

Л.Г. Медынцева, Л.Н. Денисов

Институт ревматологии РАМН, Москва

Эффективность сочетанной терапии ювенильного артрита препаратами ибупрофена при различных путях их введения

ЦЕЛЬЮ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЯВИЛОСЬ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИБУПРОФЕНА (НУРОФЕН) ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТА В ВИДЕ МОНОТЕРАПИИ ИЛИ В СОЧЕТАНИИ С ЕГО ЛОКАЛЬНЫМ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ В ВИДЕ ГЕЛЯ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ АРТРИТЕ (ЮА). ПОКАЗАНО, ЧТО У ПАЦИЕНТОВ С МОНО- И ОЛИГОАРТИКУЛЯРНЫМИ ФОРМАМИ ЮА, ПРОТЕКАЮЩИМИ С УМЕРЕННОЙ СТЕПЕНЬЮ АКТИВНОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА, ЛЕЧЕНИЕ ИБУПРОФЕНОМ В ДОЗЕ 35–40 МГ/КГ В СУТКИ ОКАЗЫВАЕТ ОТЧЕТЛИВЫЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ И АНАЛГЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТЫ УЖЕ В ПЕРВЫЕ 2 НЕД ТЕРАПИИ. СОЧЕТАНИЕ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ИБУПРОФЕНА С ЕГО МЕСТНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ В СОСТАВЕ ГЕЛЯ ПРОЛОНГИРОВАЛО ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТА, УСКОРЯЛО РЕГРЕССИЮ ПРИПУХЛОСТИ В ОБЛАСТИ СУСТАВОВ, ЧТО ПРИВОДИЛО К БОЛЕЕ БЫСТРОМУ НАСТУПЛЕНИЮ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА. ПЕРЕНОСИМОСТЬ ИБУПРОФЕНА У БОЛЬШИНСТВА ПАЦИЕНТОВ РАСЦЕНЕНА КАК УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНАЯ. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ, ПОТРЕБОВАВШИЕ ОТМЕНЫ ПРЕПАРАТА, ОТМЕЧАЛИСЬ У 6% БОЛЬНЫХ, ЧАСТО В ПЕРВЫЕ ДНИ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ. СОВОКУПНОСТЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИБУПРОФЕНА ПОЗВОЛЯЕТ РЕКОМЕНДОВАТЬ ПРЕПАРАТ ДЛЯ СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ ЮА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ, ИБУПРОФЕН, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Медынцева Любовь Григорьевна, кандидат медицинских наук, заведующая детским отделением с консультативной поликлиникой и реабилитационной группой Института ревматологии РАМН
Адрес: 115552, Москва, Каширское шоссе, д. 34а, тел. (499) 614-44-84
Статья поступила 06.12.2007 г., принята к печати 31.03.2008 г.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются важным компонентом комплексной терапии большинства ревматических заболеваний, в том числе и при воспалительных заболеваниях суставов, оставаясь одним из наиболее широко используемых в клинической практике классов лекарственных средств [1]. Значительным достижением ревматологии в последние десятилетия явилось создание и внедрение в практику принципиально новой группы препаратов — биологических агентов селективного воздействия, влияющих на ключевые механизмы воспаления, способных модифицировать и контролировать течение и прогноз заболевания [2, 3]. Однако, несмотря на развитие новых фармакологических направлений в лечении воспалительных заболеваний суставов необходимость в быстрой и доступной помощи по снятию боли и воспаления остается актуальной. НПВП не утратили своего значения как средства, влияющие

L.G. Medyntseva, L.N. Denisov

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Efficacy of combined treatment of juvenile arthritis with ibuprofen in different route of introduction

