

П.Р. КАМЧАТНОВ<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, М.А. ЕВЗЕЛЬМАН<sup>2</sup>, д.м.н., профессор, А.В. ЧУГУНОВ<sup>1</sup>, к.м.н.

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> Медицинский институт Орловского государственного университета им. И.С. Тургенева

# ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛОКАЛЬНОГО ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

## ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ДОРСАЛГИЕЙ

Под термином «дорсопатии» (ДП) в настоящее время подразумевают болевые синдромы в области спины невисцеральной этиологии, связанные с дегенеративными заболеваниями позвоночника.

Важнейшей разновидностью дорсопатий является дорсалгия – боль в спине, которая, по определению экспертов ВОЗ, в конце XX в. приобрела характер неинфекционной эпидемии, поскольку ею страдают в течение жизни около 80% населения. Дорсалгия (ДА) – исключительно распространенный в популяции скелетно-мышечный болевой синдром. Для лечения пациентов с ДА широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), оказывающие выраженные противоболевой и противовоспалительный эффекты. Их назначение зачастую ассоциировано с риском развития побочных эффектов, возрастающим у пожилых пациентов с полиморбидностью, нуждающихся в одновременном приеме нескольких лекарственных препаратов. Альтернативой системного применения НПВП в ряде случаев может явиться локальное введение трансдермальных форм лекарственных препаратов. Рассматривается возможность применения препаратов Дип Рилиф и Дип Хит у больных с ДА в зависимости от особенностей клинической картины заболевания. Приводятся результаты исследований, посвященных изучению биодоступности препаратов, их эффективности и переносимости.

**Ключевые слова:** дорсалгия, дорсопатия, боль в спине, ибупрофен, Дип Рилиф, Дип Хит, трансдермальные лекарственные формы, терапия, нестероидные противовоспалительные препараты.

P.R. KAMCHATNOV<sup>1</sup>, MD, Prof., M.A. EVZELMAN<sup>2</sup>, MD, Prof., A.V. CHUGUNOV<sup>1</sup>, PhD in medicine

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup> Turgenev Medical Institute of the Orel State University

### DRUGS FOR LOCAL TRANSDERMAL USE IN TREATING PATIENTS WITH DORSALGIA

The term «dorsopathy» now refers to pain syndromes in the back of of neurovisceral etiology related to degenerative spinal diseases.

The most important type of dorsopathies is the back pain, which, according to WHO experts, at the end of the XX century became a non-communicable epidemic as it affects about 80 per cent of the population during life.

Dorsalgia (DA) is an exceptionally common skeletal pain syndrome in the population. For the treatment of patients nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with express pain and anti-inflammatory effects are widely used. Their indication is often associated with the risk of side effects, which are increasing in older patients with polymorbidity requiring simultaneous administration of several drugs at the same time. An alternative to systemic use of NSAIDs may in some cases be the local use of transdermal forms of drugs. Consideration is being given to the use of Deep Relief and Deep Hit in patients with DA depending on the characteristics of the clinical pattern of the disease. Research findings on the bioavailability, efficiency and tolerability of drugs are presented.

**Keywords:** Dorsalgia, dorsopathy, back pain, ibuprofen, Deep Relief, Deep Hit, transdermal medicinal forms, therapy, nonsteroid anti-inflammatory drugs.

## ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДОРСАЛГИЕЙ

Дорсалгия (ДА) – наиболее распространенная форма скелетно-мышечных болевых синдромов – представляет собой серьезную социально-экономическую проблему вследствие исключительно высоких материальных затрат, обусловленных значительным ограничением способности пациентов к выполнению в полном объеме трудовой деятельности, а также снижением качества жизни пациентов. Так, только в США прямые расходы на лечение и проведение реабилитационных мероприятий среди пациентов с ДА достигают 85 млрд долл. в год [1]. Несмотря на совершенствование принципов оказания медицинской помощи, создание алгоритмов и стандартов диагностики, лечения и реабилитации, число таких больных продолжает увеличиваться, и материальные расходы, обусловленные данным патологическим состоянием, не

уменьшаются. Анализ причин заболеваемости и смертности от различных заболеваний (всего проанализированы сведения по 291 заболеванию) продемонстрировал, что число лет, прожитых с заболеванием среди пациентов с ДА, в 1990 г. составило 58,2 млн и возросло до 83,0 млн в 2010 г. [2]. Сопоставимые тенденции динамики распространенности и заболеваемости ДА регистрируются и в России, причем отмечается увеличение числа пациентов с первично развившейся ДА, а также с рецидивами заболевания, наблюдается увеличение частоты формирования хронического болевого синдрома в рамках радикулопатии и неспецифической ДА [3].

