

нормальных значений экскреции МК этот уровень оставался неизменным.

Важный итог исследования связан и с отсутствием при приеме Блемарена побочных эффектов, негативного влияния на показатели функции печени, почек, сывороточные уровни электролитов.

**Заключение.** Таким образом, результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

1) применение цитратной смеси Блемарен у больных подагрой с нефролитиазом улучшает показатели обмена МК благодаря значительному увеличению почечной экскреции МК ( $p=0,01$ ), что приводит к его нормализации. Исходно нормальный

уровень экскреции МК при этом существенно не меняется;

2) увеличение экскреции МК при приеме Блемарена способствует снижению урикемии в среднем на 8%, обратно коррелируя с сывороточным уровнем МК ( $p<0,05$ );

3) Блемарен характеризуется высокой безопасностью, при его приеме не наблюдается ухудшения показателей функции печени, почек и электролитного обмена;

4) наличие у больных подагрой нефролитиаза следует рассматривать в качестве показания к назначению им цитратных смесей.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Mazzali M., Kanellis J., Han L. et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol* 2002; 282: F991—F997.
- Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol* 2002; 283: F1105—F1110.
- Kang D.H., Nakagawa T., Feng L. et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2888—97.
- Nakagawa T., Mazzali M., Kang D.H. et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol* 2003; 23: 2—7.
- Ohno I., Ichida K., Okabe H. et al. Frequency of Gouty Arthritis in Patients with End-stage Renal Disease in Japan. *Internal Medicine* 2005; 44(7): 706—9.
- Wyngaarden J.B., Kelley W.N. Gout and hyperuricemia, 1976.
- Perez-Ruiz F., Calaborozo M., Herrero-Beites A.M. et al. Improvement of Renal Function in Patients in with Chronic Gout after Proper Control of Hyper-uricemia and Gouty Bouts. *Nephron* 2000; 86: 287—91.
- Кудаева Ф.М., Гордеев В.Г., Барскова В.Г. Скорость клубочковой фильтрации у больных подагрой и факторы, на нее влияющие. *Современная ревматология* 2007; 1: 42—6.
- Сергиенко Н.Ф., Шапльгин Л.В., Кучиц С.Ф. Цитратная терапия в лечении уратного нефролитиаза. *Урология и нефрология* 1999; 2: 34—6.
- Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 895—900.
- Zhang W., Doherty M., Pascual-Gomez E. et al. EULAR evidence based recommendation for the diagnosis and management of gout. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(suppl. III): 501.
- Sakhaee K., Nizar M., Hill K. et al. Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney Int* 1983; 24(3): 348—52.
- Khanniazi M.K., Khanam A., Naqvi S.A. et al. Study of potassium citrate treatment of crystalluric nephrolithiasis. *Biomed Pharmacother* 1993; 47(1): 25—8.
- Pak C.Y., Peterson R. Successful treatment of hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis with potassium citrate. *Arch Intern Med* 1986; 146(5): 863—7.
- Gutman A.B. Views on the pathogenesis and management of primary gout — 1971. *J Bone Joint Surg* 1972; 54A: 357—72.
- Peters J.P., Van Slyke D.D. Purines and pyrimidines, chap 13. *Quantitative Clinical Chemistry. Interpretations*, vol 1, 2<sup>nd</sup> ed, Baltimore: Williams & Wilkins, 1946; 953.

## Опыт применения Кеторола у больных остеоартрозом с выраженным болевым синдромом

Е.А. Галушко, И.Б. Виноградова, Е.Г. Зоткин, И.Г. Салихов, Ш. Эрдес

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

**Цель исследования** — изучение клинической эффективности и переносимости двух лекарственных форм Кеторола (таблетки и раствор для инъекций) у больных остеоартрозом (ОА) в открытом контролируемом рандомизированном испытании в сравнении с аналогичными формами диклофенака натрия.

**Материал и методы.** В исследовании участвовало 109 пациенток с ОА (по критериям R. Altman и соавт.) с преимущественным поражением коленных суставов из 4 ревматологических центров РФ. Основную группу составили пациентки с гонартрозом ( $n=51$ ), получавшие терапию Кеторолом (25 — таблетированную форму и 26 — инъекционную форму). В контрольную группу вошли 58 больных, которым назначали диклофенак натрия (29 — таблетированную форму и 29 — раствор для инъекций). Длительность терапии Кеторолом составляла 5 дней. Обе инъекционные формы использовали только в течение 2 сут, а затем переводили больных на таблетированные формы.