THE OBJECTIVE OF TRIAL WAS TO INVESTIGATE THE EFFICACY OF ORAL DOSING IBUPROFEN (NUROFEN) IN MONOTHERAPY OR COMBINED WITH LOCAL APPLICATION OF IBUPROFEN IN GEL IN PATIENTS WITH JUVENILE ARTHRITIS (JRA). DISTINCT ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC ACTION WAS CAUSED BY IBUPROFEN 35–40 MG/KG IN PATIENTS WITH MONO- AND OLIGOARTHRITIS WITH MODERATE DEGREE OF ACTIVITY OF PATHOLOGIC PROCESS IN FIRST TWO WEEKS OF TREATMENT. THE COMBINATION OF ORAL DOSING IBUPROFEN AND ITS LOCAL APPLICATION IN GEL PROLONGS THE ACTIVITY OF DRUG, HASTENS THE REGRESSION OF SWELLING IN THE JOINTS AREA; THERAPEUTIC ACTION BEGINS MORE RAPIDLY. IBUPROFEN WAS WELL TOLERATED. ADVERSE EVENTS LEADING TO THE DRUG WITHDRAWAL WERE IN 6% OF PATIENTS, THEY WERE MORE FREQUENT IN FIRST DAYS OF TREATMENT. DIFFERENT FORMS OF IBUPROFEN ARE RECOMMENDED AS INITIAL TREATMENT OF JUVENILE ARTHRITIS.

KEY WORDS: CHILDREN, JUVENILE ARTHRITIS, IBUPROFEN, MANAGEMENT.

на основные проявления воспаления (боль, припухлость, повышение температуры, нарушение функции суставов). Эти препараты при адекватном применении эффективно уменьшают выраженность патологических симптомов, улучшают самочувствие больных, повышают их качество жизни как в дебюте болезни, так и в процессе проведения и коррекции терапии.

Нельзя переоценить значение этого класса лекарственных средств в лечении ювенильного артрита (ЮА). Подбор препаратов для купирования активности ревматологических заболеваний в детском возрасте чрезвычайно сложен. По мнению ведущих фармакологов России, аутоиммунные заболевания относятся к разряду болезней с высоким риском лекарственных взаимодействий. Ряд используемых при их лечении препаратов имеют достаточно узкий терапевтический коридор, а фармакокинетика в детском организме связана с существенными вариациями систем метаболизма и экскреции лекарственных веществ [4]. Как результат, риск развития возможных побочных проявлений противоревматической терапии у детей остается достаточно высоким. Существенные нежелательные побочные проявления при использовании НПВП заключаются в отрицательном влиянии на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, проявлениях гепато- и нефротоксичности, развитии возможных сердечно-сосудистых нарушений. Известно, что их частота напрямую зависит от концентрации препарата в плазме, но от этого также зависит и эффект лечения, который обусловлен, в частности, уровнем накопления препарата в органах-мишенях [5].

Основная задача адекватной терапии ЮА — уменьшение выраженности неблагоприятных системных реакций при достижении оптимального терапевтического воздействия на очаг воспаления в тканях сустава. Одним из путей решения этой задачи служит введение лекарственного вещества непосредственно в очаг воспаления, для чего используются методы локальной терапии противовоспалительными препаратами.

В ряде работ изучалась фармакокинетика препаратов, вводимых чрескожно [6, 7]. Исследование W. Reiss и соавт. показало, что при локальном применении диклофенака натрия в системный кровоток поступало не более 6% лекарственного вещества [6]. В сравнительном изучении концентрации диклофенака в подкожной клетчатке и плазме крови при использовании его локальных и пероральных форм M. Brunner и соавт. обнаружили, что содержание препарата в подкожной клетчатке и мышечной ткани было более чем в 1,5 раза выше при локальном введении, чем при применении пероральных форм, а концентрация в плазме — в 50 раз ниже [8]. Вместе с тем, в больших клинических исследованиях была продемонстрирована сопоставимая эффективность пероральной терапии НПВП и локального лечения дегенеративных заболеваний суставов у взрослых [9, 10].

Среди большого числа НПВП ибупрофен обладает рядом преимуществ, позволяющих использовать его в детском возрасте. Препарат имеет разрешение Фармакологического комитета РФ на применение в младших возрастных группах, обладает широким диапазоном терапевтического воздействия; не имеет серьезных по-

бочных проявлений, что подтверждено результатами крупномасштабных клинических исследований [11, 12]. Проведенное ранее в детской клинике Института ревматологии РАМН изучение ибупрофена показало его хорошую эффективность и переносимость при длительном (6 нед) применении у детей [13].