Повышение качества оказания медицинской помощи пациентам с ДА требует комплексного подхода. Эффективное ведение пациента с ДА подразумевает обеспечение достаточного объема двигательной активности. Как свидетельствуют результаты ряда рандомизирован-

ных клинических исследований, поддержание возможного уровня повседневной активности, в отличие от пребывания на постельном режиме, позволяет сократить сроки лечения, уменьшить лекарственную нагрузку на организм и снизить риск формирования хронического болевого синдрома [4]. Поддержание достаточного уровня физической активности целесообразно у пациентов как с острой, так и хронической ДА [5, 6]. Строгая иммобилизация может понадобиться только у отдельных групп пациентов. При острой ДА применение активной лечебной гимнастики, различных методов лечебной физкультуры нецелесообразно. Несомненно, что для обеспечения такого подхода к терапии необходимо полноценное информирование пациента о характере заболевания, его причинах и возможных последствиях, рациональных подходах к лечению и проведению реабилитационных мероприятий. Результаты ряда законченных на сегодняшний день рандомизированных исследований смогли продемонстрировать эффективность обучения пациентов в специальных школах. Вместе с тем не все исследования, посвященные изучению эффективности внедрения в повседневную практику обучающих программ для пациентов с острой ДА, смогли подтвердить целесообразность такого подхода. Отличия в результатах исследований могут быть обусловлены неоднородным дизайном и гетерогенностью включенных групп больных, различными сроками наблюдения (долго- и краткосрочный прогноз эффективности обучающих мероприятий может различаться).

Основным направлением лечения пациента с острой ДА является комбинированное применение методов немедикаментозной терапии с использованием современных возможностей противоболевых препаратов [7]. На протяжении длительного времени в качестве препарата выбора для купирования боли при ДА рассматривается ацетаминофен (парацетамол) [8]. Вместе с тем в последние годы опубликованы результаты ряда метаанализов и систематизированных обзоров, посвященных эффективности и переносимости ряда препаратов, используемых при лечении пациентов с суставно-мышечными болевыми синдромами, в частности с ДА. Некоторые из них констатируют низкую эффективность ацетаминофена при болевых синдромах, обусловленных, в частности, остеоартритом, при неспособно более высоком риске осложнения лечения (в первую очередь речь идет о гепатотоксичности препарата у лиц с предшествующим поражением печени) [9]. Результаты недавно опубликованного Кохрейновского обзора свидетельствуют о том, что эффективность ацетаминофена у пациентов с ДА существенным образом не отличается от плацебо [10]. Применение ацетаминофена существенным образом не влияет на качество жизни больных, степень повседневной активности, характер ночного сна и ряд других показателей, изменение которых, как правило, связано с имеющимся болевым синдромом.

В настоящее время наблюдается возобновление интереса к возможности применения для лечения пациентов с острыми болевыми синдромами, в частности при ДП (дорсопатии), метамизола, на протяжении длительного периода времени считавшегося достаточно токсичным,

что ограничивало его применение в клинической практике. Как свидетельствуют результаты опубликованного в конце 2016 г. метаанализа большого числа исследований клинического применения метамизола, препарат обладает мощным противоболевым эффектом, который значительно превосходит таковой у значительного числа нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), при том что обладает хорошей переносимостью и безопасностью [11]. Достоинством препарата является низкий риск развития язвенного и нефротоксического эффекта; его применение в ряде случаев ассоциировано с риском возникновения поражения органов кровотока, в особенности у пациентов с субклинической, не выявленной ранее патологией.

## ПРИМЕНЕНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Для купирования острой боли при ДП наиболее часто применяются НПВП, обладающие высокой обезболивающей и противовоспалительной активностью. Их применение у большинства больных обеспечивает быстрое купирование болевого синдрома, хотя их применение существенным образом не влияет на риск развития хронического болевого синдрома и дальнейшее течение заболевания. Максимальный эффект наблюдается у пациентов с локальной ДП, носящей преимущественно ноцицептивный характер, тогда как их назначение незначительно влияет на выраженность корешкового болевого синдрома, характеризующегося нейропатическим компонентом. К сожалению, применение НПВП ассоциировано с риском развития нежелательных побочных эффектов. Применение неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го типа связано с повышенным риском поражения слизистой оболочки желудка и тонкого кишечника. Риск возникновения гастроинтестинальных осложнений выше у больных, перенесших заболевания желудочно-кишечного тракта, одновременно принимающих несколько НПВП и/или ацетилсалициловую кислоту, антикоагулянты, глюкокортикоиды. Кроме того, потенциальными факторами риска кровотечения являются женский пол, курение, злоупотребление алкоголем, инфицированность *H. pylori*.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают значительно меньшим риском язвенного эффекта [12]. Вместе с тем на протяжении последних полутора десятилетий считалось, что применение представителей данной группы препаратов характеризуется существенным повышением риска развития кардиоваскулярных осложнений. Ситуация изменилась в связи с публикацией результатов масштабного исследования PRECISION, в которое были включены более 24 тыс. пациентов, на протяжении более полутора лет принимавших целекоксиб (селективный ингибитор ЦОГ-2), напроксен или ибупрофен [13]. Оказалось, что частота сердечно-сосудистых катастроф (летальный исход, нефатальный инфаркт миокарда и инсульта) существенно не отличалась на фоне приема всех трех препаратов. Результаты исследования продемонстрировали отсутствие специфического для ингибиторов ЦОГ-2 повышения кар-

диоваскулярного риска, однако проблема осложнений, возникающих вследствие приема НПВП пациентами с ДП, по-прежнему остается значимой. Многочисленные данные свидетельствуют о связанном с их применением риске поражения миокарда, печени, почек, других органов и систем организма [14, 15].

Необходимо также отметить, что серьезную проблему представляют собой попытки многих пациентов самостоятельно выбирать лекарственные препараты, ориентируясь на информацию, полученную не от медицинского персонала, а из средств массовой информации, от знакомых и родственников, выбор режима приема препаратов и их комбинаций, основанный на субъективном предпочтении, но не на реальной оценке клинической ситуации (последнее невозможно вследствие отсутствия медицинской подготовки у большинства пациентов). В этой ситуации создаются условия для возникновения реальной угрозы здоровью, в частности при применении неадекватных дозировок или комбинаций препаратов, необоснованно длительных курсах терапии, при приеме препаратов в «профилактических», по мнению больного, целях.

## ЛОКАЛЬНОЕ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Исходя из сказанного, вполне очевидна необходимость поиска путей обеспечения не только эффективности лечения пациентов с ДА, но и снижения риска развития побочных эффектов проводимого лечения. Одним из них является использование принципов комбинированной терапии, использующей взаимодополняющие эффекты различных препаратов и/или нелекарственных способов терапии. С целью снижения лекарственной нагрузки на организм и обеспечения преимущественно локального действия лекарственных препаратов широко используется способ местной доставки препаратов непосредственно в область поражения. В настоящее время в клинической практике используются лекарственные формы для локального трансдермального введения (ЛЛТВ) опиоидов, препаратов для купирования нейропатического болевого синдрома (антидепрессанты, противосудорожные средства, реализующие свои эффекты за счет воздействия на потенциалзависимые каналы, ГАМК-рецепторы) и некоторые другие препараты. Наибольшее распространение получили ЛЛТВ НПВП (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен) [16]. Считается, что степень поступления лекарственного препарата в ткани, а соответственно, и терапевтический эффект определяются как особенностями самого препарата (размер молекулы, ее липофильность и пр.), так и свойствами вещества, обеспечивающего его проникновение в ткани.

