

Эффективность применения Церебролизина при последствиях тяжелой черепно-мозговой травмы

Д. м. н., профессор Н.Е. Иванова

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из главных причин высокой летальности и инвалидизации населения. Частота ЧМТ в России достигает 600 000 в год (т. е. 4 случая на 1 тысячу населения), а инвалидизация – от 25% до 50% из выживших пострадавших. Число инвалидов с последствиями тяжелой ЧМТ увеличивается каждый год на 50 000 человек [1, 3, 5, 6].

Формирование последствий ЧМТ начинается уже в остром периоде (от 2 до 10 недель после травмы) и продолжается в промежуточном (при тяжелой ЧМТ – до 6 месяцев) и отдаленном периодах (до 2 лет и более). В основе отдаленных последствий ЧМТ лежит целый ряд патологических процессов, начиная с непосредственного повреждения мозгового вещества с развивающимся нарушением мозгового кровообращения с последующим формированием рубцово-спаечных, атрофических процессов и аутонейросенсибилизации [3, 12, 13]. В основе последствий ЧМТ лежат морфологические изменения (тканевые, ликворные и сосудистые

нарушения), которые приводят к формированию клинических синдромов последствий, часть из которых становится дезадаптирующими. Реабилитации подлежат пациенты с дезадаптирующими синдромами последствий [2, 3, 7]. Особенностью последствий ЧМТ является сочетание тканевых, ликворных и сосудистых нарушений. У одного и того же пациента может быть сочетание различных клинических синдромов.

В этой работе мы не рассматриваем хирургическую тактику лечения больных, подлежащих оперативному вмешательству (посттравматические дефекты черепа, деформации черепа, соустья, ложные аневризмы и др.). Среди клинических форм тканевых последствий ЧМТ у наблюдаемых нами пациентов с дезадаптирующими синдромами чаще всего наблюдались посттравматическая атрофия мозга, посттравматический арахноидит и поражения черепных нервов. Клинические формы ликвординамических последствий были представлены в основном посттравматической гидроцефалией и наличием ликворных кист, а сосудистые – посттравматической ишемией головного мозга. Существенное значение имели также посттравматическая эпилепсия, посттравматические психические дисфункции и посттравматические вегетативные дисрегуляции [3, 6, 7, 8].

Посттравматическая атрофия мозга бывает диффузная и локальная. Следует отметить, что как характер, форма, так и степень выраженности атрофии обусловлены не только самой травмой, но и наличием и особенностями преморбидной патологии. Диффузная атрофия мозга обычно развивается при диффузном аксональном повреждении мозга. При прогрессировании процесса у пациентов нарастают когнитивные нарушения вплоть до деменции, мозжечковая и подкорковая симптоматика с псевдобульбарными нарушениями. Клинические проявления локальной посттравматической атрофии зависят от топки процесса [3, 8, 9, 14].

Посттравматический арахноидит бывает конвекситальный, базальный, может быть слипчивый, кистозный и слипчиво-кистозный. Ведущими симптомами конвекситального арахноидита являются выпадение и раздражение лобных, височных и теменных долей, включая эпилептические припадки. Для базального арахноидита характерны симптомы поражения черепных нервов. Обычно выделяют оптохиазмальный арахноидит и арахноидит заднечерепной ямки. При арахноидите заднечерепной ямки возможна окклюзия ликворопроводящих путей с развитием гипертензионно-гидроцефального синдрома [3, 7].



Посттравматическая гидроцефалия после тяжелой ЧМТ бывает как нормотензивная, так и гипертензионная и окклюзионная. Клинические проявления заключаются в наличии интеллектуально-мнестических нарушений и атактических расстройств, в далеко зашедших случаях развивается синдром Хакима-Адамса и гипертензионный синдром [7, 8].

Клинические проявления ишемии мозга могут быть как постдислокационными, так и обусловленными экстракраниальными факторами. Клиническая симптоматика соответствует локализации ишемических очагов с развитием очаговых симптомов выпадения.

Формирование посттравматической эпилепсии в большинстве случаев происходит в первые 18 месяцев после травмы, однако возможно появление эпилептических припадков через 5, а иногда и через 10 лет после травмы. Эпилептические припадки бывают как парциальные, так и первично и вторично генерализованные. Простые и комплексные парциальные припадки чаще всего развиваются после контузионных очагов и очагов размозжения головного мозга. Посттравматические психические дисфункции или психопатологические синдромы встречаются в виде пограничных состояний (астения, неврозы) и в виде психоорганического синдрома с наличием грубых интеллектуально-мнестических нарушений [3, 7, 10].

