

Новые аспекты лечения боли при острых и хронических воспалительных синдромах

Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Эффективный контроль боли — одна из первоочередных и наиболее важных задач медицинской практики. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основой лечения острых и хронических воспалительных болевых синдромов. Особый интерес представляет группа пациентов с низким риском развития сердечно-сосудистых и низким или умеренным риском желудочно-кишечных осложнений, которым могут быть рекомендованы любые НПВП. Их выбор может зависеть от продолжительности и выраженности воспалительного процесса. Наиболее мощным обезболивающим потенциалом обладают неселективные ингибиторы циклооксигеназы — диклофенак и кетопрофен. Современные технологии создают широкие возможности для модификации действующего вещества и совершенствования лекарственной формы НПВП с целью повышения скорости действия и выраженности обезболивающего и противовоспалительного эффекта. В новой форме диклофенака (Диалрапид саше) натриевая соль была заменена на калиевую, что обеспечило высокую скорость как абсорбции активного вещества, так и действия, сравнимую с таковой при внутримышечном введении препарата, а также расширило возможности его применения для купирования острой боли и рецидивов боли при обострении хронических воспалительных заболеваний.

Существенно изменило фармакодинамику кетопрофена включение в его формулу лизиновой соли. В отличие от обычного кетопрофена, его лизиновые соли (Артрозилен и ОКИ) — быстрорастворимые соединения с нейтральным pH, не раздражающие слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, что позволяет использовать их для длительного лечения хронических воспалительных болевых синдромов.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; Диалрапид; Артрозилен; ОКИ.

Контакты: Вера Николаевна Амирджанова; amirver@yandex.ru

Для ссылки: Амирджанова ВН, Каратеев АЕ. Новые аспекты лечения боли при острых и хронических воспалительных синдромах. Современная ревматология. 2021;15(1):73–78. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-73-78

New aspects of pain management in acute and chronic inflammatory syndromes

Amirdjanova V.N., Karateev A.E.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

Effective pain control is one of the first and most important challenges in medical practice. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the cornerstone of treatment for acute and chronic inflammatory pain syndromes. Of particular interest is a group of patients with a low risk of cardiovascular development and a low to moderate risk of gastrointestinal complications, for whom any NSAID may be recommended. Their choice may depend on the duration and severity of the inflammatory process. The most high analgesic potential have non-selective inhibitors of cyclooxygenase — diclofenac and ketoprofen. Modern technologies give great opportunities for modifying the active substance of NSAIDs and improvement of the drug dosage form in order to hasten their effects and enhance analgesic and anti-inflammatory effect of drugs. In the new form of diclofenac (Dialrapid sachet), sodium salt was replaced by potassium salt, which provided a high rate of both absorption of the active substance and action, comparable to that with intramuscular administration of the drug. It also expanded the possibilities of its use for acute pain and relapses of pain relief in exacerbation of chronic inflammatory diseases.

The inclusion of lysine salt significantly changed the pharmacodynamics of ketoprofen. Unlike conventional ketoprofen, its lysine salts (Artrozilen and ОКИ) are fast-dissolving compounds with neutral pH that do not irritate the mucous membrane of the gastrointestinal tract, which makes them suitable for long-term treatment of chronic inflammatory pain syndromes.

Keywords: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); Dialrapid; Artrozilen and ОКИ

Contact: Vera Nikolaevna Amirdzhanova; amirver@yandex.ru

For reference: Amirdjanova VN, Karateev AE. New aspects of pain management in acute and chronic inflammatory syndromes. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(1):73–78. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-73-78

Боль является одним из основных симптомов воспалительных и аутоиммунных ревматических заболеваний, существенно ухудшающих качество жизни больных, и самой частой причиной обращения пациентов к врачу. Болевые синдромы приводят к активации симпатико-адреналовой системы, возбуждению центральной нервной системы, усилению сердечного выброса и частоты сердечных сокращений, учащению дыхания, повышению риска тромбообразования, снижению почечной фильтрации и торможению перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

