-myshechno-sustavnoi sistemy* [At the doctor's reception patient with pain in the chest: in

focus diseases of the musculoskeletal and joints system]. *Spravochnik vracha obshchei praktiki* [General practitioner's guide], 2016, no. 2, pp. 10–17.

56. Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Bolezni pochek i mochevykh putei* [Diseases of the kidneys and urinary tract]. M., *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine], 2011, 176 p.

57. Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Vnutrennie bolezni: Gastroenterologiya* [Internal Diseases: Gastroenterology]. St. Petersburg, SpetsLit Publ., 2013, 367 p.

58. Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Vnutrennie bolezni: Kardiologiya. Revmatologiya* [Internal Diseases: Cardiology. Rheumatology]. M., OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2013, 376 p.

59. Trukhan D.I., Degovtsov E.N. *Vybor anal'getika dlya kupirovaniya bolevogo sindroma pri kostno-myshechnykh povrezhdeniyakh (travmy, rastyazheniya svyazok i vyvikhii sustavov) i vospalitel'nykh izmeneniyakh (tendinit, bursity) na etape okazaniya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi* [Choice analgesics for the relief of pain in bone, muscle damage (injuries, sprains and dislocations of joints) and inflammatory changes (tendinitis, bursitis) during the provision of primary health care]. *Khirurgiya* [Surgery], 2016, no. 1, pp. 13–17.

60. Trukhan D.I., Tarasova L.V. *Lekarstvennaya bezopasnost' i ratsional'naya farmakoterapiya v gastroenterologicheskoi praktike* [Drug safety and rational pharmacotherapy in gastroenterological practice]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii* [Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology], 2013, no. 5, pp. 9–16.

61. Trukhan D.I., Tarasova L.V. *Ratsional'naya farmakoterapiya i lekarstvennaya bezopasnost' v kardiologii* [Drug safety and rational pharmacotherapy in cardiology]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Polyclinic guide], 2013, no. 5, pp. 21–26.

62. Trukhan D.I., Tarasova L.V., Akimova M.A. *Vybor anal'getika na etape okazaniya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi: v fokuse vnimaniya – ketorolac* [The choice of analgesic during the stage of primary health care: in focus – ketorolac]. *Consilium Medicum* [Consilium medicum], 2014, no. 2, pp. 84–89.

63. Trukhan D.I., Tarasova L.V., Filimonov S.N., Viktorova I. A. *Bolezni pishchevoda, zheludka i dvenadtsatipervstnoi kishki* [Diseases of the esophagus, stomach and duodenum. The clinic, diagnosis and treatment]. *Klinika, diagnostika i lechenie*. St. Petersburg, SpetsLit Publ., 2014, 160 p.

64. Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Zabolevaniya pochek i mochevykh putei: klinika, diagnostika i lechenie* [Kidney and urinary tract diseases: clinic, diagnosis and treatment]. Novokuznetsk, OOO «Poligrafist» Publ., 2017, 174 p.

65. Trukhan D.I., Filimonov S.N., Viktorova I.A. *Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh revmaticheskikh boleznei* [The clinic, diagnosis and treatment of major diseases of rheumatic]. St. Petersburg, SpetsLit Publ., 2014, 159 p.

66. Tsedanova E.A., Kostyuchenko M.V. *Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v neotlozhnoi meditsine* [The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in emergency medicine]. *Consilium Medicum* [Consilium medicum], 2014, no. 2, pp. 37–40.

67. Chichasova N.V. *Novye podkhody k kupirovaniyu ostrogo bolevogo sindroma v revmatologii i neurologii* [New approaches to treatment of acute pain syndrome in rheumatology and neurology]. *Consilium Medicum* [Consilium medicum], 2009, no. 2, pp. 50–55.

68. Chulkova O.V., Chulkova E.A. *Sovremennyy vzglyad na problemu obezbolivaniya v rannem posleoperatsionnom periode v ginekologicheskoi praktike* [Modern view on the problem of anesthesia in the early postoperative period in gynecological practice]. *Khirurgiya* [Surgery], 2013, 02.

69. Shavlovskaya O.A. *Otsenka effektivnosti terapevticheskogo deistviya preparata deksalgin® (dexketoprofena trometamol) v lechenii dorsopatii* [Evaluation of the effectiveness of the therapeutic effect of dexamalgin® (dexketoprofen trometamol) in the treatment of dorsopathy]. *Consilium medicum* [Consilium medicum], 2013, no. 2, pp. 66–69.

70. Yakob O.V. *Est' li vozmozhnost' snizit' risk razvitiya NPVP-gastropatii?* [Is it possible to reduce the risk of NSAID-gastropathy?]. *Farmateka* [Pharmatec], 2013, no. 6, pp. 16–21.

