

ЛЕЧЕНИЕ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

С ДОРСОПАТИЕЙ

Дорсопатия – исключительно распространенный в популяции скелетно-мышечный болевой синдром. Для лечения пациентов с дорсопатиями наиболее широко используются нестероидные противовоспалительные препараты. Как правило, они оказывают выраженные противоболевой и противовоспалительный эффекты, однако их использование ассоциировано с риском развития побочных эффектов, особенно высоким у пациентов с полиморбидностью, нуждающихся в одновременном приеме нескольких лекарственных препаратов. Рассматривается возможность применения трансдермальной формы диклофенака (Вольтарен Эмульгель) у пациентов с дорсопатиями. Приводятся результаты исследований, посвященных изучению биодоступности препарата, его эффективности и переносимости.

Ключевые слова: дорсопатия, терапия, диклофенак, трансдермальные лекарственные формы.

P.R. KAMCHATNOV¹, MD, Prof., M.A. EVZELMAN², MD., Prof., A.V. CHUGUNOV¹, PhD

¹ Pirogov Russian National Medical Research Institute, Moscow

² Orlov State University – Medical Institute

TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH DORSOPATHY

Dorsopathy is skeletal and muscular pain syndrome very wide-spread in the population. Non-steroid anti-inflammatory drugs are used for therapy of patients with dorsopathies. As a rule, they produce pronounced analgetic and anti-inflammatory effects, but their use is associated with a risk of side effects development, especially high in patients with polymorbidity requiring simultaneous administration of several drugs. A possibility to use a transdermal form of diclofenac (Voltaren Emulgel) in dorsopathy patients. Study results devoted to study of the drug biological availability, its effectiveness and tolerability are provided.

Keywords: dorsopathy, therapy, Diclofenac, transdermal dosage forms.

Скелетно-мышечные болевые синдромы характеризуются исключительно широкой распространенностью в популяции, наиболее частыми среди них являются дорсопатии. Вследствие целого ряда биомеханических и физиологических особенностей (значительные осевые нагрузки, большой объем движений, осуществляемых в различных плоскостях) наиболее уязвимым является поясничный отдел позвоночника, что послужило основанием для выделения синдрома поясничной боли (синоним – боль в нижней части спины). Распространенность дорсопатий очень высока и достигает 76% [1], при этом в течение 12 мес. не менее одного эпизода поясничной боли (ПБ) переносят до 80% взрослых, а на протяжении последующего года у 2/3 из них наблюдается рецидив болевого синдрома [2]. По мере увеличения длительности периода наблюдения встречаемость ПБ неуклонно возрастает.

Несмотря на исключительное внимание к проблеме скелетно-мышечной боли со стороны специалистов различных областей медицины (неврологи, ревматологи, врачи общей практики и многие другие), разработанные принципы лечения и реабилитации таких больных, зафиксированные в соответствующих рекомендациях, число пациентов с дорсопатиями не только не уменьшается, но и имеет тенденцию к увеличению. Интересно, что заболеваемость дорсопатией исключительно высока в тех регионах, в которых проживают люди, связанные преимущественно с сельскохозяйственными работами,

лишенные таких, казалось бы, установленных факторов риска, как воздействие низких температур, избыточная масса тела и пр. [3]. Результаты эпидемиологических исследований, а также данные, полученные путем математического прогнозирования, дают основания полагать, что дальнейший прирост числа таких больных будет происходить за счет стран с развивающейся экономикой, расположенных в Азии, Африке. В целом развитие дорсопатий сопряжено со значительными материальными затратами вследствие непосредственных расходов на лечение (оказание медицинской помощи, приобретение лекарственных препаратов и других медицинских изделий и пр.) и частой временной утратой трудоспособности, снижающей, кроме всего прочего, и эффективность исполняемых служебных обязанностей.

