



Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

Боль при остеоартрозе: взаимосвязь между структурными изменениями и центральными механизмами боли

Е.А. Таскина, Л.И. Алексеева

Адрес для переписки: Елена Александровна Таскина, braell@mail.ru

Анализируются патогенетические механизмы формирования болевого синдрома при остеоартрозе. Обсуждается роль нестероидных противовоспалительных препаратов и миорелаксантов в комплексном лечении остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз, боль, миорелаксанты, толперизона гидрохлорид, эффективность

Остеоартроз (ОА) представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний костно-мышечной системы, которое встречается примерно у 11–13% населения Земли. В России, по данным официальной статистики, частота ОА за последние годы возросла на 48%, ежегодная первичная заболеваемость – более чем на 20%. Количество зарегистрированных в стране больных ОА достигло почти 4 млн человек, каждый год впервые выявляется более 600 тыс. случаев заболевания. Однако эти данные не отражают истинную распространенность патологии, поскольку не все больные обращаются за помощью в лечебно-профилактические учреждения. Увеличение частоты ОА обусловлено прежде всего быстрым старением популяции и пандемией ожирения.

Механизмы формирования боли при остеоартрозе

Основной клинический симптом ОА – боль различной интенсивнос-

ти. По данным С.У. Wenham и соавт., 81% больных ОА испытывает постоянные боли в суставах [1]. Именно боль является основной причиной обращения больных за медицинской помощью и главным фактором снижения качества жизни.

Причины боли при ОА до конца не изучены [2]. Источником боли при ОА могут быть синовиальная оболочка, капсула, связочный аппарат, периартикулярные мышцы, субхондральная кость (остеит и периостит) и проч. [3]. В последние годы активно обсуждается роль центральной и периферической нервной системы в формировании и интенсивности болевого синдрома. Кроме того, боль – субъективное ощущение, которое во многом формируется под влиянием психологических, социальных, демографических, генетических и других факторов.

Считается, что наиболее чувствительные болевые структуры располагаются в жировой клетчатке под надколенником, синовии и связках. Суставной хрящ не имеет иннервации и поэтому не может быть не-

посредственным источником боли. Однако инвазия сосудов в пораженные участки суставного хряща может приводить к появлению чувствительных нервных волокон в аневральном в норме хряще [4]. Кроме того, изменения субхондральной кости при ОА: развитие остеоэктоза, образование остеофитов, микропереломов, очагов отека костного мозга и повышение интрамедуллярного давления – могут вызывать боль. На сегодняшний день доказано, что изменения архитектоники в субхондральных участках кости, обнаруживаемые при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), ассоциируются не только с болью, но и с длительностью интенсивного болевого синдрома в коленных, тазобедренных и мелких суставах кистей [5]. К. Moisisio и соавт. (n = 182) выявили ассоциацию между умеренной и сильной болью в коленных суставах и частотой обнаружения на МРТ «обнаженных» участков субхондральной кости, лишенной суставного хряща. Отношение шансов (ОШ) для медиального отдела тиббио-фemorального сустава составило 3,9 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,33–11,47), феморо-пателлярного сустава – 3,11 (95% ДИ 1,24–7,81) [6]. Кроме того, обнаруживаемые при МРТ «обнаженные» участки субхондральной кости коррелировали с четырехкратным повышением риска развития хронического болевого синдро-



ма в коленных суставах (ОШ=4,19, 95% ДИ 1,56–11,22).

Еще одной причиной боли могут стать очаги отека костного мозга. Это подтверждено в работе M.F. Sowers и соавт., которые наблюдали 120 женщин в возрасте 35–55 лет [7]. Женщин разделили на четыре группы: первая группа – с манифестным гонартрозом, вторая – с безболевым ОА коленных суставов, третья – с болью в коленных суставах без рентгенологических признаков ОА и четвертая – без боли и рентгенологических изменений. Результаты показали, что очаги отека костного мозга размером > 1 см в пять раз чаще встречались у женщин с клиническими и рентгенологическими признаками гонартроза, чем у пациенток других групп (ОШ = 5,0, 95% ДИ 1,4–10,5).