Целью настоящего исследования явилось изучение терапевтической эффективности пероральной формы ибупрофена при ее применении в виде монотерапии или в сочетании с его локальным использованием в виде геля при лечении пациентов с ЮА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 48 пациентов с ЮА (20 мальчиков и 28 девочек), находившихся на лечении в стационаре и поликлиническом отделении детской клиники Института ревматологии РАМН. Критериями включения в исследование были: возраст от 2 до 17 лет, наличие ЮА с активным суставным синдромом с давностью заболевания не более 3 мес, отсутствие эффекта от проводившейся ранее терапии. Диагноз «ювенильный ревматоидный артрит» (ЮРА) был установлен на основании критериев АКР (1986), диагноз «ювенильный хронический артрит» — на основании критериев EULAR (1994). В исследование не включали детей с повышенной чувствительностью к ибупрофену и ацетилсалициловой кислоте, а также с заболеваниями печени и крови.

При включении в исследование дети были рандомизированы в 2 группы по 24 пациента в каждой. Пациенты 1-й группы получали монотерапию ибупрофеном (Нурофен, Reckitt Benckiser, Великобритания) в дозе 35–40 мг/кг в сутки в виде суспензии (100 мл во флаконе с мерным шприцом) или таблеток (200 и 400 мг). Во 2-й группе проводилась сочетанная терапия: ибупрофен назначали перорально и местно в виде геля в дозе от 1 до 3 г препарата 3 раза в день. Гель назначали через 1 нед после начала лечения пероральной формой ибупрофена при его удовлетворительной переносимости. Продолжительность локального лечения составила 2 нед, а общая длительность терапии — 3 нед. Эффективность лечения оценивали каждую неделю (всего 3 визита).

При включении в исследование фиксировали выраженность лихорадки, лимфаденопатии, утренней скованности, биохимические и иммунологические параметры периферической крови (активность трансаминаз, уровень билирубина, холестерина, креатинина, ревматоидный и антинуклеарный факторы) показатели клинического анализа крови и мочи.

Степень локальных нарушений оценивали путем регистрации числа болезненных и припухших суставов; наличия боли в покое, при движении, при пальпации — с использованием визуальной аналоговой 100-миллиметровой шкалы; припухлости суставов — в баллах. С целью объективизации выраженности локальных нарушений и их динамики в процессе лечения 18 пациентам 1-й группы и 19 — 2-й проведено ультразвуковое сканирование пораженных суставов. Повторное ультразвуковое исследование, согласно протоколу, осуществлено в 1-й группе на 6-й неделе, а 2-й группе — в конце 3-й недели лечения [13].

Группы были сопоставимы по возрасту (соответственно 14 и 13 пациентов дошкольного возраста), однако во 2-й группе было несколько больше пациентов с ювенильным хроническим артритом (соответственно 10 и 17 детей).

В 1-ю группу вошли 4 пациента с ювенильным ревматоидным артритом (у 2 был олиго- и у 2 — полиартикулярный вариант с симметричным вовлечением в процесс мелких суставов кистей, локтевых, коленных и голеностопных сочленений), 13 — с ювенильным хроническим артритом, который в 4 случаях был представлен моноартикулярным поражением тазобедренного (1), коленного (2) и голеностопного (1) суставов; у 9 детей была олигоартикулярная форма заболевания с вовлечением преимущественно суставов нижних конечностей, а также 7 пациентов с ЮА: 4 — с моноартикулярным и 3 — с олигоартикулярным поражением коленных и голеностопных суставов.

Во 2-й группе из 17 пациентов с ювенильным хроническим артритом у 5 был моноартрит коленного (4) или голеностопного (1) суставов, у 12 — олигоартикулярное поражение суставов нижних конечностей (9) и локтевых и лучезапястных суставов (3); из 7 детей с ЮА у 5 отмечалось моноартикулярное вовлечение коленного (4) и голеностопного (1) суставов, у 2 детей в возрасте до 2 лет был асимметричный олигоартикулярный синдром с поражением коленных, голеностопных и мелких суставов кисти. Пациентов с ювенильным ревматоидным артритом во 2-й группе не было.

Из 48 пациентов, включенных в исследование, НПВП ранее не получали в 1-й группе 7 детей, во 2-й — 8. Эффект от терапии НПВП отсутствовал у 17 больных 1-й и 15 — 2-й группы. Лечение базисными противовоспалительными препаратами проводилось 4 пациентам (3 — в 1-й и 1 — во 2-й группе). Никто из детей не получал терапию глюкокортикоидами.

