

Включен в перечень ВАК
и рекомендован для
публикации основных
научных результатов
диссертаций на соискание
ученой степени доктора
и кандидата наук

ТОМ 17

№ 1

1

2023

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

ISSN 1818-8338 (Print)
ISSN 2412-8775 (Online)



**РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА
И РЕВМАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**

**ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

**ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИТОМ
ПОД МАСКОЙ ЛЕГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА**

**ОСТРОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ У ПАЦИЕНТА
С АРТЕРИИТОМ ТАКАЯСУ**

К Л И Н И Ц И С Т 1 7 2 0 2 3

КЛИНИЦИСТ

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА ТЕРАПИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТА С БОЛЬЮ В СПИНЕ

П. Р. Камчатнов¹, Р. А. Черемин², Л. А. Скипетрова², А. В. Чугунов¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

²ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 109240 Москва, ул. Николаямская, 20/1

Контакты: Павел Рудольфович Камчатнов pavkam7@gmail.com

Скелетно-мышечные болевые синдромы – одна из самых распространенных причин временной утраты трудоспособности. Они нередко связаны со значительным снижением качества жизни пациентов. Вследствие особенностей биомеханики (значительные физические нагрузки, испытываемые на протяжении всей жизни, большой объем движений в различных направлениях) особенно уязвим поясничный отдел позвоночника, поражение которого нередко связано с развитием поясничной боли (ПБ). Механизмы формирования ПБ разнообразны, но в большинстве случаев в основе болевого синдрома лежит воспаление. Результаты современных исследований убедительно продемонстрированы наличие визуализационных и биохимических маркеров воспалительного процесса в области измененных структур позвоночника, в частности, в межпозвонковых дисках и дугоотростчатых суставах. Есть основания полагать, что именно очаг воспаления может являться источником болевых ощущений, хотя в последующем роль активного воспалительного процесса может становиться не столь важной, так как в поддержании болевых ощущений и других клинических проявлений участвуют и другие механизмы. В связи с этим для лечения пациентов с ПБ следует выбирать препараты в зависимости от их преобладающего действия – противовоспалительного или противовоспалительного. В статье наряду с основными механизмами возникновения и персистенции ПБ рассматриваются современные подходы к лечению таких пациентов. Отмечаются несомненная обоснованность применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при лечении пациентов с ПБ и их наиболее значимые клинические эффекты, которые могут быть полезны. Представлены особенности связанных с применением НПВП побочных эффектов, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Приведены результаты исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения декскетопрофена (Дексонал®, «Биннофарм Групп») при лечении пациентов с ПБ. Отмечаются несомненные положительные свойства препарата Дексонал® – быстрое развитие действия с мощным обезболивающим эффектом и благоприятным профилем безопасности.

Ключевые слова: поясничная боль, дорсалгия, остеоартрит, воспаление, нестероидные противовоспалительные препараты, скелетно-мышечные болевые синдромы, декскетопрофен, Дексонал®, лечение, нежелательные явления, переносимость

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Черемин Р.А., Скипетрова Л.А., Чугунов А.В. Проблема выбора терапии для пациента с болью в спине. Клиницист 2023;17(1):00–00. DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-1-K679

The problem of choice of therapy for a patient with dorsiagia

P. R. Kamchatnov¹, R. A. Cheremin², L. A. Skipetrova², A. V. Chugunov¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia;

²Center of Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow Department of Health; Russia, 20/1 Nikoloyamskaya St., Moscow 109240, Russia

Contacts: Pavel Rudolfovich Kamchatnov pavkam7@gmail.com

Musculoskeletal pain syndromes are one of the most common causes of temporary disability, they are often associated with a significant decrease in the quality of life of patients. Due to the peculiarities of biomechanics (significant physical exertion experienced throughout life, a large volume of movements in various directions), the lumbar spine is especially vulnerable, the lesion of which is often associated with the development of lumbar pain (PB). The mechanisms

of formation of PB are diverse, however, as a rule, inflammation is the basis of the pain syndrome. The results of modern studies have convincingly demonstrated the presence of imaging and biochemical markers of the inflammatory process in the area of altered spinal structures, in particular, in intervertebral discs and arch-process joints. There are reasons to believe that it is the focus of inflammation that can be the source of pain, although in the future the role of the active inflammatory process may become less important, and other mechanisms are involved in maintaining pain and other clinical manifestations. In this regard, drugs should be chosen for the treatment of patients with PB, depending on the predominant action – analgesic or anti-inflammatory. In the article, along with the main mechanisms of the occurrence and persistence of PB, modern approaches to the treatment of such patients are considered. The undoubted validity of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the treatment of patients with PB is noted. Their most significant clinical effects are noted, which may be useful in the treatment of patients with PB. The features of side effects associated with the use of NSAIDs, including those from the gastrointestinal tract and the cardiovascular system, are considered. Information is provided on the results of studies devoted to the study of the efficacy and safety of dexketoprofen (Dexonal®, Binnopharm Group) in the treatment of patients with PB. The undoubted positive properties of the drug are noted (rapid development of action with a powerful analgesic effect and a favorable safety profile) Dexonal®.

Keywords: lumbar pain, dorsalgia, osteoarthritis, inflammation, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, musculoskeletal pain syndromes, dexketoprofen, Dexonal®, treatment, adverse events, tolerability

For citation: Kamchatnov P.R., Cheremin R.A., Skipetrova L.A., Chugunov A.V. The problem of choice of therapy for a patient with dorsalgia. *Klinitsist = The Clinician* 2023;17(1):00–00. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-1-K679

Введение

Поясничная боль (ПБ), или дорсалгия, представляет собой наиболее распространенную форму болевых скелетно-мышечных синдромов. Исключительно высокая частота встречаемости ПБ в популяции, склонность к рецидивированию, ограничения возможности для полноценного выполнения повседневной и профессиональной деятельности приводят к тому, что проблема ПБ стала не только медицинской, но и экономической.