**Результаты исследования.** Установлено, что по краткосрочной эффективности (выраженность купирования болевого синдрома) Кеторол превосходит диклофенак на 25—30%. При сравнении результатов лечения в основной и контрольной группах отмечено достоверно более эффективное купирование болевого синдрома у получающих таблетированную форму препарата. Обе формы Кеторола снизили индекс тяжести на 25%, а диклофенака — только на 15—18%. Такая же картина наблюдалась и при оценке общего состояния здоровья по мнению врача. Анализ динамики индекса WOMAC показал, что к концу исследования процент улучшения при использовании Кеторола был значительно выше для обеих форм (31% для таблетированной и 33% для инъекционной), чем при назначении диклофенака (18 и 6%). При попарном сравнении оказалось, что, по мнению врачей, эффективность таблетированной формы Кеторола достовер-

но выше, чем таковой диклофенака, а эффективность инъекционных форм сопоставима. Однако средняя продолжительность действия инъекционной формы Кеторола была в 2 раза больше ( $p=0,003$ ), чем аналогичной формы диклофенака ( $426,3\pm 153,2$  мин против  $288,3\pm 173,1$  мин). Не отмечено побочного действия Кеторола на функцию почек, печени, у больных не выявлено скрытой кровопотери. **Заключение.** Краткосрочное использование Кеторола при интенсивных болях, вызванных гонартрозом, приводит к более выраженному улучшению, чем применение диклофенака.

*Experience in using Ketorol in osteoarthritis patients with significant pain syndrome*

*E.A. Galushko, I.B. Vinogradova, E.G. Zotkin, I.G. Salikhov, Sh. Erdes*

*Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

**Objective** — to study the clinical efficacy and tolerability of two dosage forms of Ketorol (tablets and solution for injections) versus the similar formulations of diclofenac sodium in patients with osteoarthritis (OA) in an open-labeled randomized study.

**Patients and methods.** The study covered 109 patients with OA (by the criteria developed by R. Altman et al.) with the knee joints being predominantly involved from 4 rheumatological centers of the Russian Federation. A study group comprised 51 female patients with gonarthrosis, treated with Ketorol (25 patients received the drug as tablets and 26 patients had it as injections) and a control group included 58 patients given diclofenac sodium (29 patients received it as tablets and 29 had it as injections). The duration of Ketorol therapy was 5 days. Both formulations for injection were used only for 2 days and then the patients were switched to tablets.

**Results.** Ketorol was found to be superior to diclofenac in short-term effectiveness (in relieving the pain syndrome) by 25—30%. Comparison of the results of treatment in the study and control groups showed a significantly more effective relief of the pain syndrome in those who received the drug as tablets. Both Ketorol formulations reduced the severity index by 25% whereas diclofenac did only by 15—18%. The same picture was also observed when the general condition of patients was evaluated by a physician. Analysis of WOMAK index changes indicated that by the end of the study, the percent of improvement with Ketorol use was much higher for both formulations (31% for tablets and 33% for injections) than that with diclofenac (18% and 6%). Pairwise comparison showed that the efficiency of Ketorol tablets was, in physician's opinion, much higher than that of diclofenac and the effectiveness of injections was comparable. However, the mean duration of Ketorol injections was twice greater ( $p = 0,003$ ) than the similar formulation of diclofenac ( $426,3\pm 153,2$  min versus  $288,3\pm 173,1$  min). There were no side effects of Ketorol on renal and hepatic function; no occult blood loss was found.

**Conclusion.** The short-term use of Ketorol in severe gonarthrosis-caused pains results in a more marked improvement than that of diclofenac.

В практике врачей разных специальностей больные с заболеваниями опорно-двигательного аппарата встречаются достаточно часто. По данным ВОЗ, свыше 4% населения земного шара страдает различными заболеваниями суставов и позвоночника. Ревматические болезни служат причиной сильных болей, ограничения подвижности, а при прогрессировании могут приводить к выраженной деформации суставов с утратой их функции и снижением качества жизни больных [1].

