

В.В. ЦУРКО¹, д.м.н., профессор, Н.В. МАЛЫШЕВА², Л.С. КРАСНОВА¹, к.м.н., О.А. ШАВЛОВСКАЯ, д.м.н.¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова² Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

МИОФАСЦИАЛЬНАЯ БОЛЬ В ПРАКТИКЕ ИНТЕРНИСТА:

ДИАГНОСТИКА И ЛОКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Миофасциальная боль является актуальной междисциплинарной медицинской проблемой. Она выявляется более чем у половины пациентов молодого и среднего возраста, точных данных о ее распространенности среди пожилых людей нет. В настоящее время отсутствует систематизированный подход к терминологии и нозологической принадлежности миофасциальной боли. Авторами приводятся и оцениваются значимые факторы возникновения миофасциальной боли и диагностические критерии миофасциального болевого синдрома. В алгоритме лечения делается акцент на общих принципах терапии, механизмах действия и показаниях для обоснованного применения наружных форм НПВП, в частности препарата Вольтарен Эмульгель 12 часов, в качестве как самостоятельного метода лечения при слабой и умеренной боли, так и дополнения к основной терапии, направленной на подавление боли.

Ключевые слова: миофасциальная боль, миофасциальный болевой синдром, локальная терапия, Вольтарен Эмульгель 12 часов.

V.V. TSURKO¹, MD, Prof., N.V. MALYSHEVA², L.S. KRASNOVA¹, PhD in medicine, O.A. SHAVLOVSKAYA, MD¹ Sechenov First Moscow State Medical University² Pirogov Russian Scientific and Research Medical University

MYOFASCIAL PAIN IN THE INTERNIST PRACTICE: DIAGNOSTICS AND TOPICAL THERAPY

Myofascial pain is an urgent interdisciplinary medical problem. It is diagnosed in more than half of the young and middle-aged patients, there are no precise data on its prevalence among older people. Currently there is no systematic approach to terminology and nosological affiliation of myofascial pain. The authors have described and assessed the significant factors of myofascial pain and diagnostic criteria of myofascial pain syndrome. In the treatment algorithm the focus is laid on the general principles of therapeutics, mechanisms of action and indications for the sound use of external forms of NSAIDs, in particular of the drug Voltaren Emulgel 12 hours, as an independent method of treatment for mild to moderate pain, and as an addition to the basic therapy aimed at pain suppression.

Keywords: myofascial pain, myofascial pain syndrome, local therapy, Voltaren emulgel 12 hours.

Локальный или системный патологический процесс в мышечно-фасциальных тканях может возникать в любом возрасте как при ревматических, так и при многих других болезнях, являясь проявлением воспалительного и/или дегенеративно-дистрофического процесса. Он включает значительную группу болевых синдромов [1, 2].

Боль сигнализирует о повреждении и опасности вследствие воздействия патогенного фактора, побуждает к возникновению защитных рефлексов или осмысленного защитного действия, помогает врачу в диагностике болезни [3]. Ввиду одновременного участия в распространенном патологическом процессе сухожилий, связок, фасций, капсулы сустава и прилегающих мышц, такое состояние часто рассматривается как самостоятельный региональный болевой синдром или болезнь.

Хронический болевой синдром, источником которого являются околоуставные мягкие ткани, сопровождается мышечной дисфункцией и формированием болезненных уплотнений в них и называется миофасциальным болевым синдромом (МФС). Активация болезненных уплотнений при МФС представляет собой зону, состоящую из триггерных точек (ТТ) повышенного болевого ответа, определяется при пальпаторном, перкуSSIONном раздражении или уколе, боль часто иррадирует [4].

Миофасциальная боль относится к невертеброгенной, выявляется более чем у половины пациентов молодого и среднего возраста, точных данных о распространенности этого синдрома у пожилых нет [5, 6]. В клинической практике существует множество других названий МФС, например мышечный ревматизм, миофасцит, миогелез, миофиброзит или фибромиозит и др. [7].

