

Новые аспекты лечения хронической боли: многоцентровое открытое клиническое испытание препарата Кетонал Дуо у больных с дегенеративными заболеваниями суставов

Н.В. Чичасова, Р.Г. Камалова, Т.В. Плаксина, А.А. Попов

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

Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia Trubetskaya Str., 8, Bld 2, Moscow, 119991

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова kafedrarheum@yandex.ru

Contacts: Natal'ya Chichasova kafedrarheum@yandex.ru

Поступила 27.02.13

В статье представлены данные многоцентрового открытого исследования по оценке эффективности, безопасности применения и комплаентности приема препарата Кетонал Дуо у 602 больных остеоартрозом (ОА). Длительность исследования составила 28 дней. Препарат продемонстрировал достоверный обезболивающий эффект и хорошую переносимость, развитие неблагоприятных реакций отмечено у 4,7% больных. Эффект отмечался у 97,9% больных ОА по мнению врача и у 99,1% по оценке самих пациентов. По мнению большинства больных и врачей, препарат максимально удобен.

Ключевые слова: остеоартроз; Кетонал Дуо; оценка эффективности и безопасности; комплаентность.

Для ссылки: Чичасова НВ, Камалова РГ, Плаксина ТВ, Попов АА. Новые аспекты лечения хронической боли: многоцентровое открытое клиническое испытание препарата Кетонал Дуо у больных с дегенеративными заболеваниями суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):195–201.

NEW ASPECTS OF TREATING CHRONIC PAIN: MULTICENTER, OPEN-LABEL CLINICAL TRIAL OF MEDICATION KETONAL DUO IN PATIENTS WITH DEGENERATIVE JOINT DISEASES

N.V. Chichasova, R.G. Kamalova, T.V. Plaksina, A.A. Popov

The results of multicenter, open-label trial aimed at assessing the effectiveness, safety, and compliance of medication Ketonal Duo in 602 patients with osteoarthritis (OA) are presented. The trial duration was 28 days. The medication demonstrated a reliable analgesic effect and good tolerance; adverse events were observed in 4.7% of patients. The effect was observed in 97.9% of patients with OA according to the physician's opinion and in 99.1% as reported by the patients. Most patients and physicians consider the medication to have maximal convenience.

Keywords: osteoarthritis; Ketonal Duo; evaluation of the effectiveness and safety; compliance.

Reference: Chichasova NV, Kamalova RG, Plaksina TV, Popov AA. New aspects of treating chronic pain: multicenter, open-label clinical trial of medication Ketonal Duo in patients with degenerative joint diseases. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):195–201.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-195-201>

Заболевания периферических суставов и позвоночника широко распространены в популяции. Частота поражения суставов и окружающих их тканей увеличивается с возрастом, что создает для врача определенные трудности в связи с необходимостью проведения анальгетической и противовоспалительной терапии у пациентов с коморбидными состояниями, нуждающимися в сопутствующей терапии. Остеоартроз (ОА) — самое частое заболевание суставов, клинические симптомы которого в целом наблюдаются более чем у 10% населения земного шара [1]. Основные проблемы, связанные с лечением ОА, определяются развитием хронического синовита, болевого синдрома, дегенерацией суставного хряща и изменениями субхондральной кости, что приводит к постепенному ухудшению качества жизни больных. Известно, что ОА является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности, уступая в этом только ишемической болезни сердца. Хотя рентгенологические признаки ОА обнаруживаются значительно чаще, чем кли-

нические, частота и тех, и других увеличивается с возрастом [2].

При ОА необходимо надежное обезболивание больного, поскольку хроническая боль при этом заболевании коррелирует с уменьшением продолжительности их жизни даже в большей степени, чем наличие сопутствующих потенциально urgentных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и др. [3]. Поэтому нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие анальгетическими и противовоспалительными качествами, являются наиболее часто назначаемыми при лечении хронической боли средствами. По данным проведенного в Европе опроса врачей общей практики, ревматологов и больных, страдающих РА, ОА и другими ревматическими заболеваниями, НПВП назначают 82% врачей общей практики, 84% ревматологов. 78% больных с артритом получают НПВП, и только 16% лечатся другими методами (диета, физические упражнения, физиотерапия, ортопедические приспособления) [4].