Проблема поясничной боли

Имеются данные о том, что именно ПБ представляет собой одну из наиболее распространенных причин обращения за амбулаторной медицинской помощью [1]. Подобная распространенность указанного патологического состояния характерна для различных регионов и существенно не зависит от уровня экономического развития (дохода на душу населения), демографических и иных характеристик [2]. Как продемонстрировали результаты ряда масштабных эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, именно ПБ представляет собой одну из наиболее распространенных причин роста суммарных показателей временной утраты трудоспособности, а также количества лет, прожитых с заболеванием (бремя болезни) [3, 4]. Также следует отметить, что исключительно высокая социально-экономическая значимость проблемы ПБ связана с высокими материальными расходами на лекарственную и немедикаментозную терапию, реабилитационные мероприятия и непрямыми затратами, обусловленными снижением производительности труда, необходимостью выполнять менее квалифицированную трудовую деятельность, сокращением рабочего времени в связи с состоянием здоровья, преждевременным прекращением трудовой деятель-

ности с последующим выходом на пенсию или установлением (у ряда пациентов) инвалидности [5, 6]. Прямые и непрямы материальные потери, обусловленные ПБ, в значительной степени возрастают в случае, если болевой синдром приобретает хронический характер, становясь по сути самостоятельным заболеванием [7, 8].

Совершенствование основных принципов оказания медицинской помощи больным с ПБ и внедрение в повседневную практику современных алгоритмов диагностических и лечебных мероприятий для пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами, в частности с ПБ, нашли свое отражение в соответствующих клинических рекомендациях [9, 10]. Существующие нормативные документы регулярно дополняются, совершенствуются с учетом новых данных, полученных в результате исследования патогенеза и разработки новых способов лечения ПБ. Так, на сегодняшний день доказана неэффективность длительного постельного режима, продемонстрированы целесообразность максимально ранней активизации больного и обеспечение должного уровня физических нагрузок. Проводятся исследования целесообразности применения у таких пациентов некоторых модальностей психотерапии (например, когнитивно-поведенческой), уточняются роль и необходимость применения многочисленных физиотерапевтических мероприятий, используемых при лечении пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами.

Вместе с тем несомненные положительные сдвиги и достижения в понимании механизмов формирования ПБ, внедрение в повседневную практику новых, нередко эффективных и безопасных способов лечения не привели к существенному уменьшению числа пациентов с ПБ и снижению бремени болезни, связанной со скелетно-мышечной патологией в целом. Более того,

имеются сведения о тенденции к увеличению заболеваемости, а также о нарастании показателей, связанных с ней социальных последствий. В частности, было продемонстрировано, что суммарное число лет, прожитых с заболеванием, составило 58,2 млн в 1990 г. и возросло до 83,0 млн в 2010 г. [11]. Такого рода тенденция изменения заболеваемости и распространенности ПБ наблюдается во многих государствах и существенным образом не зависит от региона, экономического развития и климатогеографических условий проживания пациентов.

Характерной тенденцией является нарастание числа пациентов как с первично возникшей ПБ, так и с рецидивирующими вариантами течения заболевания, кроме того, регистрируется нарастание частоты случаев формирования хронического скелетно-мышечного болевого синдрома [12]. Необходимо также принимать во внимание, что сама хроническая боль представляет собой важный фактор риска последующего снижения трудоспособности и, соответственно, дополнительных материальных затрат. В целом формирование ПБ связано с высокими материальными потерями. В частности, установлено, что суммарные расходы, прямо или косвенно обусловленные ПБ, составили в США 100 млрд долл., при этом две трети указанной суммы связаны с временной утратой трудоспособности или полной невозможностью выполнять в достаточном объеме привычную работу [13].

Серьезную проблему, обусловленную скелетно-мышечными заболеваниями и ПБ, в частности, представляет снижение качества оказания медицинской помощи. В некоторой степени это может быть связано с наблюдающимися негативными тенденциями ведения таких пациентов, в том числе часто недостаточно обоснованным повторным использованием дорогостоящих способов диагностики (магнитно-резонансная и рентгеновская компьютерная томография, радиоизотопные методы исследования) [14]. Попутно следует отметить, что зачастую повторное проведение нейровизуализационного обследования не связано с медицинскими показаниями, а обусловлено пожеланием пациента, что, в свою очередь, может быть вызвано неправильным пониманием больным роли такого рода диагностических процедур, а также неверным пониманием сути своего заболевания и опасениями в отношении его неблагоприятного исхода [15]. Повышение итоговой стоимости всего лечебного процесса из-за не всегда обоснованного проведения инструментального обследования существенным образом не влияет на выбор тактики лечения и его эффективность [16].

Кроме того, нередко имеется увеличение числа больных, поступающих в стационарные отделения для продолжения начатого ранее консервативного лечения, так как абсолютное большинство пациентов с ПБ могут получать достаточно эффективное лечение и реабилитационные мероприятия в амбулаторных

условиях [11]. В качестве примера можно привести результаты проведенного в Великобритании исследования, которое показало, что с 1999 по 2013 г. число больных, госпитализированных по поводу ПБ, выросло с 127,09 до 216,16 на 100 тыс. населения, притом что число больных, госпитализированных для проведения оперативного лечения по поводу дегенеративных заболеваний позвоночника — с 24,5 до 48,8 на 100 тыс. населения [8]. Авторы приведенного исследования также подчеркивают, что обусловленный такой динамикой рост расходов на лечение никак не связан с повышением его эффективности и улучшением исходов заболевания: напротив, отмечается увеличение числа больных с рецидивирующими формами острой ПБ и превращением ее в хронический болевой синдром.