Существенную роль в развитии МФС играют врожденные особенности опорно-двигательного аппарата: асимметрия, связанная с разной длиной ног или высотой седалищных бугров, люмбализация или сакрализация позвонков, спондилолиз, гипермобильность суставов, плоскостопие и др. Возникновению МФС способствует острое растяжение мышц при выполнении неподготовленного движения, избыточная мышечная нагрузка, повторная травматизация, воздействие чрезмерно высокой или низкой температуры [9, 10].

Аномалия развития скелета или структурные особенности тела вызывают длительное или постоянное напряжение мышц, которое переходит в хроническое патологическое состояние. Неправильное положение тела чаще определяют асимметрия, формирующаяся в результате значимой разницы в длине ног или перекоса тазового кольца, деформации стоп (выраженное плоскостопие, аномалии II плюсневой кости в виде как удлинения, так и

укорочения). Неправильную осанку формируют и приводят к грубому ее нарушению стереотип ходьбы, фиксированное опущенное плечо на стороне короткой ноги и S-образный позвоночник, значительные 2-сторонние дистрофические изменения в квадратной мышце спины, лестничных, трапециевидных, грудино-ключично-сосцевидных мышцах, поднимающих лопатку [7].

Изменение двигательного и статического стереотипа часто приводит к формированию патологического состояния, которое рассматривается как компьютер-ассоциированное. Неправильная поза при письме, чтении, работе с компьютером, использование неудобной мебели и неумение расслаблять мышцы приводят к перегрузке отдельных групп мышц и активируют триггерные точки. Вследствие длительного пребывания в неудобной позе формируется МФС мышц головы, шеи, плечевого пояса. Результатом постоянной работы с манипулятором является туннельный синдром области запястья [11, 12].

Другими причинами МФС могут стать прямая травма, резкая перегрузка или хроническая микротравматизация. При этом происходит разрыв и/или некроз отдельных коллагеновых волокон. В молодом и среднем возрасте, как правило, включаются процессы саморегуляции, которые полностью восстанавливают структуру периапарткулярных тканей и функцию поврежденного органа. У лиц пожилого возраста происходит склерозирование тканей в очаге поражения с последующим достаточно быстрым нарушением функции в мышцах и сухожилиях, обеспечивающих движение в конечностях и позвоночнике [13].

Врачу общей практики чаще всего приходится иметь дело с мышечно-сухожильным дегенеративно-дистрофическим периапартритом, поражением сухожилий в месте прикрепления их к надкостнице суставного конца – тендопериоститом, при котором нередко вовлекается подсухожильная синовиальная сумка (тендобурсит). В ряде случаев наблюдается изолированный бурсит и поражение средней части сухожилия или места перехода его в мышцу (миотендинит). Тендинит часто сочетается с воспалением сухожильного влагалища (теносиновит или тендовагинит). Дегенеративно-дистрофические изменения могут вовлекать в процесс внесуставные связки (лигаментит), фасции (фасцит), вызывать ладонный или подошвенный апоневроз (апоневрозит) как с острым, так и с хроническим болевым синдромом [14, 15].

Больной жалуется на боль в нижней части спины или шее, верхнем квадранте спины, в надплечьях, что значительно снижает качество жизни, а у лиц пожилого возраста практически всегда приобретает хроническую форму. Это приводит к постоянному напряжению мышц спины и нижних конечностей, патологическому перераспределению нагрузки на суставы и развитию МФС [16].

Значимым фактором развития МФС является длительная иммобилизация конечностей после переломов, особенно при остеопорозе у пожилых пациентов. На фоне саркопении (потери мышечной массы и силы) развивается болезненность и скованность в мышцах, страдают суставы. После снятия гипса формируется неправильная осанка, что приводит к грубому нарушению стереотипа движения,

появлению выраженной асимметрии тела, что требует длительной, регулярной и комплексной реабилитации [17].

Слабый мышечный корсет – один из серьезных predisposing факторов данной патологии. Прямой ушиб мышц у пожилых, в том числе при падении с высоты собственного роста, может активировать триггеры, которые остаются в активном состоянии после обратного развития гематомы. Сдавление мышц ремнями рюкзака или ремнем, туго застегнутым на талии, бандажом, корсетом, тяжелой сумкой может активировать триггерные точки.