По продолжительности выделяют *острую боль* и *хроническую боль*, главным отличием которых является не временной фактор, а нейрофизиологические, биохимические, психологические и клинические соотношения. Любое повреждение приводит к выбросу вазейноактивных веществ, ведущих к развитию воспаления. Локальная гиперпродукция провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления отмечается даже в тех ситуациях, когда признаки явного системного воспаления (существенное повышение СОЭ и уровня СРБ) могут отсутствовать (например, при остеоартрите, ОА) [1, 2]. Биологически активные вещества вызывают не только типичные проявления воспаления, в том числе выраженную болевую реакцию, но и повышают чувствительность ноцицепторов к последующим раздражениям. Среди цитокинов, играющих центральную роль в развитии воспаления, следует выделить фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) 6, а также интерферон γ . Из-за постоянного присутствия повреждающего фактора, провоцирующего каскад воспалительных реакций, последние принимают затяжной или хронический характер. При болезнях аутоиммунной или иммуновоспалительной природы, таких как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка, псориазический артрит и анкилозирующий спондилит, дополнительной причиной хронического воспаления становится агрессивная реакция иммунной системы, направленная против собственных клеток.

Эффективный контроль боли — одна из первоочередных и наиболее важных задач медицинской практики. Перед врачами многих специальностей стоит задача максимально быстрого устранения болевых ощущений для облегчения страданий пациентов и поддержания анальгетического и противовоспалительного эффекта при хронизации боли. В практике ревматологов, неврологов, травматологов-ортопедов для купирования болевых синдромов широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Противовоспалительный эффект различных НПВП в адекватных дозах (средних и высоких терапевтических) практически одинаков. Это подтверждают данные многочисленных рандомизированных клинических исследований, в которых сопоставляли анальгетическое и противовоспалительное действие селективных (с-НПВП) и неселективных (н-НПВП) НПВП при травмах, операциях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата [3–8]. Тем не менее анальгетический эффект некоторых НПВП может различаться.

Хорошо известно, что применение НПВП ассоциируется с широким спектром нежелательных реакций (НР), многие из которых представляют угрозу для здоровья и жизни пациентов. Актуальность проблемы осложнений обусловлена тем, что НПВП принимают в основном лица пожилого

возраста, которые имеют многочисленные коморбидные заболевания. НПВП могут вызывать осложнения со стороны ЖКТ (гастропатии, энтеропатии, диспептические расстройства), сердечно-сосудистой системы (дестабилизация артериальной гипертензии, повышение риска ишемической болезни сердца — ИБС — и хронической сердечной недостаточности, мерцательной аритмии, тромбоэмболических осложнений, послеоперационных кровотечений), развитие нефро- и гепатотоксичности, редко — гематологических осложнений, тяжелых кожных аллергических реакций и бронхоспазма у больных бронхиальной астмой.

В клинических рекомендациях по рациональному использованию НПВП в реальной клинической практике особое внимание уделяется прежде всего выбору НПВП при наличии или отсутствии у пациента патологии ЖКТ и кардиоваскулярной системы [9].

Представляет интерес группа пациентов с низким риском развития кардиоваскулярных и низким или умеренным риском развития желудочно-кишечных осложнений, которым могут быть рекомендованы любые НПВП. Их выбор может зависеть от продолжительности и выраженности воспалительного процесса. Наиболее мощным обезболивающим потенциалом обладают неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) — диклофенак и кетопрофен.