С учетом того, что доминирующим клиническим проявлением дорсопатий является болевой синдром, проведение лечения таких пациентов подразумевает максимально полное и быстрое купирование болевых ощущений. Задачей врача является не столько полное устранение боли, сколько снижение интенсивности болевых ощущений до индивидуально приемлемого уровня, позволяющего пациенту вернуться к привычному для него образу жизни.

Для лечения пациентов с дорсопатиями применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [4]. Назначаемые в адекватных суточных дозировках на протяжении минимальных сроков, они, как

правило, оказывают достаточный обезболивающий эффект при удовлетворительной переносимости. На протяжении длительного периода времени препаратом выбора при лечении пациентов с дорсопатиями и другими болевыми суставно-мышечными синдромами, обусловленными, в частности, остеоартрозом, считался ацетаминофен. Вместе с тем результаты недавно опубликованного мета-анализа продемонстрировали его относительно невысокую противоболевую эффективность, незначительно отличающуюся от плацебо, у пациентов с остеоартрозом коленных или тазобедренных суставов при том, что мощное противоболевое действие показал диклофенак [5].

К сожалению, высокая эффективность НПВП часто сочетается с широким спектром побочных эффектов, наблюдающихся при их применении. В особенности проблема осложнений лекарственной терапии значима для пожилых пациентов, страдающих целым рядом соматических заболеваний, вынужденных одновременно принимать значительное количество лекарственных препаратов. Наиболее частыми являются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (язва желудка, 12-перстной кишки), печени, почек, сердечно-сосудистой системы (атеротромбоз, повышение артериального давления) [6, 7]. В связи с достаточно высоким риском развития осложнений проблема безопасности терапии является не менее значимой, чем эффективное и своевременное купирование болевого синдрома.

В этой связи следует отметить проблемы лечения пациента пожилого и старческого возраста, имеющего коморбидные состояния, требующие систематического приема лекарственных препаратов. Считается, что для больных старших возрастных групп наиболее характерными являются такие заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, избыточная масса тела, а также хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. Указанные состояния характеризуются умеренным риском развития нежелательных побочных эффектов, которые могут возникнуть при назначении НПВП [8]. Наиболее высокий риск развития тяжелых осложнений проводимой терапии наблюдается у пациентов с перенесенными ранее желудочно-кишечными кровотечениями, острым коронарным синдромом и тяжелыми заболеваниями почек. Риск развития побочных эффектов нарастает с возрастом, при этом следует учитывать прогрессирующее снижение детоксицирующей функции печени, а также расстройства работы почек и формирование хронической почечной недостаточности.

У пожилых пациентов значительно повышен риск развития атеротромботических осложнений, возникающих как спонтанно, так и вследствие применения тех или иных лекарственных препаратов. Повышение риска является вполне ожидаемым вследствие того, что значительное число больных пожилого и старческого возраста имеют клинические или лабораторные проявления локального или мультифокального атеросклеротического поражения сосудистого русла, а также перенесли те или иные острые атеротромботические события. В этой связи значительный интерес представляют результаты система-

тизированного обзора, посвященного изучению риска развития кардиоваскулярных катастроф, ассоциированных с приемом различных НПВП [9]. Наиболее опасными в отношении тромботических осложнений оказались селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа, в связи с чем их применение противопоказано у больных с риском атеротромбоза, перенесенным в течение полугода острым коронарным синдромом, а также у пожилых пациентов, в особенности на протяжении длительного периода времени.

При ведении пациента с дорсопатией, в особенности большого старшего возраста, необходимо принимать во внимание, что остеоартроз, являющийся одной из основных причин боли, как правило, носит распространенный характер, вовлекая мелкие суставы кистей, стоп, коленные и тазобедренные суставы [10]. В такой ситуации больной нуждается в длительном приеме НПВП, что резко повышает риск развития соматических заболеваний. Значимым фактором, повышающим вероятность развития язв желудочно-кишечного тракта, помимо пожилого возраста, является необходимость в постоянном приеме антиагрегантов, бисфосфонатов, ингибиторов обратного захвата серотонина [11].