Охлаждение или резкие перепады температуры в сочетании с мышечной перегрузкой – один из важных и часто встречающихся провоцирующих факторов, особенно у пожилых пациентов, когда охлаждаются уставшие, напряженные мышцы со сниженным порогом чувствительности к охлаждению. Температурные сигналы проводятся по путям, параллельным тем, которые проводят болевые сигналы. Температурные рецепторы практически всегда реагируют на изменения температуры и стимулируются изменениями скорости метаболизма. На поверхности тела холодных рецепторов в 10 раз больше, чем тепловых.

Острый эмоциональный и в еще большей степени хронический стресс всегда сопровождаются мышечным напряжением с участием многих групп мышц. При этом у пациента меняются стереотип движения в пространстве и походка, в основе этого лежит изменение психомоторики. Депрессия, астенические состояния накладываются на МФС и усиливают его проявления.

У пожилых пациентов при патологии сухожильно-связочного аппарата с наличием боли расположенные рядом мышцы практически всегда отвечают тонической рефлекторной реакцией, а при длительном тоническом напряжении они сами становятся источником боли. Во многих случаях мышцы могут страдать и первично. Избыточное напряжение ряда мышечных групп может приводить к дисфункции сухожильно-связочного аппарата с формированием МФС [18].

Диагностические критерии МФС [19]. Основные критерии, необходимые для постановки диагноза:

1. Пальпируемый тяж в мышце, если она поддается пальпации.
2. Участок локальной болезненности в пределах пальпируемого тяжа.
3. При давлении на участок локальной боли воспроизводится типичный, узнаваемый для пациента паттерн боли.
4. Боль при пассивном движении, сопровождающаяся растяжением пораженной мышцы. Ограничение объема движений.

Дополнительные критерии. Они могут варьировать, но всегда присутствует 1 из 3 перечисленных:

1. Возникновение боли при стимуляции ТТ.
2. Локальное подергивание при пальпации ТТ пораженной мышцы.
3. Уменьшение боли при растяжении или введении инъекции в ТТ.

Для постановки диагноза необходимо наличие всех пяти основных критериев и одного из трех дополнительных.

Основные принципы лечения. Первая важная рекомендация пациенту – избегать движений, причиняющих боль. Обязательным условием эффективного лечения миофасциальной боли является ограничение или значительное уменьшение нагрузки на пораженную зону. Характер ограничения зависит от выраженности боли и локализации пораженного очага. Врач рекомендует пациенту избегать или значительно ограничивать движения, провоцирующие и вызывающие боль. При этом врач должен всегда помнить, что лечение пациентов молодого и среднего возраста имеет принципиальные отличия от терапевтического подхода к пожилым больным. Последним, особенно при отягощенном анамнезе, показан более строгий и регулярный контроль за состоянием желудочно-кишечного тракта (гастропатия, эрозия, кровотечения, токсический гепатит и др.), мочевыделительной системы (электrolитные нарушения, нефротический синдром, интерстициальный нефрит) и кардиоваскулярными осложнениями (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда и др.). А полиморбидность у лиц пожилого возраста требует особого внимания к возможному неблагоприятному взаимодействию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с препаратами других классов. Препаратами первого ряда практически во всех стандартах лечения заболеваний мышечно-сухожильно-связочного аппарата остаются НПВП, подбор которых потребует определенного времени, особенно у пожилых пациентов.

Международные и национальные рекомендации предлагают в качестве метода раннего лечения слабой и умеренной боли при заболеваниях костно-мышечной системы применение локальных лекарственных форм НПВП. В более тяжелых случаях они могут использоваться вместе с пероральными формами для усиления анальгезии. Достаточный эффект при слабой или умеренной боли (~55%) может быть получен при назначении НПВП в виде мазевой аппликации, которая наносится на кожу в непосредственной близости от пораженных структур, что позволяет создать эффективную концентрацию препарата в патологическом очаге, не прибегая к системному введению, сопряженному с риском побочных реакций [20].