Диклофенак

Фармакологическое действие диклофенака определяется блокадой ЦОГ1 и снижением синтеза основного медиатора боли и воспаления — простагландина E_2 (ПГЕ $_2$). Снижение синтеза ПГЕ $_2$ уменьшает локальное воспаление и периферическую ноцицепцию и, следовательно, опосредованно влияет на развитие центральной сенситизации и хронической боли. Поэтому применение диклофенака является обоснованным при лечении острой боли у больных с низким или умеренным (в сочетании с ингибиторами протонной помпы, ИПП) риском развития желудочно-кишечных осложнений и отсутствием кардиоваскулярной патологии. Имеется большая доказательная база, свидетельствующая о том, что диклофенак не уступает по терапевтическому потенциалу всем другим ингибиторам ЦОГ2 (как н-НПВП, так и с-НПВП) или превосходит их, что оправдывает его широкое использование для купирования острой/подострой боли, а также для длительного контроля боли при хронических заболеваниях суставов и позвоночника. Диклофенак характеризуется благоприятной переносимостью. По данным многочисленных исследований и метаанализов, частота желудочно-кишечных, кардиоваскулярных и почечных осложнений при применении данного препарата не отличается от таковой у подавляющего большинства других НПВП.

Современные технологии, используемые в фармакологии, создают широкие возможности для модификации действующего вещества и совершенствования лекарственной формы НПВП с целью повышения скорости действия и выраженности обезболивающего и противовоспалительного эффекта.

В этом плане большой интерес вызывает новый препарат диклофенака — Диалрапид (ДР). Это быстрорастворимый в воде порошок, выпускаемый в форме саше, стабилизированный буфером, в котором натриевая соль диклофенака заменена на калиевую в виде комбинации калия дик-

лофенака и калия гидрокарбоната, что обуславливает очень быструю абсорбцию активного вещества диклофенака в желудке. Калия диклофенак растворяется и попадает в плазму крови в 2 раза быстрее, чем натрия диклофенак, а калия гидрокарбонат действует как рН-буфер, способствуя полному растворению порошка в воде и еще более ускоряя начало действия. Пиковая концентрация активного вещества в плазме может быть достигнута уже через 5 мин, поэтому анальгетический эффект препарата развивается стремительно. Выраженное уменьшение боли, по данным клинических исследований, достигается в среднем через 15 мин после приема ДР, что значительно быстрее, чем у других НПВП, в том числе у нимесулида и обычного диклофенака. Гидрокарбонатный буфер, помимо ускорения абсорбции, повышает безопасность ДР, поскольку его контакт со слизистой оболочкой желудка непродолжителен [10, 11].

В одном саше содержится полная терапевтическая доза диклофенака калия – 50 мг. При умеренно выраженной боли обычно достаточно дозы 50–100 мг/сут. Максимальная доза при выраженной боли составляет 150 мг/сут. Длительность применения ДР в максимальной терапевтической дозе обычно не превышает 3 сут, в дальнейшем, при стихании болевого синдрома, прием препарата может быть продолжен в меньшей дозе до полного купирования боли.

Быстрота обезболивающего эффекта особенно важна у пациентов с травмами и послеоперационной болью. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности калия диклофенака и ибупрофена у пациентов с посттравматической болью после вывиха голеностопного сустава было показано более эффективное снижение боли в покое и при движении до минимальных значений в первые 3 дня лечения в группе калия диклофенака (150 мг/сут) по сравнению с группой ибупрофена (1200 мг/сут) благодаря форсированному началу действия калия диклофенака, при этом отмечена его хорошая переносимость [12].

При интенсивной острой боли (травмы, хирургические вмешательства и др.) скорость обезболивания может иметь принципиальное значение. В таком случае использование внутривенного (в/в) или внутримышечного (в/м) способа введения НПВП вполне оправданно. Однако преимущество парентеральных форм сохраняется лишь на протяжении первых суток лечения. Следует иметь в виду и то, что многократные инъекции, могут вызывать серьезные осложнения в виде воспаления и инфицирования мягких тканей в области введения препарата [13–15].