Посттравматические вегетативные дизрегуляции, или вегетативно-сосудистый синдром, – одна из наиболее частых форм последствий ЧМТ, нередко приводящая к развитию дезадаптации; клиническая картина, как правило, полиморфна и требует длительной медикаментозной коррекции [10, 11, 15].

В системе реабилитации больных с тяжелой ЧМТ ключевое место принадлежит медикаментозной терапии. С учетом морфологических изменений, лежащих в основе клинических форм отдаленного периода ЧМТ, становится понятной необходимость применения препаратов с нейротрофическим, нейропротекторным и нейропла-

стическим действием, проникающих через гематоэнцефалический барьер и способствующих выживанию нервных клеток, дифференциации, а также защищающих их от последствий травмы.

Именно таким действием обладает препарат Церебролизин, который имеет все свойства природных нейротрофических факторов. Первые сообщения об эффективности Церебролизина, в том числе и его высоких доз, появились в конце 70-х годов XX века. Церебролизин содержит кислоты и биологически активные пептиды, которые и действуют на головной мозг как нейротрофические факторы. Нейротрофическое действие Церебролизина проявляется в повышении жизнеспособности нейронов и улучшении трофики нервных клеток, что помогает избежать атрофии, гипофункции и клеточной смерти. Нейропротективное действие Церебролизина заключается в снижении воспалительных реакций (подавление активации микроглии, продукция гистамина, снижение клеточной смерти в гиппокампе, улучшение структурной интеграции путем редукции белка цитоскелета MAP2), уменьшении глутаматной эксайтотоксичности, ингибировании кальций-зависимых протеаз (кальпаин), торможении свободно-радикального и перекисного окисления липидов. Нейропластический эффект Церебролизина заключается в том, что он способствует адаптации клеток мозга путем «прокладки» новых нервных путей в ответ на повреждающие изменения, что в свою очередь позволяет регенерироваться поврежденным нервным волокнам, способствует формированию нейрональной сети и восстановлению поврежденных нейрональных процессов. Церебролизин действует как фактор роста нейронов и увеличивает количество нейрональных клеток-предшественников благодаря подавлению апоптоза.

Целью работы было оценить эффективность препарата Церебролизин при последствиях тяжелой ЧМТ в промежуточном и отдаленном периодах.

Материалы и методы

Проведен анализ эффективности применения препарата Церебролизин у 150 пациентов с последствиями тяжелой ЧМТ в промежуточном и отдаленном периодах травмы. Контрольная группа состояла из 50 больных с аналогичными последствиями тяжелой ЧМТ. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту и сроку катамнеза. Как в основной, так и в контрольной группе преобладали мужчины (105 и 36 наблюдений соответственно). Возраст больных от 24 до 62 лет, средний возраст 43 ± 9 лет. Катамнез до 10 лет, средний срок катамнеза 6 ± 4 года. Результаты оценивались с помощью шкалы исходов Глазго, отечественной шкалы исходов ЧМТ [4, 3], шкалы MMSE, использовались также критерии эффективной реабилитации [3], ЭЭГ, КТ, МРТ, доплерография.

Результаты

Клиническая картина последствий тяжелой ЧМТ была полиморфной, как правило, у каждого пациента выявлялись два и более клинических синдрома последствий.

Наиболее распространенными были посттравматические вегетативные дизрегуляции, или вегетативно-сосудистый синдром, который выявлен в 132 наблюдениях в основной группе и в 39 – в контрольной.

Вторые по частоте – посттравматические психические дисфункции (75% (112 набл.) в основной группе и 73% (36 набл.) в контрольной). В этой группе клинических последствий доминировали синдромы пограничного уровня – по 80% в основной и контрольной группах. В 20% наблюдений как в основной, так и в контрольной группе имелся психоорганический синдром с выраженным снижением интеллектуально-мнестических функций, достигавшим 22–23 баллов по шкале MMSE.

Посттравматический арахноидит установлен в 51% наблюдений как в основной, так и в контрольной группах, причем конвексальный арахноидит встречался несколько чаще, но статистически достоверной разницы в частоте встречаемости нами не установлено.