Современные представления о механизмах развития поясничной боли

Трудности ведения больных с ПБ в значительной степени связаны с многообразием и различиями патогенетических механизмов ее формирования. В настоящее время для описания большинства случаев ПБ широко используется термин «неспецифическая боль в спине». Его применение, несомненно, имеет положительную направленность, так как позволяет отграничить целый ряд потенциально курабельных заболеваний, проявляющихся болью в той или иной части спины, требующих соответствующего специфического лечения (новообразования, травматические поражения, специфические воспалительные поражения, включая туберкулез). Вместе с тем существенным недостатком использования данного термина выступает невозможность точно определить причину болевого синдрома, который в данный момент имеется у пациента. Вполне вероятно, что более глубокое и точное понимание механизмов развития ПБ может быть связано с повышением эффективности лечения и что последующие исследования причин возникновения скелетно-мышечных болевых синдромов позволят выделить ряд клинических фенотипов с достаточно четко очерченными морфологическими причинами.

Причины развития поясничной боли

На сегодняшний день считается, что наиболее важными причинами развития ПБ являются остеоартрит (ОА) дугоотростчатых (унковертебральных) суставов, грыжи межпозвонковых дисков, гипертрофия связок с последующим формированием стеноза спинального канала, врожденные клинически значимые аномалии строения скелета (значительная асимметрия длины нижних конечностей, неправильное формирование скелета таза, мышечно-тонические нарушения и пр.) [17]. Получены убедительные свидетельства роли ОА дугоотростчатых суставов в формировании ПБ. Продemonстрировано, что ОА является прогрессирующим патологическим процессом, развитие которого характеризуется

периодами активации процессов воспаления и прогрессирования дегенеративного поражения ткани хряща, а также репаративными изменениями суставных поверхностей и связочного аппарата.

Изменения хрящевой ткани дугоотростчатых суставов, замыкательных пластинок позвонков, межпозвонковых дисков также могут лежать в основе формирования ПБ. В результате экспериментальных исследований, проведенных с использованием методов оценки структуры и суммарного объема хрящевой ткани с помощью микроКТ-гистоморфометрии, установлено, что ранние стадии формирования ОА проявляются гиперплазией хрящевой ткани [18]. В настоящее время отсутствуют убедительные объяснения данного феномена, однако есть веские основания полагать, что такая реакция соединительной ткани носит компенсаторный характер. Указанные изменения направлены на обеспечение морфологической целостности выстилки сустава и поддержание ее функциональных свойств. Впоследствии наблюдаются преобладание дегенеративных изменений и истончение хряща [19].

Значительный интерес вызывают результаты исследований, в ходе которых продемонстрировано, что на ранних этапах развития ОА имеется остеопения периартикулярной костной ткани, которая предшествует развитию процессов остеосклероза [20]. Наряду с указанными изменениями у больных, даже с умеренно выраженным ОА, регистрируется снижение минеральной плотности кости, что имеет важное диагностическое значение и может быть основанием для определения стадии патологического процесса и оценки эффективности проводимого лечения [21].

Важную роль в развитии ПБ играет дегенеративное поражение межпозвонковых дисков. На протяжении длительного времени их изменения рассматривались исключительно в контексте возможной компрессии спинальных корешков (так называемый дискорадикулярный конфликт). Отсутствие компримирующего воздействия на невральные структуры считается важным свидетельством, исключая связь имеющихся грыж и протрузий дисков с возникновением ПБ. Указанное предположение подтверждается также отсутствием связи между локализацией и количеством протрузий межпозвонковых дисков и характером болевого синдрома. Вместе с тем получены данные о формировании локальных и генерализованных воспалительных изменений у пациентов с дегенеративным поражением межпозвонковых дисков. Так, в ходе клинического исследования в группе молодых пациентов с ПБ, подвергшихся дискэтомии в связи с имеющейся грыжей межпозвонкового диска, проводилось определение провоспалительных цитокинов и соответствующих матричных РНК [22]. В ткани дисков были выявлены повышенные по сравнению с группой контроля уровни экспрессии фактора некроза опухоли α и интерлейкина (ИЛ) 17 ($p < 0,01$), причем значения их

концентрации статистически значимо коррелировали с выраженностью дегенеративного поражения дисков ($r = 0,301$ и $0,37$; $p < 0,05$). Кроме того, в лейкоцитах периферической крови авторы обнаружили повышенную экспрессию ИЛ-1 β и -6 ($p < 0,01$): уровень ИЛ-6 имел отрицательную корреляционную связь с тяжестью дегенеративных изменений (по классификации Modic; $r = -0,31$; $p < 0,05$), а концентрация ИЛ-17 тесно коррелировала с наличием грыжи диска в сочетании с эрозией замыкательных пластинок ($r = 0,401$; $p < 0,05$). Экспрессия эндотелиального ростового фактора А в ткани дисков и лейкоцитах периферической крови была в обратной корреляционной связи с выраженностью дегенеративного поражения диска ($r = -0,85$; $p < 0,001$), что отражало снижение активности процесса васкуляризации по мере наступления терминальной стадии дегенеративного процесса. По мнению авторов, выявленные изменения свидетельствуют о роли местного воспаления низкой интенсивности, связанного с процессами активной васкуляризации межпозвонкового диска на более ранних стадиях и с явлениями реактивного воспаления тел позвонков. Авторы отмечают, что результаты исследования могут стать основанием для создания подходов к противовоспалительной и репаративной терапии, которая будет выбираться в зависимости от выраженности дегенеративного поражения дисков тел позвонков. Вероятно, полученные данные могут рассматриваться как свидетельство роли измененных воспалительным процессом межпозвонковых дисков в формировании болевого синдрома, не связанного с непосредственной компрессией спинальных корешков.

