

Эффективность комбинации физиотерапевтических методов с местными формами нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексном лечении болевого синдрома в ревматологии

Капельцова Е. А.1, 2, Долынная Е. В.1, 3, Школина Н. В.2, Марчук А. В.1

1 Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

2 Винницкая областная клиническая больница имени Н. И. Пирогова

3 Центр медицинской реабилитации и спортивной медицины

Резюме. Боль является наиболее распространенным синдромом в ревматологии. НПВП широко используются в её лечении, но имеют ограничения использования, связанные с побочными реакциями. Преимуществами комбинации местных форм препаратов с физическими факторами (электрофорез, фонофорез) является использование низких доз лекарственного средства и уменьшение времени, необходимого для достижения терапевтического эффекта, снижения риска возникновения побочных реакций, повышения концентрации препарата в очаге воспаления, пролонгированное действие (создание депо препарата в тканях). Кетопрофен гель (“Артокол гель”) является одним из представителей данной фармакологической группы. Благодаря своим физико-химическим свойствам кетопрофен легко проникает через кожу и создает терапевтическую концентрацию в подлежащих тканях.

Цель. Оценить эффективность электрофонофореза геля кетопрофена (“Артокол гель”) в лечении острого болевого синдрома (БС) у ревматологических больных.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе физиотерапевтического отделения Винницкой областной клинической больницы имени Н. И. Пирогова. Все больные получали лечение согласно унифицированным клиническим протоколам и были разделены на основную (ОГ) и контрольную группы (КГ). Пациентам ОГ (98 больных) проводили электрофонофорез геля кетопрофена 1 раз в день на протяжении недели. В КГ (43 пациента) использовали кетопрофен гель без физиотерапевтических процедур. Интенсивность болевого синдрома контролировали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) Хаскисона в покое и при движении.

Через неделю пациент и врач оценивали удовлетворенность результатами лечения по шкале: неэффективно, недостаточно, удовлетворительно, хорошо, отлично.

Результаты. Наблюдалось стойкое снижение интенсивности болевого синдрома у пациентов обеих групп. Показатели ВАШ были ниже в ОГ, начиная с 3-х суток лечения. Достоверность различий результатов между группами в интенсивности болевого синдрома в покое ($t = 4,71$; $p < 0,001$) и при движении ($t = 3,84$; $p < 0,001$) через неделю.

Удовлетворенность результатами лечения была выше в ОГ.

Выводы. Электрофонофорез потенцирует анальгетическое действие геля кетопрофена (“Артокол гель”), уменьшает потребность в пероральных НПВП, повышает удовлетворенность результатами лечения и может быть рекомендован в комплексном лечении БС у пациентов с ревматологическими заболеваниями.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, кетопрофен, физиотерапевтические методы, электрофорез, фонофорез.

Введение

Боль является наиболее распространенным симптомом у ревматологических пациентов. В многочисленных исследованиях доказано влияние боли на снижение физической работоспособности, повседневной активности и мобильности. Все это приводит к повышению инвалидности и увеличению расходов на здравоохранение [1–5].

У ревматологических больных возникновения боли обусловлено патологическими изменениями в периферических структурах (кожа, мышцы, сухожилия, связки, синовиальная оболочка, капсула сустава, хрящ, кости). При оценке особенностей болевого синдрома (БС) следует учитывать анамнестические данные, результаты клинико-лабораторных методов обследования и индивидуальные особенности пациента. Только такой комплексный подход позволяет установить диагноз и разработать эффективный план лечебно-реабилитационных мероприятий.

Лечение острого болевого синдрома предусматривает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГКС), болезнемодифицирующих агентов и нефармакологических методов лечения (модификация образа жизни, физиотерапевтические процедуры, акупунктура, лечебная физкультура, использование вспомогательного оборудования и ортезов) [1, 26].

Противовоспалительное и анальгетическое действие местных форм НПВП и их комбинации с физиотерапевтическими процедурами в ревматологических больных подтверждена экспериментальными данными. Учитывая высокий риск побочных реакций при систематическом приеме внутрь и негативное влияние НПВП на синтез хрящевой ткани, предпочтение отдается местному применению [1, 2, 9, 17].

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR), Американского Колледжа ревматологов (ACR) и Международного союза по исследованию остеоартроза (OARSI) по нехирургическим методам лечения пациентов с остеоартритом, преимущество отдается местным формам НПВП при наличии коморбидной патологии, у больных в возрасте ≥ 75 лет, при поражении суставов кисти или коленных суставов [8–13].

Особенности всасывания топических форм НПВП и действия физических факторов на трансдермальный транспорт лекарств продолжают активно изучаться. Особое внимание ученых привлекают различия влияния местного и системного применения НПВП на синтез простагландинов в различных тканях, а также возможности потенцирования и повышения доступности при наружном нанесении.