С другой стороны, возможность развития НПВП-гастропатии [5, 6], особенно у лиц пожилого возраста, двукратное увеличение риска развития застойной сердечной недостаточности (ЗСН), риска госпитализации по этому поводу [7, 8], а также увеличение риска нарастания ЗСН у лиц, имеющих ее, в 10,5 раза [6] ставят перед врачом задачу подбора наиболее эффективного и безопасного препарата. Внедрение в практику селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) позволило снизить частоту развития неосложненной НПВП-гастропатии. Однако практика показывает, что у больных с наличием факторов риска повреждения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) частота развития язв и эрозий верхних отделов ЖКТ возрастает и на фоне приема селективных ингибиторов ЦОГ2 [6, 9]. Исследование, проведенное методом случай–контроль в Финляндии [10], продемонстрировало, что в отношении частоты развития желудочно-кишечных кровотечений за 5-летний период наблюдения селективные НПВП не имели преимуществ в сравнении с рядом неселективных НПВП: ибупрофеном, напроксеном, кетопрофеном и диклофенаком (рис. 1).

Прием селективных ингибиторов ЦОГ2 и неселективных НПВП связан с увеличением риска кардиоваскулярных осложнений, и при наличии сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы эти препараты нередко комбинируются с низкими дозами аспирина, что еще более увеличивает риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ.

Выраженность синовита и боли при ОА подчас бывает довольно сильной, поэтому сами больные предпочитают препараты с более выраженным анальгетическим действием. По данным отечественных авторов, неселективные НПВП принимают 72% больных, поступающих в терапевтические стационары [11].

В нашей стране широко используется производное пропионовой кислоты препарат кетонал (кетопрофен). Известно, что его обезболивающее действие выше, чем у ибупрофена, диклофенака и индометацина. Его высокая эффективность и хорошая переносимость были показаны в наших исследованиях [11, 12]. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики кетонала – быстрая абсорбция в ЖКТ, легкое проникновение в полость сустава и длительная задержка препарата в синовиальной жидкости, что в сочетании с коротким периодом полужизни (до 2 ч) и быстрой элиминацией препарата снижает риск развития серьезных нежелательных реакций (НР) [13]. По данным метаанализа исследований на большом контингенте больных (около 20 тыс.), кетопрофен обладает низким риском развития осложнений со стороны ЖКТ [14]. Кетонал с успехом используют для купирования острой боли в хирургии [15], онкологии [16], гинекологии [17]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что неселективные и умеренно селективные НПВП ингибируют синтез простагландинов хряща [18–26]. Было показано, что кетопрофен не оказывает существенного влияния на синтез протеогликанов хондроцитами в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [27], т. е. не оказывает отрицательного действия на суставной хрящ.

Недавно была зарегистрирована в России новая форма кетонала – Кетонал Дуо (КТД). Он отличается от обычных капсул способом высвобождения активного вещества. Капсулы с модифицированным высвобождением содержат два вида пеллет:

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

Белые пеллеты обеспечивают быстроту наступления терапевтического эффекта, а желтые – длительное противовоспалительное и анальгетическое действие. При этом

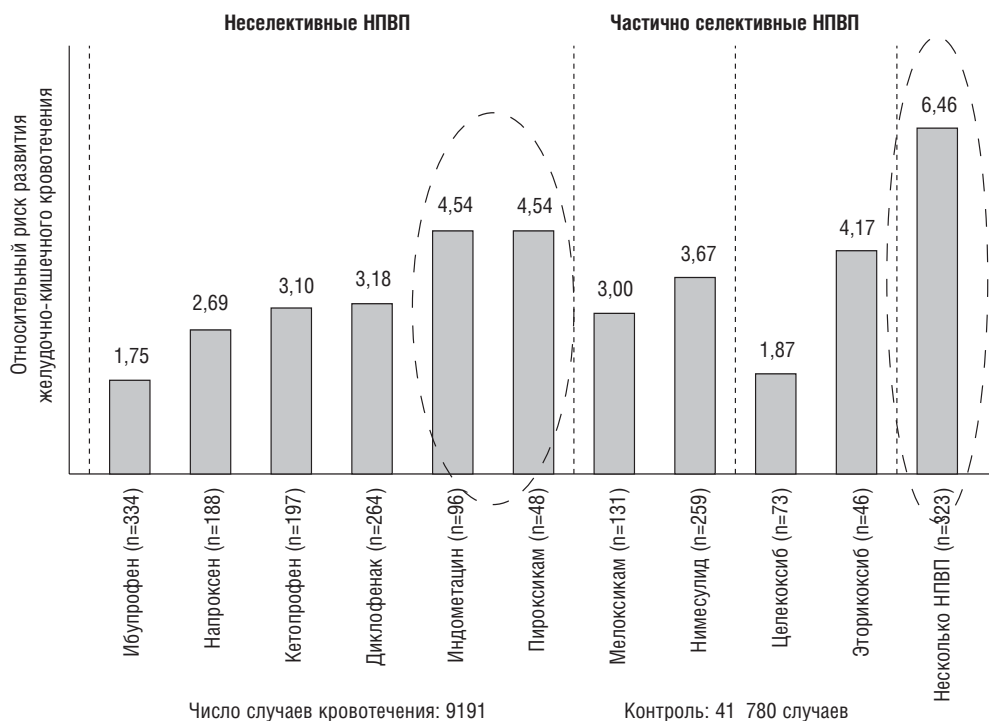


Рис. 1. Результаты исследования (случай–контроль): оценка относительного риска развития желудочно-кишечного кровотечения у пациентов, использующих НПВП