D.T. Felson и соавт. статистически значимо чаще обнаруживали изменения костного мозга на МРТ у пациентов с манифестным ОА, чем у больных без боли в коленных суставах (77,5 и 30% соответственно, $p < 0,05$). При этом повреждения костного мозга были независимым фактором возникновения боли в коленных суставах (ОШ = 3,31, 95% ДИ 1,54–7,41) после поправки на возраст, пол, рентгенологическую стадию [8].

Большинство исследователей, используя различные инструментальные методы, доказали наличие корреляции между синовитом и болью в суставах при ОА [9–14]. Так, по данным K. Vaquer и соавт., у пациентов с синовитом (при МРТ) более чем в девять раз повышался риск развития болевого синдрома (ОШ=9,2, 95% ДИ 3,2–26,3) [15]. Авторы пришли к выводу, что синовит – один из основных предикторов возникновения боли при ОА. В ряде работ подтверждена взаимосвязь рентгенологической стадии ОА и интенсивности боли [16]. Именно наличие остеофитов как в тибио-фemorальной, так и в феморо-пателлярной областях ассоциируется с болью в коленных суставах [17–19]. P.R. Kornaat и соавт. показали, что наличие остеофитов в феморо-пателлярной области

более чем в два раза увеличивает риск манифестного ОА (ОШ = 2,25, 99% ДИ 1,06–4,77) [20].

На инициацию боли и ее выраженность при ОА могут влиять также возраст, пол, этническая принадлежность, семейное положение, социально-экономический статус, психологические особенности человека, состояние ментального здоровья и т.д.

В масштабном французском исследовании с участием 5324 пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов было продемонстрировано, что интенсивная боль превалировала у пациентов старше 75 лет, женского пола, с индексом массы тела выше 40 кг/м² [21]. Авторы отметили, что оценка выраженности боли зависела и от социального статуса: на сильную боль в суставах чаще жаловались социально неустроенные (одинокое, пенсионеры или безработные) участники исследования. T. Rosemann и соавт. также подтвердили, что высокая интенсивность боли в суставах статистически значимо ассоциируется с депрессивными состояниями, низким уровнем социальной активности и образования [22].

На интенсивность боли могут влиять повреждение менисков и поражение связочного аппарата [14].

Боль при ОА может быть вызвана и повышенным напряжением скелетных мышц – синдромом болезненного мышечного спазма, который характеризуется локальной болью в пределах спазмированной мышцы. Болезненный мышечный спазм при ОА развивается в результате воздействия множества биомеханических (плоскостопие, варусная/вальгусная деформация оси нижней конечности, асимметрия длины ног, нарушение осанки позвоночника, синдром гипермобильности суставов и пр.) и воспалительных факторов. Болезненный мышечный спазм может быть обусловлен и психологическими причинами, такими как тревога и стресс. Развитие болезненного мышечного спазма во многом связано с сенситизацией мышечных ноцицепторов. Сенситизированные ноцицепторы становятся источником усиленной

афферентной ноцицептивной импульсации, вследствие чего повышается возбудимость ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга [23]. Повышение возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах центральной нервной системы вызывает рефлекторную активацию мотонейронов в соответствующих сегментах спинного мозга и сокращение мышц [24]. В дальнейшем этот фактор становится причиной хронического болевого синдрома, так как мышечный спазм приводит к стимуляции болевых рецепторов самой мышцы. Предполагают, что в мышце формируются триггерные точки, содержащие множественные локусы сенситизации, состоящие из одного или нескольких сенситизированных нервных окончаний. Возникает так называемый порочный круг: боль – мышечный спазм – усиленная боль – болезненный мышечный спазм.

