

Локальная терапия в комплексном лечении болевого синдрома

Д. м. н. В.В. Алексеев

Боль – биологически полезный сигнал, информирующий об угрожающем, начавшемся или текущем деструктивном процессе в той или иной ткани. По данным разных исследований, около 64% населения периодически испытывают чувство боли и до 45% людей страдают рецидивирующей или хронической болью [3, 6].

Необдуманное подавление боли, которая может свидетельствовать о развитии заболевания, порой приводит к серьезным последствиям. Поэтому необходимо на основе анализа тех или иных клинических симптомов и признаков четко определить степень и характер патофизиологических процессов, происходящих в болевой системе. Начальным звеном системы восприятия боли является раздражение болевых рецепторов (ноцицепторов), представляющих собой свободные нервные окончания афферентных волокон. Различают 3 типа рецепторов боли: мономодальные А-дельта-ноцицепторы, реагирующие на механическое и холодовое термическое раздражение; полимодальные С-ноцицепторы, раздражаемые механическими, тепловыми и химическими стимулами, и так называемые «спящие» ноцицепторы, которые активизируются только при воспалении поврежденной ткани. Основными нейротрансмиттерами системы являются альгогенные нейропептиды: субстанция Р и

кальцитонин-ген-родственный пептид. Возникшие при возбуждении ноцицепторов нервные импульсы по периферическим отросткам попадают через нейроны узла заднего корешка в спинной мозг.

Первым центральным звеном, воспринимающим разномодальную афферентную информацию, является нейрональная система заднего рога спинного мозга. После сложной обработки болевой афферентации в сегментарном аппарате спинного мозга, где на нее воздействуют возбуждающие и тормозные влияния, исходящие из периферических и центральных отделов нервной системы, ноцицептивные импульсы через интернейроны передаются в клетки передних и боковых рогов, вызывая рефлекторные моторные и вегетативные реакции. Другая часть импульсов возбуждает нейроны, аксоны которых формируют восходящие проводящие пути. На уровне гипоталамуса и образований лимбического комплекса происходит формирование эмоциональных и поведенческих реакций, вегетативных и эндокринных сдвигов, сопровождающих боль. Окончательный анализ поступающей ноцицептивной информации осуществляется корой теменных, лобных и височных долей головного мозга.

Нисходящий ингибиторный цереброспинальный контроль проведения болевой импульсации является функцией антиноцицептивной системы, осуществляется структурами коры мозга, диэнцефального уровня, околожелезудочкового и околоводопроводного серого вещества (богатых энкефалиновыми и опиатными нейронами), некоторыми ядрами ретикулярной формации мозгового ствола, главным

из которых является большое ядро шва, в нейронах которого основным нейротрансмиттером является серотонин. Некоторая часть нейронов, как и большая часть аксонов из ретикулярной формации, являются норадренергическими. Участие серотонина и норадреналина в функционировании антиноцицептивной системы объясняет ослабление боли, вызываемое трициклическими антидепрессантами, основным свойством которых является подавление обратного захвата в серотонинергических и норадреналинергических синапсах и усиление нисходящего тормозного влияния на нейроны заднего рога спинного мозга [1]. Таким образом, в нормальных условиях существует гармоничное взаимоотношение между интенсивностью стимула и ответной реакцией на него на всех уровнях организации болевой системы. Нарушение равновесия между ноцицептивной и антиноцицептивной системами формирует ощущение боли либо за счет активации первой, либо вследствие недостаточности второй, что дает начало ее патофизиологическим изменениям. С точки зрения временной характеристики эти отношения могут проявляться транзиторной, острой и хронической болью [13].

Как правило, транзиторная боль и определенная часть острых болевых синдромов оказываются вне поля медицинского контроля из-за отсутствия обращения в медицинские учреждения. Основная обращаемость обусловлена формированием хронического или хронического рецидивирующего болевых синдрома, нарушающего качество жизни. В этой ситуации задачей врача является формирование терапевтической стратегии, направленной на предот-



Вольтарен Эмульгель содержит оригинальный диклофенак, являющийся золотым стандартом в лечении боли¹.



Вольтарен имеет уникальную форму доставки компонентов непосредственно в очаг воспаления.