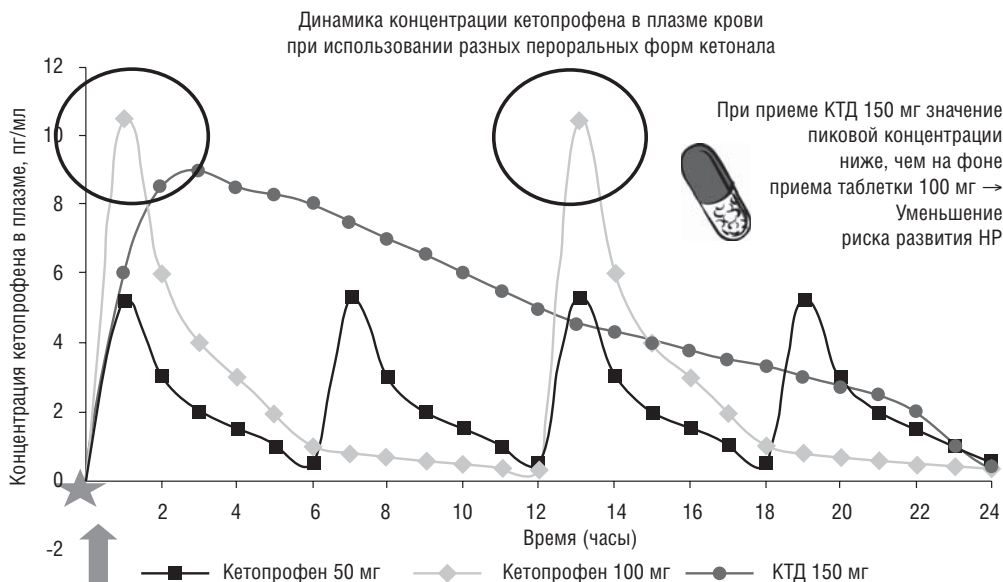


Рис. 2. Фармакокинетика капсул с модифицированным высвобождением

значительно снижается пиковая концентрация препарата в плазме, что обеспечивает уменьшение числа НП. После перорального приема одной капсулы с модифицированным высвобождением максимальная плазменная концентрация около 10 $\mu\text{г}/\text{мл}$ достигается к окончанию второго часа, а ее постепенное снижение происходит в течение 24 ч (рис. 2). Прием одной капсулы кетонала с модифицированным высвобождением препарата обеспечивает анальгетический и противовоспалительный эффект в течение суток. Биодоступность КТД не отличается от биодоступности других пероральных форм и составляет 90%, прием пищи не влияет на общую биодоступность кетопрофена, но уменьшает скорость всасывания препарата. В связи с этим для усиления действия препарата его желательно назначать в вечерние часы.

Ранее нами было проведено открытое исследование эффективности и безопасности приема КТД 25 больными гонартрозом в течение 4 нед [28]. Эффект отмечен у всех больных, причем в 62,5% случаев он расценивался как отличный (полное купирование боли), в 37,5% — как очень хороший. Средние значения выраженности боли, скованности и ограничения функций по индексам WOMAC и Леккена за месяц приема КТД уменьшались достоверно на 50–60% ($p < 0,05$ – $0,01$). Отмечено, что вечерний прием КТД более эффективен. Лишь в одном случае наблюдалась аллергическая реакция, у остальных больных переносимость препарата была хорошей.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности, безопасности и комплаентности использования КТД в лечении ОА в дозе 150 мг/сут в амбулаторной практике.

Материал и методы

Исследование проведено в 10 клинических центрах (Барнаул, Екатеринбург, Иркутск, Красноярск, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Самара, Санкт-Петербург, Уфа) терапевтами и ревматологами. При оценке безопасности врачи обеих специальностей использовали одни и те же критерии, и данные, полученные ревматологами и терапевтами, объединены. При оценке эффективности

использовались две группы критериев: динамика боли по ВАШ в покое оценивалась только терапевтами (у 303 больных), боль по ВАШ при движении — терапевтами и ревматологами (у 413 больных), а индексы WOMAC, Леккена, припухлость в области сустава оценивались только врачами-ревматологами. В исследование всего было включено 602 больных с первичным ОА, которые приняли хотя бы одну дозу препарата (из них 482 пациента лечили терапевты и 120 пациентов — ревматологи). Из статистического анализа эффективности были исключены 189 пациентов в связи с различными нарушениями протокола. Поэтому оценка эффективности проводилась у 3/4 пациентов.