Нестероидные противовоспалительные препараты при остеоартрозе

Исследования последних лет подтверждают, что в основе боли при ОА лежат два механизма: ноцицепция и центральная сенситизация. В большинстве случаев (от 60 до 80%) ноцицептивный генез боли играет первостепенную роль. В связи с этим применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ОА патогенетически обосновано. Например, ацеклофенак (Аэртал) – дериват фенилуксусной кислоты обладает высоким терапевтическим потенциалом и хорошей переносимостью при лечении ОА. Эффективность Аэртала доказана в многочисленных клинических исследованиях.

В 2010–2011 гг. Л.И. Алексеева и соавт. провели многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное трехмесячное исследование эффективности и безопасности ацеклофенака и диклофенака у больных гонартрозом [25]. Одна группа (n=100) принимала ацеклофенак (Аэртал) 200 мг/сут, вторая (n=100) – диклофенак 100 мг/сут. Согласно полученным результатам, оба препарата обладали равной эф-

Неврология



фективностью по влиянию на боль и функциональное состояние суставов. Однако на фоне приема ацеклофенака отмечалось более быстрое статистически значимое уменьшение скованности. Кроме того, препарат характеризовался лучшим профилем безопасности по сравнению с диклофенаком.

В исследовании Е.П. Шарاپовой и соавт. были продемонстрированы эффективность и безопасность препарата Аэртал (порошок для приготовления раствора) у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов. На фоне двухнедельного лечения отмечалось статистически значи-

мое снижение интенсивности боли, скованности в суставах (на 25 и 34% соответственно), наблюдались улучшение функции суставов (на 17%) и уменьшение суммарного индекса WOMAC (на 18%) [26].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о выраженном анальгетическом и противовоспалительном эффектах ацеклофенака при ОА.

Место миорелаксантов в лечении остеоартроза

С учетом того что один из механизмов болевого синдрома – это мышечный спазм, в схемы лечения ОА, кроме НПВП, анальгетиков, симптоматических препаратов замедленного действия, включаются миорелаксанты.

Толперизона гидрохлорид (Мидокалм®) – миорелаксант центрального действия, который успешно применяется для лечения мышечного спазма при заболеваниях опорно-двигательного аппарата более чем в 30 странах мира.

Препарат оказывает мембраностабилизирующее действие [27]. Мидокалм® отличается способностью блокировать натриевые каналы. Известно, что именно усиление потока натрия при фосфорилировании ионных каналов является одним из важных механизмов сенситизации ноцицепторов. Блокада натриевых каналов тормозит активность клеточных мембран нейронов, в результате уменьшаются амплитуда и частота патологически усиленных потенциалов, снижается проведение болевой импульсации. D. Hinck и соавт. на модели изолированного нерва установили, что добавление толперизона гидрохлорида в инкубируемую среду в дозе 100 ммоль/л уменьшает проницаемость ионов натрия на 50% [28].

Толперизона гидрохлорид способен подавлять моно- и полисинаптические рефлексии на уровне спинного мозга, облегчая движение. Кроме того, препарат угнетает усиленную импульсацию в каудальной части ретикулярной формации, нормализуя регуляцию мышечного тонуса. Мидокалм® дозозависимо ингибирует рефлекторные ответы в перед-

них и задних корешках спинного мозга [29]. Он блокирует потенциал-зависимые кальциевые каналы. Это позволяет предположить, что помимо стабилизации мембран антиспастическое действие препарата может быть дополнительно связано с торможением выброса возбуждающих нейромедиаторов из центральных терминалей афферентных волокон путем комбинированного влияния на потенциалзависимые натриевые и кальциевые каналы [30].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что Мидокалм® действует практически на все патогенетические механизмы формирования болевого синдрома и мышечно-тонических нарушений, разрывая цепь патологических событий: повреждение – боль – мышечный спазм – боль. Эффективность препарата была доказана в комплексной терапии при многих хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся болезненными мышечными спазмами (спондилезе, остеоартрозе, артритах, анкилозирующем спондилите, дорсопатиях с мышечно-тоническим синдромом, ревматоидном артрите и др.) [31]. При пероральном приеме Мидокалм® полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, метаболизируется почками в виде метаболитов (более 99%). Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через полтора часа после приема препарата. В наибольших концентрациях препарат накапливается в спинном мозге, стволе мозга и периферической нервной системе.

