

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АРТРОЗИЛЕНА (КЕТОПРОФЕНА ЛИЗИНОВАЯ СОЛЬ) В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Р.М. Балабанова, В.А. Насонова, А.К. Каптаева
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Основная проблема в практике ревматолога — купирование боли, которая, как правило, носит хронический характер, приводя за счет нарушения функции опорно-двигательного аппарата к социальной дезадаптации пациента и его депрессии.

Генез хронической боли включает различные механизмы: воспаление в структурах сустава, механическую травматизацию сустава, сосудистую патологию, нейрогенные и психосоматические компоненты.

В основном, причиной боли является активация ноцицептивных рецепторов, которыми богата снабжена кожа, подкожная клетчатка, мышцы, сухожильно-связочный аппарат, синовиальная оболочка. В передаче боли принимают участие как А-дельта-быстрые миелинизированные волокна, передающие острую локализованную боль, так и медленные немиелинизированные С-волокна, передающие нечетко локализованную боль. Передача сигнала с периферии осуществляется через спинной мозг в ретикулярную формацию и таламус, откуда поступает в гипоталамус и отделы головного мозга, в основном лобные и височные доли. Хронизация процесса приводит к формированию порочного круга.

В активации периферических ноцицепторов и передаче импульса в ЦНС участвует большое число медиаторов, поэтому для лечения болевого синдрома в ревматологии необходима комплексная терапия, в которой, помимо патогенетических препаратов [глюкокортикоиды (ГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП)], основная роль принадлежит нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), что обусловлено их противовоспалительным и анальгетическим эффектами.

Основной механизм действия НПВП — подавление синтеза простагландинов (ПГ), который осуществляется за счет ингибирования активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), имеющей две

изоформы ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Первая регулирует синтез цитопротективных ПГ, вторая — провоспалительных. В последние годы получены данные о ЦОГ-независимых центральных и периферических анальгетических эффектах НПВП [1]. Имеются работы, свидетельствующие о роли ЦОГ-2-зависимого синтеза ПГ в заживлении язв, регуляции овуляции, функции почек, синтеза простагландина клетками эндотелия сосудов, репарации переломов костей скелета [2].

Создание нового класса НПВП, селективно ингибирующих ЦОГ-2, предполагало решение основной задачи клинической медицины — безопасности лечения. Однако боли в животе, диспепсия (симптоматические побочные эффекты) с равной частотой встречаются у больных, принимающих селективные (с-НПВП) и неселективные (нс-НПВП). Описано также развитие тяжелых осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема с-НПВП и опасность развития кардиоваскулярных осложнений в связи с подавлением синтеза PGI_2 и отсутствием действия на синтез тромбоксана A_2 , что приводит к развитию гиперкоагуляции.

Поскольку с-НПВП не лишены недостатков, нс-НПВП по-прежнему занимают лидирующее место в клинической практике. По выраженности анальгетического эффекта преимущество остается за производными фенилуксусной и пропионовой кислот. Более безопасными являются НПВП, у которых сбалансирована ингибция ЦОГ-1 и ЦОГ-2, короткий период полувыведения, быстрое всасывание и элиминация, отсутствует печеночная рециркуляция. Одним из таких препаратов является кетопрофен, применяемый в клинической практике более 30 лет. Подробная характеристика кетопрофена и результаты его применения даны в обзоре Е.М. Veys [3]. Автор указывает на преимущества кетопрофена перед другими НПВП: короткий период полувыведения не требует коррекции дозы у пожилых пациентов; замедленная элиминация препарата из синовиальной жидкости не требует частого приема препарата. Наличие различных лекарственных форм позволяет врачу варьировать их использование: капсулы для коротких курсов лечения, формы

с замедленным высвобождением — для лечения хронических состояний с однократным приемом; парентеральное введение — при острых болях и гель — для локальной терапии.

Представляют интерес данные, свидетельствующие о центральном действии кетопрофена. У крыс с адьювантным артритом на 16 день в желудочки мозга (на фоне анестезии) вводили кетопрофен и оценивали его влияние на таламические нейроны. Препарат быстро ингибировал ноцицептивную эффективность на периферии, что подтверждало его центральный механизм действия [4]. Имеются данные, свидетельствующие о ЦОГ-независимых механизмах действия кетопрофена: избирательном ингибировании активности нейтрофилов, стимулированных интерлейкином (ИЛ)—8 [5], а также о влиянии на уровень провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли (ФНО)— α , ИЛ—1 и ИЛ—6 [6].