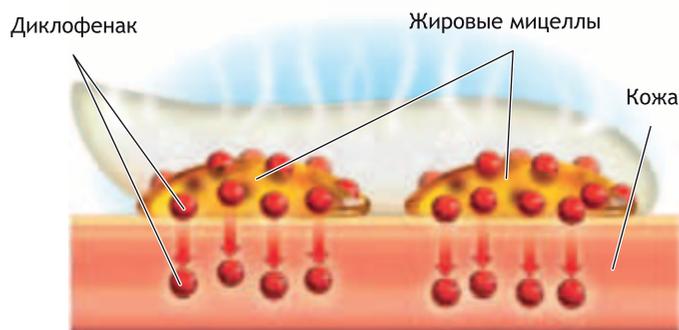
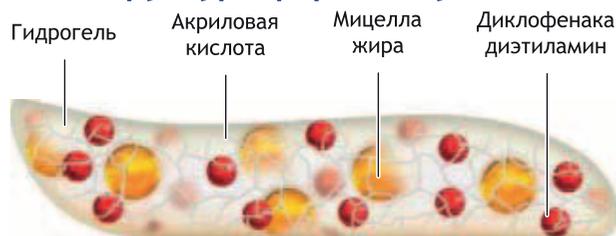


Вольтарен Эмульгель эффективен при болях в спине, суставах, мышцах.



Вольтарен Эмульгель обеспечивает эффективное обезболивание в сочетании с высоким уровнем безопасности.

Структура формы эмульгель®



Испарение водно-спиртового гидрогеля



Быстро – обезболивающий эффект наступает уже через несколько минут и достигает максимума через 20-30 минут проникает в кожу и подлежащие ткани²



Проникает на глубину в 3-4 мм в концентрации 300-700 мкг/мл и на глубину 8-11 мм в концентрации 100-500 мкг/мл³



Обеспечивает обезболивающий эффект на 6-8 часов²

Список литературы:

1. Doogan PD. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 2 8674, 1270-1271. 1989
2. J. Drug Res. Egypt 1994
3. Singh P and Roberts MS. Skin permeability and local tissue concentrations of non-steroidal anti-inflammatory drugs after topical application. J Pharm Exp Ther 268, 144-151. 1994.
4. Zacher J, Burger KJ, Färber L, Gräve M, Abberger H, and 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 26, 7-14. 2001.

вращение хронизации болевого синдрома. Патофизиологические механизмы хронизации болевого синдрома включают вторичную гипералгезию – сенситизацию, за которой стоит каскад нейрофизиологических и нейрохимических превращений, обеспечивающих поддержание этого состояния. Принято считать, что первичная гипералгезия является следствием сенситизации периферических полимодальных ноцицепторов в месте тканевого повреждения, тогда как вторичная гипералгезия является следствием пластических изменений в ЦНС.

Первичная гипералгезия связана с местным повреждением тканей и возникает в основном в связи с процессами, происходящими локально. Ноцицепторы становятся избыточно чувствительными за счет веществ, высвобождающихся, скапливающихся или синтезирующихся в месте повреждения (периферическая сенситизация). Эти вещества включают серотонин, гистамин, нейросенсорные пептиды (субстанцию Р, кальцитонин-ген-родственный пептид), кинины и брадикинины, продукты метаболизма арахидоновой кислоты (простагландины и лейкотриены), цитокины и др. Вторичная гипералгезия формируется за счет вовлечения в патологический процесс «спящих» ноцицепторов. При адекватных взаимоотношениях ноцицептивной и антиноцицептивной систем эти полимодальные рецепторы неактивны, но становятся действующими вслед за тканевым повреждением (под влиянием гистамина, серотонина и брадикинина, выделяющихся в результате дегрануляции тучных клеток, следующей за выбросом нейросенсорных пептидов из окончаний ноцицепторов). В ЦНС усиленная афферентная импульсация от сенситизированных и вовлеченных «спящих» ноцицепторов ведет к избыточному высвобождению пептидов и активирующих аминокислот (глутамата и аспартата) в задних рогах спинного мозга, что увеличивает возбудимость центральных нейронов. В результате происходит расширение периферической зоны гипералгезии (вторичная гипералгезия). Подпороговая афферентация из тканей, прилежащих к повреждению, становится надпороговой из-за увеличения возбудимости и, соответственно, снижения порога реагирования центральных нейронов задних рогов спинного мозга. Это изменение центральной возбудимости относится к понятию «центральная сенситизация», соответствует физиологическому состоянию устойчивой деполяризации нейронов и рассматривается принципиально ответственной за

развитие вторичной гипералгезии. Периферическая и центральная сенситизация при хронизации болевого состояния сосуществуют, в широком смысле независимо и могут быть блокированы отдельно одна от другой. С этой точки зрения, например, миофасциальный болевой синдром (МБС) можно рассматривать как сегментарную форму вторичной гипералгезии, в большинстве случаев «оторвавшуюся» во времени от первичного источника ноцицептивной афферентации.

Механизмы хронической боли в зависимости от преимущественной роли в ее генезе разных отделов нервной системы разделяют:

- на периферические;
- центральные;
- сочетанные периферически-центральные;
- психологические.

Под периферическими механизмами имеется в виду постоянное раздражение ноцицепторов внутренних органов, сосудов, костно-мышечной системы, самих нервов (ноцицепторы *per vi nervorum*) и др. В этих случаях устранение причины – эффективная терапия ишемического и воспалительного процесса, артропатического синдрома и др. – так же, как и местная анестезия, приводит к избавлению от боли.