Мидокалм® характеризуется хорошей переносимостью и высокой степенью безопасности. Нежелательные реакции встречаются менее чем у 1% больных и проявляются незначительной мышечной слабостью, головной болью, головокружением, артериальной гипотензией, диспепсическими нарушениями, крайне редко аллергическими реакциями. При отмене препарата или уменьшении ежедневной дозы нежелательные явления быстро проходят и не требуют фармакологической коррекции. Среди важных преимуществ Мидокалма – отсутствие

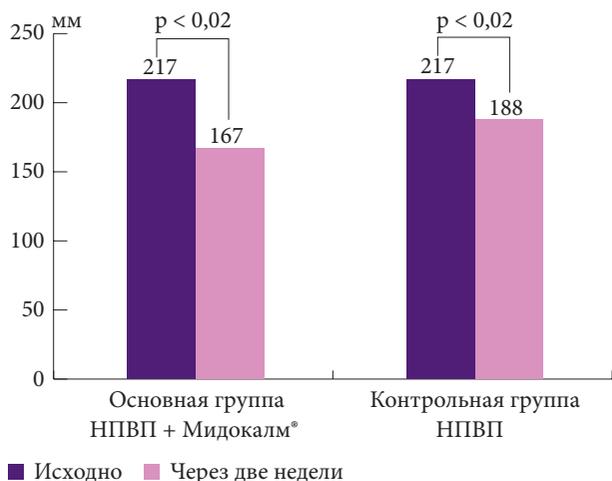


Рис. 1. Суммарная оценка боли по Визуальной аналоговой шкале у пациенток основной и контрольной групп

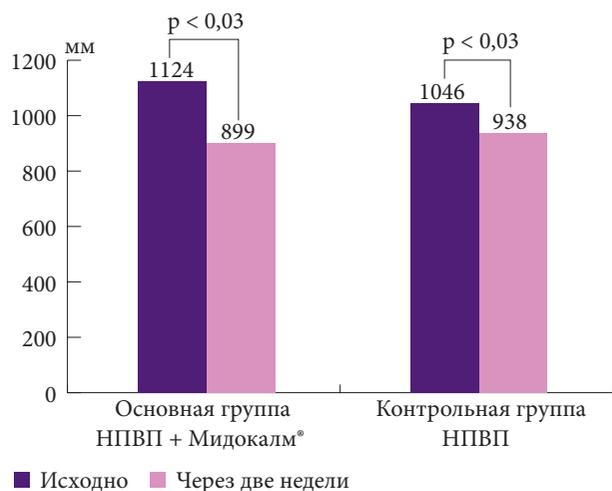
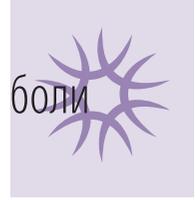


Рис. 2. Суммарный индекс WOMAC по Визуальной аналоговой шкале у пациенток основной и контрольной групп



седативного эффекта, выраженной мышечной слабости, влияния на артериальное давление.

Оценка эффективности и переносимости препарата Мидокалм® была проведена в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой [32]. 40 пациенток с достоверным ОА коленных суставов были рандомизированы на две группы по 20 человек – основную и контрольную. Все больные получали НПВП, на фоне которых в основной группе был дополнительно назначен Мидокалм® в суточной дозе 450 мг. Длительность лечения составила 14 дней. В основной группе к концу исследования отмечалось статистически значимое снижение боли (рис. 1) и суммарного индекса WOMAC. Так, суммарный индекс WOMAC снизился на 25% в группе пациенток, получавших Мидокалм®, и только на 14% в контрольной (рис. 2). Авторы также оценивали функциональное состояние позвоночника в динамике по специальному опроснику Освестри, с помощью которого определяются интенсивность боли в спине, способность к самообслуживанию, подъему тяжестей, нарушения сна, трудности при сидении и стоянии. К 14-му дню терапии статистически значимое снижение индекса Освестри было выявлено только в группе пациенток, принимавших Мидокалм® (3,15±0,62 и 2,6±0,72 балла, $p < 0,01$), в контрольной группе различия оказались недостоверными (2,78±0,55 и 2,6±0,6 балла, $p > 0,05$). Уже через неделю лечения 50% больных основной группы и 30% контрольной снизили дозы НПВП вдвое. К концу ис-