клиническая
эффективность

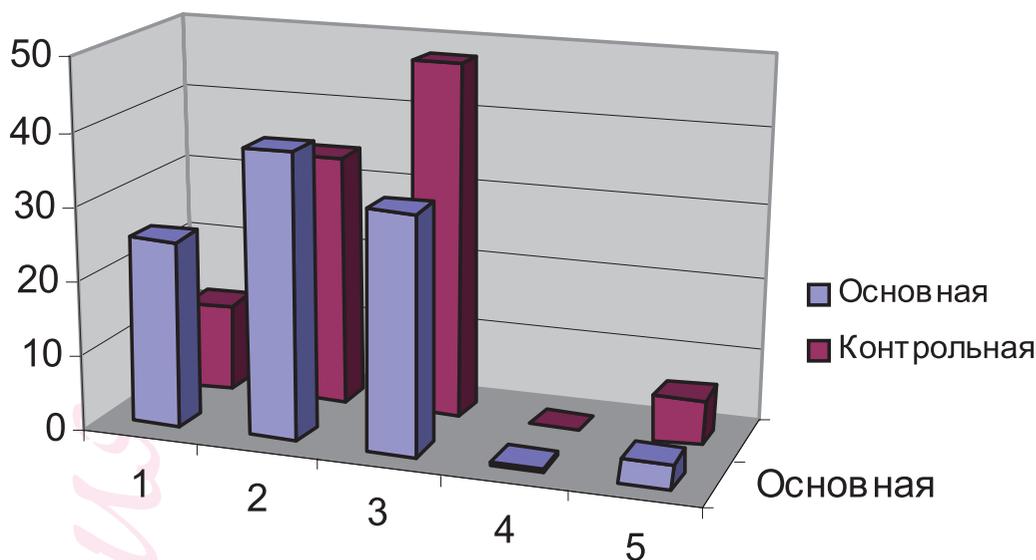


Рис. 1. Сравнительная оценка результатов лечения в основной и контрольной группах по шкале исходов Глазо. 1 – хорошее восстановление, 2* – умеренная инвалидизация, 3 – грубая инвалидизация, 4 – вегетативное состояние, 5 – смерть ($P < 0,01$)

Обычно имело место сочетание базального и конвексительного процессов, но степень выраженности их была различной, что, собственно, и обуславливало клиническую картину этого вида последствий ЧМТ. Пирамидная симптоматика, достигавшая в ряде случаев моно- и гемипарезов, была в 70% в основной группе и в 65% – в контрольной. Оптохиазмальный арахноидит имелся в 8 наблюдениях в основной группе и в 2 – в контрольной. Арахноидит задней черепной ямки был в 10 наблюдениях в основной группе и в 1 – в контрольной; в основной группе в 2 наблюдениях развилась окклюзионная гидроцефалия, потребовавшая далее установки шунта среднего давления. Посттравматическая локальная атрофия мозгового вещества различной степени выраженности имела в 75 наблюдениях в основной и в 23 – в контрольной группе и, как правило, сочеталась с конвексительным арахноидитом. В 2 наблюдениях основной группы в остром периоде ЧМТ имелось диффузное аксональное повреждение мозга с исходом

в диффузную атрофию; в контрольной группе было 1 такое наблюдение.

Посттравматическая верифицированная ишемия мозга была в 12 наблюдениях основной группы и в 2 наблюдениях – в контрольной и проявляла себя пирамидной симптоматикой в обеих группах; афазия наблюдалась в 4 наблюдениях в основной группе при левополушарной локализации процесса.

Частота посттравматической эпилепсии достигала 17%, припадки были в основной группе в 25 наблюдениях, а в контрольной – в 8. У всех пациентов с посттравматической эпилепсией имелись рубцово-спаечные процессы головного мозга, и в остром периоде имелись сосудистые нарушения как фактор вторичного повреждения ЦНС.

Таким образом, у пациентов с тяжелой ЧМТ клинически синдромы в 95% случаев являлись синдромы неврологического дефицита, синдромы психических дисфункций, синдромы вегетативных дисрегуляций, эпилептический и гипертензионно-гидроцефальный

синдромы. К синдромам неврологического дефицита отнесены те наблюдения, в которых выраженность пирамидных, экстрапирамидных, мозжечковых нарушений и нарушений функций черепных нервов (I, II, VI и VIII п.) приводила к дезадаптации.

Обе группы пациентов, основная и контрольная, получали ноотропные препараты, дезагреганты, антигипоксанты, нейротрофики и вазоактивные препараты, по показаниям – противосудорожные. В основной группе применялся еще и препарат Церебролизин. Терапия проводилась при наличии дезадаптирующих синдромов последствием, длительно, до 3–5 лет.