На сегодняшний день опубликованы результаты достаточного числа клинических исследований, посвященных изучению возможности применения НПВП в виде мазей, кремов и гелей при различных формах суставно-мышечной патологии. Так, продемонстрирована эффективность таких препаратов при лечении пациентов с остеоартритом коленных суставов [17]. В результате исследования было показано, что применение геля оказалось достоверно

более эффективным по сравнению с нанесением на кожу только геля без лекарственного препарата (группа сравнения). Использование лекарственного геля обеспечивало более полное купирование болевого синдрома наряду с расширением функциональных возможностей пациента.

Опубликованы результаты систематизированных обзоров, посвященных анализу имеющихся сведений об эффективности и безопасности ЛЛТВ, содержащих НПВП, в т. ч. ибупрофен, при лечении пациентов с суставно-мышечными болевыми синдромами [18, 19]. Всего были проанализированы данные более 30 рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие около 8 тыс. пациентов. Следует отметить, что значительная часть исследований эффективности ЛЛТВ-форм НПВП была выполнена достаточно давно, и методология их проведения не вполне отвечает современным требованиям к исследованиям такого рода. В этой связи полученные результаты не могли быть включены в современные систематизированные обзоры. В частности, это касается ряда наблюдательных исследований, посвященных изучению возможности применения ЛЛТВ ибупрофена. В целом в указанных систематизированных обзорах констатирована высокая эффективность ЛЛТВ у пациентов с хроническими скелетно-мышечными болевыми синдромами. Эффективность такого рода лечения (уменьшение интенсивности боли на 50% по визуально-аналоговой шкале), проводимого на протяжении 6–12 недель, существенным образом не отличалась от таковой, наблюдавшейся при пероральном приеме препаратов, и достоверно превышала эффективность плацебо. Убедительных сведений о преимуществах того или иного препарата выявлено не было. Применение ЛЛТВ оказалось достоверно более безопасным по сравнению с использованием других способов введения препаратов в организм, при этом в первую очередь имело место значительно меньшее число желудочно-кишечных осложнений. Частота локальных побочных эффектов (гиперемия, зуд, отечность в месте нанесения препарата) существенно не отличалась от таковой при использовании плацебо.

Одним из наиболее широко применяемых для лечения пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами препаратов из группы НПВП в настоящее время является ибупрофен. Начиная с 1983 г. в Великобритании, а с 1984 г. в США ибупрофен отпускается без рецепта, всего он используется более чем в 80 странах для лечения пациентов с острой болью (травма, дисменорея, цефалгия, зубная боль) [20]. За это время препарат зарекомендовал себя эффективным противоболевым и противовоспалительным средством, обладающим низким язвотропным и протромботическим эффектом.

Ибупрофен в виде ЛЛТВ на протяжении около четверти века применяется для лечения пациентов с ревматологическими заболеваниями. Достаточно подробно изучена его способность проникать через неизмененные кожные покровы, особенности распределения в тканях, разработаны методологические основы определения содержания препарата в тканях [21]. Ибупрофен в состоянии в некотором количестве проникать через кожные покровы, более того, при определенных физических и химических усло-

виях (концентрация, pH среды и пр.) он сам может обеспечить поступление через кожные покровы некоторых химических веществ, о чем свидетельствуют результаты экспериментальных исследований [22]. Проницаемость ибупрофена неодинакова для различных слоев кожи (роговой слой, эпидермис и пр.) и в значительной степени зависит от особенностей взаимодействия препарата с характером клеток и межклеточной среды. Вместе с тем для создания терапевтической концентрации препарата в тканях необходимо его применение вместе с веществами, облегчающими его проникновение через кожу. С этой целью широко используется диизопропаноламин [23], входящий в состав лекарственной формы геля Дип Рилиф. Диизопропаноламин обеспечивает создание электрически нейтрального комплекса и глубокое проникновение активной субстанции в ткани-мишени.