По данным Комитета по контролю за безопасностью препаратов США и Англии [7], кетопрофен занимает третье место по общей безопасности и второе по отсутствию смертельных побочных эффектов среди НПВП.

Эффективность кетопрофена при ревматических заболеваниях подтверждена многочисленными клиническими исследованиями, в т.ч. контролируемые [3,8,9,10]. К сожалению, отечественные ревматологи недостаточно информированы о другом НПВП на основе кетопрофена — Артрозилене, который представляет собой водорастворимую лизиновую соль кетопрофена (КЛС); именно водорастворимость обеспечивает его хорошую всасываемость.

На фармацевтическом рынке артрозилен представлен разнообразными формами: раствором для внутримышечных и внутривенных инъекций, обладающим физиологическим рН и осмолярностью; капсулами с замедленным высвобождением по 320 мг; свечами, содержащими 160 мг действующего вещества, и двумя формами для локального применения — спрей 15% и гель 5% с низким содержанием этилового спирта.

Имеет ли лизиновая соль кетопрофена преимущество над кетопрофеном? Ответ был получен в нескольких исследованиях в пользу артрозилена. Так, V.Pietrogrande и соавт. сравнивали эффект суточной дозы кетопрофена и 320 мг артрозилена в капсулах с медленным высвобождением активного вещества на 50 больных (11 — коксартрозом, 5 — гонартрозом, 2 — плечелопаточным периартритом), которые получали препараты короткими курсами в течение года [11]. Отмечен более выраженный анальгетический эффект при лучшей переносимости артрозилена.

Анализ результатов лечения ревматологических больных из 46 клиник Италии, которые получали перорально либо 100 мг кетопрофена, либо

160 мг КЛС медленного высвобождения в течение 1–26 дней (в среднем 9 дней), показал при равной эффективности большую безопасность КЛС в отношении осложнений со стороны ЖКТ [12], а более длительный анальгетический эффект может быть обусловлен медленным высвобождением препарата. В работе M.D'ariento и соавт. сравнивали анальгетический эффект КЛС с его концентрацией в сыворотке крови у послеоперационных больных, получавших 160 мг артрозилена в/в (I группа), 160 мг *per os* — в медленно высвобождающейся форме (II группа) и в/в 1,0 лизина ацетилсалицилата (III группа) [13]. При оценке анальгетического эффекта лучший результат через 8 и 12 часов был получен во II группе больных. Авторы отметили прямую зависимость анальгетического эффекта от концентрации препарата в сыворотке крови.

Для ревматологов очень важно действие препарата при поражении локомоторного аппарата. Концентрацию КЛС в сыворотке и в синовиальной жидкости у 8 пациентов с артритом коленного сустава [6 — ревматоидным артритом (РА) и 2 — остеоартрозом (ОА)], получавших дважды в день по 160 мг КЛС в течение недели, определяли каждые 2 часа в течение первых 12 часов [14]. После первого приема препарата его максимальная концентрация в сыворотке крови отмечена через 4 часа, а низкий уровень препарата сохранялся и через 12 часов. Повторный прием повышал содержание действующего вещества почти вдвое (рис.1).

В синовиальной жидкости уровень КЛС был значительно ниже, чем в сыворотке — 0,5–0,8 мг/мл через 4–6 часов, но определялся препарат в синовиальной жидкости у отдельных больных до 24 часов после перорального приема 160 мг КЛС (рис.2). Полученные результаты свидетельствуют о том, что КЛС достигает места локализации воспаления и длительно сохраняет свое действие.

Центральный механизм действия артрозилена подтвержден [15] при изучении уровня β -эндорфинов и субстанции P у 12 больных ОА. Больные рандомизированно получали 320 мг КЛС или 500 мг ацетилсалициловой кислоты. Как видно на рис.3, уже через час после приема КЛС значительно повышается уровень β -эндорфинов с максимальной концентрацией через 2–4 часа, в эти же сроки снижается уровень субстанции P (рис.4). Эти данные свидетельствуют о замедлении передачи импульса как в ЦНС, так и на периферию. У больных, получавших аспирин, отмечен большой разброс показателей.