Препарат Церебролизин начал применяться в промежуточном периоде курсами внутримышечно по 10 мл в сутки в течение 14 дней, затем по 2 мл внутримышечно 14 дней – 1 раз в три месяца, т. е. 2 раза в течение промежуточного периода. В дальнейшем, в отдаленном периоде, Церебролизин применялся по 2 мл внутримышечно в течение 4 недель 2 раза в год, как правило, весной и осенью. У ограниченной группы пациентов (20 из 150 набл. основной группы) были применены более высокие дозы Церебролизина – по 20 мл внутривенно капельно курсом в течение 14 дней. Курсы повторялись 2 раза в год, весной и осенью. В этой группе до применения Церебролизина имелись выраженные когнитивные нарушения – 23,5 балла по шкале MMSE. Катamnез по этой группе составляет последние 2 года. Контрольная группа состояла из 17 наблюдений (из 150 набл. основной группы), была сопоставима по всем параметрам и имела те же выраженные нарушения когнитивных функций, но пациенты этой группы получали те же дозы Церебролизина, что и в основном массиве наблюдений.

Проведена оценка результатов эффективности применения препарата Церебролизин.

препарат с эффектом естественных нейротрофических факторов,
действующий комплексно для защиты и регенерации нервных клеток,
имеющий высокую степень доказательности



**соединяет
нейроны**

Рег.уд. П №13827/01 от 08.07.2007

✦ **Защита нейронов от повреждающих факторов**

1) Harbauer M, Hutter-Paier B, Skofitsch G, Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons.// J Neural Transm. 2001;108 (4):459-73.
2) Rockenstein E, Adame A, Mante M, Larrea G, et al. Amelioration of the cerebrovascular amyloidosis in a transgenic model of Alzheimer's disease with the neurotrophic compound Cerebrolysin.// J Neural Transm. 2005; 112(2):269-82.

✦ **Образование новых синаптических связей, реорганизация работы головного мозга**

1) Maslah E, Armasolo F, Veinbergs I, Mallory M, Samuel W. Cerebrolysin ameliorates performance deficits, and neuronal damage in apolipoprotein E-deficient mice.// Pharmacol Biochem Behav. 1999 Feb;62(2):239-45.

✦ **Активное образование нейронов из клеток-предшественников**

1) Tatebayashi Y, Lee MH, Li L, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease.// Acta Neuropathol 2003; 105:225-32.
2) Rockenstein E, Mante M, Adame A, Crews L, et al. Effects of Cerebrolysin trade mark on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease.// Acta Neuropathol.2007;113(3):265-75.

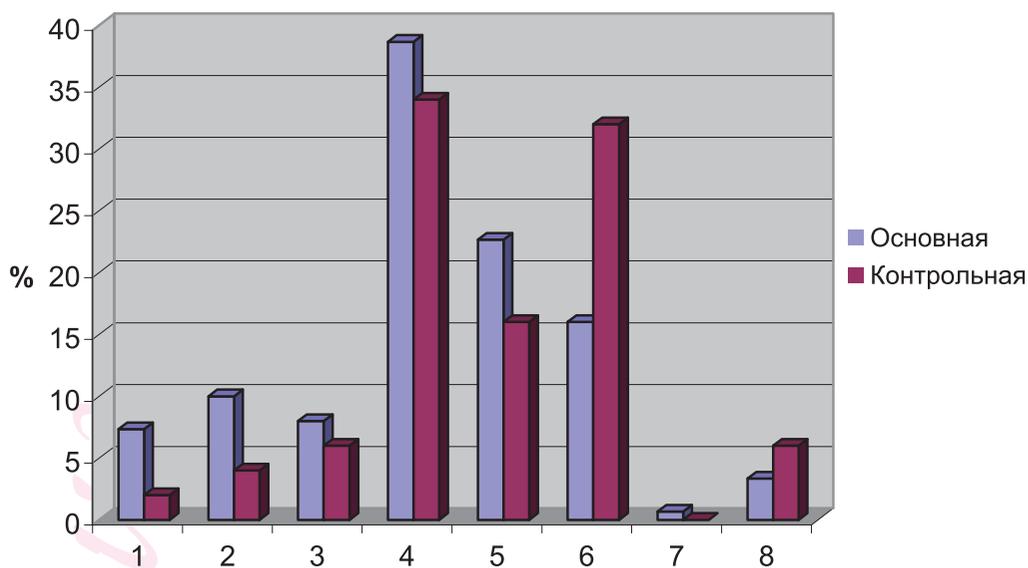


Рис. 2. Сравнительная оценка результатов лечения в основной и контрольной группах по шкале оценки НИИ им. Н.Н. Бурденко РАМН. 1 – выздоровление, 2 – легкая астения, 3 – умеренная астения, 4 – грубая астения (3 группа инвалидности), 5 – 2 группа инвалидности, 6 – 1 группа инвалидности, 7 – вегетативное состояние, 8 – смерть