Следует также отметить, что в состав препарата Дип Рилиф, а также Дип Хит входит ментол (левоментол), который в условиях эксперимента на здоровых добровольцах вызывал расширение поверхностно расположенных сосудов, облегчая тем самым всасывание ибупрофена [24]. Интересно, что такого эффекта не удалось добиться в модельном эксперименте с фрагментами кожных покровов. Вызывает интерес возможность увеличения всасывания препарата за счет не просто нанесения его на кожные покровы, а втирания. Установлено, что втирание на протяжении 45 с нанесенного на неизмененные кожные покровы геля, содержащего НПВП, сопровождается пятикратным увеличением его содержания в тканях [25]. Вероятно, механическое втирание приводит к обратимому повреждению наружных слоев кожных покровов (о чем свидетельствовало двукратное снижение кожного электрического сопротивления), вследствие чего облегчается поступление препарата в ткани. Имеются данные об эффективности ибупрофена в комбинации с методами мануальной терапии при лечении пациентов с мышечно-тоническим синдромом шейной и шейно-грудной локализации [27]. Важным следствием локального применения НПВП является воздействие не только на измененные вследствие остеоартрита хрящевые структуры, но и на мягкие ткани, заболевания (воспаления) которых нередко являются одной из основных причин возникновения и персистенции болевого синдрома [28]. Более того, как свидетельствуют результаты экспериментальных исследований, проведенных *in vitro*, локальное введение НПВП обладает способностью предупреждать гетеротопическую оссификацию [29]. Дальнейшие исследования позволят определить клиническую значимость этого феномена и определить его значимость для практического применения.

Для лечения пациентов с суставно-мышечными болевыми синдромами традиционно широко применяются препараты, оказывающие местное раздражающее действие, проявляющееся умеренными локальной гиперемией и гипертермией. Вероятно, такое воздействие способно оказывать определенный обезболивающий эффект, способствует уменьшению выраженности избыточного напряжения мускулатуры, возникающего в ответ на болевые ощущения, обеспечивает пациенту состояние ком-

форта [30]. Такого рода воздействие оказывает ЛЛТВ Дип Хит, в состав которого входят метилсалицилат, левоментол, терпентинное и эвкалиптовое масла. Имеются сведения о том, что местное нанесение препарата на кожные покровы обладает способностью уменьшать интенсивность болевого синдрома при исходно умеренной его выраженности [31]. Как свидетельствуют результаты систематизированного обзора, локальное прогревание способно оказывать положительный эффект, который достаточно значим при остром болевом синдроме и наблюдается при коротком сроке лечения [32]. В ряде наблюдений выраженность противоболевого эффекта оказывалась сопоставимой с таковой при назначении НПВП или даже превосходила ее. Автор отмечает хорошую переносимость такого рода воздействия, отсутствие существенных побочных эффектов, что делает целесообразным его применение у пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями, у которых применение большого количества лекарственных препаратов является нежелательным или противопоказанным.

Накопленные сведения о результатах применения ЛЛТВ НПВП у пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами позволили провести корректный мета-анализ имеющихся данных. В один из них вошли результаты 25 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (всего в них было включено около 1 500 пациентов) [33]. Оказалось, что трансдермальные лекарственные формы были достоверно эффективнее плацебо в отношении купирования болевых синдромов (ОШ – 1,9; 95% ДИ 1,7–2,2). Значение числа больных, которых было необходимо пролечить, чтобы у одного добиться клинически значимого эффекта (снижение интенсивности боли на 50%), составило 4,95 (96% ДИ 3,8–5,9). В трех из 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.

Местное применение НПВП в настоящее время считается обоснованной альтернативой системному введению препаратов у пациентов с острым болевым синдромом [34]. Как отмечают авторы обзора, такое лечение оказывается эффективным не только у пациентов с локальной травмой, остеоартритом, но и с сочетанным болевым синдромом, характеризующимся сочетанием признаков как ноцицептивной, так и нейропатической боли, например в дебюте опоясывающего герпеса. Также считается, что локальное введение НПВП обоснованно и у пациентов с локальными ноцицептивными и нейропатическими болевыми синдромами, имеющими хроническое течение (хроническая боль) [35]. В каждой конкретной ситуации осуществляется выбор необходимой комбинации препаратов, и целью применения ЛЛТВ-форм НПВП является снижение суммарной дозы системного введения препаратов и повышение эффектив-

ности терапии. Применение ЛЛТВ-форм НПВП (гель, крем, пластырь), в частности ибупрофена, оказывается значительно безопаснее других форм введения препарата, что делает обоснованным его применение у пациентов с сопутствующими заболеваниями почек, печени, высоким кардиоваскулярным и гастроинтестинальным риском [36]. В настоящее время трансдермальные лекарственные средства, содержащие НПВП, широко используются для лечения пациентов с остеоартритом и другими суставно-мышечными синдромами, в частности с ДА.