Патогенетически обоснованные подходы к терапии пациентов с поясничной болью

Лечение пациента с ПБ проводится не только с целью купирования болевого синдрома и других субъективных нарушений, но и для его возвращения к максимально близкому к исходному уровню повседневной активности и повышения качества жизни больного. В терапии больных с ПБ применяется широкий спектр нелекарственных способов терапии, включая воздействие физических факторов, различные методы рефлексотерапии, лечебную гимнастику, когнитивно-поведенческую терапию [23]. Принципиально важными считаются вовлечение самого пациента в лечебно-реабилитационный процесс, обеспечение должного уровня физических нагрузок, коррекция эмоциональных нарушений. Значительный положительный эффект систематических, строго дозированных и подобранных под показатели конкретного больного физических нагрузок не вызывает сомнения. Адекватная физическая нагрузка – это важный и неотъемлемый компонент лечебного процесса у пациентов с ПБ.

Результаты серии рандомизированных клинических исследований продемонстрировали эффективность

поддержания достаточного уровня физической активности в качестве фактора, позволяющего сократить сроки лечения и снизить потребность в приеме противовоспалительных препаратов [24]. Значительный интерес представляет опыт применения обучающих программ для самостоятельных занятий пациентов с ПБ. Данный подход уже продемонстрировал свою достаточно высокую эффективность. Существуют доказательства целесообразности его применения в комбинации с другими методами лечения [7]. Несмотря на то что эффективность такого подхода была подтверждена результатами ряда клинических исследований, итоги других исследований оказались менее обнадеживающими. Вполне обоснованной представляется точка зрения о целесообразности внедрения в повседневную клиническую практику мультидисциплинарных терапевтических программ ведения больных с ПБ.

Основу медикаментозной терапии больных с ПБ традиционно составляют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют надежные критерии прогнозирования клинического эффекта того или иного способа лечения [25, 26]. В связи с этим в каждом конкретном случае выбор лекарственного препарата или комбинации препаратов осуществляется эмпирически, с учетом возможной эффективности лечения и потенциальных рисков развития нежелательных явлений (НЯ). Можно предположить, что результаты последующих исследований позволят обнаружить надежные биомаркеры, позволяющие более обоснованно назначать НПВП, в том числе с учетом преобладающей потребности в противовоспалительном или противовоспалительном действии. Также следует отметить отсутствие надежных сведений о существовании явных преимуществ отдельных НПВП в отношении выраженности клинического эффекта и информации о влиянии разных методов лечения на отдаленный прогноз заболевания.

При лечении пациентов с ПБ наиболее часто применяются ингибиторы циклооксигеназ 1-го и 2-го типов (ЦОГ-1 и ЦОГ-2 соответственно). Имеющиеся особенности профиля их переносимости и безопасности и вероятности развития лекарственного взаимодействия требуют учета большого числа факторов риска развития НЯ, выбора препаратов, предоставляющих возможность безопасного и достаточно длительного (при необходимости) лечения. В основе фармакологических эффектов, оказываемых препаратами данной группы, лежит способность угнетать активность ЦОГ — ключевого фермента, обеспечивающего метаболизм арахидоновой кислоты. Применение НПВП приводит к угнетению образования простагландинов, а также других медиаторов воспаления, уменьшению чувствительности болевых рецепторов к оксиду азота, гистамину, брадикинину, которые образуются в тканях в процессе воспаления и с повышенной концентраци-

ей которых связаны основные его проявления. Важная проблема выбора препарата из обширной группы НПВП — это необходимость учета потенциальной эффективности лечения и обеспечения его безопасности у конкретного пациента.

Эффективным НПВП является инновационный отечественный препарат Дексонал® («Биннофарм Групп», декскетопрофен), который представляет собой водорастворимую соль правовращающего энантиомера кетопрофена. Хорошо известны 2 энантиомера кетопрофена (лево- и правовращающий) с аналогичной химической структурой, но различающиеся физическими свойствами, в первую очередь — трехмерной пространственной конфигурацией молекулы, а также своими фармакологическими свойствами. Так, способность декскетопрофена подавлять ЦОГ более чем в 3000 раз превышает таковую у левовращающего изомера. Имеются сведения о том, что левовращающий изомер обладает слабовыраженными противовоспалительными и противовоспалительными эффектами, однако существенно увеличивает риск развития побочных эффектов [27]. Дексонал® содержит правовращающий изомер кетопрофена (декскетопрофен). Наличие декскетопрофена трометамола в лекарственной форме Дексонала обеспечивает оптимальную фармакокинетику таблетированной формы препарата, что способствует быстрому достижению достаточного обезболивающего эффекта [28].

При пероральном приеме декскетопрофена его максимальная концентрация в крови регистрируется уже через 15–60 мин, при этом обезболивающий эффект наступает уже через 30 мин, а продолжительность действия составляет 4–6 ч. При введении в организм препарат на 99 % связывается с белками плазмы, после глюкуронирования основное его количество выводится из организма почками. Декскетопрофен характеризуется хорошей переносимостью и приемлемым профилем безопасности.

Имеющиеся на сегодняшний день результаты многочисленных клинических исследований (рандомизированные сравнительные, исследования «случай — контроль») убедительно свидетельствуют об эффективности декскетопрофена, который назначается с целью купирования острого болевого синдрома различной этиологии. Так, была продемонстрирована эффективность препарата для купирования боли, связанной со скелетно-мышечной травмой, перенесенным оперативным вмешательством, некоторыми другими острыми патологическими состояниями [29, 30]. Получены убедительные сведения о мощном противовоспалительном эффекте препарата, который достигается как при пероральном, так и при парентеральном (внутримышечном, внутривенном) введении. В результате ряда клинических исследований была продемонстрирована более высокая противовоспалительная эффективность декскетопрофена по сравнению с некоторыми НПВП (сравнение

проводилось с такими препаратами, как мелоксикам, теноксикам, эторикоксиб, кетопрофен). Положительный эффект препарата заключался в более раннем наступлении клинического обезболивающего эффекта и снижении потребности в добавочном приеме противоболевых средств.