В эксперименте, проведенном L.Daffonchio на хомячках, было установлено, что гель артрозилена оказывает противовоспалительный и анальгетический эффект при воспалении, вызванном ИЛ-1 β и брадикинином — мощной альгогенной субстанцией [16].

Другим механизмом действия артрозилена явля-

Рисунок 1
КОНЦЕНТРАЦИЯ КЕТОПРОФЕНА (ЛИЗИНОВАЯ СОЛЬ) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ [14]

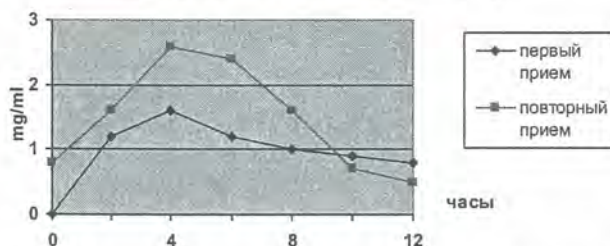


Рисунок 2
КОНЦЕНТРАЦИЯ КЕТОПРОФЕНА (ЛИЗИНОВАЯ СОЛЬ) В СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ [14]

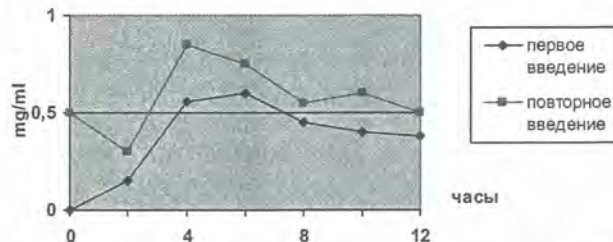


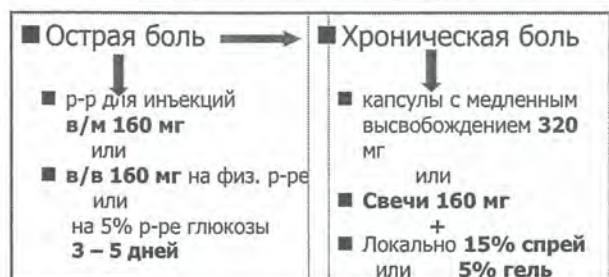
Рисунок 3
ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИЙ β -ЭНДОРФИНОВ НА ФОНЕ ПРИЕМА КЕТОПРОФЕНА (ЛИЗИНОВАЯ СОЛЬ) И АСПИРИНА [15]



Рисунок 4
ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИЙ СУБСТАНЦИИ Р НА ФОНЕ ПРИЕМА КЕТОПРОФЕНА (ЛИЗИНОВАЯ СОЛЬ) И АСПИРИНА [15]



Рисунок 5
СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ АРТРОЗИЛЕНА



ется его способность предупреждать бронхоспазм и продукцию тромбоксана A_2 , индуцированную лейкотриеном C_4 . Блокадой продукции простаноидов авторы объясняют возможность купирования бронхоспазма в эксперименте [17].

Выбор НПВП у пожилых больных нередко является сложной задачей для практикующих врачей, учитывая «букет» болезней, в частности, сочетание ОА и остеопороза. Как следует из экспериментальных данных [18], артрозиллен обладает антирезорбтивной активностью. Исследование проведено с изучением плотности костной ткани у иммобилизованных крыс. Длительная иммобилизация, как известно, приводит к повышению костной резорбции и снижению костеобразования, что вызывает развитие остеопении. Подкожное введение КЛС в течение 10 дней в дозе, меньшей чем вызывающая противовоспалительный ЦОГ-2 ингибирующий эффект, способствовало сохранению костной массы в иммобилизованной части позвоночника животных. Эти данные предполагают возможность предупреждения болезнь-индуцированной остеопении, что часто имеет место у больных РЗ.

Механизм действия артрозилен в первую

очередь проявляется анальгетическим эффектом. Прямое действие препарата на болевые рецепторы осуществляется путем деполяризации ионных каналов, опосредованное — ингибированием синтеза ПГ, повышающих чувствительность свободных нервных окончаний к раздражителям, а также антибрадикининовой активностью. Противовоспалительная активность препарата обусловлена подавлением выработки провоспалительных цитокинов, снижением активности нейтрофилов, стабилизацией лизосомальных мембран, задержкой высвобождения ферментов, разрушающих ткань. Центральное действие артрозилен определяется изменением конфигурации σ -белка, расположенного на постсинаптической мембране нейронов, что блокирует афферентный сигнал боли.