При наружном применении системная концентрация НПВП минимальна и не создает реальной угрозы для больного. Прежде чем нанесенный на кожу препарат достигнет целевой зоны в мягких тканях и попадет в системную циркуляцию, он должен преодолеть эпидермис, базальную мембрану и дерму. Лишь после этого он может накапливаться в очаге поражения и поступать в кровоток. Роговой слой эпидермиса в целом отличается липофильностью, и через него лучше проникают липофильные неионизированные формы препаратов [21]. В то же время в живом эпидермисе преобладает водная среда. Поэтому для оптимального прохождения через оба слоя препарат должен обладать как гидрофильными, так и гидрофобными свойствами. Высокогидрофильные и высокогидрофобные соединения без соответствующей оптимизации абсорбируются плохо. НПВП в основном являются слабыми кислотами и при физиологических значениях pH ионизированы более чем на 99% [22].

Фармакокинетика этих препаратов также зависит от используемой лекарственной формы, которая во многом определяет абсорбцию и транспорт через кожу. Различия между отдельными препаратами могут быть связаны с их типом (раствор, гель, крем, пластырь), использованием различных солей одной и той же молекулы (например, диклофенак натрия и диклофенак калия), особенностями носителя (использование липидных эмульсий или твердых наночастиц), а также методами повышения проницаемости, к которым относятся применение химических реактивов, повышающих проницаемость, таких как ментол, или физических факторов, таких как тепловые или электропроцедуры (ионофорез), ультразвук (фонофорез). В эксперименте ментол обеспечивал дозозависимое увеличение проникновения НПВП через кожу. Применение особых носителей НПВП в форме микрочастиц и наночастиц также может существенно повлиять на фармакокинетику. Такие носители значительно увеличивают продолжительность пребывания препарата в коже, что может способствовать более эффективному воздействию на расположенные в данной области мягкие ткани [23]. Препараты, изготовленные с помощью трансферсомной технологии, способны обеспечивать более эффективный транспорт НПВП в мышцы, чем стандартные формы.

Механизм действия и показания для назначения наружных форм НПВП. Основным механизмом действия НПВП как при системном, так и при локальном применении является уменьшение выработки простагландинов за счет подавления активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Локальные аппликации НПВП могут обеспечивать высокую концентрацию препарата в коже, мышцах, синовиальной оболочке и суставном хряще, тогда как его уровень в плазме составляет менее 10% от тех значений, которые отмечаются после перорального приема. При наружном применении ибупрофена его содержание в региональных тканях и синовиальной жидкости приближается к тем значениям, которые обеспечивают 50%-ное подавление активности ЦОГ *in vitro* [24].

Фермент ЦОГ является одним из ключевых факторов развития воспалительного процесса. Поэтому целевыми зонами для локальных форм НПВП являются очаги воспаления, которые формируются при заболеваниях опорно-двигательного аппарата и могут локализоваться в мягких тканях и суставах, в которых повышена экспрессия ИЛ-1 и ФНО- α , опосредующих повышение активности ЦОГ и увеличение выработки простагландинов. Воспаление играет заметную роль и в развитии патологических изменений околоуставных мягких тканей. При выполнении движений сухожилия подвергаются микротравматизации за счет трения о кости и сдавления между жесткими структурами. Такое воздействие может способствовать изменению механических свойств сухожильно-связочного комплекса и его повреждению. Сама по себе дезорганизация сухожилий и связок не приводит к возникновению воспалительного ответа непосредственно в очаге повреждения. Однако такой патологический очаг может стать источником патогенной стимуляции для окружающих структур, каковыми в первую очередь явля-

Вольтарен®

**ПРОТИВ
БОЛИ В СУСТАВАХ**
ДЕЙСТВУЕТ ДО **12 ЧАСОВ!**¹



Рег. уд.: ЛП-002267 от 04.10.2013

Вольтарен® Эмульгель® 2%. Диклофенак. Показания: боли в спине при воспалительных и дегенеративных заболеваниях позвоночника; боли в суставах при ревматоидном артрите, остеоартрозе; боли в мышцах (вследствие растяжений, перенапряжений, ушибов, травм); воспаление и отечность мягких тканей и суставов вследствие травм и при ревматических заболеваниях. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к диклофенаку или другим компонентам препарата; склонность к возникновению приступов бронхиальной астмы при приеме НПВП; беременность (III триместр), грудное вскармливание; детский возраст до 12 лет; нарушение целостности кожных покровов в предполагаемом месте нанесения. **Побочное действие:** эритема, дерматиты, в т.ч. контактный дерматит ($\geq 1\%$, но $< 10\%$). **С осторожностью:** печеночная порфирия (обострение), эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, тяжелые нарушения функции печени и почек, хроническая сердечная недостаточность, бронхиальная астма, пожилой возраст, беременность (I и II триместры).