Наиболее распространенным заболеванием в этой группе является остеоартроз (ОА) — дегенеративное заболевание суставов с хроническим прогрессирующим течением и болевым синдром различной степени выраженности. Течение ОА у разных больных весьма вариабельно и характеризуется периодами обострений и стабилизации состояния. Однако в противоболевой терапии нуждается практически каждый пациент, поэтому в лечении данного заболевания, помимо препаратов со структурно-модифицирующим эффектом и нефармакологических методов, наиболее широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [2]. При выборе НПВП применяется дифференцированный подход. В первую очередь врач оценивает интенсивность, продолжительность боли (острая или хроническая), состояние и индивидуальные особенности пациента. НПВП имеют разное соотношение анальгетических, противовоспалительных и жаропонижающих свойств, что позволяет осуществлять индивидуальный подбор наиболее действенных и безопасных препаратов.

Одним из основных механизмов действия кеторола (Кеторол) является подавление синтеза простаг-

ландинов (ПГ) Е посредством ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). ПГ имеют большое значение для развития воспаления, возникновения боли и лихорадки. После открытия изоферментов ЦОГ (ЦОГ 1 и ЦОГ 2) стало ясно, что решающую роль в борьбе с воспалением и болью играет блокада ЦОГ 2. Кеторол относится к неселективным ингибиторам ЦОГ, т.е. одинаково подавляет активность как ЦОГ 1, так и ЦОГ 2. Он используется в виде трометаминовой соли, что увеличивает растворимость препарата в воде, при этом трометаминовая соль легко расщепляется, высвобождая кеторолак. Хотя в последнее время появилось много новых высокоселективных ингибиторов ЦОГ 2, в практической медицине интерес к Кеторолу по-прежнему сохраняется [3]. Это связано с тем, что он является одним из лучших НПВП по анальгезирующему эффекту и сопоставим по силе обезболивания с морфином, но не действует на опиатные рецепторы и не вызывает побочных реакций со стороны ЦНС, угнетения дыхания и пареза гладкой мускулатуры. Кеторол активно используют для купирования острого болевого синдрома в хирургии, онкологии, гинекологии, травматологии и в urgentных ситуациях [4, 5]. В ревматологии Кеторол начали применять только в последние годы, предложена схема его использования при болях в спине [6]. Поскольку НПВП вызывают побочные реакции, что связано с механизмом их действия, Кеторол можно использовать только для кратковременного купирования выраженного болевого синдрома не более 5 дней.

**Цель исследования** — изучение клинической эффективности и переносимости двух лекарственных форм Кеторола (таблетки и раствор для инъекций) у

больных ОА в открытом контролируемом рандомизированном испытании в сравнении с аналогичными формами диклофенака натрия.

**Материал и методы.** В исследовании участвовало 109 пациенток с ОА (по критериям R. Altman и соавт. [7]) с преимущественным поражением коленных суставов из 4 ревматологических центров РФ: С.-Петербург – 25, Ульяновск – 26, Казань – 29, Москва – 29. Средний возраст пациенток составлял  $52,4 \pm 4,9$  года (разброс по городам – от 51,6 до 54,2 года; при попарном сравнении  $p > 0,05$ ).

В основную группу вошла 51 больная с гонартрозом: 25 пациенток получали таблетированную форму Кеторола и 26 – инъекционную. Контрольная группа состояла из 58 больных, которым назначали диклофенак натрия: 29 больных получали таблетки и 29 – раствор для инъекций.

Критериями включения в исследование были: женский пол, возраст от 40 до 60 лет, наличие болевого синдрома при движении в коленных суставах не менее 60 мм по ВАШ, максимальный болевой синдром в коленном суставе (хотя бы в одном), а также неизменность терапии основного заболевания (хондропротекторы), назначенной не менее чем за 3 мес до начала исследования.

Группы больных не различались по возрасту ( $50,9 \pm 8,8$  и  $51,2 \pm 10,9$  года), давности ОА ( $5,9 \pm 3,8$  и  $6,8 \pm 4,3$  года). В обеих группах были преимущественно больные со II рентгенологической стадией по Kellgren (47 и 48 больных соответственно; I стадия являлась критерием исключения). Индекс тяжести (ИТ) гонартроза также был сопоставим в обеих группах и составил в среднем  $17,4 \pm 2,8$  и  $17,5 \pm 2,9$  балла соответственно.