Пожилым и старческим возраст – фактор риска развития и других острых или обострения имеющихся хронических соматических заболеваний, причем по мере старения больного все факторы приобретают большую значимость, а совокупность их является критической в отношении развития поражения почек, повышении артериального давления, гепатопатии и целого ряда других заболеваний [12, 13]. Ситуация осложняется необходимостью приема ряда других препаратов и высокого риска лекарственных взаимодействий [14]. В значительной степени это касается необходимости приема антитромботических препаратов, в частности непрямых антикоагулянтов [15]. Наконец, у пожилого больного, состояние которого нередко требует приема снотворных, седативных, противотревожных препаратов, применение слабых опиоидов может привести к повышению риска внезапных падений с последующей травматизацией.

Из сказанного следует, что число лекарственных препаратов у пожилого пациента должно быть сведено к разумному минимуму. Применяться должны только те средства, которые действительно необходимы. Одним из путей уменьшения лекарственной нагрузки на организм является локальное (трансдермальное) введение препаратов, позволяющее добиться положительного эффекта без достижения в крови их высоких концентраций [8]. С этой целью в клинической практике широко используются гели, кремы, мази, в состав которых входят НПВП и средства для облегчения их поступления через кожные покровы. Одним из представителей этой группы лекарственных средств является Вольтарен Эмульгель. Активным веществом, входящим в его состав, является диклофенак диэтиламин, при этом 1,16 г диклофенак диэтиламина соответствует 1 г диклофенак натрия. Особенностью препарата является то, что он представля-

ет собой жировую эмульсию в водном геле с добавлением спиртов изопропанола и пропиленгликоля. Отличительной особенностью препарата Вольтарен Эмульгель является наличие в его составе липофильной и гидрофильной фракций. Липофильная основа является эмульсией и включает в себя жировые компоненты, которые способствуют быстрому и практически полному всасыванию диэтиламониевой соли диклофенака через кожные покровы. Гидрофильная основа является гелем, которая включает в себя водные компоненты, и обладает местным охлаждающим и успокаивающим действием. Благодаря водно-спиртовому компоненту, содержащемуся в гидрофильной основе, препарат быстро впитывается в кожу, оказывает охлаждающее и местноанальгезирующее действие, а после испарения спирта диклофенак концентрируется в жировых мицеллах, что облегчает его поступление к очагу воспаления.

Комбинация вспомогательных веществ обеспечивает высокую проницаемость действующего вещества через неизменные кожные покровы [17]. Как показали проведенные *in vitro*-исследования, эмульгель значительно эффективнее, чем лекарственные формы в виде липогеля и мази [18]. В исследованиях на животных (распределение препарата в тканях оценивалось на основании регистрации меченных углеродом C14 молекул препарата) было показано, что стабильная концентрация препарата в тканях наступала через 1,5 ч после его нанесения [19]. В пользу преимущественного локального действия препарата свидетельствует тот факт, что его высокое содержание было обнаружено непосредственно в зоне аппликации, но не в расположенной на отдалении мышечной ткани (различия составили 300%).

Особенности распределения препарата в различных тканях были изучены в исследовании с участием 10 добровольцев, которым на один коленный сустав наносился гель диклофенака диэтиламина, а на другой – гель плацебо [20]. После нанесения препарата на неповрежденные кожные покровы действующее вещество накапливается в мягких тканях в области нанесения препарата и синовиальной жидкости суставов, вследствие того что препарат хорошо проникает через синовиальные оболочки. Оказалось, что общая концентрация диклофенака оказалась достоверно выше в синовиальной жидкости того сустава, на область которого наносился гель с препаратом, по сравнению с суставом, на область которого наносилось плацебо (25,5 + 3,6 и 21,6 + 2,0 нг/мл соответственно, $p < 0,05$), тогда как существенных различий содержания несвязанного диклофенака в синовиальной жидкости обоих суставов выявлено не было. Последующие исследования показали, что при трансдермальном введении препаратов диклофенака его локальная концентрация, в частности, содержание в синовиальной жидкости и периартикулярных тканях, оказалось достоверно выше, чем в плазме крови, что подтверждает преимущественно локальное действие указанных лекарственных форм. Принципиально важно, что концентрация препарата, создаваемая в тканях при локальном нанесении препарата, является достаточной для реализации его противоболе-

вого и противовоспалительного действия при минимальном риске системных эффектов [21].