С высоким анальгетическим эффектом связано широкое применение артрозилен в различных областях медицины: стоматологии (зубная боль и малые хирургические операции), хирургии, неврологии (боль в нижней части спины, головная боль), онкологии.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (доказательство «А») на 60 больных, которым удаляли третий малярный зуб, проведена оценка анальгезирующего эффекта артрозилен. Пациенты получали 80 мг гранулированной КЛС трижды в день в течение 3-х дней. Эффект обезболивания появился уже через 30 мин после приема препарата. Как хороший эффект КЛС оценили 96,6% больных, против 26,7% на плацебо. Авторы подчеркивают быстрое и выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие препарата, что позволяет его использовать в дентальной хирургии [19].

Таблица 1

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
У БОЛЬНЫХ РА, ЛЕЧЕННЫХ АРТРОЗИЛЕНОМ

Показатели	До лечения ($M \pm \sigma$)	Через 2 недели ($M \pm \sigma$)	Достоверность
Боль (ВАШ, мм)	51,3 ± 5,94	35,38 ± 5,17	$p < 0,05$
Утренняя скованность, мин.	28,84 ± 35,03	16,54 ± 24,13	нд
ЧБС	12,38 ± 6,45	7,77 ± 6,68	$p < 0,01$
ЧПС	7,61 ± 4,57	6,23 ± 3,8	$p < 0,01$

В последние годы в связи с опасностью развития осложнений при системном приеме НПВП широко используются лекарственные формы для локального применения.

Местное противовоспалительное и анальгетическое действие артрозилену доказано в эксперименте на морских свинках и кроликах с использованием 5% геля КЛС [20]. В клинике получены хорошие результаты 5% геля артрозилену при лечении больных с ОА, хронической и острой болью при различных травмах, флебите [21, 22, 23].

В Италии был проведен опрос 295 врачей: ортопедов, физиотерапевтов, ревматологов, которые использовали артрозилен в повседневной практике, с целью оценки отношения риск/эффект. Проанализированы результаты лечения 2930 больных, которые получали 320 мг КЛС в среднем в течение 2-х недель. Эффективность и переносимость препарата удовлетворяла 94,1% опрошенных [24].

Клиническое применение артрозилену у ревматологических больных показало его эффективность и хорошую переносимость [25,26], в том числе в детской практике. Оценивали эффект свечей артрозилену у 53 детей в возрасте 3–36 мес (I группа) и 3–13 лет (II группа). Соответственно суточные дозы были 20–30–40 мг в I группе и 40–60–80 мг во II. Антипиретический эффект проявлялся в первый час после приема всех доз, но к 3 часу больший эффект сохранялся на дозе 30 мг в I группе и 60 мг во II. Эти дозы КЛС хорошо переносились детьми [27].

В двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивали эффект свечей артрозилену и парацетамола у 85 детей в послеоперационном периоде. Свечи артрозилену были достоверно эффективнее и вызывали раннее и более длительное обезболивание (до 8 часов) [28]. У детей с заболеванием дыхательных путей, страдающих дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ректальное применение артрозилену купировало лихорадку в течение 2 дней в 80% случаев при абсолютной безопасности терапии [29].

Следует указать, что в России ни кетопрофен, ни артрозилен не разрешены для применения в педиатрии. Наш собственный опыт (Р.М. Балабанова, Н.В. Чичасова) по применению артрозилену в дозе 320

Таблица 2

ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
У БОЛЬНЫХ РА, ЛЕЧЕННЫХ АРТРОЗИЛЕНОМ

Показатели	До лечения ($M \pm \sigma$)	Через 2 неде- ли ($M \pm \sigma$)	Достоверность
Гемоглобин, г/л	122,54 ± 15,18	118,91 ± 15,66	нд
СОЭ, мм/ч	23,27 ± 10,57	19,0 ± 10,26	нд
СРБ, г%	1,06 ± 1,55	0,54 ± 0,82	нд
АЛТ, ед.	19,43 ± 14,48	17,43 ± 8,43	нд
АСТ, ед.	26,21 ± 13,69	22,29 ± 8,9	нд

мг/день основан на лечении 31 взрослого больного, большинство (25 чел.) из которых страдали РА, 3 – ОА, 1 – подагрой и 2 – СКВ. Возраст больных РА колебался от 18 до 68 лет ($44,6 \pm 16,1$), длительность болезни в среднем была $8,8 \pm 6,4$ года. Большинство больных РА имели 2 степень активности (18 чел.) и II рентгенологическую стадию (20 чел.).