71. Akil A., Api O., Bektas Y. *Paracetamol vs dexketoprofen for perineal pain relief after episiotomy or perineal tear*. *J Obstet Gynaecol*, 2014, no. 34(1), pp. 25–28.

72. Antman E.M., Bennett J.S., Daugherty A. *Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. An Update for Clinicians. A Scientific Statement from the American Heart Association*. *Circulation*, 2007, no. 115, pp. 1634–1642.

73. Barden J., Derry S., McQuay H.J., Moore R.A. *Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, no. 7.

74. Beltran J., Martin-Mola E., Figueroa M., Granados J., Sanmarti R., Artigas R., Torres F., Forns M., Mauleon D. *Comparison of dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee*. *J Clin Pharmacol*, 1998, 38, pp. 74–80.

75. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. *ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents*. *Circulation*, 2008, no. 118, pp. 1894–1909.

76. Brown T.J., Hooper L., Elliott R.A. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health Technol Assess*, 2006, no. 10(38), pp. 1–183.
77. Carne X., Rios J., Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dextketoprofen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2009, no. 31(8), pp. 533–540.
78. 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, no. 103, pp. 2908–2918.
79. Chan F.K., The David Y. Graham lecture: use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in a COX-2 restricted environment. *Am J Gastroenterol*, 2008, no. 103(1), pp. 221–227.
80. Debre B. A double-blind (observer blind), randomised trial comparing the analgesic efficacy and safety of dextketoprofen trometamol (50 mg) with ketoprofen (100 mg) given as an intravenous infusion, in patients with renal or ureteral colic. *Clin Trial Report*, 2000.
81. Ekmekçi P., Kazak B.Z., Kazbek B.K. The efficacy of adding dextketoprofen trometamol to tramadol with patient controlled analgesia technique in post-laparoscopic cholecystectomy pain treatment. *Agri*, 2012, no. 24 (2), pp. 63–68.
82. Ezcurdia M., Cortejoso F.J., Lanzon R., Ugalde F.J., Herruzo A., Artigas R., Fernandez F., Torres F., Mauleon D. Comparison of the efficacy and tolerability of dextketoprofen and ketoprofen in the treatment of primary dysmenorrhea. *J Clin Pharmacol*, 1998, no. 38, pp. 65–73.
83. FDA Public Health Advisory: FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm>.
84. Hanna M.H., Elliott K.M., Stuart-Taylor M.E. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dextketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, no. 55(2), pp. 126–133.
85. Hernández-Díaz S., García Rodríguez L.A. Association Between Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Upper Gastrointestinal Tract Bleeding/Perforation: An Overview of Epidemiologic Studies Published in the 1990s. *Arch Int Med*, 2000, no. 160, pp. 2093–2099.
86. Jackson I.D., Heidemann B.H., Wilson J. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dextketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth*, 2004, no. 92(5), pp. 675–680.
87. Jamdade P.T., Porwal A., Shinde J.V. Efficacy and Tolerability of Intramuscular Dextketoprofen in Postoperative Pain Management following Hernia Repair Surgery. *Anesthesiol Res Prac*, 2011, vol. 2011.
88. Jiménez-Martínez E., Gasco-García C., Arrieta-Blanco J.J. Study of the analgesic efficacy of Dextketoprofen Trometamol 25mg. vs. Ibuprofen 600mg. after their administration in patients subjected to oral surgery. *Med Oral*, 2004, no. 9(2), pp. 143–148.
89. Kelsaka E., GÜldoğuş F., Cetinoğlu E. Effect of intravenous dextketoprofen use on postoperative analgesic consumption in patients with lumbar disc surgery. *Agri*, 2014, no. 26(2), pp. 82–86.
90. Kesimci E., Gümüş T., İzdeş S. Comparison of efficacy of dextketoprofen versus paracetamol on postoperative pain and morphine consumption in laminectomy patients. *Agri*, 2011, no. 23(4), pp. 153–159.
91. Koçum A., Sener M., Izmirlı H. Efficacy of intravenous dextketoprofen trometamol compared to intravenous paracetamol for postoperative pain management after day-case operative hysteroscopy: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Agri*, 2014, no. 26(1), pp. 15–22.
92. Lanza F.L., Chan F.K., Quigley E.M. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am J Gastroenterol*, 2009, no. 104, pp. 728–738.
93. Laporte J.R., Ibanez L., Vidal X. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*, 2004, no. 27, pp. 411–420.
94. Mauleon D., Artigas R., Garsia M.L., Carganico G. Preclinical and clinical development of dextketoprofen. *Drugs*, 1996, no. 52(Suppl. 5), pp. 24–46.
95. Mercorio F., De Simone R., Landi P. Oral dextketoprofen for pain treatment during diagnostic hysteroscopy in postmenopausal women. *Maturitas*, 2002, no. 10, pp. 277–281.
96. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dextketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*, 2008, no. 31, pp. 8–11.
97. Moreira Amado Y. Assessment of acute postoperative pain in patients undergoing midline laparotomy. *Rev Enferm*, 2013, no. 36(10), pp. 36–42.
98. Navarro-Martínez A., Vidal-Martínez M., García-Rosa I. Profile of prescription and adequacy of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs in diabetic patients. *Rev Calid Asist*, 2015, no. 30(5), pp. 256–264.
99. Rostom A., Moayyedi P., Hunt R. Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, no. 29(5), pp. 481–496.