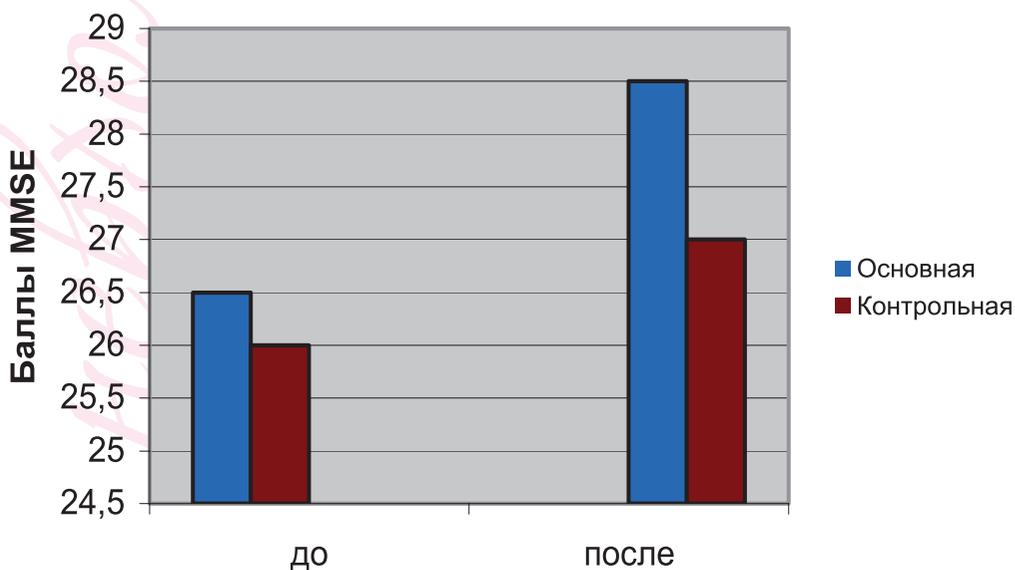


Рис. 3. Оценка динамики когнитивных нарушений в основной и контрольной группах по шкале MMSE (средний балл)

На рисунке 1 представлена сравнительная оценка результатов лечения в основной и контрольной группах по шкале исходов Глазго. Как видим (рис.1), в основной группе, где длительно применялся препарат Церебро-

лизин, получены достоверно лучшие результаты по сравнению с контрольной группой. Примечательно, что в градации 2 результаты лечения в основной и контрольной группах примерно одинаковы и полученная разница (*)

статистически недостоверна. С целью более углубленного анализа мы использовали шкалу оценки НИИ им. Н.Н. Бурденко [4] (рис. 2).

Как следует из рисунка 2, в основной группе получены значительно более высокие результаты по 3 первым градациям. Сохраняется отсутствие статистической достоверности в разнице по градации 4. Разница по градации 5 невелика, хотя и статистически достоверна ($P < 0,05$), зато результаты по градации 6 существенно лучше в основной группе.

Применение препарата Церебролизин проводилось под динамическим электроэнцефалографическим контролем. ЭЭГ-исследование делали до и после курсов Церебролизина специально для оценки изменений судорожной активности головного мозга

Ни в одном наблюдении, даже при наличии эпилептического синдрома и эпилептических очагов на электроэнцефалограмме, не выявлено отрицательной динамики биоэлектрической активности головного мозга.

Была проведена оценка результатов в основной и контрольной группах по шкале MMSE.

На рисунке 3 показаны статистически достоверные результаты ($P < 0,05$), свидетельствующие о высокой эффективности применения препарата Церебролизин при когнитивных нарушениях.

Как известно, критерием эффективности реабилитации больных, перенесших ЧМТ, служит динамика обратного развития дезадаптирующих клинических синдромов, уровень самообслуживания и бытовой активности, трудоспособность [3]. В нашей работе для краткости изложения мы приводим только совокупный результат (рис. 4).