В исследование при условии подписания добровольного информированного согласия включались больные, соответствующие следующим критериям:

1. Возраст 18 лет и старше.
2. Наличие первичного ОА.
3. У пациентов, принимающих медленнодействующие препараты для лечения ОА, их доза оставалась неизменной в течение ≥ 3 мес до включения в исследование.
4. Наличие потребности в приеме НПВП в течение как минимум 1 мес.

5. Уровень боли по ВАШ в покое ≥ 40 мм.

Критериями исключения были:

1. Нежелание участвовать в исследовании.
2. Наличие противопоказаний к назначению КТД или другого НПВП.
3. Деменция или другое психическое заболевание, затрудняющее контакт с пациентом.
4. Тяжелое нестабильное течение соматических заболеваний и другие состояния, которые могут потенциально помешать пациентам закончить исследование.
5. Злокачественные новообразования.
6. Наличие других ревматических заболеваний.
7. Острое поражение слизистой оболочки ЖКТ в течение 1 мес до включения в исследование.

По протоколу допускался прием стабильной сопутствующей терапии по поводу коморбидных заболеваний. Не разрешался прием других НПВП, антикоагулянтов и ингибиторов агрегации тромбоцитов, за исключением

Таблица 1 Причины досрочного прекращения приема КТД больными

Причина	Доля больных, %	Валидизированный процент больных
НР	6,5	8,7
Финансовые ограничения	1,6	2,2
Досрочное прекращение приема препарата в связи с прекращением боли	61,3	82,6
Неэффективность, забывчивость	1,6	2,2
Забывчивость, несмотря на эффективность	1,6	2,2
Другое	1,6	2,2
Всего	74,2	100,0
Нет данных	25,8	
Всего	100	

приема аспирина в дозе 325 мг/сут, а также внутрисуставное введение препаратов.

КТД назначали по 150 мг/сут на 28 дней. Другие НПВП отменяли за 3 дня до начала лечения КТД.

Статус больного оценивали до назначения КТД и на 24–28-й день после назначения. Учитывались следующие параметры:

1. Оценка больным и врачом удобства приема КТД по 10-балльной шкале.
2. Интенсивность боли по ВАШ в покое и при движении.
3. Индекс Леккена.
4. Индекс WOMAC.
5. Наличие или отсутствие припухлости пораженных суставов.

В конце исследования проводилась оценка эффективности терапии врачом-исследователем и пациентом (раздельно) с использованием следующих градаций:

- a) отличный эффект – нормализация всех показателей;
- b) хороший эффект – уменьшение оцениваемых параметров на 40–50%;
- c) удовлетворительный эффект – уменьшение оцениваемых параметров на 20–30%;
- d) отсутствие эффекта – уменьшение оцениваемых параметров менее чем на 20% или ухудшение.

Оценку переносимости исследуемого препарата проводили по субъективным жалобам пациента и по данным физикального осмотра. Всю информацию вносили в индивидуальную карту пациента (ИКП). Математический анализ проведен с применением методов вариационной статистики. Статистическую значимость изменений клинических параметров оценивали с помощью парных критериев Стьюдента, Уилкоксона, χ^2 .

Проведение исследования было одобрено локальными этическими комитетами клинических баз всех центров.

Из 602 пациентов коксартроз был у 81, гонартроз – у 258, узелковый артроз – у 5, генерализованный ОА – у 241 и 4 больных имели клиническую картину поражения мягких тканей в области плечевого сустава на фоне ОА, в 13 ИКП локализация ОА не была указана. Пол больных был указан в 579 ИКП, среди пациентов преобладали женщины, мужчин было только 29% (169 из 579). Возраст больных варьировал от 21 года до 98 лет (в среднем $59,8 \pm 12$ года). У молодых больных диагноз ОА ставился на основании рентгенологических изменений в коленных суставах (2-я стадия ОА по Келлгрону) и наличия болей механического характера при исключении воспалительных заболеваний суставов. Длительность заболевания составила в среднем $9,2 \pm 6,8$ года. Сопутствующие заболевания отмечены у 521 (86,5%) пациента. Среди сопутствующих заболеваний преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (405 больных, 67,3%) и ЖКТ (257 больных, 42,7%). Из больных, принимавших до включения в исследование НПВП, 33,1% причиной замены его на другой препарат назвали плохую эффективность, 52,6% – плохую переносимость и 6% – и плохую эффективность, и плохую переносимость. Исходя из индивидуальных особенностей болевого синдрома у больных ОА, 79% пациентов принимали КТД в утренние часы. Полностью завершили исследование 418 (85%) больных. Досрочно выбыли 74 пациента, из них из-за непереносимости (аллергическая реакция) – один, остальные в связи с полным купированием симптоматики или по организационным причинам (табл. 1).