Сопутствующие заболевания: гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гипертоническая болезнь – имелись соответственно у 16; 6 и 47% больных основной группы и 14; 5 и 50% в контрольной. Из исследования исключали пациенток с тяжелыми сопутствующими заболеваниями – неконтролируемой или злокачественной гипертонией, застойной сердечной недостаточностью, сахарным диабетом I типа, язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, а также с нарушениями функции печени и почек.

Для статистической обработки данных использовали методы описательной статистики.

**Схема исследования.** Длительность терапии Кеторолом составляла 5 дней. Во время первичного обследования (скрининг-визит 0) проводили клинический осмотр больных, брали кровь для анализов (биохимические показатели функции почек и печени, общий анализ), отменяли ранее используемые НПВП (в течение 3 дней). Через 3 дня (визит 1) у больного оценивали критерии включения/исключения, проводили рандомизацию больных и в соответствии с ней выдавали лекарственную форму одного из препаратов в следующих дозах:

- таблетированные формы: Кеторол по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в сутки или диклофенак по 1 таблетке (50 мг) 2 раза в сутки;

- инъекционные формы: Кеторол по 1 мл (30 мг) 1 раз в сутки или диклофенак 3 мл (75 мг) 1 раз в сутки.

Обе инъекционные формы использовали только в течение 2 сут, а затем переводили больных на таблетированные формы.

Через 3 дня после начала приема препаратов (визит 2) оценивали краткосрочную переносимость и эффективность терапии. На 6-й день от начала приема (визит 3 – заключительный) проводили окончательную оценку результатов и динамический контроль показателей качества жизни. Оценка эффективности осуществлялась как врачом, так и пациентом по следующим градациям: хорошая, удовлетворительная, нет эффекта. Также об эффективности препарата судили на основании динамики болевого синдрома, по изменению общего состояния здоровья по мнению пациента (СЗП) и врача (СЗВ), измеренным по ВАШ (мм), а также по опроснику WOMAK. Для анализа степени функциональной способности коленных суставов применяли альгофункциональный индекс Лейкена (ИТ) [8].

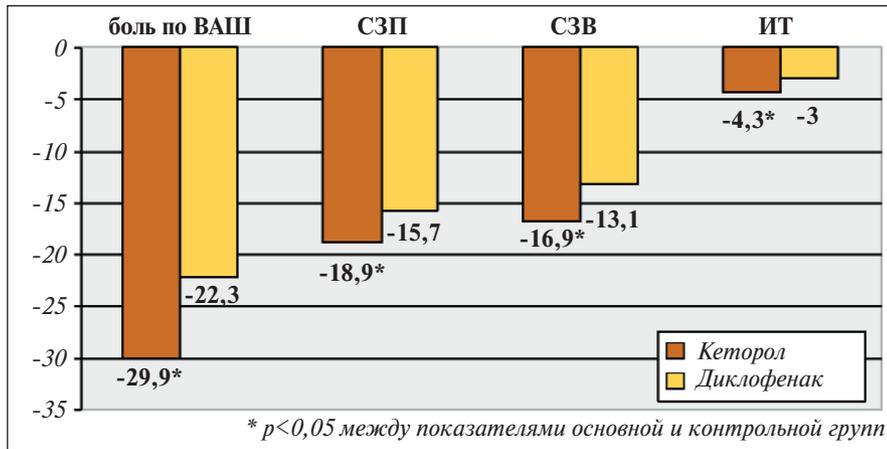
Переносимость терапии оценивали как врач, так и пациент по следующим критериям: хорошая (полное отсутствие клинических признаков развития побочных явлений на фоне приема препарата), удовлетворительная (наличие незначительных жалоб, не приводящих к отмене препарата) и неудовлетворительная (вынужденная отмена препарата). Побочные эффекты препарата оценивали на основании как клинических, так и лабораторных данных.

**Результаты исследования.** Все 109 больных закончили 9-дневное исследование. Оценка показателей краткосрочной эффективности терапии показала (см. рисунок), что Кеторол превосходит диклофенак по выраженности купирования болевого синдрома при ОА практически на 25–30%. При использовании Кеторола улучшение как СЗП, так и СЗВ было достоверно более значимым, чем при приеме диклофенака. Также, в первую очередь, вследствие более сильного подавления боли на фоне терапии Кеторолом достоверно уменьшился ИТ, отражающий степень функциональной способности целевого сустава.