Таким образом, имеющиеся сведения о клинической эффективности препаратов Дип Рилиф и Дип Хит позволяют рассматривать их в качестве достаточно эффективных средств для лечения пациентов с локальными скелетно-мышечными болевыми синдромами, в частности с ДА. Максимальный эффект может быть достигнут у пациентов

с острым болевым синдромом легкой или умеренной выраженности, когда препараты могут быть использованы в качестве монотерапии. Наличие интенсивного болевого синдрома требует применения препаратов Дип Рилиф и Дип Хит в качестве дополнительной терапии, задачей которой 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 их применения у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих целым рядом заболеваний и нуждающихся в постоянном применении значительного количества лекарственных препаратов.



## ЛИТЕРАТУРА

- Sivasubramaniam V, Patel H, Ozdemir B, et al. Trends in hospital admissions and surgical procedures for degenerative lumbar spine disease in England: a 15-year time series study. *BMJ Open*. 2015;5:e009011. doi:10.1136/bmjopen-2015-009011.
- Vos T, Flaxman A, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2163–96.
- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и соавт. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54(3): 247–265. (Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E. i soavt. Obschie printsipy lecheniya skeletno-myishechnoy boli: mezhdistsiplinarnyy konsensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016; 54(3): 247–265 [In Russ])
- Wong J, Cote P, Sutton D et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017; 21(2): 201–216. doi: 10.1002/ejp.931.
- Баранцевич Е.Р., Андреев В. Возможности лечения хронической боли при пояснично-крестцовой радикулопатии. *Врач*. 2012; 11: 13–19. (Barancevich E.R., Andreev V. Vozmozhnosti lecheniya hronicheskoy boli pri pojasnichno-krestcovoy radikulopatii. *Vrach*. 2012; 11: 13–19 [In Russ]).
- Барулин А.Е., Курушина О.В., Пучков А.Е. Комплексное лечение острой неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(3):38–42. DOI:10.14412/2074-2711-2014-3-38-42 (For citation: Barulin A.E., Kurushina O.V., Puchkov A.E. Combination treatment for acute non-specific low back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(3):38–42. [In Russ]).
- Есин Р.Г., Есин О.Р., Ахмадеева Г.Д., Салихова Г.В. Боль в спине. Казань: Казанский полиграфкомбинат, 2010 – 272 с. (Esin R.G., Esin O.R., Ahmadeeva G.D., Salihova G.V. Bol' v spine. Kazan'. Kazanskiy poligrafkombinat. 2010 – 272 s. [In Russ]).
- Chou R., Qaseem A., Snow V. et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007; 147: 478–491.
- Roberts E., Nunes V., Buckner S. et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 552–559. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914.
- Saragiotto B., Machado G., Ferreira M. et al. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 7;(6):CD012230. doi: 10.1002/14651858.CD012230.
- Kötter T., da Costa B., Fässler M. et al. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 201510(4): e0122918. doi:10.1371/journal.pone.0122918.
- Yang M., Wang H.-T., Zhao M. et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: 40: P15-12576. DOI: 10.1097/MD.0000000000001592.
- Nissen S., Yeomans N., Solomon D. et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016; 375(26): 2519–29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593.
- Arfe A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016; 354: i4857. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4857.
- Moore N., Pollack C., Butkerait P. Adverse drug reactions and drug–drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1061–1075. doi: 10.2147/TCRM.S79135.