Результаты

К началу исследования *выраженность боли* в покое по ВАШ варьировала от 40 до 90 мм (медиана 50 мм), боли при движении – от 34 до 100 мм (медиана 80 мм). К концу исследования отмечалась достоверная положительная динамика боли: боль в покое варьировала от 0 до 90 мм (медиана 20 мм), боль при движении – от 0 до 90 мм (медиана 30 мм; табл. 2). При оценке боли использовали также следующие градации: 0 мм – нет боли, 1–39 мм – слабая, 40–69 мм – умеренная, 70–100 мм – выраженная боль. Через 4 нед приема КТД у 80% больных боль в покое и 63% больных боль при движении либо отсутствовала, либо была слабой (рис. 3), к концу исследования выраженные боли при движении отметили лишь 3,6% пациентов ($p < 0,001$).

Отличный и хороший эффект терапии врачи отметили в 76,4% случаев, а больные – в 78,5% (рис. 4), отсутствие эффекта по мнению врачей было у 2,1% больных, а по мнению пациентов – у 0,9%. Таким образом, доля ответивших на терапию КТД составила 97,9% по мнению врача и 99,1% по мнению пациента.

Ревматологами, кроме того, оценивались индекс Леккена, индекс WOMAC и наличие припухлости (оценено у 110 больных).

Таблица 2 Динамика изучаемых параметров на фоне 28-дневного приема КТД, $M \pm SD$

Параметр	Выраженность боли (ВАШ), мм		АД, мм рт. ст. (n=551)		Пuls, уд/мин (n=551)
	в покое (n=303)	при движении (n=413)	систолическое	диастолическое	
Исходно	56,3 \pm 12,3	75,8 \pm 13,0	132,1 \pm 15,6	82,6 \pm 9,4	74,5 \pm 7,8
К концу исследования	20,0 \pm 17,0*	31,0 \pm 21,0*	128,0 \pm 12,3	80,5 \pm 7,4	72,0 \pm 6,2

Примечание. * – $p < 0,001$. SD – стандартное отклонение, АД – артериальное давление.

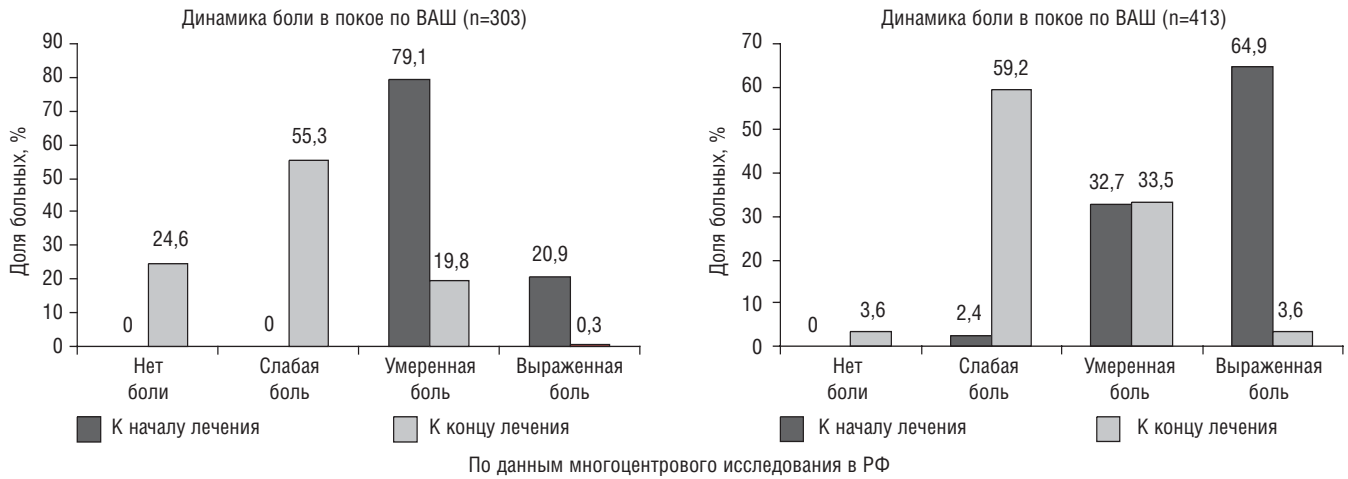


Рис. 3. Динамика боли в покое и при движении (ВАШ, мм) у больных ОА

Индекс Леккена был оценен у 74 пациентов с изолированным ОА коленного или тазобедренного сустава при включении в исследование и во время заключительного визита. Его медиана снизилась соответственно с 13,4 до 8,2 балла ($p < 0,001$).