Увеличивая проницаемость активной составляющей фармакологического препарата, его концентрации в очаге воспаления и оказывая местное нейрорефлекторных и гуморальный действие, физические факторы повышают эффективность лечения болевого синдрома (БС). Физиотерапевтические методы имеют свои преимущества и недостатки, которые необходимо учитывать при выборе тактики лечения [6].

Преимуществами местного введения препаратов с помощью электрического тока и ультразвука является использование низких доз лекарственного средства для достижения терапевтического эффекта, уменьшение системного действия и снижения риска возникновения побочных реакций, улучшение местного иммунитета и трофику тканей, пролонгированное действие за счет создания депо препарата в тканях [6].

С целью повышения эффективности лечения необходимо использовать индивидуализированный подход к выбору силы тока при электрофорезе, мощности при фонофорезе, продолжительности процедур, комбинации с другими физиотерапевтическими методами, локализации воздействия, количества и формы препарата (гель, крем, раствор).

Особенности кетопрофена

Одним из представителей фармакологической группы НПВП является кетопрофен. Препарат выпускается в форме раствора, спрея, таблеток, капсул, суппозиторий, геля и крема. Будучи неселективным ингибитором циклооксигеназы (ЦОГ-1, ЦОГ-2) из группы производных пропионовой кислоты, подавляет синтез простагландинов, благодаря чему реализуются основные фармакологические эффекты препарата (противовоспалительный, обезболивающий, жаропонижающий).

Кетопрофен - рацемическая смесь энантиомеров, в которой фармакологическая активность связана с S-энантиомером. После нанесения на кожу медленно всасывается (5-8 часов), длительно поддерживает терапевтическую концентрацию в очаге воспаления, практически не аккумулируясь в организме (биодоступность 5%) [6, 7].

Вспомогательные вещества, входящие в состав лекарственного средства, улучшают трансдермальный транспорт активной составляющей, увеличивая ее концентрацию в тканях и клиническую эффективность препарата [16].

Кетопрофен гель ("Артокол гель") применяется для лечения мышечно-скелетной боли, уменьшает интенсивность БС в покое и при движении, скованность и периартикулярных отеков. Противопоказаниями к применению являются повышенная чувствительность к НПВП в анамнезе, заболевания желудочно-кишечного тракта в фазе обострения, выраженные нарушения в работе печени и почек (метаболизируется печенью, выводится почками), нарушения кроветворной функции костного мозга и гемокоагуляции, беременность, грудное вскармливание и возраст до 15 лет [7].

По своим обезболивающим и противовоспалительным действиям кетопрофен мощнее, чем ибупрофен и пироксикам, и не уступает диклофенаку, напроксену, индометацину. Гелевая форма препарата, наличие спиртовой составляющей и небольшой размер молекулы кетопрофена (260 Да), по сравнению с диклофенаком (325 Да), пироксикамом (330 Да) и индометацином (350 Да), положительно влияют на скорость трансдермального транспорта и глубину проникновения в ткани [24, 25]. Использование местных форм кетопрофена и его сочетание с физиотерапевтическими процедурами (электрофорез, фонофорез) в лечении ГСБ в ревматологии.

С целью изучения влияния физических факторов на трансдермальный транспорт топических форм НПВП проведен обзор публикаций в наукометрических базах данных MEDLINE, PubMed, Cochrane Library и Web of Science. При поиске использовались термины: Physical Therapy Modalities, Electrophoresis, Ionophoresis, Iontophoresis, Therapeutic Ultrasound, Phonophoresis, Sonophoresis, Anti-inflammatory Agents, Non-steroidal, Transdermal Drug Delivery, Ketoprofen.

Результаты наиболее информативных исследований достаточного качества представлены ниже. Выраженный противовоспалительное при локальном применении кетопрофена исследован в экспериментальной модели артрита на крысах. Японскими учеными проведен сравнительный анализ действия местных и пероральных форм кетопрофена на синтез простагландина (ПГ) E2 в коже и коленном суставе крыс. Максимальная концентрация препарата в крови после приема внутрь была выше в 80 раз. Обе формы кетопрофена подавляли продукцию ПГ E2 в коже и коленном суставе. Таким образом, локальное применение кетопрофена эффективно подавляет воспаление, почти не оказывая системного действия [13, 17].

Эффективность сочетания физиотерапевтических процедур с местными формами НПВП доказано в экспериментах на животных и клинических исследованиях. Tashiro Y. и соавторы оценили скорость и глубину проникновения кетопрофена после кожной аппликации в сочетании с катодной электрофорезом (сила тока 0,14 и 0,70 мА / см², время процедуры 5, 15, 30, 60 и 90 минут) и при пассивной диффузии (группа сравнения) в эксперименте на крысах. Выявлена связь скорости транспорта и концентрации препарата в тканях от силы тока и продолжительности электропроцедуры [12].