- Trimble J., Light B. Effect of Penetration Enhancers on the Percutaneous Delivery of Pain Management Actives. *Int J Pharm Compd*. 2016; 20(3): 250–256.
- Rother M., Conaghan P. A randomized, double-blind, phase III trial in moderate osteoarthritis knee pain comparing topical ketoprofen gel with ketoprofen-free gel. *J Rheumatol*. 2013; 40(10): 1742–8. doi: 10.3899/jrheum.130192.
- Derry S., Moore A., Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 9: CD007400. doi:10.1002/14651858.CD007400.pub2.
- Derry S., Conaghan P., Da Silva J. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 22;4:CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
- Rainsford KD. Ibuprofen: from invention to an OTC therapeutic mainstay. *Int J Clin Pract Suppl*. 2013 Jan;(78):9–20. doi:10.1111/ijcp.12055.
- Patel A., Bell M., O'Connor C et al. Delivery of ibuprofen to the skin. *Int J Pharm*. 2013; 457(1): 9–13. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.09.019.
- Al-Saidan SM. Transdermal self-permeation enhancement of ibuprofen. *J Control Release*. 2004; 100(2): 199–209.
- Gee CM, Watkinson AC, Nicolazzo JA, Finnn BC. The effect of formulation excipients on the penetration and lateral diffusion of ibuprofen on and within the stratum corneum following topical application to humans. *J Pharm Sci*. 2014; 103(5): 909–19. doi: 10.1002/jps.23850.
- Brain K., Green D., Dykes P. et al. The role of menthol in skin penetration from topical formulations of ibuprofen 5% in vivo. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006; 19(1): 17–21. DOI: 10.1159/000089139.
- Hasler-Nguyen N, Fotopoulos G. Effect of rubbing on the in vitro skin permeation of diclofenac-diethylamine 1.6% gel. *BMC Res Notes*. 2012 Jun 21;5:321. doi: 10.1186/1756-0500-5-321.
- Saino V., Monti D., Burgalassi S. et al. Optimization of skin permeation and distribution of ibuprofen by using nanostructures (coagels) based on alkyl vitamin C derivatives. *Eur J Pharm Biopharm*. 2010 Nov; 76(3):443–9. doi: 10.1016/j.ejpb.2010.08.004.
- Dostál C., Pavelka K., Lewit K. Ibuprofen in the treatment of the cervicocranial syndrome in combination with manipulative therapy. *Fysiatr Revmatol Vestn*. 1978; 56(5): 258–63.
- Barkin RL. Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: The Importance of Drug, Delivery, and Therapeutic Outcome. *Am J Ther*. 2015; 22(5): 388–407. doi: 10.1097/MIT.0b013e3182459abd.
- Rivera JC., Hsu JR., Noel SP. et al. Locally Delivered Nonsteroidal Antiinflammatory Drug: A Potential Option for Heterotopic Ossification Prevention. *Clin Transl Sci*. 2015; 8(5): 591–3. doi: 10.1111/cts.12300.
- Malanga G., Yan N., Stark J. Mechanisms and efficacy of heat and cold therapies for musculoskeletal injury. *Postgrad Med*. 2015; 127(1): 57–65. DOI: 10.1080/00325481.2015.992719.
- Collins A., Notarianni L., Ring E., Seed M. Some observations on the pharmacology of 'deeph-heat', a topical rubifacient. *Ann Rheum Dis*. 1984; 43(3): 411–5.
- McIntosh G., Hall H. Low back pain (acute). *Clinical Evidence* 2008; 10: 1102–1127.
- 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.
- McCarberg B., D'Arcy Y. Options in topical therapies in the management of patients with acute pain. *Postgrad Med*. 2013; 125(4 Suppl 1): 19–24. DOI: 10.1080/00325481.2013.1110567011.
- Stanos SP, Galluzzi KE. Topical therapies in the management of chronic pain. *Postgrad Med*. 2013; 125(4 Suppl 1): 25–33. DOI: 10.1080/00325481.2013.1110567111.
- Böhme K., Heckes B., Thomitzek K. Application of a seven-day buprenorphine transdermal patch in multimorbid patients on long-term ibuprofen or diclofenac. *MMW Fortschr Med*. 2011; 152 Suppl 4: 125–32.