В силу особенностей физико-химической структуры препарат Вольтарен Эмульгель хорошо проникает через неизменные кожные покровы при местном нанесении, создавая эффективную терапевтическую концентрацию в подлежащих тканях. Вместе с тем интерес вызывает возможность увеличения усвояемости препарата путем не простого нанесения его на кожные покровы, а втирания. Для выяснения влияния механического растирания кожных покровов на поступление препарата в организм было проведено исследование, в ходе которого пациенты однократно втирали диклофенака диэтиламин (5 мг/см² 1,16-г геля) на протяжении 45 с [22]. Пациенты группы сравнения просто наносили гель на неизменные кожные покровы. Измерение содержания препарата в тканях проводили на протяжении 24 ч. Оказалось, что втирание препарата сопровождалось пятикратным увеличением его содержания в тканях до 8 ч ($p = 0,04$).

В последние годы при лечении болей в суставах широкое применение получил препарат Вольтарен Эмульгель, содержащий 2,32 г диклофенака диэтиламина, что соответствует 2 г диклофенака натрия. Преимуществом этой формы препарата является пролонгированное действие однократной дозы до 12 ч [29], что позволяет снизить частоту нанесения до двух раз в сутки и повышает комплаентность и, следовательно, эффективность проводимой терапии. После нанесения 2%-ного геля для наружного применения Вольтарен Эмульгель (2 раза в сутки) концентрация действующего вещества в плазме соответствует его концентрации при использовании 1%-ного геля диклофенака при четырехкратном нанесении.

Одновременное использование физиотерапевтического воздействия способствует повышению эффективности применения Вольтарена Эмульгеля при суставно-мышечных болевых синдромах. Так, имеются данные о том, что совместное локальное применение геля и ультразвукового воздействия повышает эффективность терапии. Были опубликованы результаты двойного слепого сравнительного исследования, продемонстрировавшего, что эффект от применения эмульгеля в сочетании с ультразвуковым воздействием три раза в неделю оказался сопоставим с ежедневным нанесением Вольтарена Эмульгеля [23]. Считается, что фонофорез эмульгеля повышает проникновение его через кожу, хотя механизм этого явления остается неясным [24]. В условиях эксперимента на здоровых добровольцах авторы отметили, что одновременное применение аппликации Вольтарена Эмульгеля и фонофоретического воздействия обеспечивало достоверный прирост концентрации лекарственного препарата, которое оказалось максимально выраженным на протяжении 2 ч от начала введения.

На сегодняшний день доказательства эффективности препарата Вольтарен Эмульгель получены в ходе многочисленных клинических исследований. Так, в рандомизированном исследовании с включением 237 пациентов оценивалась интенсивность болевого синдрома, возмож-

ность к передвижению и самообслуживанию (опросник WOMAC), а также потребность в дополнительном приеме ацетаминофена; группа сравнения получала плацебо [25]. Для оценки эффективности диклофенака диэтиламина у пациентов с остеоартрозом коленных суставов препарат наносился по 4 г/сут на протяжении 3 нед. Достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома регистрировалось уже с 5 сут. терапии. Выраженность болевого синдрома уменьшалась и в последующий период до конца наблюдения, причем максимальный эффект в виде снижения показателя интенсивности боли и расширения объема движений наблюдался к 2-й нед. терапии. Кроме того, достоверно снижалась потребность в дополнительном приеме ацетаминофена. Авторы не отметили каких-либо нежелательных побочных эффектов, изменений лабораторных показателей, свидетельств лекарственных взаимодействий.