С учетом имеющихся несомненных положительных качеств декскетопрофена препарат широко применялся у различных групп пациентов для купирования болевого синдрома. Были проведены многочисленные клинические исследования, что позволило уже в 2008 г. опубликовать имеющиеся на тот момент результаты рандомизированных клинических исследований [31]. Всего проанализированы результаты 35 клинических исследований (среди них 12 плацебо-контролируемых рандомизированных), в которые вошли 6380 пациентов (из них 3381 получал декскетопрофен). В исследованиях приняли участие пациенты с различной причиной болевого синдрома, включая заболевания внутренних органов (почечная колика, дисменорея, онкологические заболевания), травматические поражения и оперативные вмешательства (скелетная травма, абдоминальная и стоматологическая хирургия и пр.), а также со скелетно-мышечными болевыми синдромами, включая острую люмбагию и различные по происхождению артралгии. Болевой синдром включенных в исследование пациентов носил как острый, так и хронический характер. В результате проведенного анализа авторы установили высокую противоболевую эффективность декскетопрофена, которая наблюдалась вне зависимости от характера и локализации болевого синдрома. Оказалось, что противоболевая эффективность препарата была сопоставимой с таковой у большинства НПВП, которые получали пациенты из групп сравнения, или превосходила ее. Кроме того, в ряде исследований было показано, что анальгезирующая эффективность декскетопрофена оказалась сопоставимой с опиоидными препаратами, в частности с трамадолом.

Накоплен значительный опыт применения декскетопрофена и у пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами, в частности с болью в спине. Так, было проведено многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное (11 клиник) сравнительное исследование, в ходе которого эффективность перорального приема (25 мг 2 раза в сутки) сопоставлялась с таковой при приеме кетопрофена (50 мг 2 раза в сутки) [32]. В исследование были включены 183 пациента, рандомизированные в 2 группы, сопоставимые по основным клинико-демографическим характеристикам. В результате исследования продемонстрировано, что после 3-й нед терапии интенсивность болевого синдрома оказалась статистически значимо ниже в группе больных, получавших декскетопрофен. Лечение, по мнению лечащих врачей, оказалось высокоэффективным в 75 % случаев в группе больных, получавших декскетопрофен,

тогда как в группе сравнения такой эффект имелся только у 50 % пациентов. Лечение в обеих группах характеризовалось хорошей переносимостью. Тяжелые НЯ отсутствовали, представленность легких НЯ оказалась сопоставимой в 2 группах. Зарегистрированные НЯ заключались в наличии изжоги, легкой тошноты, они не потребовали дополнительных лекарственных назначений или прекращения исследования.

Другое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное исследование было посвящено оценке противоболевой эффективности парентерального введения декскетопрофена (50 мг внутримышечно) [33]. Пациенты группы сравнения получали диклофенак (75 мг каждые 12 ч в течение 2 дней). Всего в исследовании участвовали 370 пациентов с острой ПБ, которых рандомизировали в 2 сопоставимые по демографическим показателям, а также характеру и выраженности болевого синдрома группы. В результате было установлено, что оба препарата продемонстрировали сопоставимую противоболевую эффективность (уменьшение выраженности болевого синдрома на 39 и 33 % соответственно). У больных обеих групп отсутствовали тяжелые НЯ, никому из пациентов не потребовались изменение схемы терапии, дополнительные лекарственные назначения или прекращение лечения.

Несомненный интерес представляют результаты рандомизированного многоцентрового двойного слепого исследования, в ходе которого у 192 пациентов с острой дорсалгией проводилось сравнение противоболевой эффективности декскетопрофена (75 мг/сут) и трамадола (150 мг/сут) [34]. Пациенты 2 групп, сопоставимые между собой по демографическим клиническим показателям, получали указанные препараты перорально. В результате исследования установлено, что на 4-й день терапии интенсивность боли при движении значительно уменьшилась в группе пациентов, принимавших декскетопрофен, по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), выраженность боли в ночное время оказалась практически на треть ниже на фоне применения декскетопрофена ($p < 0,05$). Также установлено, что потребность в дополнительном приеме противоболевых препаратов (ацетаминофен) оказалась статистически значимо ниже у пациентов, получавших декскетопрофен. Так, пациенты основной группы нуждались в приеме ацетаминофена только в 1-й день лечения, тогда как больным, получавшим трамадол, дополнительное обезболивание требовалось в первые 3 дня исследования. Частота зарегистрированных НЯ оказалась значительно меньшей в группе пациентов, принимавших декскетопрофен ($p < 0,05$). Продемонстрирована достаточная противоболевая эффективность декскетопрофена у пациентов с локальной ПБ (больные страдали люмбаго) [35]. Авторы исследования отметили выраженный обезболивающий эффект препарата, его раннее наступление и эффективный

контроль болевого синдрома при его применении. Кроме того, в результате исследования установлены хорошая переносимость лечения и отсутствие клинически значимых побочных эффектов.

Накоплен значительный клинический опыт применения декскетопрофена у пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами (в частности, с болью в спине) и в Российской Федерации. Основанием для широкого применения декскетопрофена в нашей стране стала серия проведенных в разных регионах клинических исследований, которые в целом подтвердили данные зарубежных исследований о высокой эффективности препарата и хорошем профиле его переносимости.