Периферически-центральный механизм наряду с участием периферического компонента предполагает связанную с ним (и/или им обусловленную) дисфункцию центральных ноцицептивных и антиноцицептивных систем спинального и церебрального уровня. При этом длительно продолжающаяся боль периферического происхождения может быть причиной дисфункции центральных механизмов, что и обуславливает необходимость максимально эффективного устранения периферической боли на этапе ее возникновения.

В клинической практике наиболее часто встречаются рефлекторные болевые синдромы, обусловленные активным вовлечением мышечного компонента, как ответ на болевую импульсацию в форме мышечнотонического или МБС, который считается одним из самых распространенных патологических состояний, проявляющихся болью. По данным разных авторов, от 30% до 85% населения страдают разной степенью выраженности МБС. Он является частой причиной болей в области плеча, шеи, поясницы, и, как следствие этого, основной причиной утраты трудоспособности, снижения эффективности труда

и качества жизни. Эпизоды МБС длятся иногда до 12 месяцев [5].

Сокращение мышц в ответ на афферентную ноцицептивную импульсацию – биологически целесообразный адаптивный рефлекс, создающий физиологический корсет, дополнительную активацию проприоцепторов мышц, в норме блокирующих ноцицептивную импульсацию (по принципу «воротного контроля боли») и повышающих болевой порог. Однако такая реакция, пролонгированная во времени, приводит к разрыву саркоплазматического ретикулума с последующим выходом кальция в межклеточное пространство. Увеличенная концентрация кальция вызывает скольжение миофибрилл, в результате чего формируется локальное мышечное сокращение без участия нейрогенного пути активации миофиламента. Этот процесс сопровождается повышенным потреблением кислорода, вызывает гипоксию, ишемию, высвобождение vasoактивных провоспалительных веществ и снижение концентрации АТФ. Функция кальциевого насоса в мышечных клетках нарушается, а повышенная саркоплазматическая концентрация кальция сохраняет мышечное сокращение, приводя к активации «спящих» ноцицепторов самой мышцы. Таким образом, формируется порочный круг «боль – мышечное сокращение – боль» [5, 15].

Повреждение мышечной ткани инициирует несколько механизмов, которые заканчиваются увеличением концентрации в ткани биологически активных воспалительных субстанций:

1. Из поврежденных волокон мускула калий поступает в интерстициальную жидкость и деполяризует нервные окончания и волокна.

2. Экстравазация крови из поврежденных кровяных сосудов ведет к высвобождению серотонина из тромбоцитов и брадикинина из плазменных белков. Брадикинин, в свою очередь, высвобождает простагландины из различных клеток ткани: все эти субстанции обуславливают сенситизацию мышечных рецепторов.

3. Активизация мышечных ноцицепторов связывается с выходом нейропептидов из нервных окончаний (кальцитонин ген-родственного пептида и субстанции Р). Это в свою очередь инициирует высвобождение следующего звена субстанций, например гистамина из тучных тканевых клеток [2, 4].

Кроме прямого возбуждающего действия на мембраны ноцицепторов, имеется непрямо́й механизм, связанный с нарушением локальной микроциркуляции. По-



вышенная проницаемость капилляров способствует экстравазации таких активных веществ, как кинины плазмы и серотонин. Это в свою очередь нарушает физиологическую и химическую среду вокруг ноцицепторов и усиливает их возбуждение. Продолжающийся выброс медиаторов воспаления может вызывать длительную импульсацию с развитием сенситизации ноцицептивных нейронов и формированием «вторичной гипералгезии» поврежденной ткани, способствующей хронизации патологического процесса.

Общие принципы лечения болевых синдромов предусматривают клиническую оценку состояния нейрофизиологических и психологических компонентов ноцицептивной и антиноцицептивной систем и воздействие на все уровни организации этой системы, в первую очередь, воздействие на периферические компоненты боли, то есть устранение источника боли и восстановление поврежденных тканей, что препятствует возможности длительного существования ноцицептивной афферентации и хронизации боли. Вторым важным моментом является активная коррекция рефлекторных компонентов болевого синдрома, в первую очередь миогенного компонента.

Локальная терапия болевых синдромов подразумевает применение локальной анестезии и топической трансдермальной терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВП).

Оптимальное средство воздействия на периферический источник боли, как первичный, так и рефлекторный, – анестезирующие блокады с глюкокортикоидами, которые разрывают порочный круг «боль – мышечный спазм – боль» и воздействуют на патогенетические механизмы формирования болевого синдрома. Такие блокады ослабляют отек, а также снижают возбудимость мышц, что способствует изменению их биокolloидного состояния. Реализуются они медицинским персоналом.