Суммарная оценка эффекта терапии представлена в табл. 1 и 2.

Выявленные различия в основной и контрольной группах были обусловлены достоверно более эффективным купированием болевого синдрома у больных, получающих таблетированную форму препарата.

Как видно из табл. 1, выраженное уменьшение интенсивности боли наблюдалось уже к визиту 2. Однако если инъекционные формы обоих препаратов одинаково уменьшали боль в суставе (на 14–20 мм за первые 2 дня), то таблетированная форма Кеторола достоверно эффективнее снижала интенсивность боли как в пер-



Динамика эффективности терапии в основной и контрольной группах (снижение от исходного уровня, мм)

вые дни лечения, так и к концу исследования. При этом следует отметить, что за 5 дней терапии диклофенак снижал интенсивность болевого синдрома на 20–30%, а Кеторол – на 38–40%, т.е. был на 25% эффективнее.

Та же тенденция наблюдалась и при оценке дру-

сти анальгетического эффекта препарата оказалось, что при сопоставимой анальгетической эффективности средняя продолжительность действия инъекционной формы Кеторола в 2 раза больше ( $p=0,003$ ), чем аналогичной формы диклофенака ( $426,3 \pm 153,2$

Таблица 1. Выраженность болевого синдрома при использовании Кеторола и диклофенака натрия

Группа больных	Препарат	Число больных	Оценка боли		
			визит 1	визит 2	визит 3
Основная	Кеторол: таблетки	25	75,4±12,4	54,9±11,7*	44,5±10,1**
	инъекции	26	77,0±11,4	56,8±16,9	47,9±15,6
Контрольная	Диклофенак: таблетки	29	78,4±13,1	63,1±14,1	54,0±14,7
	инъекции	29	72,8±9,2	58,1±12,6	52,8±14,7

Примечание. \*  $p < 0,05$  между таблетированными формами препарата во время визитов 1 и 2; \*\*  $p < 0,05$  между таблетированными формами препарата во время визитов 2 и 3 (здесь и в табл. 2).

гих показателей эффективности терапии (см. табл. 2). Из данных этой таблицы следует, что обе формы Кеторола за время лечения снизили ИТ на 25% (за 100% приняты показатели при визите 1), а диклофенак – только на 15–18%. Примерно такая же картина наблюдалась и при оценке СЗВ.

Важное значение при оценке эффективности лечения ОА имеет динамика функциональных возможностей больных. К началу исследования индекс WOMAK был сопоставим в обеих группах и составил при лечении таблетированными формами Кеторола  $59,9 \pm 13,8$  и диклофенака  $55,0 \pm 16,1$ , а инъекционными соответственно  $62,7 \pm 17,2$  и  $57,1 \pm 17,5$ . Однако анализ динамики индекса WOMAK показал, что к концу исследования процент улучшения при использовании Кеторола был значительно выше для обеих форм – 31% для таблетированной и 33% для инъекционной, чем диклофенака – 18 и 6% соответственно.

В табл. 3 представлены эффективность и переносимость исследованных препаратов по мнению вра-

мин против  $288,3 \pm 173,1$  мин). У таблетированных форм различий в продолжительности анальгетического эффекта не выявлено ( $266,9 \pm 165,7$  мин и  $236,1 \pm 175,7$  мин соответственно). К концу исследования эффективность терапии, по мнению как врачей, так и пациентов, в большинстве случаев была хорошей в обеих группах.

Важным этапом любого исследования препаратов является оценка безопасности терапии. Серьезных побочных явлений, которые могли бы привести к отмене препаратов, не выявлено, а хорошая и удовлетворительная краткосрочная переносимость превышала 90% для обоих препаратов (см. табл. 3).