В последние годы при лечении болей в суставах широкое применение получил 2% Вольтарен Эмульгель. Преимуществом этой формы препарата является пролонгированное действие однократной дозы до 12 часов

Накопленные сведения о результатах применения трансдермальных форм НПВП, в частности диклофенака, у пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами позволили провести корректный метаанализ имеющихся данных. В один из них вошли результаты 25 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (всего в них было включено около 1 500 пациентов) [16]. Было показано, что трансдермальные лекарственные формы достоверно эффективнее плацебо в отношении купирования болевых синдромов (ОШ – 1,9; 95% ДИ 1,7–2,2). Число больных, которых было необходимо пролечить, чтобы у одного добиться клинически значимого эффекта (снижение интенсивности боли на 50%), составило 4,6 (95% ДИ 3,8–5,9). В трех подвергнутых анализу исследованиях (включено 764 больных) эффективность локальной терапии не уступала пероральному приему НПВП. Частота как локальных (6%), так и генерализованных (3%) нежелательных побочных эффектов не отличалась у пациентов, получавших лекарственный препарат и плацебо. Также не было выявлено значимых различий количества пациентов, вынужденных отказаться от лечения вследствие возникновения побочных эффектов [16].

Наряду с этим, были опубликованы результаты обзора, посвященного анализу результатов применения локального применения трансдермальных лекарственных форм диклофенака при различных патологических состояниях, включая локальные травмы, ревматические поражения мягких тканей, остеоартрит [26]. Всего были проанализированы результаты 19 рандомизированных клинических исследований (как двойных слепых, так и открытых), в которые в общей сложности были включены более 3 000 пациентов с острыми и хроническими боле-

выми синдромами. Пациенты из групп сравнения получали плацебо, системное введение НПВП или локальные формы других НПВП. Оказалось, что трансдермальные формы диклофенака продемонстрировали свою высокую эффективность при различных по своей этиологии болевых синдромах. Препарат показал хорошую переносимость и низкую частоту побочных эффектов, наиболее частыми из которых оказались признаки локального кожного раздражения, при том, что осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались достоверно реже, чем в остальных группах. Наиболее выраженный эффект имел место у пациентов с острыми болевыми синдромами. Констатируя несомненные достоинства местного применения препаратов диклофенака, авторы отмечают различия в дизайне проведенных исследований, в связи с чем, по их мнению, имеется насущная необходимость проведения более масштабных и продолжительных исследований, результаты которых позволили бы более точно сформулировать показания для применения трансдермальных форм при различных патологических состояниях.

Высокая противоболевая эффективность и хорошая переносимость препарата Вольтарен Эмульгель явились основанием для изучения возможности его применения у пациентов с дорсопатиями. Так, было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения 1,16%-ного геля диклофенака диэтиламина у пациентов с острой болью в шее [27]. Гель диклофенака диэтиламина наносился по 2 г 4 раза в сутки на протяжении 5 дней. Пациенты из группы плацебо получали гель, содержащий все составные части исследуемого препарата, за исключением самого диклофенака диэтиламина. Было установлено, что через 48 ч лечения у пациентов основной группы наблюдалась значительно меньшая интенсивность боли, связанной с движением (19,5 и 56,9 мм в группе плацебо; $p < 0,0001$), причем положительный эффект регистрировался начиная с первого часа применения геля. Аналогичным образом в основной группе имели место достоверное снижение интенсивности боли в покое и увеличение объема движений в шейном отделе позвоночника. Значительный положительный результат проведенного лечения намного чаще встречался среди пациентов основной группы (94,4 и 8,3% соответственно; $p < 0,0001$). Нежелательных побочных эффектов в результате проведенного курса терапии зарегистрировано не было.