Индекс WOMAC снизился на $28 \pm 21,8$ мм, при этом боль уменьшилась на $7,5 \pm 6,3$ мм, скованность – на $2,5 \pm 2,2$ мм, функциональные ограничения – на $17,9 \pm 15,2$ мм ($p < 0,001$ для всех переменных).

У 71% пациентов, имевших **припухлость суставов** при включении в исследование, на заключительном визите она отсутствовала.

Оценка переносимости терапии. Всего за время исследования была зарегистрирована 41 НР у 28 (4,7%) больных (от 1 до 4 НР у одного пациента). Серьезных НР зафиксировано не было. Наиболее часто встречались жалобы со стороны ЖКТ: изжога у 7 (1,2%) больных, тошнота у 5 (0,8%), гастралгии – у 11 (1,8%), у 2 (0,3%) отмечен жидкий стул. В 1 (0,2%) случае отмечено развитие аллергической реакции, что послужило поводом к отмене препарата, и еще у трех больных КТД был отменен из-за диспепсического синдрома. По мнению исследователей, с приемом КТД было связано повышение АД у 3 (0,5%) и кровоизлияние в склеру глаза – у 1 (0,2%) пациента, в остальных случаях жалоб связь с приемом препарата отмечена исследователями как сомнительная. Выраженность симптомов непереносимости у 17 (2,8%) больных была слабой и у 10 (1,7%) – средней тяжести. Длительность связанных с приемом КТД НР составляла в среднем $4,4 \pm 5,0$ дня (от 1 до 27 дней). Самостоятельно купировалась тошнота в одном случае, в остальных случаях была назначена сопутствующая терапия.

Систолическое и диастолическое АД до назначения КТД и после 4 нед его приема оценивались у 551 больного как показатели безопасности: они не только не имели тенденции к повышению, но даже претерпели небольшое снижение (на 4,2 мм рт. ст. для систолического и на 2,6 мм рт. ст. для диастолического АД). Наблюдалось урежение числа сердечных сокращений (ЧСС) на 1,8 уд/мин ($p < 0,00001$). Вероятно, такое изменение показателей гемодинамики связано с уменьшением боли.

Оценка удобства использования препарата Кетонал Дуо по 10-балльной шкале. Максимальное удобство оценивалось как 10 баллов. Врачами удобство использования

КТД оценено у 377 больных, и 381 пациент также дал свою оценку удобства использования препарата. Полученные данные представлены в табл. 3. Как видно из таблицы, по мнению большинства больных и врачей препарат максимально удобен – медиана и 75-й перцентиль распределений обеих оценок равны 10 баллам.

Обсуждение

Настоящее исследование было проведено в условиях клинической практики, приближенной к реальным условиям. Большинство пациентов имели коморбидную патологию, хотя лица с тяжелыми заболеваниями и высоким риском кардиоваскулярных и желудочно-кишечных осложнений в исследование не включались, что в целом соответствует тактике практикующего врача при назначении и выборе НПВП. Большая доля ответивших на терапию была ожидаемой, поскольку высокая эффективность кетонала для купирования болевого синдрома, обусловленного ОА, уже была неоднократно продемонстрирована в предыдущих исследованиях [28, 29].

По данным, полученным в ходе открытого и многоцентрового открытого испытаний КТД у больных с патологией суставов и позвоночника, были подтверждены высокие эффективность и безопасность препарата. КТД эффективен более чем у 98% больных ОА различной локали-

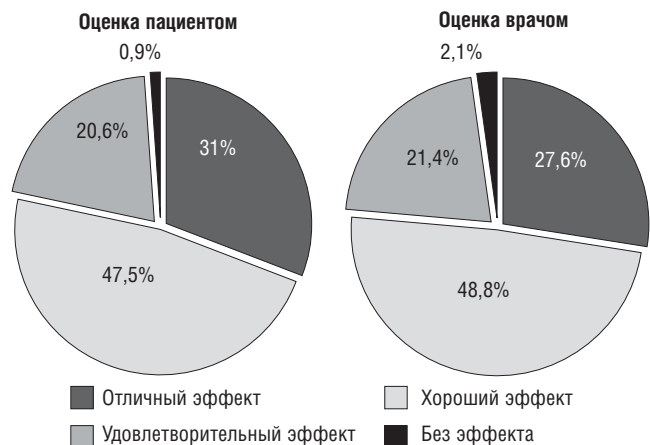


Рис. 4. Глобальная оценка эффективности лечения КТД больных ОА по данным многоцентрового исследования

Таблица 3 Описательная статистика для оценки удобства использования КТД врачом и пациентом, баллы

Оценка удобства применения КТД	Число больных	Среднее значение	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Перцентили		
						25-й	50-й (медиана)	75-й
Врачом	377	9,5995	0,99469	0,00	10,00	10,0000	10,0000	10,0000
Пациентом	381	9,5320	1,08496	0,00	10,00	10,0000	10,0000	10,0000

зации. Он не вызывает тяжелых НР, не влияет на уровень АД и ЧСС. Хорошая переносимость и отсутствие серьезных НР связаны с благоприятным профилем безопасности собственно кетопрофена. Прием его, с одной стороны, в меньшей степени, чем большинства других неселективных НПВП, негативно влияет на течение АГ, а по переносимости со стороны ЖКТ он сопоставим с селективными НПВП [10, 30].