Лабораторная активность заболевания в группах не различалась ($p > 0,05$) и характеризовалась умеренными отклонениями от диапазона нормальных показателей: уровень Hb в среднем составлял $128 \pm 5,75$ г/л; лейкоцитов — $8,89 \pm 1,6 \times 10^9$ /л; СОЭ — от 26 до 50 мм/ч ($14,46 \pm 5,04$ мм); содержание С-реактивного белка $< 0,2$; РФ был отрицательным у всех пациентов. У 4 детей 2-й группы отмечался антинуклеарный фактор в титре от 1/40 до 1/160 сферического свечения, циркулирующие иммунные комплексы составили $205 \pm 41,9$ единицы, биохимические параметры и анализы мочи — в норме.

Оценка эффективности и переносимости препарата осуществлялась в течение 3 последующих визитов: на 7, 14 и 21-й день. Значительным улучшением считали положительную динамику всех показателей, улучшением — превышение числа показателей с положительной динамикой над числом показателей с отрицательной динамикой на 1 и более или положительную динамику хотя бы 1 показателя при отсутствии отрицательной динамики других. Об отсутствии эффекта свидетельствовало ухудшение — отрицательная динамика хотя бы 1 показателя при отсутствии положительной динамики других или превышение числа показателей с отрицательной динамикой над числом показателей с положительной динамикой на 1 и более. При этом учитывалось мнение врача, пациента и его родителей.

Переносимость лечения оценивали врач и пациент по 3 градациям: хорошая, удовлетворительная и плохая. Оценка нежелательных реакций терапии осуществлялась в соответствии с классификацией ВОЗ.

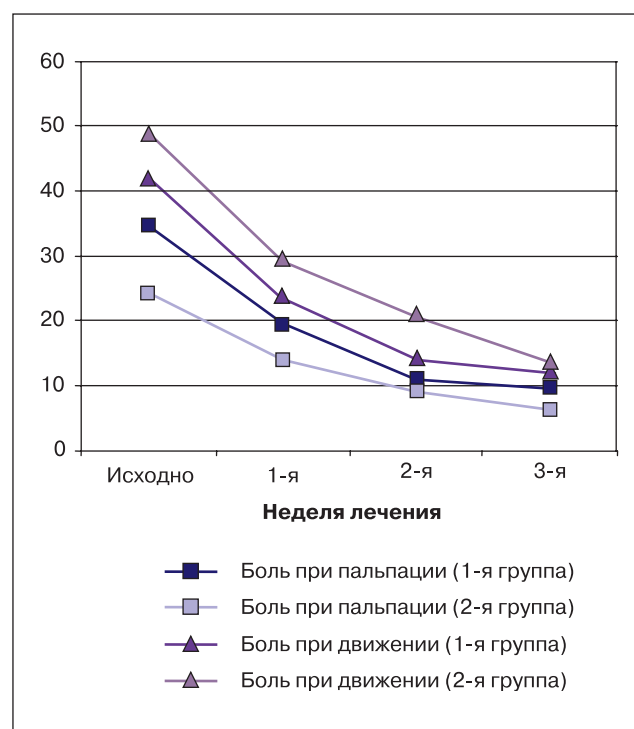
Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистической программы STATISTICA 5.0 (Statsoft, США). Количественные показатели представлены в виде медианы. Сравнение независимых количественных переменных проводили с использованием U-теста Манна–Уитни, зависимых переменных — с помощью критерия Вилкоксона. Качественные показатели представлены в виде частоты события (процент наблюдений), их сравнение проводили с помощью критерия Пирсона χ^2 (для 2 независимых переменных) и теста МакНимара (для 2 зависимых переменных). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ выраженности клинических проявлений воспаления при включении больных в исследование свидетельствовал о более значимом характере его исходных признаков у пациентов 1-й группы, что нашло отражение в продолжительности утренней скованности, боли при пальпации, числе болезненных и припухших суставов (табл. 1).