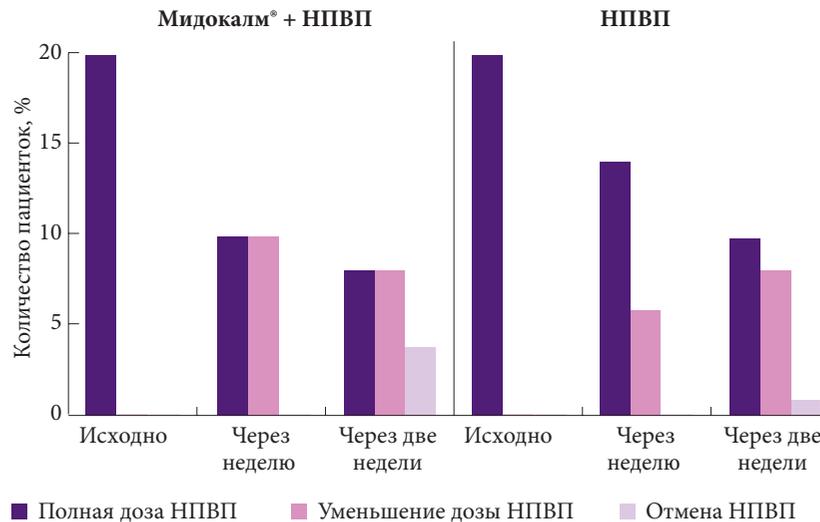


Рис. 3. Потребность в НПВП у пациенток основной и контрольной групп

следования 20% больных основной группы полностью отказались от приема НПВП и 40% сократили дозу наполовину, в контрольной группе аналогичные показатели составили 5 и 40% соответственно (рис. 3). Переносимость терапии в целом была хорошая. Нежелательные реакции наблюдались у одной пациентки контрольной группы в виде повышения артериального давления до 210/110 мм рт. ст., что потребовало отмены НПВП через неделю от начала приема.

Е.Л. Никонов и соавт. с помощью анкеты SF36 изучали динамику показателей качества жизни у 86 пациентов с ОА в течение четырех недель лечения толперизоном и диклофенаком [33]. Монотерапия препаратом Мидокалм® в дозе 300 мг/сут оказалась сравнимой с таковой диклофенаком 100 мг/сут при оценке качества жизни. Полученные ре-

зультаты позволяют констатировать, что Мидокалм® обладает не только миорелаксирующим, но и определенным анальгезирующим эффектом: на фоне его применения снижаются выраженность боли, суммарный индекс WOMAC и Освестри, суточная потребность в НПВП.

Таким образом, достаточно выраженная клиническая эффективность и отсутствие серьезных нежелательных реакций дают основание рекомендовать Мидокалм® к использованию в комплексном лечении ОА. Результаты исследований свидетельствуют о том, что прием Мидокалма позволяет уменьшить дозу НПВП, тем самым способствуя снижению риска развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, характерных для этой группы препаратов. *