В период исследования у больных не менялась базисная терапия, а другие методы и препараты, обладающие противовоспалительным и анальгетическим действием, не назначались. Динамика клинико-лабораторных показателей свидетельствует о том, что за период 2-х недельного приема 320 мг артрозилену достоверно улучшились показатели, отражающие противовоспалительное и анальгетическое действие препарата (табл. 1). Отрицательного влияния артрозилену на гематологические показатели, уровень печеночных ферментов не выявлено (табл. 2).

Выбыли из исследования четверо пациентов из-за побочных явлений – гастралгий. У одной больной после завершения исследования при ЭГДС выявлен эрозивный процесс слизистой желудка. Число ответчиков на артрозилен составило 80%. Отличную и хорошую переносимость артрозилену отметили 66,7% больных.

В хирургическом отделении ИР РАМН проведена оценка артрозилену у 30 больных ОА различной локализации ОА (с.н.с. Г.Ф. Назаренко). У 10 пациентов проведены периартикулярные инъекции артрозилену по 1 мл (160 мг) 2 раза в неделю (4 процедуры). 10 пациентов получали свечевую форму препарата и локально гель или спрей, третья группа (послеоперационные больные) – парентерально 2 мл (320 мг) в день в течение 3–4 дней. Автор делает заключение, что инъекционные формы артрозилену способны в короткие сроки уменьшить болевой синдром, улучшить функцию суставов, в том числе у послеоперационных больных.

Подводя итоги, можно сделать заключение, что лизиновая соль кетопрофена – артрозилен с учетом широкого спектра механизмов действия как ЦОГ – опосредованных, так и не связанных с ингибированием продукции ПГ (табл. 4), обладает мощным противовоспалительным и анальгетическим эффектом, что позволяет использовать его как в краткосроч-

ных, так и длительных схемах лечения ревматологических больных, используя различные формы препарата (рис.5).