Полную информацию о препарате см. в инструкции по применению!

1. Инструкция по медицинскому применению препарата.

Zinc: CHRUS/CHVOLT/0072/16
АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер»,
РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, +7 (495) 777-98-50

Информация для специалистов системы здравоохранения.

ются мышцы, способные реагировать воспалением, в том числе и антигенным коллагеновым, на появление продуктов сухожильно-связочной дегенерации [16].

S. Gupta и соавт. изучали действие локальных аппликаций различных НПВП на моделях острого и хронического воспаления у крыс. Гель, содержащий 50 мг диклофенака или нимесулида, наносили на кожу за 1 ч или непосредственно перед введением каррагинена или формалина. У животных с адьювантным артритом ежедневно в течение 14 дней локально применяли аппликации геля, содержащего 50 мг диклофенака, или нимесулида, или пироксикама. При остром воспалении диклофенак и нимесулид не различались между собой по эффективности на каррагиениновой модели воспаления [25].

Помимо противовоспалительного действия, локальное применение НПВП обеспечивает и выраженный обезболивающий эффект. S. Sengupta и соавт. оценивали анальгетический эффект локальных аппликаций нимесулида, диклофенака, пироксикама и плацебо у здоровых добровольцев. Болевой раздражитель применялся до, через 15; 30; 60; 120 и 240 мин после нанесения препарата на кожу предплечья. Боль оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Диклофенак, нимесулид и пироксикам более эффективно уменьшали боль, чем плацебо. Максимальный эффект наступал через 120 мин после аппликации [26].

Таким образом, НПВП для наружного применения в настоящее время играют важную роль как в самостоятельном, так и в комплексном лечении боли, в том числе и миофасциальной. Локальная противовоспалительная терапия позволяет создавать эффективную концентрацию препарата непосредственно в очаге поражения, избегая при этом нежелательного системного воздействия, что способствует существенному снижению риска побочных реакций.

К числу эффективных и безопасных средств для локальной терапии относятся препараты, содержащие диклофенак, в частности Вольтарен Эмульгель 12 часов. Результаты клинических исследований указывают на целесообразность его использования при воспалительных и дегенеративных заболеваниях суставов, а также при заболеваниях внесуставных мягких тканей.

Боль у пожилых пациентов обусловлена в большинстве случаев миофасциальным синдромом, так как источником боли могут служить самые разные структуры и ткани, расположенные в зоне боли и вдали от нее (т. н. отраженная боль). Своевременная диагностика и лечение миофасциального болевого синдрома препаратом Вольтарен Эмульгель 12 часов дают положительные результаты у большинства пациентов.

Вольтарен Эмульгель 12 часов – препарат с благоприятным соотношением безопасности и эффективности. В настоящее время имеется убедительная доказательная база, свидетельствующая о его анальгетическом и противовоспалительном действии, в том числе и при болевом мышечно-сухожильно-связочном поражении у пациентов всех возрастов, что подтверждается клиническими исследованиями и большим опытом применения в клинической практике.



CHRU/CHVOLT/0088/16

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников АО «ГлакоСмитКляйн Хелскер»,

РФ, 123112, 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 «ГлакоСмитКляйн». Включенная информация отражает мнение автора и может не совпадать с позицией «ГлакоСмитКляйн». Компания «ГлакоСмитКляйн» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