В исследовании американских ученых сравнивалась глубина проникновения кетопрофена при пассивной диффузии и после катодного электрофореза (4 мА, 40 минут), а также селективность трансдермального транспорта различных энантиомеров у свиней. После послойной биопсии тканей исследователи установили высокую концентрацию препарата в фасции и поверхностных слоях мышц (1 см), для глубже расположенных тканей заметной разницы по сравнению с пассивным транспортом не наблюдалось. Стереоселективности трансдермального транспорта кетопрофена в данном эксперименте не обнаружено [14]. Наряду с электрофорезом для повышения эффективности местных форм НПВП возможно использование других физиотерапевтических методов. В экспериментальной работе на крысах доказано влияние ультразвука на восстановление ахиллова сухожилия после травмы [21].

По результатам работы Yildiz N. и соавторов, комбинация фонофореза кетопрофена с ортезированием оказалась наиболее эффективным терапевтическим вмешательством у пациентов с карпальным туннельным синдромом [16].

В другом рандомизированном клиническом исследовании с помощью биопсии послеоперационного биоматериала (артропластика коленных суставов) подтверждено влияние ультразвука на эффективность транспорта кетопрофена в околосуставной ткани и синовиальной жидкости [13]. Не менее эффективной эта комбинация была в лечении стенозирующего тендовагинита, латерального эпикондилита и синдрома субакромиального конфликта

В другом рандомизированном клиническом исследовании с помощью биопсии послеоперационного биоматериала (артропластика коленных суставов) подтверждено влияние ультразвука на эффективность транспорта кетопрофена в околосуставных ткани и синовиальной жидкости [13]. Не менее эффективной эта комбинация была в лечении стенозирующего тендовагинита, латерального эпикондилита и синдрома субакромиального конфликта [19, 20, 21, 22].

Интересны результаты, полученные в ходе исследования, проведенного Souza J. и соавторами, которые обнаружили различия влияния фонофореза на чрескожный транспорт различных НПВП. Ультразвук увеличивал кожную проницаемость кетопрофена и замедлял транспорт диклофенака [14].

Таким образом, знание особенностей действия различных физиотерапевтических методов на трансдермальный транспорт НПВП и фармакокинетических особенностей препаратов позволяет выбрать оптимальную комбинацию физического фактора и лекарственного средства для достижения максимальной эффективности лечения болевого синдрома.

Результаты собственных исследований

Цель исследования: Оценить эффективность электрофонофорезу геля кетопрофена ("Артокол гель") в лечении БС в ревматологических больных.

Методы: Исследование проведено на базе физиотерапевтического отделения Винницкой областной клинической больницы имени Н. И. Пирогова (ВОКБ).

Обследовано 141 пациента с мышечно-скелетной болью, проходивших стационарное лечение в ревматологическом отделении ВОКБ. Все пациенты получали лечение согласно унифицированным клиническим протоколам и были разделены на основную группу (ОГ) и контрольную группу (КГ).

В ОГ вошло 98 больных (57 женщин и 41 мужчина, средний возраст $46 \pm 4,2$ лет), которым проводили электрофонофорез геля кетопрофена ("Артокол гель") 1 раз в сутки в течение недели (№ 7). КГ составили 43 пациента (29 женщин и 14 мужчин, средний возраст $43,7 \pm 5,2$), которые использовали для лечения БС кетопрофен гель ("Артокол гель") без физиотерапевтических процедур. Структура заболеваемости (рис. 1) и БС по локализации (рис. 2) представлена на диаграммах.

Рис. 1. Структура заболеваемости в основной группе



Рис 2. Структура болевого синдрома по локализации



Методика проведения процедуры электрофонофореза кетопрофена была следующей. Препарат распределяли на очищенной коже в месте локализации боли (длина полоски 2-3 см), над зоной нанесения располагалась салфетка, смоченная водой, и обычная влажная прокладка для электрофореза (размер зависел от зоны поражения). Методика расположения электродов - поперечная (для более глубокого проникновения препарата). Введение происходило со стороны катода, обусловлено полярностью активной составляющей препарата [14, 23], использовали постоянный ток силой до 6 мА. Продолжительность процедуры составляла 30 минут. После завершения электрофореза проводили фонофорез в непрерывном режиме с частотой 880 МГц и мощностью 0,4 Вт / см² в течение 10 минут. Методика лабильная.

Ежедневный контроль интенсивности болевого синдрома осуществляли с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) Хаскисона (рис. 3) в покое и при движении.