Литература

1. Wenham C.Y., Conaghan P.G. Optimising pain control in osteoarthritis // *Practitioner*. 2010. Vol. 254. № 1735. P. 23–26.
2. Wenham C.Y., Conaghan P.G. Imaging the painful osteoarthritic knee joint: what have we learned? // *Nat. Clin. Pract. Rheum*. 2009. Vol. 5. № 3. P. 149–158.
3. Felson D.T., McLaughlin S., Goggins J. et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis // *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 139. № 5. Pt. 1. P. 330–336.
4. Ashraf S., Walsh D.A. Angiogenesis in osteoarthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008. Vol. 20. № 5. P. 573–580.
5. Barr A.J., Campbell T.M., Hopkinson D. et al. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis // *Arthritis Res. Ther.* 2015. Vol. 17. ID 228.
6. Moio K., Eckstein F., Chmiel J.S. et al. Denuded subchondral bone and knee pain in persons with knee osteoarthritis // *Arthr. Rheum.* 2009. Vol. 60. № 12. P. 3703–3710.
7. Sowers M.F., Hayes C., Jamadar D. et al. Magnetic resonance-detected subchondral bone marrow and cartilage defect characteristics associated with pain and X-ray-defined knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2003. Vol. 11. № 6. P. 387–393.



8. *Felson D.T., Chaisson C.E., Hill C.L. et al.* The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis // *Ann. Intern. Med.* 2001. Vol. 134. № 7. P. 541–549.
9. *Hill C.L., Gale D.G., Chaisson C.E. et al.* Knee effusions, popliteal cysts, and synovial thickening: association with knee pain in osteoarthritis // *J. Rheumatol.* 2001. Vol. 28. № 6. P. 1330–1337.
10. *Hill C.L., Hunter D.J., Niu J. et al.* Synovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. № 12. P. 1599–1603.
11. *Scanzello C.R., McKeon B., Swaim B.H. et al.* Synovial inflammation in patients undergoing arthroscopic meniscectomy: molecular characterization and relationship to symptoms // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 2. P. 391–400.
12. *Sowers M., Karvonen-Gutierrez C.A., Jacobson J.A. et al.* Associations of anatomical measures from MRI with radiographically defined knee osteoarthritis score, pain, and physical functioning // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2011. Vol. 93. № 3. P. 241–251.
13. *Ishijima M., Watari T., Naito K. et al.* Relationships between biomarkers of cartilage, bone, synovial metabolism and knee pain provide insights into the origins of pain in early knee osteoarthritis // *Arthritis Res. Ther.* 2011. Vol. 13. № 1. ID R22.
14. *Torres L., Dunlop D.D., Peterfy C. et al.* The relationship between specific tissue lesions and pain severity in persons with knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2006. Vol. 14. № 10. P. 1033–1040.
15. *Baker K., Grainger A., Niu J. et al.* Relation of synovitis to knee pain using contrast-enhanced MRIs // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 10. P. 1779–1783.
16. *Duncan R., Peat G., Thomas E. et al.* Symptoms and radiographic osteoarthritis: not as discordant as they are made out to be? // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. № 1. P. 86–91.
17. *Zhai G., Cicuttini F., Ding C. et al.* Correlates of knee pain in younger subjects // *Clin. Rheumatol.* 2007. Vol. 26. № 1. P. 75–80.
18. *Davis M.A., Ettinger W.H., Neuhaus J.M. et al.* Correlates of knee pain among US adults with and without radiographic knee osteoarthritis // *J. Rheumatol.* 1992. Vol. 19. № 12. P. 1943–1949.
19. *Spector T.D., Hart D.J., Byrne J. et al.* Definition of osteoarthritis of the knee for epidemiological studies // *Ann. Rheum. Dis.* 1993. Vol. 52. № 11. P. 790–794.
20. *Kornaat P.R., Bloem J.L., Ceulemans R.Y. et al.* Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings // *Radiology.* 2006. Vol. 239. № 3. P. 811–817.
21. *Perrot S., Poiraudedeau S., Kabir-Ahmadi M., Rannou F.* Correlates of pain intensity in men and women with hip and knee osteoarthritis. Results of a national survey: The French ARTHRIX study // *Clin. J. Pain.* 2009. Vol. 25. № 9. P. 767–772.
22. *Rosemann T., Laux G., Szecsenyi J. et al.* Pain and osteoarthritis in primary care: factors associated with pain perception in a sample of 1,021 patients // *Pain Med.* 2008. Vol. 9. № 7. P. 903–910.
23. *Кукушкин М.Л., Хитров Н.К.* Общая патология боли. М.: Медицина, 2004.
24. *Алексеев В.В.* Мидокалм и миогенные болевые синдромы // *Русский медицинский журнал.* 2012. Т. 20. № 10. С. 500–504.
25. *Шарапова Е.П., Таскина Е.А., Раскина Т.А. и др.* Ацеклофенак в терапии остеоартроза // *Лечащий врач.* 2012. № 8. С. 90–95.
26. *Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Аникин С.Г. и др.* Применение новых форм ацеклофенака при остеоартрозе в реальной клинической практике // *Современная ревматология.* 2014. № 1. С. 73–76.
27. *Farkas S.* Expert report on the pharmaco-toxicological documentation of Mydocalm (tolperisone) – RGD: 47121 E.
28. *Hinck D., Koppenhöfer E.* Tolperisone – a novel modulator of ionic currents in myelinated axons // *Gen. Physiol. Biophys.* 2001. Vol. 20. № 4. P. 413–429.
29. *Farkas S., Tarnawa I., Berzsenyi P.* Effects of some centrally acting muscle relaxants on spinal root potentials: a comparative study // *Neuropharmacology.* 1989. Vol. 28. № 2. P. 161–173.
30. *Kocsis P., Farkas S., Fodor L. et al.* Tolperisone-type drugs inhibit spinal reflexes via blockade of voltage-gated sodium and calcium channels // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005. Vol. 315. № 3. P. 1237–1246.
31. *Gálos G.* Several years observations with Mydocalm muscle relaxant in locomotor disease patients // *Ther. Hung.* 1992. Vol. 40. № 2. P. 69–71.
32. *Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Кашеварова Н.Г. и др.* Применение миорелаксантов в комплексной терапии остеоартроза // *Consilium Medicum.* 2008. Т. 10. № 2. С. 30–32.
33. *Никонов Е.Л., Алексеенко С.А., Амантяк А.Г. и др.* Сравнительная характеристика изменения показателей качества жизни у больных остеоартрозом при лечении Мидокалмом и диклофенаком // *Русский медицинский журнал.* 2001. Т. 9. № 23. С. 1058–1060.