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Bannwarth B., Schaeferbeke T., Dehais J. Calcitonin and osteoporosis. Fact and fiction. *Rev. Rheum. Engl. Ed.*, 1995, 62(1), 3-6.
- 2 Patrono C., Patrignani P., Garcia Rodriguez L.A. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J. Clin. Invest.*, 2001, 108(1), 7-13.
- 3 Veys E.M. 20 years' experience with ketoprofen. *Scand. J. Rheum. Suppl.*, 1991, 90, 1-44.
- 4 Braga P.C. Ketoprofen: i.c.v. injection and electrophysiological aspects of antinociceptive effect. *Eur. J. Pharmacol.*, 1990, 10, 184(2-3), 273-280.
- 5 Bizzarri C., Pagliei S., Brandolini L. et al. Selective inhibition of interleukin-8-induced neutrophil chemotaxis by ketoprofen isomers. *Biochem. Pharmacol.*, 2001, 1, 61(11), 1429-1437.
- 6 Walker J.S., Scheather-Rehd R.B. NSAIDs in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthr. Rheum.*, 1987, 11, 1944-1954.
- 7 Singh G., Terry R., Ramey D.R. et al. Comparative gastrointestinal toxicity of NSAIDs. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40(8), 115-118.
- 8 Brewer E.J., Giannini E.H., Baum J. et al. Ketoprofen (Orudis) in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. A segment I study. *J. Rheumatol.*, 1982, 9(1), 144-148.
- 9 Arone S. Long term study of ketoprofen SR in elderly patients. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.*, 1989, 83, 15-19.
- 10 Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В. Кетонал (кетопрофен) в практике ревматолога и терапевта. *РМЖ*, 2003, 23, 1288-1290.
- 11 Pietrogrande V., Leonardi M., Marinoni E.C. Impiego profilattico e terapeutico degli antiflogistici nella terapia della malattia artrosica. *Ortop. Traum. Oggi.*, 1982, 11, 2, 223-231.
- 12 Guidoboni R. Uncontrolled clinical trial on gastric side effects of slow-release ketoprofen lysine. *Curr. Therap. Res.*, 1983, 34-5, 839-843.
- 13 D'ariento M., Pennisi M., Zanol G., Borsa M. Ketoprofen lysine: Ketoprofen serum levels and analgesic activity. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 1984, 10, 2, 363-366.
- 14 Trotta F., Dovigo L., Pellegrini P. et al. Pharmacokinetic study of slow release ketoprofen lysine in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Eur. Review Med. Pharmacol. Sci.*, 1984, VI, 583-588.
- 15 Torri G., Cecchetti M., Bellometti S. et al. Analgesic effect and beta-endorphin and substance P levels in plasma after short-term administration of a ketoprofen lysine salt or acetylsalicylic acid in patients with osteoarthritis. *Curr. Therap. Res.*, 1995, 56, 1, 62-69.
- 16 Daffonchio L., Novellini R., Bertuglia S. Protective effect of ketoprofen lysine salt on interleukin-1beta and bradykinin induced inflammatory changes in hamster cheek pouch microcirculation. *Inflamm. Res.*, 2002, 51(5), 223-228.
- 17 Daffonchio L., Rossoni G., Clavenna G. et al. Protective activity of ketoprofen lysine salt against the pulmonary effects induced by bradykinin in guinea-pigs. *Inflamm. Res.*, 1996, 45(5), 259-264.
- 18 Fiorentino S., Melillo G., Fedele G. et al. Ketoprofen lysine salt inhibits disuse-induced osteopenia in a new non-traumatic immobilization model in the rat. *Pharmacol. Res.*, 1996, 33(4-5), 277-281.
- 19 Balzanelli B., de Lorenzi C. Efficacy and tolerability 80 mg granulated ketoprofen lysine salt in posttraumatic orodental pain: double blind vs placebo study. *Minerva Stomatol.*, 1996, 45(1-2), 53-59.
- 20 Borsa M., Malandrino S., Ronchi C. et al. Pharmacologic and pharmacokinetic activity of ketoprofen lysine salt for topical administration. *Farmaco [Prat.]*, 1983, 38(2), 87-96.
- 21 Buggiani P. Le mesoterapia con ketoprofeni sale di lisina nella artrosi del ginocchio. *Rivista Italiana. Ortop. Traumat.*, 1986, 26, 2, 193-200.
- 22 Maridati C., Sala U. et al. Ketoprofen sale dilisina gel in traumatologia e ortopedia artrosilene. *Dompe Farmaceutici, Milano, Ortop. Traum. Oggi.*, 1982, 22, 25-35.
- 23 Berardi R., Piga A., Pulita F. et al. Effective prevention of 5-fluorouracil-induced superficial phlebitis by ketoprofen lysine salt gel. *Am. J. Med.*, 2003, 1, 115 (5), 415-417.
- 24 Rapisardi M.I. Rapporto rischio-beneficio del trattamento con ketoprofene sale di lisina in ortopedia, fisiatria e reumatologia. *Gazz. Med. Ital.*, 1990, 149, 125-135.
- 25 Memeo A., Cosentina R. Ketoprofen lysine treatment of painful manifestations of spinal osteoarthritis. *Clin. Ter.*, 1988, 31, 126 (2), 119-122.
- 26 Chevallard M., Mele G., Borsa M. et al. Effectiveness and tolerability of ketoprofen lysine, once a day, in patients with rheumatic disorders. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 1987, 13 (5), 293-296.
- 27 Carnelli V.E., Mei V.A., Cera R. et al. Effects of various dosage of ketoprofen salt suppositories in

- acute inflammatory disease in infants (3-36 month old) and children (3-13 year old). *Minerva Pediatr.*, 1995, 47 (5), 199-205.
- 28 Messeri A., Busoni P., Noccioli B. et al. Analgesic efficacy and tolerability of ketoprofen lysine salt vs paracetamol in common paediatric surgery. A randomized, single-blind, parallel, multicentre trial. *Paediatr. Anaesth.*, 2003, 13 (7), 574-578.
- 29 Corda R., Carnelli V. Use of the NSAID ketoprofen lysine salt in glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in inflammatory disease in children. *Pediatr. Med. Chir.*, 1996, 18(4), 391-394.

Поступила 10.04.07