У пациентов с гипертонической болезнью и сопутствующим атеросклерозом сосудов



мозга при наличии синдромов неврологического дефицита (моно- и гемипарезы, афазия, мозжечковые нарушения, нарушения функции черепных нервов) нами дополнительно использовался доплерографический контроль с целью уточнения параметров кровотока в интра- и экстракраниальных артериях. При наличии доплерографических критериев недостаточности кровообращения усиливалась вазоактивная терапия.

На рисунке 4 представлены критерии эффективности реабилитации. Получена статистически достоверная разница ($P < 0,01$) между результатами в основной и контрольной группах, что свидетельствует о более высоком уровне социальной, трудовой и бытовой адаптации у пациентов, в комплексное лечение которых был включен препарат Церебролизин.

На рисунке 5 представлены результаты динамики когнитивных нарушений у пациентов, получавших в системе комплексного лечения препарат Церебролизин. Эта группа пациентов была специально отобрана в связи с наличием выраженных когнитивных нарушений (средний балл по шкале MMSE 23,5–24 балла).

Для сравнительного анализа у 20 из 37 пациентов были применены более высокие дозы препарата Церебролизин, эта группа на рисунке 5 обозначена как основная. У остальных 17 пациентов Церебролизин применялся в дозах, указанных в подразделе Материалы и методы.

Таким образом, благодаря анализу результатов можно сделать вывод о большей эффективности применения высоких доз Церебролизина.

Заключение

При последствиях тяжелой ЧМТ в группе больных, которым был назначен Церебролизин, отмечались достоверно лучшие результаты

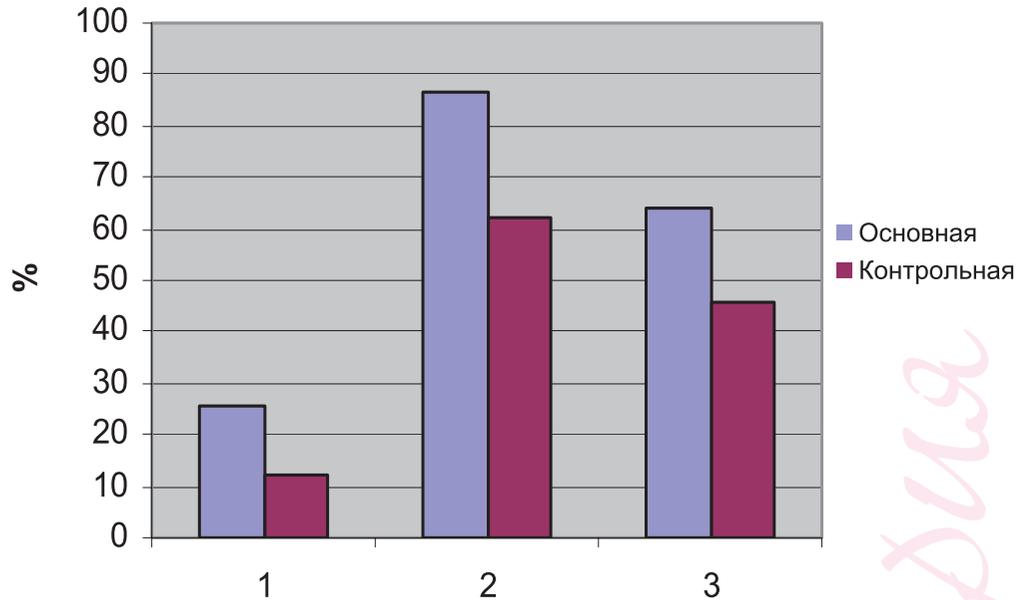


Рис. 4. Оценка результатов применения препарата Церебролизин по критериям эффективности реабилитации больных, перенесших ЧМТ. 1 – дезадаптирующие синдромы, полный регресс, 2 – самообслуживание и бытовая активность, полностью восстановлены, 3 – трудоспособность, полное или частичное восстановление