Однако у 18 больных (у 6 при использовании Кеторола: у 5 – таблетки и у 1 – инъекции; у 12 при применении диклофенака: у 4 – таблетки и у 8 – инъекции) были зафиксированы незначительные побочные явления, расцененные врачом как имеющие сомнительную связь с приемом исследуемого препарата и не

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Показатели эффективности терапии больных ОА

Динамика ИТ гонартроза			
Препарат	ИТ 1	ИТ 3	% от исходного
Кеторол:			
таблетки	17,2±3,3	12,9±2,7*	25
инъекции	17,8±2,7	13,4±3,1	25
Диклофенак:			
таблетки	17,8±2,9	15,1±3,1	15
инъекции	16,9±2,8	13,9±3,3	18
СЗВ			
	визит 1	визит 3	% от исходного
Кеторол:			
таблетки	54,5±13,2	39,6±11,2*	23
инъекции	56,9±16,1	38,3±10,8	33
Диклофенак:			
таблетки	58,7±15,6	46,5±10,5	20
инъекции	57,9±12,2	43,5±8	25
СЗП			
	визит 1	визит 2	визит 3
Кеторол:			
таблетки	63,2±16,3	51,7±13,8*	45,1±11,9
инъекции	63,8±14,4	50,5±14,0	44,3±13,9
Диклофенак:			
таблетки	67,6±17,7	58,7±12,4	53,3±13,8
инъекции	66,3±13,4	53,9±9,5	49,1±11,3

Примечание. \*  $p < 0,05$  между таблетированными формами препарата.

Таблица 3. Эффективность и переносимость Кеторола и диклофенака у больных ОА по мнению врача (%)

Показатель	Кеторол		Диклофенак	
	инъекции	таблетки	инъекции	таблетки
Эффективность (визит 2):				
хорошая	62	56	17	36
удовлетворительная	34	35	72	57
неудовлетворительная	4	9	11	8
Переносимость (визит 4):				
хорошая	77	84	34	38
удовлетворительная	19	8	62	45
неудовлетворительная	4	8	3	17

потребовавшие назначения дополнительной терапии. В основном преобладали жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (диспепсия и боль в эпигастрии) у 5 больных без язвенной болезни желудка и

раженному улучшению, чем применение диклофенака. При строгом соблюдении показаний Кеторол может уменьшить боль и обеспечить хорошее качество жизни пациента.

двенадцатиперстной кишки в анамнезе, принимавших Кеторол, и у 10 больных, получавших диклофенак. В 1 случае при использовании таблетированной формы Кеторола наблюдалось обострение аллергического ринита, а в 2 случаях при лечении инъекционной формой диклофенака – повышение АД.

Для оценки безопасности препарата у всех больных определяли в крови уровни ферментов печени (АЛТ, АСТ), креатинина и гемоглобина. Эти показатели исследовали при первичном осмотре и через 6 дней после начала приема препарата. Перечисленные показатели достоверно не изменились и оставались в норме, что косвенно указывает на отсутствие побочного действия Кеторола на функцию почек, печени, а кроме того, у больных не выявлено скрытой кровопотери.

**Заключение.** Таким образом, полученные данные позволяют включить Кеторол в арсенал средств для лечения выраженных болевых синдромов при ОА коленных суставов. Кратковременная терапия Кеторолом *per os* или в виде инъекций хорошо переносится больными и редко вызывает побочные явления, что сопоставимо с применением золотого стандарта в ревматологии – диклофенака натрия.

Эффективность Кеторола у больных ОА хорошая, его краткосрочное использование при интенсивных болях, вызванных гонартрозом, приводит к более вы-

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Ш.Эрдес. Ревматические болезни в России в начале XXI века. Науч-практич ревматол 2003; 1: 6–10.  
 2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии. РМЖ 2003; 11(23): 1280–4.  
 3. Cassinelli E.H., Dean C.L., Garcia R.M. et al. Ketorolac use for postoperative pain management following lumbar decompression surgery: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Spine 2008; 33(12): 1313–7.  
 4. Vlakovic G., Sindjelic R., Stefanovic A. Ketorolac as a pre-emptive analgesic in retinal detachment surgery: a prospective, randomized clinical trial. Int J Clin Pharmacol Ther 2007; 45(5): 259–63.  
 5. Брагина Г.И., Виноградова Л.А., Горшкова Ю.М. и др. Болевой синдром в поликлинической практике. Вестник семейной медицины 2006; 2: 44–7.  
 6. Шостак Н.А., Аксенова А.В., Правдюк Н.Г. Оптимизация комплексной терапии заболеланий внутренних органов с использованием кеторола. Леч врач 2006; 6: 83–5.  
 7. Altman R., Asch E., Eastham F.J. et al. Development of criteria for classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 1986; 29: 1039–49.  
 8. Lequesne M.G. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. J Rheumat 1997; 24: 779–81.