ДР по скорости наступления эффекта не уступает инъекциям диклофенака. Это было показано в многоцентровом российском исследовании ФОРСАЖ у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) при острой интенсивной боли [16]. Исследуемую группу составили 30 больных с РЗ, испытывавших выраженную острую боль (≥ 7 см по визуальной аналоговой шкале, ВАШ). Пациенты были рандомизированы в две группы: 1-я группа получила ДР 50 мг 3 раза в день, 2-я – диклофенак 75 мг в/м 2 раза в день. Первое применение препаратов было заслеплено: больные 1-й группы, кроме перорального раствора ДР, получили в/м инъекцию плацебо; больные 2-й группы, помимо в/м введения диклофенака, – плацебо в виде раствора для перорального приема. В 1-й группе уже через 15 мин отмечалось уменьшение боли с $8,1 \pm 0,8$ до $5,7 \pm 1,7$ см по ВАШ ($p=0,012$), в дальнейшем эффект терапии нарастал. Во 2-й группе статистически

значимое снижение выраженности боли с $7,6 \pm 0,7$ до $4,5 \pm 1,9$ см по ВАШ ($p=0,04$) зарегистрировано через 1 ч после начала лечения. Спустя 15 и 30 мин анальгетический эффект в 1-й группе оказался более значимым, чем во 2-й группе ($p=0,019$; $p=0,037$). Число больных, оценивших результат терапии как хороший и отличный, в 1-й группе составило 77,0%, во 2-й группе – 61,5% ($p=0,302$).

Таким образом, ДР превосходил по выраженности обезболивающего эффекта и быстродействию в/м инъекции диклофенака. Число НР при использовании ДР было ниже, чем на фоне в/м инъекций диклофенака, что позволяет рассматривать ДР в качестве более эффективной, удобной и безопасной альтернативы инъекциям диклофенака.

В другом многоцентровом российском исследовании на основании анализа 7300 заполненных исследовательских карт была изучена эффективность и безопасность ДР в реальной клинической практике при острой боли, вызванной скелетно-мышечными заболеваниями [17]. Показан хороший анальгетический и противовоспалительный эффект ДР при кратковременном приеме, сопровождавшийся 50% уменьшением болевого синдрома у 58,7% больных. Вероятность уменьшения боли $\geq 50\%$ была ниже у лиц 65 лет и старше, при индексе массы тела ≥ 30 кг/м², а также у пациентов с длительным болевым синдромом при ОА, при этом серьезных НР не зарегистрировано.

Таким образом, ДР может быть препаратом выбора для купирования острой боли после травм, операций, при приступах мигрени, первичной дисменорее и острым аднексите, а также в дебюте хронических скелетно-мышечных заболеваний, сопровождающихся рецидивами боли, при боли в спине, РЗ и поражении внесуставных мягких тканей. Применение ДР оправданно при низком кардиоваскулярном и низком или умеренном (в комбинации с ИПП) риске желудочно-кишечных осложнений. ДР включен в стандарты первичной медико-санитарной помощи, оказываемой пациентам с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани.

Кетопрофен

Одним из представителей НПВП, относящихся к группе производных пропионовой кислоты, является кетопрофен, характеризующийся выраженным анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим эффектом [18–20]. Анальгезирующее действие кетопрофена обусловлено двумя механизмами: периферическим (через подавление синтеза простагландинов) и центральным (обусловленным ингибированием синтеза простагландинов в центральной и периферической нервной системе), а также влиянием на биологическую активность других нейротропных субстанций, играющих ключевую роль в высвобождении медиаторов боли в спинном мозге. Кетопрофен снижает активность цитокинов, особенно ИЛ1 и ФНО α , высвобождающихся при активации лейкоцитов, которые играют существенную роль в воспалительном повреждении тканей. Кроме того, кетопрофен обладает антибрадикининовой активностью, стабилизирует лизосомальные мембраны, вызывает значительное торможение активности нейтрофилов у больных РА, подавляет агрегацию тромбоцитов.

Введение в состав кетопрофена лизинового соли существенно изменило фармакодинамику препарата. Лизин – аминокислота, входящая в состав белков, ежедневно по-

требляемая человеком с пищей. В лекарствах лизиновая соль находится в молекуле субстанции для получения соединений, растворимых в воде. В отличие от обычного кетопрофена, его лизиновая соль — быстрорастворимое соединение с нейтральным рН, не раздражающее слизистую оболочку ЖКТ, оно хорошо переносится пациентами даже при длительном применении [21–22].