Одно из первых таких исследований имело открытый дизайн, в него вошли 30 больных, у которых длительность скелетно-мышечного болевого синдрома поясничной локализации составила не более 3 нед, при этом его интенсивность была не менее 5 баллов по 10-балльной визуально-аналоговой шкале [36]. Основной причиной болевого синдрома (люмбалгия) явились дегенеративные поражения позвоночника. В результате исследования установлено, что применение препарата в дозе 25 мг 3 раза/сут на протяжении 5 дней приводило к достоверному уменьшению интенсивности болевого синдрома. Обезболивающий эффект регистрировался как непосредственно после приема препарата (в среднем через 30 мин), так и после его применения на протяжении 5 сут. Помимо быстрого наступления обезболивающего эффекта авторы рассматриваемого исследования отметили хорошую переносимость лечения, отсутствие клинически значимых побочных эффектов. Также указано, что никто из пациентов, включенных в исследование, не прекратил его досрочно вследствие плохой переносимости препарата. Авторы исследования не сообщают о зарегистрированных случаях лекарственного взаимодействия с другими препаратами, которые назначались пациентам по поводу имеющихся у них сопутствующих заболеваний. Результаты исследования позволили авторам сделать вывод о том, что применение препарата является эффективным и безопасным при назначении его коротким курсом в качестве монотерапии при лечении пациентов с острым болевым синдромом пояснично-крестцовой локализации. Наиболее целесообразно назначение препарата в максимально ранние сроки от момента начала заболевания. Кроме того, авторы сделали вывод о том, что декскетопрофен может применяться в комплексном лечении пролонгированного обострения в комбинации с другими медикаментозными и нелекарственными способами лечения.

Задачей другого исследования явилось сравнение эффективности перорального приема препарата декскетопрофена (25 мг 3 раза/сут) и диклофенака натрия (100 мг/сут) на протяжении 5 дней с целью купирования острого скелетно-мышечного болевого синдрома

поясничной локализации [37]. Изначально группы были сопоставимы между собой по возрасто-половому составу, а также характеру и интенсивности болевого синдрома. В результате проведенного исследования установлено, что применение декскетопрофена оказалось более эффективным, что проявлялось, в частности, в более раннем наступлении противоболевого эффекта. Так, статистически значимое уменьшение интенсивности болевого синдрома на фоне приема декскетопрофена наблюдалось уже через 30 мин после приема 1-й дозы препарата и только через 45 мин после приема диклофенака натрия. По мнению авторов исследования, указанное различие обусловлено фармакокинетическими особенностями препарата (триметамоловая соль декскетопрофена отличается более быстрым всасыванием в кишечнике), а также высокой его биодоступностью.

В ходе еще одного отечественного открытого сравнительного исследования анализировались скорость наступления клинического эффекта, выраженность обезболивания, а также переносимость перорального приема декскетопрофена и нимесулида [38]. В соответствии с дизайном исследования 60 пациентов с вертеброгенным болевым синдромом поясничной локализации были рандомизированы в зависимости от принимаемого препарата в 2 равные по численности и сопоставимые по основным клинико-демографическим показателям группы. Авторы отметили быстрое наступление и значительную выраженность противоболевого эффекта у обоих лекарственных препаратов. По мнению исследователей скорость наступления и выраженность противоболевого эффекта при применении таблетированной формы декскетопрофена оказались сопоставимыми с соответствующими показателями при парентеральном введении других НПВП. Как и в результатах проведенных ранее исследований, авторы отметили хорошую переносимость лечения, отсутствие случаев клинически значимых НЯ, а также случаев лекарственного взаимодействия. Полученные данные дают основания рекомендовать применение препарата для лечения пациентов с дорсалгией различной интенсивности как в монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными препаратами. Хорошая переносимость декскетопрофена, по мнению исследователей, дает возможность его широкого применения не только в стационарных, но и в амбулаторных условиях.

В ходе открытого контролируемого исследования, в которое вошли 43 пациента с острой дорсалгией, изучалась эффективность перорального приема декскетопрофена для лечения пациентов со скелетно-мышечным болевым синдромом в составе комплексной терапии [38]. Помимо этого, авторами предпринята попытка выбора лекарственной терапии для такого рода пациентов с учетом патогенеза болевого синдрома, на основании, в частности, концепции вертеброгенных

и невертеброгенных механизмов дизрегуляции. В результате проведенного исследования авторы смогли подтвердить высокую эффективность декскетопрофена у пациентов со скелетно-мышечным болевым синдромом, причем скорость наступления и выраженность противоболевого эффекта существенным образом не зависели от его патогенетических механизмов.

По мнению автора детального обзора литературы, посвященного анализу исследований клинического применения декскетопрофена, препарат обладает несомненными преимуществами в виде скорости наступления и выраженности обезболивающего эффекта [39]. Отмечается хорошая переносимость препарата, назначаемого в качестве купирования болевых скелетно-мышечных синдромов легкой и средней степени тяжести, а также в составе комплексной терапии, в том числе в комбинации с опиоидными анальгетиками. Такого рода лечение позволяет на 30–45 % снизить

дозу назначаемого наркотического анальгетика, существенно уменьшить суммарную потребность в опиоидах и, таким образом, снизить риск развития НЯ, связанных с их применением. Хороший профиль безопасности, низкий риск лекарственных взаимодействий, а также отсутствие феномена привыкания обеспечивают возможность назначения препарата как для купирования острого болевого синдрома, так и для лечения пациентов с хронической ноцицептивной болью в период обострения. Дексонал® доступен в 2 формах выпуска – в таблетках по 25 мг и в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения в ампулах по 2 мл (25 мг/мл).