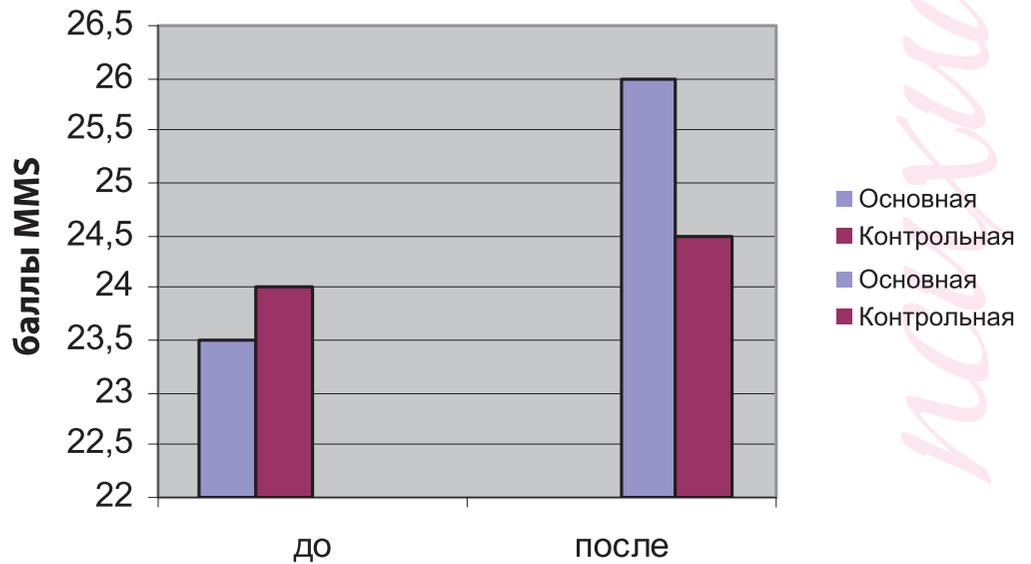


Рис. 5. Оценка результатов динамики когнитивных нарушений по шкале MMSE (средний балл) после применения высоких доз препарата Церебролизин ($P < 0,01$)

по сравнению с контрольной группой. Препарат Церебролизин статистически достоверно улучшал когнитивные, двигательные функции, а также социальную, бытовую и трудовую адаптацию пациентов. Церебролизин показал

выраженный дозозависимый эффект. Не было отмечено увеличения частоты судорожных припадков и нарастания судорожной готовности при исследовании биоэлектрической активности головного мозга. *

Литература
→ 62 с.

Н.Е. Иванова

Эффективность применения Церебролизина при последствиях тяжелой черепно-мозговой травмы

1. *Bontke C., Boake C.* Principles of brain injury rehabilitation // Braddom R.(ed.) Physical medicine and Rehabilitation. USA. W.B. Saunders Company. 1996. P. 1027–1052.
2. *Zasler N.* Prognostic indicators in medical rehabilitation of, traumatic brain injury: a commentary and review // Arch. Phys. Med. Rehab. 1997. Vol. 78. № 8. suppl. 4. S.12–16.
3. *Белова А.Н.* Нейрореабилитация. М. 2000. 565 с.
4. *Доброхотова Т.А.* Исходы черепно-мозговой травмы / Нейротравматология: Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. М. 1994. С. 84–86.
5. *Карасева Т.А.* Реабилитация при черепно-мозговой травме / Нейротравматология: Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. М., 1994. 155 с.
6. Лекции по черепно-мозговой травме / Под ред. В.В. Крылова. М. Медицина, 2010. 317 с.
7. *Лихтерман Л.Б.* Неврология черепно-мозговой травмы. М. 2009. 385 с.
8. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. М.: Антидор, 1998. С. 47-128
9. *Макаров А.Ю., Помников В.Г., Маккавейский П.А.* Черепно-мозговая травма / Клиническая неврология с основами медико-социальной экспертизы. СПб: Золотой век. 1998. С. 211–231.
10. Нейротравматология / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. М., 1994.
11. *Одинак М.М., Загрядский П.В., Емельянов А.Ю., Попов Е.А.* Реабилитация при травмах и заболеваниях нервной системы / Медицинская реабилитация раненых и больных. Под ред. Ю.Н. Шанина. СПб: Специальная литература. 1997. С. 286–295.
12. *Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Зельман В.Л., Корниенко В.Н., Кравчук А.Д.* Доказательная нейротравматология. М. 2003. 517 с.
13. *Потапов А.А., Крылов В.В., Лихтерман Л.Б.* и др. Современные рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы / Вопросы нейрохирургии. 2006. № 1. С. 3–8.