Одним из важных аспектов эффективности терапии при аутоиммунных воспалительных заболеваниях, в частности при РА, является влияние препарата на синовит. Показано, что у больных со стойким синовитом коленного сустава лизиновая соль кетопрофена (ЛСК) успешно проникает в синовиальную жидкость, заметно снижая уровень ПГЕ₂ (ингибирование около 73%).

В России ЛСК зарегистрирована под двумя торговыми наименованиями: Артрозилен — для лечения острых и хронических заболеваний суставов и позвоночника у пациентов старше 18 лет и ОКИ — единственный из кетопрофенов, разрешенный к применению в педиатрической практике (у пациентов старше 6 лет в половинной дозе — 40 мг), обладающий противовоспалительной активностью и используемый для лечения симптомов гриппа, острых респираторных вирусных инфекций, болевого синдрома различной степени выраженности и локализации. Препарат не содержит глютен, поэтому не противопоказан детям с глютеновой болезнью [23]. Оба препарата характеризуются уникальным тройным механизмом анальгетического действия: периферического (за счет блокады цикла арахидоновой кислоты) и двойного центрального (снижение чувствительности болевых рецепторов головного мозга и блокада передачи болевого импульса в передних рогах спинного мозга). Жаропонижающее и анальгетическое действие начинается уже через 15 мин и длится до 8 ч [24, 25].

Липофильность и относительно небольшие размеры молекулы ОКИ определяют его способность легко проникать в воспаленную ткань в высоких концентрациях. Большое значение придается диффузии препарата через гематоэнцефалический барьер и его действию на центральные структуры болевой системы. Экспериментальные данные подтверждают равновесие концентрации несвязанной фракции ОКИ в плазме крови и ликворе. При этом центральный эффект препарата обусловлен не только блокадой ЦОГ2, но и иными механизмами, в частности влиянием на серотонинергическую антиноцицептивную систему.

Хотя в настоящее время нет прямых доказательств и исследований применения ОКИ для уменьшения симптомов легких вариантов коронавирусной инфекции (COVID-19), теоретически эти свойства препарата могут быть востребованы, в том числе для дополнительного купирования лихорадки, боли в мышцах и суставах. Установлено, что диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости может привести к поражению головного мозга и изменению обоняния (гипосмии), выраженному отеку слизистой носоглотки. ОКИ, обладая центральным механизмом действия и хорошо проникая через гематоэнцефалический барьер, теоретически может оказать противоотечное, анальгети-

ческое и жаропонижающее действие у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

ОКИ является универсальным анальгетиком с дополнительными гастропротективными свойствами. Хорошо известна роль оксида азота в защите слизистой оболочки желудка от повреждающего действия пепсина, хлористоводородной (соляной) кислоты и различных раздражающих веществ. Оксид азота способствует снижению секреции соляной кислоты, увеличивает слизеобразование, снижает активность провоспалительных медиаторов, активизирует ангиогенез и заживление пораженных слизистых оболочек. Улучшенная молекула ЛСК проявила не только фармакокинетические, фармакодинамические, клинические, но и гастропротективные свойства за счет увеличения концентрации в слизистой оболочке желудка гастропротективного протеина, NO-синтазы и снижения уровня провоспалительных маркеров (ИЛ8, NFκB). При изучении гистологического материала слизистой оболочки желудка было показано, что ее состояние при применении ЛСК не отличалось от такового при приеме плацебо. Подобной картины не наблюдалось в группах кетопрофена и лизина по отдельности [26].