На правах рекламы

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А.Р. Современные подходы к патогенетической терапии внесуставных мягких тканей. *Тер. архив*, 1997, 69(5): 82-84.
2. Ахтямова Н.Е. Современные подходы к лечению бурсита (рекомендации хирурга амбулаторного звена). *РМЖ*, 2016, 3: 193-196.
3. Waddell G. The back pain revolution. 2nd ed. Edinburgh-Churchill-Livingstone. 2004. P. 74.
4. Фергюсон Л.У., Гервин Р. Лечение миофасциальной боли. Клиническое руководство. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 544 с.
5. Тревелл Дж.Г., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли. Пер. с англ. М.: Медицина, 1989. Т. 1-2.
6. Gagliese L, Melzack R. Pain in the elderly. In: Textbook of Pain 5th Edition. Ed. SB McMahon, M Koltzenburg. 2006: 1169-1179.
7. Вознесенская Т.Г. Боли в спине и конечностях. В кн.: Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. проф. В.Л. Голубева. 3-е изд. перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2010: 202-249.
8. Makris UE, Abrams RC, Gurland B, Reid MC. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA*, 2014, 312: 825-836.
9. Олюнин Ю.А. Заболевания мягких тканей. Патогенез, клиника, лечение. *РМЖ*, 2007, 15(26): 2023-2027.
10. Балабанова Р.М. Энтезиты: диагностика, лечение. *Consilium Medicum*, 2012, 9(14): 86-88.
11. Шаров М.Н., Фищенко О.Н. Эффективность применения ксефокама при цервикокраниалгии. *Эффективная терапия*, 2013, 32: 18-22.
12. Касаткин Д.С., Иванова Н.И. Миофасциальные «компьютер-ассоциированные» синдромы. Практические рекомендации. М.: Гедеон Рихтер, 2013: 14.
13. Цурко В.В., Шавловская О.А., Малышева Н.В., Некрасова Н.И. Патология внесуставных мягких тканей в практике интерниста, клиническая эффективность ксефокама. *Практикующий врач сегодня*, 2014, 2-3: 43-47.
14. Данилов А.Б. Биологические и патологические аспекты боли. В кн.: Болевые синдромы в неврологической практике, 3-е изд. Под ред. В.Л. Голубева. М.: МЕДпресс-информ. 2010: 20-32.
15. Turk DC, Flor H. The cognitive-behavioral approach to pain management. In Textbook of Pain, 5th Edition. Ed. SB McMahon, M Koltzenburg. Elsevier-Churchill-Livingstone. 2006: 339-348.
16. Цурко В.В. Дорсопатия у пожилых: патобиология и комплексная терапия в клинической практике. *Тер. архив*, 2012, 10 (84): 119-124.
17. Шарашкина Н.В., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н., Остапенко В.С., Дудинская Е.Н. Распространенность, методы диагностики и коррекция саркопении у пожилых. *Клин. геронтол.*, 2016, 3-4: 46-51.
18. Watkins LR, Maier SF. Immune regulation of central nervous system functions: from sickness responses to pathological pain. *J. Intern. Med.*, 2005, 257: 139-155.
19. Russel I. Toward optimal health: experts discuss fibromyalgia. *J. Womens Health Gent Based Med*, 2000, 9 (10): 1055-1060.
20. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res*, 2012, 64: 465-474.
21. Singh P, Roberts MS. Skin permeability and local tissue concentrations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after topical application. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268(1): 144-151.
22. Tashiro Y, Shichibe S, Kato Y et al. Effect of lipophilicity on in vivo iontophoresis delivery. *J. NSAIDs. Biol. Pharm. Bull.*, 2001, 24(3): 278-283.
23. Asbill CS, Michniak BB. Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity. *Pharm. Sci. Technol. Today*, 2000, 3(1): 36-41.
24. Dominkus M, Nicolakis M, Kotz R et al. Comparison of tissue and plasma levels of ibuprofen after oral and topical administration. *Arzneimittelforschung*, 1996, 46(12): 1138-1143.
25. Gupta SK, Prakash J, Awor L et al. Anti-inflammatory activity of topical nimesulide gel in various experimental models. *Inflamm. Res.*, 1996, 45(12): 590-592.
26. Sengupta S, Velpandian T, Kabir SR et al. Analgesic efficacy and pharmacokinetics of topical nimesulide gel in healthy human volunteers: double-blind comparison with piroxicam, diclofenac and placebo. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1998, 54(7): 541-547.



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

VMI

M O S C O W

17-19 NOVEMBER
НОЯБРЯ 2016

M O S C O W

www.managepain.ru

International
Interdisciplinary
Congress

Международный
междисциплинарный
конгресс

Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Ройал Москва»
Кутузовский пр-т, 2/1, стр. 6