Формой топической трансдермальной терапии является использование мазевых, кремовых и гелевых составов. Помимо большей целенаправленности действия, эта форма терапии обладает свойством уменьшать потребность в системно назначаемых лекарственных препаратах и может осуществляться самим пациентом. При локальном нахожном назначении этих лекарств терапевтические концентрации препарата создаются непосредственно под местом нанесения, а в общий кровоток поступают лишь незначительные его количества, что позволяет практически избежать

развития системных неблагоприятных побочных эффектов [19].

Одним из ярких представителей такой формы является Вольтарен Эмульгель (ВЭ). Прямая диффузия действующих веществ в топических формах НПВП в подлежащие ткани в обход системной циркуляции описана достаточно давно [8]. Исследования показали, что минимальная глубина абсорбции ВЭ сквозь кожу и подкожную жировую клетчатку – 3–4 мм. При этом концентрации диклофенака значительно выше в коже и подкожной жировой клетчатке, чем в более глубоких тканях. Несмотря на это, в более низких концентрациях диклофенак проникает и в глубокие ткани (например, в мышечную ткань на глубину 12 мм), что подтверждается непосредственными измерениями концентрации диклофенака в этих тканях. Местное распределение, как и системное, зависит от концентрации ВЭ в подкожных тканях, что подтверждается измерениями концентрации диклофенака после достижения плато в системном кровотоке [20].

В исследовании на здоровых добровольцах проникновение сквозь неповрежденную кожу местно нанесенного ВЭ (300 мг/100 см²) показало 2 различных тканевых слоя по концентрации диклофенака: поверхностный (3,9 ± 0,3 мм) и глубокий (9,3 ± 0,5 мм). Изменение концентрации диклофенака в зависимости от времени было сходным для обоих слоев тканей и, по-видимому, зависело от индивидуальных свойств кожи добровольцев [16]. Локальный кровоток непосредственно в месте нанесения также может оказывать влияние на глубину проникновения диклофенака в подлежащие мышечные ткани [11], то есть кожа выступает в роли резервуара, из которого осуществляется достаточно продолжительное высвобождение диклофенака в глубокие ткани [9, 21].

После нанесения ВЭ от 3 до 7% диклофенака попадает в системный кровоток [7, 18]. Местное применение ВЭ обеспечивает максимальную плазменную концентрацию диклофенака примерно в 50 раз ниже при двукратном использовании и в 100 раз ниже при однократном, по сравнению с пероральным приемом таблетированной формы Вольтарена.

Таким образом, противовоспалительный эффект ВЭ в глубоких тканях есть результат действия препарата при местном применении и препарата, циркулирующего в системном кровотоке. Фармакокинетические характеристики диклофенака, позво-

ляющие предположить, что он проникает через кожу достаточно глубоко в целевые ткани, достоверно подтверждаются исследованиями об эффективности диклофенака при остеоартрозе коленных суставов и мелких суставов кистей [17, 22].

Оценка эффективности ВЭ в сравнении с напроксеном натрия на пациентах с острыми травматологическими состояниями, сопровождающимися болью и воспалением в поврежденной области, показала, что оба препарата эффективны, но ВЭ значительно эффективней по степени аналгезии [10]. Кроме того, на протяжении исследования клинические параметры подвергались мониторингу в течение каждого часа в первые 12 часов и через 1, 3, 5 и 7 дней. Эти данные показали, что уменьшение боли было выражено уже через 1 час; через 6 часов были отмечены значительные различия между исследуемыми препаратами. Было установлено, что лечение острых травматических состояний ВЭ эффективно уже через несколько часов после нанесения на кожу в связи с быстрым проникновением лекарства через кожу глубоко в воспаленные ткани и мышцы в различных участках тела. Данные результаты подтверждены и другим исследованиями [12, 14].

Важным компонентом лечения топической формой НПВП становится и активное участие пациента в этом процессе, не требующем вмешательства медицинского персонала, как, например, при локальной анестезии, что психологически значимо, так как пациент становится партнером терапевтического процесса.

При лечении или обострении хронических болевых синдромов в комплексной терапии основное место занимают трициклические антидепрессанты. Препаратами следующего ряда являются антиконвульсанты (тебантин, прегабалин, окскарбазепин и др.), миорелаксанты (сирдалуд, мидокалм), анксиолитики.

Указанные препараты и методы могут применяться в зависимости от конкретной клинической ситуации отдельно или, что бывает чаще при неврогенных болях, сочетано. Отдельным аспектом проблемы, на которой мы хотели акцентировать внимание в этой статье, является недостаточное применение в комплексном лечении болевых синдромов топической трансдермальной терапии, направленной на прекращение ноцицептивной импульсации с места патологического процесса, а значит, препятствующей возможности хронизации болевого синдрома. * → 62 с.

необходим

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 (Вертебронеурология). 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.