Также важным аспектом безопасности КТД является разумный выбор суточной дозы в 150 мг, что меньше максимально разрешенной суточной дозы и позволяет, в случае необходимости, дополнительно принять еще 50 мг кетонала или применить кетонал-крем, не превысив максимальную дозу в 200 мг. Поскольку у большинства пациентов доза 150 мг КТД оказывала достаточный обезболивающий и противовоспалительный эффект, ни в одном случае не было зафиксировано превышения максимальной разрешенной суточной дозы.

Интересным оказалось и влияние приема КТД на пульс и АД. Несмотря на малую клиническую значимость снижения АД на 2 мм рт. ст., отмечалась высокая статистическая значимость изменений. Вероятно, снижение пульса и АД ассоциируется с уменьшением боли.

По мнению врача и больных, препарат удобен для приема, так что комплаентность при назначении КТД весьма высока (около 98%), а основной причиной пропуска приема препарата было полное купирование боли.

ЛИТЕРАТУРА

- Smith MM, Ghosh P. Osteoarthritis: Current status and future directions. *APLAR J Rheum.* 1998;2:27–53.
- Lawrence RC, Brummer JM, Bier F. Osteoarthritis prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes. *Ann Rheum Dis.* 1966;25(1):1–24.
- Sokka T, Pincus T. Abstract presented during the American College of Rheumatology 2005 Scientific Sessions. San Diego, California; 2005.
- Emery P. Considerations for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy: benefits. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1996;105:5–9; discussion 10–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009749609097231>.
- Richy F, Bruyere O, Eihgen O, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(7):759–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.015925>.
- Насонов ЕЛ, Лазебник ЛБ, Беленков ЮН и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва: Алмаз; 2006. 88 с. [Nasonov EL, Lazebnik LB, Belenkov YuN, et al. *Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov.* Klinicheskie rekomendatsii [Application of nonsteroid anti-inflammatory preparations. Clinical recommendations]. Moscow: Almaz; 2006. 88 p.]
- Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch Int Med.* 2000;160(6):777–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.6.777>.
- Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RMC, et al. NSAIDs associated with increase risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Int Med.* 1998;158(10):1108–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.158.10.1108>.
- Каратеев АЕ, Коновалова НН, Литовченко АА и др. НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России. Клиническая медицина. 2005;83(5):33–8. [Karateyev AYe, Konovalova NN, Litovchenko AA, et al. A NSAID-associated alimentary tract disease in patients with rheumatism in Russia. *Klinicheskaya meditsina.* 2005;83(5):33–8. (In Russ.)]
- Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Grönroos JM, et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(8):923–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/0036520701192326>.
- Наумов АВ, Верткин АЛ, Мендель ОВ и др. Как повысить безопасность и эффективность «антиартрозной» терапии у больных с соматической патологией. Русский медицинский журнал. 2007;15(26):2012–9. [Naumov AV, Vertkin AL, Mendel' OV, et al. How to increase safety and efficiency of «antiartrozny» therapy at patients with somatic pathology. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2007;15(26):2012–9. (In Russ.)]
- Чичасова НВ, Насонов ЕЛ, Имамтединова ГР. Применение кетопрофена (Кетонал) в лечебной практике. Фарматека. 2003;5(68):30–2. [Chichasova NV, Nasonov EL, Imametdinova GR. *Primenenie ketoprofena (Ketonal) v lechebnoi praktike.* Farmateka [Application of ketoprofen (Ketonal) in medical practice. Farmateka]. 2003;5(68):30–2.]
- Williams RL, Upton RA. The clinical pharmacology of ketoprofen. *J Clin Pharm.* 1988; (12 Suppl):S13–22. DOI:

Заключение

В ходе многоцентрового открытого испытания препарата КТД у больных с патологией суставов и позвоночника были подтверждены высокие эффективность и безопасность препарата. Он эффективен более чем у 98% больных, не вызывает тяжелых НР, не влияет на уровень АД и ЧСС. Лучшую переносимость данной формы кетопрофена по сравнению с обычной отметили и зарубежные авторы при сравнительном исследовании переносимости обеих форм [31]. По мнению врача и больных, препарат удобен для приема, так что комплаентность при назначении КТД весьма высока (около 98%), а основной причиной пропуска приема препарата было отсутствие боли.