100. Roth S.H. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Drugs*, 2012, no. 72(7), pp. 873–879.
101. Roth S.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety. *Clin Interv Aging*, 2011, no. 6, pp. 125–131.
102. Sahin S.H., Memiş D., Celik E., Sut N. Postarthroscopy analgesia using intraarticular levobupivacaine and intravenous dexketoprofen trometamol. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2014, Jul 22.
103. Sanchez-Carpene J., Sesma-Sanchez J., Sanchez-Juan C. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyron in the treatment of renal colic. *Clin Drug Invest*, 2003, no. 23, pp. 139–152.
104. Scheiman J.M., Hindley C.E. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin Ther*, 2010, Apr., no. 32(4), pp. 667–677.
105. Sivrikoz N., Koltka K., Güreşti E. Perioperative dexketoprofen or lornoxicam administration for pain management after major orthopedic surgery: a randomized, controlled study. *Agri*, 2014, no. 26(1), pp. 23–28.
106. Tokgoz H., Yurtlu S., Hanci V. Comparison of the analgesic effects of dexketoprofen and diclofenac during shockwave lithotripsy: a randomized, double-blind clinical trial. *J Endourol*, 2010, Jun, no. 24(6), pp. 1031–1035.
107. Tunalı Y., Akçıl E.F., Dilmen O.K. Efficacy of intravenous paracetamol and dexketoprofen on postoperative pain and morphine consumption after a lumbar disk surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2013, Apr, no. 25(2), pp. 143–7.
108. Tuncer S., Reisli R., Keçecioglu M., Erol A. The effects of intravenous dexketoprofen on postoperative analgesia and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Agri*, 2010, Jul, no. 22(3), pp. 98–102.
109. Unal C., Cakan T., Baltaci B., Başar H. Comparison of analgesic efficacy of intravenous Paracetamol and intravenous dexketoprofen trometamol in multimodal analgesia after hysterectomy. *J Res Med Sci*, 2013, no. 18 (10), pp. 897–903.
110. Yazar M.A., Inan N., Ceyhan A. Postoperative analgesic efficacy of intravenous dexketoprofen in lumbar disc surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2011, Jul, no. 23(3), pp. 193–197.
111. Yucel E., Kol I.O., Duger C. Ilioinguinal-iliohypogastric nerve block with intravenous dexketoprofen improves postoperative analgesia in abdominal hysterectomies. *Braz J Anesthesiol*, 2013, Jul-Aug, no. 63(4), pp. 334–339.
112. Yurtlu S., Hanci V., Kargi E. The analgesic effect of dexketoprofen when added to lidocaine for intravenous regional anaesthesia: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *J Int Med Res*, 2011, no. 39(5), pp. 1923–1931.
113. 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, no. 26 (9), pp. 517–528.
114. Zippel H., Wagenitz A. A 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, no. 27(8), pp. 533–543.

ТРУХАН ДМИТРИЙ ИВАНОВИЧ – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии, Омский государственный медицинский университет, Россия, Омск (dmitry_trukhan@mail.ru).

TRUKHAN DMITRY – Doctor of Medical Sciences, Professor of Internal Diseases and Polyclinic Therapy Department, Omsk State Medical University, Russia, Omsk.

ДЕГОВЦОВ ЕВГЕНИЙ НИКОЛАЕВИЧ – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Омский государственный медицинский университет, Россия, Омск (edego2001@mail.ru).

DEGOVTSOV EUGENE – Doctor of Medical Sciences, Head of Hospital Surgery Department, Omsk State Medical University, Russia, Omsk.

ТАРАСОВА ЛАРИСА ВЛАДИМИРОВНА – доктор медицинских наук, главный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Чувашской Республики, заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (tlarisagast18@mail.ru).

TARASOVA LARISA – Doctor of Medical Sciences, Chief Specialist Gastroenterologist of the Chuvash Republic Health Ministry, Head of Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

ИЛЛАРИОНОВА КРИСТИНА ВАЛЕРЬЕВНА – аспирантка кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (illarionovakristina@yandex.ru).

ILLARIONOVA CHRISTINA – Post-Graduate Student, Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.