Под влиянием проводимой терапии к концу 3-й недели достигнуто статистически достоверные изменения практически по всем оцениваемым параметрам боли в обеих группах, однако наиболее значимые изменения касались боли при движении, в покое и при пальпации пораженных суставов (см. рис.). Достоверная регрессия выраженности боли наблюдалась уже в течение 1-й недели ($p < 0,001$) и минимальных значений достигала ко

Рис. Изменение интенсивности боли в результате лечения ибупрофеном



НУРОФЕН®

для Детей

ИБУПРОФЕН



2 вкуса! клубника или апельсин

- Для детей от 3-х месяцев*
- Предназначен для снижения повышенной температуры тела
- Применяется при головной боли и мигрени, зубной боли, боли в ушах и горле, боли при растяжениях и других видах боли
- Облегчение состояния при постиммунизационной лихорадке
- Без сахара, алкоголя и красителей
- Удобство дозирования и облегчение приема лекарства даже для самых маленьких и капризничаящих детей

**Облегчение жара, боли
и... жизни родителей**



На правах рекламы.
Товар сертифицирован.

www.nurofen.ru

*Применение препарата у детей от 3 до 6 месяцев возможно только под контролем врача.

Таблица 1. Динамика клинических признаков воспаления при лечении ибупрофеном

Показатель	Группа	Исходно	Через 1 нед	Через 2 нед	Через 3 нед
Утренняя скованность, мин	1-я	44	30	19	12
	2-я	25	7	3	2
Число болезненных суставов	1-я	2,5	2,5	2,2	3,0
	2-я	1,6	1,5	1,3	0,7
Число припухших суставов	1-я	2,9	2,9	2,5	2,3
	2-я	1,7	1,7	1,5	1,1
Показатели визуально-аналоговой шкалы: боль в покое боль при движении боль при пальпации	1-я	24	11	4	4
		42	24	14	12
		35	20	11	9
	2-я	26	9	5	3
		49	29	21	13
		4	14	9	6
Выраженность припухлости, баллы	1-я	2,4	2,2	1,8	1,6
	2-я	2,3	2,0	1,5	1,2

2-й неделе лечения (табл. 1), однако в дальнейшем в группе пациентов, получавших монотерапию, эти показатели сохранялись на уровне плато, в то время как у пациентов с сочетанной терапией продолжали медленно снижаться. Достаточно отчетливый терапевтический эффект сочетанной терапии получен в отношении припухлости суставов.

В результате достижения более быстрой регрессии параметров боли и припухлости отмечено статистически значимое снижение к концу 2-й недели числа болезненных ($p < 0,05$) и 3-й недели — припухших суставов ($p < 0,05$) во 2-й группе; в отличие от этого в 1-й группе статистически значимые различия наблюдаются

ся, вероятно значительно позже — только к 6-й неделе лечения [13].

Результаты ультразвукового сканирования показали наличие в вовлеченных в патологический процесс суставах признаков избыточного количества жидкости, отека синовиальной оболочки и периапартулярных тканей. Несмотря на различную длительность терапии, положительные сдвиги в динамике ультразвуковых показателей воспаления оказались несколько более выраженными во 2-й группе. Так, полная регрессия симптомов воспаления произошла у 22% обследованных 1-й и 26% — 2-й группы; положительная симптоматика в виде уменьшения количества жидкости в полости сустава

Таблица 2. Побочные эффекты проводимой терапии

Побочные эффекты	Возраст пациента, годы	Время появления, нед	Тактика ведения
Диарея	3	1-я	Отмена препарата
Слабительный эффект	2 и 5	2-я	Лечение продолжено
Дискомфорт в эпигастральной области	2	2-я	То же
Тошнота *	2 и 8	2-я, 3-я	То же
Рвота	2 2 17	3-я 2-я 3-й день	То же Отмена препарата То же
Головная боль (умеренно выраженная)	8 и 15	2-я	Лечение продолжено
Головокружение (кратковременное)	8	2-я	То же
Сонливость	4	3-я	То же
Гиперемия и сухость щек	2	2-я	Уменьшена доза препарата
Носовые кровотечения**	15 и 16	2–3-я	Лечение продолжено

Примечание:

* — непостоянный симптом;

** — до болезни была склонность к носовым кровотечениям, которые на фоне лечения несколько участились.

вов и выраженности отека синовиальной оболочки и периартикулярных тканей отмечена соответственно у 56 и 58% больных. Эффект отсутствовал у 6 пациентов (по 3 в каждой группе).

Эффективность лечения ибупрофеном оценивалась врачами и пациентами практически одинаково, однако имелась тенденция к более высокой оценке результатов лечения пациентами и их родителями. По мнению врача через 3 нед лечения улучшение было отмечено у 74 и 83% детей 1-й и 2-й групп соответственно. При этом частота детей с отличными результатами лечения во 2-й группе была выше (21% в сравнении с 9% в 1-й группе; $p < 0,05$). К концу 3-й недели эффект отсутствовал у 22% больных 1-й и 17% — 2-й группы. Ухудшение было отмечено в 1 случае — у пациентки 15 лет (полиартикулярное поражение суставов, протекавшее с высокой лабораторной активностью заболевания), получавшей ибупрофен в виде монотерапии.