Последующий анализ результатов изучения применения Вольтарена Эмульгеля у пациентов с дорсопатиями подтвердил эффективность препарата у пациентов с болевыми синдромами, обусловленными как дегенеративными поражениями структур позвоночника, так и его воспалительным поражением [28].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные о клинической эффективности Вольтарена Эмульгеля позволяют рассматривать его в качестве эффективного средства для лечения пациентов с дорсопатиями. Максимальный эффект при его назначении может быть

достигнут у пациентов с острым болевым синдромом умеренной выраженности, у которых препарат может быть использован в качестве монотерапии. У пациентов с интенсивным болевым синдромом целью применения Вольтарена Эмульгеля является не только уменьшение интенсивности боли, но и снижение потребности в системном введении НПВП. Последнее имеет особое значение у пациентов с коморбидными состояниями, в первую очередь заболеваниями желудочно-кишечного тракта, артериальной гипертензией, атеросклеротическим поражением различных сосудистых систем. В этой связи следует отметить целесообразность его применения у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих целым рядом заболеваний и нуждающихся в постоянном применении значительного количества лекарственных препаратов.

Высокую эффективность и безопасность продемонстрировал 2%-ный гель для наружного применения Вольтарен Эмульгель. С учетом хорошей переносимости геля диклофенак он может быть рекомендован как пре-

парат первого выбора для купирования болевых синдромов при воспалительных и дегенеративных заболеваниях позвоночника, других суставов и мышц.

Применение Вольтарена Эмульгеля у пожилых больных позволяет добиться снижения интенсивности боли с минимальным риском системных побочных эффектов. Препарат хорошо переносится, не вызывает трудностей с подбором суточной дозировки, может использоваться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными препаратами.



CHRUS/CHVOLT/0073/16

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников АО «ГлаксосмитКляйн Хелскер»,
РФ, 123317, г. Москва, Пресненская наб., д. 10; +7 (495) 777-98-50
РУ ЛП-002267 от 04.10.2013 (2%) и Л №016030/01 от 09.09.09 (1%)

Статья опубликована при финансовой поддержке компании «ГлаксосмитКляйн». Включенная информация отражает мнение автора и может не совпадать с позицией «ГлаксосмитКляйн». Компания «ГлаксосмитКляйн» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