Таким образом, ЛСК является универсальным анальгетиком, который может с успехом использоваться как для купирования острой, так и для длительного контроля хронической боли. Благоприятные фармакологические свойства определяют его преимущества по сравнению с другими НПВП при ургентном обезболивании, когда быстрота облегчения страданий имеет принципиальное значение. Наличие в арсенале врача разных лекарственных форм помогает при выборе стратегии обезболивающей терапии: для получения максимально быстрого эффекта в первые дни лечения может быть оправданно применение парентеральных форм ЛСК с последующим переходом на регулярный пероральный прием. При выборе анальгетической и противовоспалительной терапии у пациентов с низким сердечно-сосудистым и желудочно-кишечным риском может быть рекомендовано назначение как ДР, так и ЛСК (Артрозилен или ОКИ). При купировании острой боли быстрый обезболивающий эффект достигается посредством приема ДР, который по эффективности и скорости наступления эффекта сравним с в/м введением. Доза и длительность применения препарата подбираются индивидуально, при необходимости лечения в течение более 5 дней или наличии у пациента умеренного желудочно-кишечного риска возможен прием препарата в комбинации с ИПП.

Начало терапии ЛСК в виде в/в или в/м введений может быть показано в раннем послеоперационном периоде или при острых травмах у пациентов с выраженным болевым синдромом в комбинации с опиоидами для уменьшения дозы наркотических препаратов.

При лечении хронической боли возможно длительное использование ЛСК в капсулах, в том числе у пациентов пожилого возраста (в ряде случаев в комбинации с ИПП). ОКИ, обладая тройным механизмом действия и гастропротективным эффектом, является одним из немногих НПВП, разрешенных для применения у детей старше 6 лет.