Таким образом, приведенные сведения позволяют рассматривать Дексонал® как эффективный лекарственный препарат, обладающий хорошей переносимостью, приемлемым риском развития НЯ, и в качестве препарата выбора для лечения пациентов с ПБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- de Luca K., Tavares P., Yang H. et al. Spinal pain, chronic health conditions and health behaviors: Data from the 2016–2018 National Health Interview Survey. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(7):5369. DOI: 10.3390/ijerph20075369
- Bigio J., MacLean E., Vasquez N. et al. Most common reasons for primary care visits in low- and middle-income countries: A systematic review. *PLOS Glob Public Health* 2022;2(5):e0000196. DOI: 10.1371/journal.pgph.0000196
- Montgomery W., Sato M., Nagasaka Y., Vietri J. The economic and humanistic costs of chronic lower back pain in Japan. *Clinicoecon Outcomes Res* 2017;9(3):361–71. DOI: 10.2147/CEOR.S134130
- Zemedikun D., Kigozi J., Wynne-Jones G. et al. Methodological considerations in the assessment of direct and indirect costs of back pain: A systematic scoping review. *PLoS One* 2021;16(5):e0251406. DOI: 10.1371/journal.pone.0251406
- de Luca K., McLachlan A., Maher C., Machado G. Australian emergency department care for older adults diagnosed with low back pain of lumbar spine origin: a retrospective analysis of electronic medical record system data (2016–2019). *BMC Emerg Med* 2023;23(1):17. DOI: 10.1186/s12873-023-00789-8
- Yabe Y., Hagiwara Y., Sugawara Y., Tsuji I. Association between low back pain and functional disability in the elderly people: a 4-year longitudinal study after the great East Japan earthquake. *BMC Geriatr* 2023;23(1):86. DOI: 10.1186/s12877-022-03715-y
- Tsuji T., Matsudaira K., Sato H. et al. Association between presenteeism and health-related quality of life among Japanese adults with chronic lower back pain: a retrospective observational study. *BMJ Open* 2018;8(6):e021160. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-021160
- Chen N., Fong D., Wong J. Health and economic outcomes associated with musculoskeletal disorders attributable to high body mass index in 192 countries and territories in 2019. *JAMA Netw Open* 2023;6(1):e2250674. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50674
- Sayed D., Grider J., Strand N. et al. The American Society of Pain and Neuroscience (ASP) evidence-based clinical guideline of interventional treatments for low back pain. *J Pain Res* 2022;15:3729–832. DOI: 10.2147/JPR.S386879
- Исайкин А.И., Акарачкова Е.С., Исайкина О.Ю. и др. Боль в спине. Клинические рекомендации. СПб: Скифия-принт; М.: Профмедпресс, 2021. Isaikin A.I., Akarachkova E.S., Isaikina O.Yu. et al. Back pain. Clinical guidelines. SPb: Scyfia-print; M.: Profmedpress, 2021. (In Russ.).
- Hoy D., March L., Brooks P. et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(8):968–74. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204344
- Park P., Dryer R., Hegeman-Dingle R. et al. Cost burden of chronic pain patients in a large integrated delivery system in the United States. *Pain Pract* 2016;16(8):1001–11. DOI: 10.1111/papr.12357
- Katz J. Lumbar disc disorders and low-back pain: socioeconomic factors and consequences. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(2):21–8. DOI: 10.2106/JBJS.E.01273
- van der Graaf J., Kroeze R., Buckens C. et al. MRI image features with an evident relation to low back pain: a narrative review. *Eur Spine J* 2023 Mar 9. DOI: 10.1007/s00586-023-07602-x
- Regev G., Treister R., Brill S. et al. Low back pain patients' perceptions regarding their own radiology reports: Pre-intervention survey. *J Pain Res* 2023;16:933–41. DOI: 10.2147/JPR.S396844
- Mafi J., McCarthy E., Davis R., Landon B. Worsening trends in the management and treatment of back pain. *JAMA Internl Med* 2013;173(17):1573–81. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.8992
- Гусев Е.И., Никифоров А.С., Камчатнов П.П. Неврологические симптомы, синдромы и болезни. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медика, 2014. Gusev E.I., Nikiforov A.S., Kamchatnov P.R. Neurological symptoms, syndromes and diseases. 2nd ed. M.: Geotar-Medica, 2014. (In Russ.).
- Calvo E., Palacios I., Delgado E. et al. Histopathological correlation of cartilage swelling detected by magnetic resonance imaging in early experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12(11):878–86. DOI: 10.1016/j.joca.2004.07.007