Таким образом, препарат КТД может быть рекомендован в качестве удобного и эффективного препарата при лечении дегенеративных заболеваний суставов.

Прозрачность исследования

Исследование имело спонсорскую поддержку компании «Сандоз». Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

- <http://dx.doi.org/10.1002/j.1552-4604.1988.tb05971.x>.
14. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20000 patients. *Scand J Rheum*. 1989;83:21-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009748909101474>.
 15. Ветшев ПС, Ветшева МС. Принципы анальгезии в раннем послеоперационном периоде. Хирургия. 2002;(12):49-52. [Vetshev PS, Vetsheva MS. The principles of an analgeziya in the early postoperative period. *Khirurgiya*. 2002;(12):49-52. (In Russ.)]
 16. Новиков ГА, Вайсман МА, Прохоров БМ и др. Кетонал в лечении болевого синдрома у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований. Паллиативная медицина и реабилитация. 2002;(3):48-51. [Novikov GA, Vaisman MA, Prokhorov BM, et al. Ketonal in treatment of a pain syndrome at patients with wide-spread forms of malignant new growths. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*. 2002;(3):48-51. (In Russ.)]
 17. Айламазян ЭК, Ниаури ДА, Зиятдинова ГМ. Клинико-экономическое обоснование применения кетонала с целью обезболивания после эндоскопических вмешательств в гинекологии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2002;(6):51-3. [Ailamazyan EK, Niauri DA, Ziyatdinova GM. Application Cliniko-economic justification ketanol for the purpose of anesthesia after endoscopic interventions in gynecology. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2002;(6):51-3. (In Russ.)]
 18. Haskisson EC. Clinical aspects of chondroprotection. *Semin Arthritis Rheum*. 1990 Feb;19(4 Suppl 1):30-2. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172\(90\)90083-R](http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172(90)90083-R).
 19. Doherty M. Chondroprotection by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(8):619-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.48.8.619>.
 20. Brandt KD. The mechanism of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol Suppl*. 1991;27:120-1.
 21. Ostensen M. Cartilage changes in arthritis do non-steroidal antiphlogistics have positive or negative effects? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1991;111(7):838-40.
 22. Manicourt DH, Pita JC. Progressive depletion of hyaluronic acid in early experimental osteoarthritis in dogs. *Arthritis Rheum*. 1988;31(4):538-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310411>.
 23. Sweet MB, Thonar EJ, Immelman AR, Solomon L. Biochemical changes in progressive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1977;36(5):387-98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.36.5.387>.
 24. Thonar EJ, Sweet MB, Immelman AR, Lyons G. Hyaluronate in articular cartilage: age-related changes. *Calcif Tissue Res*. 1978;26(1):19-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02013228>.
 25. Holmes MW, Bayliss MT, Muir H. Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. *Biochem J*. 1988;250(2):435-41.
 26. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human articular cartilage. *Br J Pharmacol*. 2000;131(7):1413-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0703710>.
 27. Huber-Brunning O, Willbrinck B, Vanroy J, Vanderveen MJ. Potential influences of ketoprofen on human healthy and osteoarthritic cartilage in vitro. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1989;83:29-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009748909101475>.
 28. Чичасова НВ, Имамединова ГР. Симптом-модифицирующая терапия ОА: возможности Кетонала ДУО. *Consilium medicum*. 2010;(2):30-5. [Chichasova NV, Imametdinova GR. Symptom-modifitsiruyushchaya terapiya OA: vozmozhnosti Ketonala DUO. *Consilium medicum*. 2010;(2):30-5.]
 29. Шостак НА, Рябкова АА, Бабадаева НМ. Сравнительная эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов при болях в спине. Русский медицинский журнал, ревматология. 2003;11(15):860-2. [Shostak NA, Ryabkova AA, Babadaeva NM. Comparative efficiency of nonsteroid anti-inflammatory preparations at a back pains. *Russkii meditsinskii zhurnal, revmatologiya*. 2003;11(15):860-2. (In Russ.)]
 30. Чичасова НВ, Каневская МЗ, Имамединова ГР, Иголкина ЕВ. Кетопрофен в лечении хронических воспалительных заболеваний суставов. *Consilium Medicum*. 2007;9(8):124-8. [Chichasova NV, Kanevskaya MZ, Imametdinova GR, Igolkina EV. Ketoprofen in treatment of chronic inflammatory diseases of joints. *Consilium Medicum*. 2007;9(8):124-8. (In Russ.)]
 31. Morley KD, Bernstein RM, Hughes GRV, et al. A comparative trial of a controlled-release formulation of ketoprofen and a conventional capsule formulation of ketoprofen in patients with osteoarthritis of the hip. *Curr Med Res Opin*. 1984;9(1):28-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007998409109555>.