ЛИТЕРАТУРА

- Parsons S, Breen A, Foster N. Prevalence and comparative troublesomeness by age of musculoskeletal pain in different body locations. *Fam Pract*, 2007, 24: 308-16. doi: 10.1093/fampra/cmm027.
- Hall H, McIntosh G. Low back pain (acute). *Clin Evid*, 2008, 43: 1102-1108.
- Puntumetakul R, Yodchaisarn W, Emasithi A, Keawduangdee P, Chatchawan U, Yamauchi J. Prevalence and individual risk factors associated with clinical lumbar instability in ricefarmers with low back pain. *Patient Prefer Adherence*, 2015, 9: 1-7. doi: 10.2147/PPA.S73412.
- Есин Р.Г., Лотфуллина Н.З., Есин О.Р. Цервикалгия, дорзалгия, люмбагия. Дифференциальная диагностика, дифференцированная терапия. Казань. ИИЦ УД Президента РТ. Казань, 2015/ Esin R.G., Lotfullina N.Z., Esin O.R. Cervicalgia, dorsalgia, lumbalgia. Differential diagnostics, differentiated therapy. Kazan. Information and Publishing Center of RT President Affairs Management Office. Kazan, 2015.
- da Costa B, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *The Lancet*. Published online: 17 March 2016/ OI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30002-2.
- Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Grönroos J, Vesalainen R, Klaukkae T, Huuopponen R. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2007, 42: 923-932. DOI: 10.1080/00365520701192326.
- Ray W, Varas-Lorenzo C, Chung C, Castellsague J, Murray K. MSc Cardiovascular Risks of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Patients After Hospitalization for Serious Coronary Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2009, 2: 155-163. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.805689.
- OARS guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2014, 22: 363-388.
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. *PLoS Med*, 2011, 8(9): e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098.
- Lanas A, Garcia-Tell G, Armada B, Oteo-Alvaro A. Prescription patterns and appropriateness of NSAID therapy according to gastrointestinal risk and cardiovascular history in patients with diagnoses of osteoarthritis. *BMC Med*, 2011, 9: 38.
- Brooks J, Warburton R, Beales I. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*, 2013, 4(5): 206-222. DOI: 10.1177/2040622313492188
- Hsu C, Wang H, Hsu Y, Chuang S. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*, 2015, 66(5): 524-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05105. Epub 2015 Jul 13.
- Imamura T. Significant Efficacy of Tramadol/Acetaminophen in Elderly Patients with Chronic Low Back Pain Uncontrolled by NSAIDs: An Observational Study. *Open Orthop J*, 2015, 9: 120-5. doi: 10.2174/1874325001509010120. eCollection 2015.
- Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11: 1061-75. doi: 10.2147/TCRM.S79135.
- Lip G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015, 13(9): 963-5. doi: 10.1586/14779072.2015.1071665. Epub 2015 Jul 21.
- Mason L, Moore A, Edwards J, Derry S. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*, 2004, 5: 28. doi: 10.1186/1471-2474-5-28.
- Baboota S, Shakeel F, Kohli K. Formulation and evaluation of once-a-day transdermal gels of diclofenac diethylamine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2006 Mar, 28(2): 109-14.
- Parsaee S, Sarbolouki MN, Parnianpour M. In-vitro release of diclofenac diethylammonium from lipid-based formulations. *Int J Pharm*, 2002, 241(1): 185-90. doi:10.1016/S0378-5173(02)00238-7
- Riess W, Schmid K, Botta L, Kobayashi K, Moppert J, Schneider W, Sioufi A, Strusberg A, Tomasi M. The percutaneous absorption of diclofenac. *Arzneimittelforschung*, 1986, 36(7): 1092-1096.
- Radermacher J, Jentsch D, Scholl MA, Lustinetz T, Frolich JC. Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease. *Br J Clin Pharmacol*, 1991, 31(5): 537-541.
- Brune K. Persistence of NSAIDs at effect sites and rapid disappearance from side-effect compartments contributes to tolerability. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23: 2985-2995. doi: 10.1185/030079907X242584.
- Hasler-Nguyen N, Fotopoulos G. Effect of rubbing the in vitro skin permeation of diclofenac diethylamine 1.16% gel. *BMC Res Notes*, 2012 Jun 21, 5: 321. doi: 10.1186/1756-0500-5-321.
- El-Hadidi T, el-Garf A. Double-blind study comparing the use of Voltaren Emulgel versus regular gel during ultrasonic sessions in the treatment of localized traumatic and rheumatic painful conditions. *J Int Med Res*, 1991, 19(3): 219-227.
- Rosim GC, Baibieri CH, Lencas FM, Mazzer N. Diclofenac phonophoresis in human volunteers. *Ultrasound Med Biol*, 2005, 31(3): 337-343. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmed-bio.2004.11.012.
- Niethard FU, Gold MS, Solomon GS, Liu JM, Unkauf M, Albrecht HH, Eltkin F. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.*, 2005 Dec, 32(12): 2384-92.
- Zacher J, Altman R, Bellamy N, Brühlmann P, Da Silva J, Huskisson E, Taylor RS. Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review. *Curr Med Res Opin*, 2008 Apr, 24(4): 925-50. doi: 0.1185/030079908X273066.
- Predel H, Bruno G, Pabst H, Schaefer A, Hug A, Burnett I. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 1.16% gel in acute neck pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14: 250. doi: 10.1186/1471-2474-14-250.
- Шостак Н.А. Боль в спине – дифференциальная диагностика и лечение. *Врач*, 2009, 12: 34-38/ Shostak N.A. Pain in back – differential diagnostics and therapy. *Vrach*, 2009, 12: 34-38.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Вольтарен Эмульгель 2%/Voltaren Emulgel 2% Patient Information Leaflet.