19. Permuy M., Guede D., López-Peña M. et al. Comparison of various SYSADOA for the osteoarthritis treatment: an experimental study in rabbits. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:120–6. DOI: 10.1186/s12891-015-0572-8
20. Dedrick D., Goldstein S., Brandt K. et al. A longitudinal study of subchondral plate and trabecular bone in cruciate-deficient dogs with osteoarthritis followed up for 54 months. *Arthritis Rheum* 1993;36(10):1460–7. DOI: 10.1002/art.1780361019
21. Bai R., Li Y., Zhang F. Osteopontin, a bridge links osteoarthritis and osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1012508. DOI: 10.3389/fendo.2022.1012508
22. Новикова А.В., Правдюк Н.Г., Саклакова В.С. и др. Дегенеративная болезнь диска у молодых: цитокиновый профиль и факторы ангиогенеза. *Вестник РГМУ* 2021;6:80–7. DOI: 10.24075/brsmu.2021.061
Novikova A.V., Pravdyuk N.G., Saklakova V.S. et al. Degenerative disc disease in young people: cytokine profile and angiogenesis factors. *Bulletin of the RSMU* 2021;6:80–7. (In Russ.). DOI: 10.24075/brsmu.2021.061
23. Gjesdal S., Holmaas T., Monstad K., Hetkevik O. New episodes of musculoskeletal conditions among employed people in Norway, sickness certification and return to work: a multi-registered cohort study from primary care. *BMJ Open* 2018;8(3):34–40. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017543
24. Nordeman L., Thorselius L., Gunnarsson R., Mannerkorpi K. Predictors for future activity limitation in women with chronic low back pain consulting primary care: a 2-year prospective longitudinal cohort study. *BMJ Open* 2017;7:e013974. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013974
25. Каратеев А.Е., Лила А.М., Дыдыкина И.С. и др. Персонализация применения нестероидных противовоспалительных препаратов при скелетно-мышечных заболеваниях. Резолюция по результатам совещания экспертов от 13 декабря 2017 г. *Медицинский совет* 2018;18:76–84. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-18-76-84
Karateev A.E., Lila A.M., Dydykina I.S. et al. Personalization of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for musculoskeletal diseases. Resolution on the results of the Meeting of Experts of December 13, 2017. *Medical advice* 2018;18:76–84. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-18-76-84
26. Камчатнов П.Р. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016;116(10):28–33. DOI: 10.17116/jnevro201611610128-33
Kamchatnov P.R. Improving the efficiency and safety of treatment of patients with lumbar pain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2016;116(10):28–33. (In Russ.). DOI:10.17116/jnevro201611610128-33
27. Mauleon D., Artigas R., Garsna M.L., Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs* 1996;52(Suppl. 5):24–45. DOI: 10.2165/00003495-199600525-00005
28. Cabre F., Fernandez M., Calvo L. et al. Analgesic, antiinflammatory, and antipyretic effects of S(+)-ketoprofen *in vivo*. *J Clin Pharmacol* 1998;38(Suppl. 12):3S–10S. PMID: 9882076
29. 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;31(8):533–40. DOI: 10.1358/mf.2009.31.8.1419070
30. Yazar M., Inan N., Ceyhan A. et al. Postoperative analgesic efficacy of intravenous dexketoprofen in lumbar disc surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2011;23(3):193–7. DOI: 10.1097/ANA.0b013e31827464af
31. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol* 2008;8:11. DOI: 10.1186/1472-6904-8-11
32. Beltrán J., Martín-Mola E., Figueroa M. et al. Comparison of Dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Clin Pharmacol* 1998;38(S1):74S–80S. PMID: 9882085
33. Capriai A., Mas M., Bertolotti M. et al. Intramuscular dexketoprofen trometamol in acute lower back pain. 10th World Congress on Pain, IASP, California, 2002. Pp. 108–12.
34. Metscher B., Kubler U., Jahnel-Kracht H. [Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago]. *Fortschr Med Orig* 2001;118(4):147–51. (In German). PMID: 11217678
35. Calm R., Frohling M., Rittmeister M., Schmitt E. Sacroiliac joint dysfunction in patients with imaging-proven lumbar disc herniation. *Eur Spine J* 1998;7(6):450–3. DOI: 10.1007/s005860050107
36. Подчуфарова Е.В. Опыт применения препарата дексалгин при лечении острых скелетно-мышечных болевых синдромов. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия* 2012;(2):34–9.
Podchufarova E.V. Experience of using dexalgin in the treatment of acute musculoskeletal pain syndromes. *E'fektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i Psihiatriya = Effective pharmacotherapy. Neurology and psychiatry* 2012;(2):34–9. (In Russ).
37. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Федин А.И. Сочетанное применение дексалгина и нимесила в стадии обострения дорсопатии. *Врач* 2007;3:67–71.
Solovyeva E.Yu., Karneev A.N., Fedin A.I. Combined use of dexalgin and nimesil in the acute stage of dorsopathy. *Vrach = Doctor* 2007;(3):67–71. [In Russ.].
38. Меркулов Ю.А., Меркулова Д.М., Крыжановский Г.Н. Эффективность дексалгина на вертеброгенные и невертеброгенные механизмы дисрегуляции при болях в спине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2006;106(5):20–4.
Merkulov Yu.A., Merkulova D.M., Kryzhanovsky G.N. The effectiveness of dexalgin on vertebrogenic and non-vertebrogenic dysregulation mechanisms in back pain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2006;106(5):20–4. (In Russ.).
39. Пилипович А.А. Декскетопрофен: возможности применения в неврологии. *Consilium Medicum* 2018;20(9):71–5. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.71-75
Pilipovich A.A. Dexketoprofen: therapeutic potential in neurology. *Consilium Medicum* 2018;20(9):71–5. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.71-75

Вклад авторов

П.Р. Камчатнов: концепция и дизайн статьи, написание текста;
 Р.А. Черемин: подбор и анализ литературы;
 Л.А. Скипетрова: подбор и анализ литературы;
 А.В. Чугунов: подбор литературы, редактирование статьи.

Authors' contribution

P.R. Kamchatnov: the concept and design of the article, writing the text;
 R.A. Cheremin: selection and analysis of literature;
 L.A. Skipetrova: selection and analysis of literature;
 A.V. Chugunov: selection of literature, editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.Р. Камчатнов / P.R. Kamchatnov: <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

Р.А. Черемин / R.A. Cheremin: <https://orcid.org/0000-0001-6018-6327>

Л.А. Скипетрова / L.A. Skipetrova: <https://orcid.org/0000-0002-6019-4981>

А.В. Чугунов / A.V. Chugunov: <https://orcid.org/0000-0002-7700-884X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Статья поступила: 04.05.2023. Принята в печать: 16.05.2023

Article submitted: 04.05.2023. Accepted for publication: 16.05.2023

ДЕКСОНАЛ®

ЛИДЕР КАТЕГОРИИ*



ТАБЛЕТКИ 25 МГ №10

Возможное начало действия
уже через 15 минут¹



НОВАЯ ФОРМА ВЫПУСКА:
РАСТВОР ДЛЯ В/М И В/В
ВВЕДЕНИЯ 25 МГ/МЛ 2 МЛ №5

Доказанное снижение
интенсивности боли²:

- на 30% через 15 минут
- на 43% через 30 минут

заряжен ПРОТИВ БОЛИ

DEXONAL.RU

Реклама

* По данным AlphaRM по продажам в упаковках и в деньгах в категории пероральных декскетопрофенов, 2022. 1. Инструкция по медицинскому применению Дексонал® таблетки, РУ ЛП-003762, дата внесения изменений 18.04.2022. 2. Demirozogul E, Yilmaz A, Ozen M, Turkcuer I, Seyit M, Arikan C. Intravenous dexketoprofen versus paracetamol in non-traumatic musculoskeletal pain in the emergency department: A randomized clinical trial. Am J Emerg Med. 2019 Dec; 37(12): 2136-2142. 3. Инструкция по медицинскому применению Дексонал® раствор, РУ ЛП-006870, дата внесения изменений 23.08.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

N-M-DEC-2023_05-11124