1. Кукушкин МЛ. Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине. Русский медицинский журнал. 2014;(11):844-8. [Kukushkin ML. Algorithms for diagnosis and treatment of back pain. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(11):844-8. (In Russ.)].
2. Malanga G, Wolff E. Evidence-informed management of chronic low back pain with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, and simple analgesics. *Spine J*. 2008 Jan–Feb;8(1):173–84. doi: 10.1016/j.spinee.2007.10.013.
3. Lee C, Straus WL, Balshaw R, et al. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct 15;51(5):746–54. doi: 10.1002/art.20698.
4. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008 Apr;12(11):1-278, iii. doi: 10.3310/hta12110.
5. Stam W, Jansen J, Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, nonselective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J*. 2012;6:6-20. doi: 10.2174/1874312901206010006. Epub 2012 Apr 3.
6. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar; 67(3):323–9. Epub 2007 Jul 6.
7. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.
8. Насонов ЕЛ. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. Клиническая фармакология и терапия 2003;12(1):64–9. [Nasonov EL. Analgesic therapy in rheumatology: a journey between Scylla and Charybdis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2003;12(1):64–9. (In Russ.)].
9. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(Прил 1):1–29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(Pril 1):1–29. (In Russ.)].
10. Chen C, Bujanover S, Kareht S, Rapoport AM. Differential Pharmacokinetics of Diclofenac Potassium for Oral Solution vs Immediate-Release Tablets From a Randomized Trial: Effect of Fed and Fasting Conditions. *Headache*. 2015 Feb;55(2):265–75. doi: 10.1111/head.12483. Epub 2014 Dec 24.
11. Efficacy of diclofenac potassium sachets in migraine: a randomized, double-blind, cross-over study with diclofenac potassium tablets and placebo. Poster XII. Congress of International Headache Society (HIS), Kyoto-Japan, October 9–12, 2005.
12. Moran M. Double-blind Comparison of Diclofenac Potassium, Ibuprofen and Placebo in the treatment of ankle sprains. *J Int Med Res*. Mar–Apr 1991;19(2):121–30. doi: 10.1177/030006059101900205..
13. Verfaillie G, Knappe S, Corne L. A case of fatal necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. *Eur J Emerg Med*. 2002 Sep;9(3):270–3.
14. Rossi L, Conen D. Intramuscular injections—an outdated form of administration? 6 cases of Staphylococcus aureus sepsis following intramuscular injections. *Schweiz Med Wochenschr*. 1995 Aug 8;125(31–32):1477–82.
15. Rotman-Pikielny P, Levy Y, Eyal A, Shoenfeld Y. Pyomyositis or «injectiositis»—Staphylococcus aureus multiple abscesses following intramuscular injections. *Isr Med Assoc J*. 2003 Apr;5(4):295–6.
16. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС и др. Есть ли альтернатива внутримышечным инъекциям диклофенака для контролирования сильной боли? Результаты рандомизированного, контролируемого частично слепого исследования ФОРСАЖ. Научно-практическая ревматология. 2020;58(4):387–94. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova ES, et al. Is there an alternative to intramuscular injections of diclofenac to control severe pain? The results of a randomized controlled partially blind study, the fast and the FORSAJE. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020; 58(4):387–94. (In Russ.)].
17. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Лиля АМ и др. Ретроспективное наблюдательное исследование ДРАЙВ (Действенная и Рациональная Анальгезия: Выбор). Русский медицинский журнал. 2019;(9):62–6. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Lila AM, et al. Retrospective observational study DRIVE (Effective and Rational Analgesia: the Choice). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019; (9):62–6. (In Russ.)].
18. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo*. Jul–Sep 2010;62(3):172–88. doi: 10.4081/reumatismo.2010.172.
19. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1989; 83:21–7. doi: 10.3109/03009748909101474.
20. Чичасова НВ, Иммамединова ГР, Каратеев АЕ и др. Эффективность и безопасность кетопрофена (кетонал) при ревматоидном артрите (клинико-эндоскопическое исследование). Научно-практическая ревматология. 2001;(1):47–52. [Chichasova NV, Immametdinova GR, Karateev AE, et al. Efficacy and safety of Ketoprofen (Ketonal) in rheumatoid arthritis (clinical and endoscopic examination). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2001;(1):47–52. (In Russ.)].
21. Marmo E, Ottavo R, Giordano L, et al. Experimental assessment of some pharmacodynamic features of ketoprofen lysine. Pain relief activity, antipyretic effects, antiinflammatory activity, antiplatelet aggregation activity and interference with the biosynthesis of prostaglandins. *Arch Sci Med (Torino)*. Jul–Sep 1980;137(3):387–404.
22. D’Arienzo M, Pennisi M, Zanolò G, Borsa M. Ketoprofen lysine: ketoprofen serum levels and analgesic activity. *Drugs Exp Clin Res*. 1984;10:863–6.
23. Kokki H. Ketoprofen pharmacokinetics, efficacy, and tolerability in pediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2010 Oct 1;12(5):313–29. doi: 10.2165/11534910-000000000-00000.
24. Каратеев АЕ, Журавлева МВ, Алексеев ВВ и др. Эффективность комбинации различных лекарственных форм кетопрофена лизиновой соли (Артрозилен®) у пациентов с выраженной мышечно-скелетной болью в реальной клинической практике. Результаты исследования КУЛОН (Кетопрофен: Удовлетворенность Лечением и Оценка Нежелательных явлений). Клиническая фармакология и терапия. 2013;(4):23–30. [Karateev AE, Zhuravleva MV, Alekseev VV, et al. The effectiveness of the combination of various dosage forms of Ketoprofen lysine salt (Arthrolylene®) in patients with severe musculoskeletal pain in real clinical practice. Results of the KULON study (Ketoprofen: Treatment Satisfaction and assessment of Adverse events). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2013;(4):23–30. (In Russ.)].
25. Амирджанова ВН. Нестероидные противовоспалительные препараты: нелегкий выбор обезболивания при операциях на суставах. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):555–9. [Amirdzhanova VN. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the difficult choice of pain relief for joint operations. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(5): 555–9. (In Russ.)].
26. Cimini A, Brandolini L, Gentile R, et al. Gastroprotective effects of L-lysine salification of ketoprofen in ethanol-injured gastric mucosa. *J Cell Physiol*. 2015 Apr;230(4): 813–20. doi: 10.1002/jcp.24809.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.12.2020/23.01.2021/25.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией CSC. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by CSC. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Амирджанова В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>