Pain in Osteoarthrosis: Interconnection between Structural Changes and Central Mechanisms of Pain

E.A. Taskina, L.I. Alekseyeva

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

Contact person: Elena Aleksandrovna Taskina, braell@mail.ru

Pathogenetic mechanisms underlying development of pain syndrome during osteoarthrosis are analyzed in the paper. A role for non-steroid anti-inflammatory drugs and muscle relaxants in a combination therapy of osteoarthrosis are discussed.

Key words: osteoarthrosis, pain, muscle relaxants, tolperisone hydrochloride, efficacy

МИДОКАЛМ®

толперизон



Ампулы 100 мг (1 мл) №5



Таблетки 150 мг №30

СВОБОДА ДВИЖЕНИЯ

Без боли в спине

**и седативного
эффекта**



- Сокращает сроки лечения боли в спине и препятствует хронизации заболевания^{1,2}
- Предпочтительный профиль безопасности в отношении АД и ЦНС^{3,4}
- Уникальная возможность ступенчатой терапии острой боли

1. Pratzel H.G., Ramm S. Pain 67, 417, 1998; 2. Гурак С.В., Парфенов В.А., Борисов К.В. Боль. №3 (12) 2006; 3. Kohne-Volland R., Strathmann A.G. Клиническое исследование мидокалма (толперизона гидрохлорида). // Качественная клиническая практика. – 2002. – №1. – С.1- 11.; 4. Ковальчук В.В., Скоромец А.А. Сравнительная характеристика эффективности различных миорелаксантов при реабилитации пациентов со спастичностью после инсульта. // Неврология и психиатрия. 2008. – №8. – С. 18-23.

реклама



ГЕДЕОН РИХТЕР