В.В. Алексеев

Локальная терапия в комплексном лечении болевых синдромов

1. *Алексеев В.В., Яхно Н.Н.* Боль. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. 2001. Т. 1. С. 106–124.
2. *Богачева Л.А., Снеткова Е.П.* Дорсалгии: Классификация, механизмы патогенеза, принципы ведения (опыт работы специализированного отделения боли) // Неврологический журнал. 1996. № 2. С. 8–12.
3. *Павленко С.С.* Эпидемиология боли. Боль и ее лечение. 1998. № 9. С.12–19.
4. *Попелянский Я.Ю.* Ортопедическая неврология (Вертеброневрология). Казань. 1997. Т. 2. 487 с.
5. *Тревелл Дж.Г., Симонс Д.Г.* Миофасциальные боли. М.: Медицина. 1989. Т. 1, 2. 462 с.
6. *Crombie I.K., Croft P.R.* et al. Epidemiology of pain. IASP Press. 1999.
7. *Davies N.M., Anderson K.E.* Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls // Clin. Pharmacokinet. 1997. Vol. 33 (3). P.184–213.
8. *Doogan P.D.* Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs // Lancet. 1989. V. 8674. P. 1270–1271.
9. *Dreiser R.L.* Topical antirheumatic drug therapy: Current practice and future trends // Eur. J. Rheumatol. Inflamm. 1994. V. 14 (4). P. 3–8.
10. *Garcia Miranda R.* Treatment of musculoskeletal injuries in athletes with a new topical antiphlogistic: Diethylammonium diclofenac. Double-blind comparative study // Compend. Invest. Clin. Latinoamer (MEX). 1987. № 3. P. 9–24.
11. *Higaki K., Nakayama K., Suyama T., Amnuaiik C., Ogawara K., Kimura T.* Enhancement of topical delivery of drugs via direct penetration by reducing blood flow rate in skin // Int. J. Pharm. 2005. V. 288. № 2. P. 227–233.
12. *Kienzler J.L., Magnette J., Queille-Roussel C., Sanchez-Ponton A., Ortonne J.P.* Diclofenac-Na gel is effective in reducing the pain and inflammation associated with exposure to ultraviolet light – results of two clinical studies // Skin. Pharmacol. Physiol. 2005. Vol. 18. № 3. P. 144–152.
13. *Loeser J.D., Melzack R.* Pain: An overview // Lancet. 1999. Vol. 353. P. 1607–1609
14. *Magnette J., Kienzler J.L., Aleksandrova I., Savaluny E., Khemis A., Amal S., Trabelsi M., Cesarini J.P.* The efficacy and safety of low-dose diclofenac sodium 0,1% gel for the symptomatic relief of pain and erythema associated with superficial natural sunburn // Eur. J. Dermatol. 2004. Vol. 14. № 4. P. 238–246.
15. *Mense S.* Peripheral mechanisms of muscle nociception and local muscle pain // J. Musculoskeletal Pain. 1993. Vol. 51. № 1. P. 133–170.
16. *Muller M., Mascher H., Kikuta C., Schafer S., Brunner M., Dorner G. and Eichler HG.* Diclofenac concentrations in defined tissue layers after topical administration // Clin. Pharmacol. Ther. 1997. Vol. 62. № 3. P. 293–299.
17. *Niethard F.U., Gold M.S., Solomon G.S., Liu J.M., Unkauf M., Albrecht H.H., Elkik F.* Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee // J. Rheumatol. 2005. Vol. 32 (12). P. 2384–2392.
18. *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. Vol. 36 (7). P. 1092–1096.
19. *Shipton E.A.* Pain acute and chronic // Oxford Univ. Press. 1999. 378 p.
20. *Singh P., Roberts M.S.* Skin permeability and local tissue concentrations of non-steroidal anti-inflammatory drugs after topical application // J. Pharm. Exp. Ther. 1994. Vol. 268. P. 144–151.
21. *Sioufi A., Pommier F., Boschet F., Godbillon J., Lavoignat D., Salliere D.* Percutaneous absorption of diclofenac in healthy volunteers after single and repeated topical application of diclofenac Emulgel // Biopharm Drug Dispos. 1994. Vol. 15 (6). P. 441–449.
22. *Zacher J., Burger K.J., Färber L., Gräve M., Abberger H., Bertsch K.* Topical diclofenac Emulgel versus oral ibuprofen in the treatment of active osteoarthritis of the finger joints (Heberden's and/or Bouchard's nodes). Double-blind, controlled, randomized study // Akt. Rheumatol. 2001. Vol. 26. P. 7–14.