Переносимость ибупрофена оценивалась при каждом визите к врачу. Нежелательные побочные эффекты (табл. 2) отмечались у 1/3 пациентов, но только у 3 (6%) детей они потребовали отмены лечения ибупрофеном из-за рвоты (2 случая) и диареи (1 случай). Необходимо отметить, что ни у одного ребенка через 3 нед терапии не отмечено отклонений в лабораторных показателях, которые могли свидетельствовать о нарушениях в функции почек и печени, что согласуется с результатами ряда клинических исследований [11–12]. В целом, несмотря на довольно большой перечень побочных явлений, переносимость

препарата оценивалась врачом и пациентом как хорошая в 50%, как удовлетворительная — в 44% случаев. У 6% детей она признана неудовлетворительной.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у пациентов с моно- и олигоартикулярными формами ЮА, протекающими с умеренной степенью активности патологического процесса, лечение ибупрофеном в дозе 35–40 мг/кг в сутки оказывает отчетливый противовоспалительный и анальгетический эффекты уже в первые 2 нед терапии. Сочетание пероральной терапии ибупрофеном с его локальным применением в виде геля пролонгировало анальгетическое действие препарата, ускоряло регрессию припухлости, что приводило к более быстрому наступлению терапевтического эффекта. Переносимость ибупрофена у большинства пациентов расценена как удовлетворительная. Значимые побочные проявления в виде рвоты и диареи, потребовавшие отмены препарата, отмечались у 6% больных, часто в первые дни его использования, что позволяло быстро изменить терапевтическую тактику. За период исследования побочных проявлений, связанных с поражением таких жизненно важных органов, как печень и почки, не зарегистрировано. Совокупность терапевтических свойств различных лекарственных форм ибупрофена позволяет рекомендовать его как стартовый препарат в комплексной терапии ЮА, а с учетом регламентированного допуска к его применению в младших возрастных группах — считать препаратом выбора в данной возрастной группе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // РМЖ. — 2006. — Т. 14, № 25. — С. 1769–1777.
2. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. — М., 2007. — С. 13.
3. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.А. и др. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — № 1. — С. 72–75.
4. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. — М., 2005. — С. 34.
5. Grahame R. Transdermal non-steroidal antiinflammatory agents // Br. J. Clin. Pract. — 1995. — V. 49, № 1. — P. 33–35.
6. Riess W., Schmid K., Botta L. et al. The percutaneous absorption of diclofenac // Arzneimittelforschung. — 1986. — V. 36, № 7. — P. 1092–1096.
7. Brunner M., Dehghanyar P., Seigfried B. et al. Favourable dermal penetration of diclofenac after administration to the skin using a novel spray gel formulation // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2005. — V. 60, № 5. — P. 573–577.
8. Горячев Д.В. Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов в лекарственных формах

для наружного применения // РМЖ. — 2006. — Т. 14, № 25. — С. 1837–1841.

9. Zacher J., Burger K., Farber L. et al. Сравнение местного применения диклофенака-эмульгеля с принимаемым внутрь ибупрофеном в лечении активного остеоартроза межфаланговых суставов кистей (узлов Гебердена и Бушара). Двойное слепое, контролируемое, рандомизированное исследование // Научно-практическая ревматология. — 2007. — № 2. — С. 36–43.
10. Tugwell P.S., Wells G.A., Shainhouse J.Z. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in the symptomatic treatment of osteoarthritis of knee: a randomized controlled study // J. Rheumatol. — 2004. — V. 31, № 10. — P. 2002–2012.
11. Lesko S.M., Mitchell A.A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial // JAMA. — 1995. — V. 273, № 12. — P. 929–933.
12. Lesko S. The safety of ibuprofen suspension in children // Int. J. Clin. Pract. — 2003. — № 135. — P. 50–53.
13. Медынцева Л.Г. Опыт применения препарата нурофен при длительной терапии ювенильных артритов // Cons. Medicum. — 2007. — № 2. — С. 111–116.