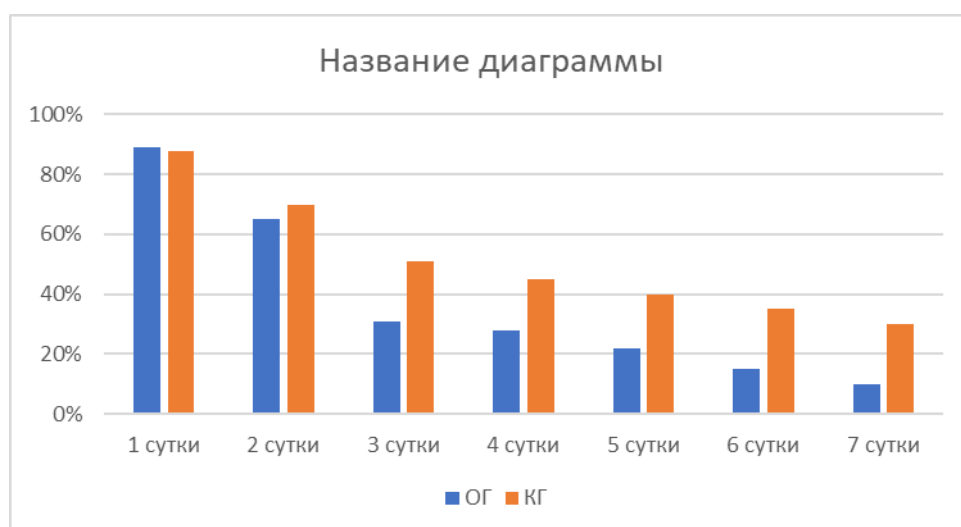
Через неделю врач и пациент оценивали результаты лечения с градацией: неэффективно, недостаточно, удовлетворительно, хорошо, отлично. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Excel пакета Microsoft Office 2010. Достоверность различий полученных результатов в ОГ и КГ определяли по t критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В обеих группах наблюдалось устойчивое снижение интенсивности болевого синдрома, которое было более значимым в ОГ, начиная с 3-го дня лечения. В конце курсового лечения (через неделю) выявлена достоверная разница между группами в интенсивности болевого синдрома в покое ($t = 4,71$; $p < 0,001$) (рис. 4) и во время движения ($t = 3,84$; $p < 0,001$) (рис. 5).

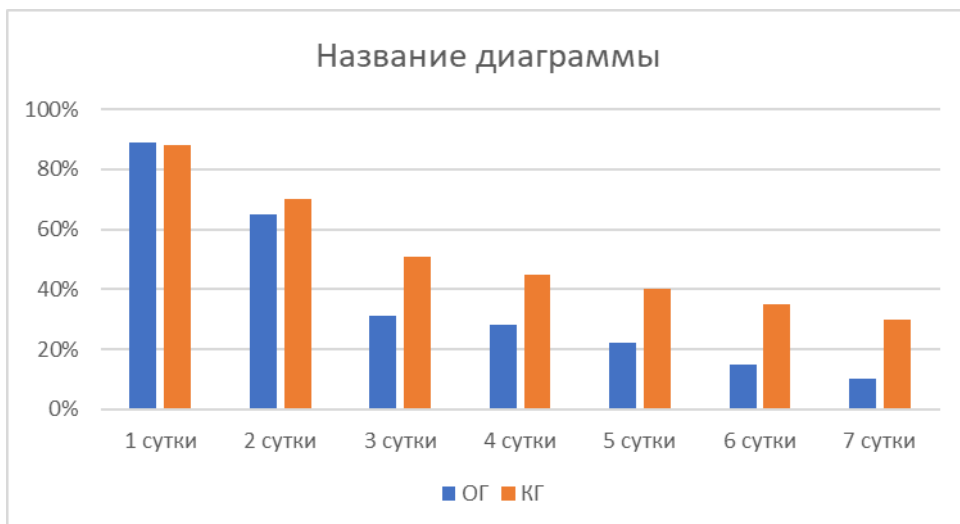
Через неделю результаты лечения в ОГ оценили как "удовлетворительные" 11% больных, "хорошо" - 71%, отлично - 18%. В контрольной группе структура была следующей: 29% - "удовлетворительно", 65% - "хорошо", 6% - "отлично". Врач оценивал эффективность терапии, учитывая клинические и лабораторно-инструментальные данные, регрессию признаков воспаления, объем движений в пораженных суставах, интенсивность болевого синдрома по ВАШ, способность к самообслуживанию и повседневной деятельности, мобильность пациента, необходимость использования вспомогательного оборудования при передвижении и потребность в пероральных НПВП. Оценка результатов терапии врачом в основной группе была следующей: 9% - "удовлетворительно", 62% - "хорошо", 29% - "отлично". В КГ врачи в 22% случаев определяли лечения как "удовлетворительное", 69% - «хорошо», 9% - "отлично". Общая оценка результатов лечения, проводилась врачом и пациентом, была лучшей в основной группе (рис. 6).

Рис. 4. Динамика интенсивности болевого синдрома оценена по шкале ВАШ в покое.



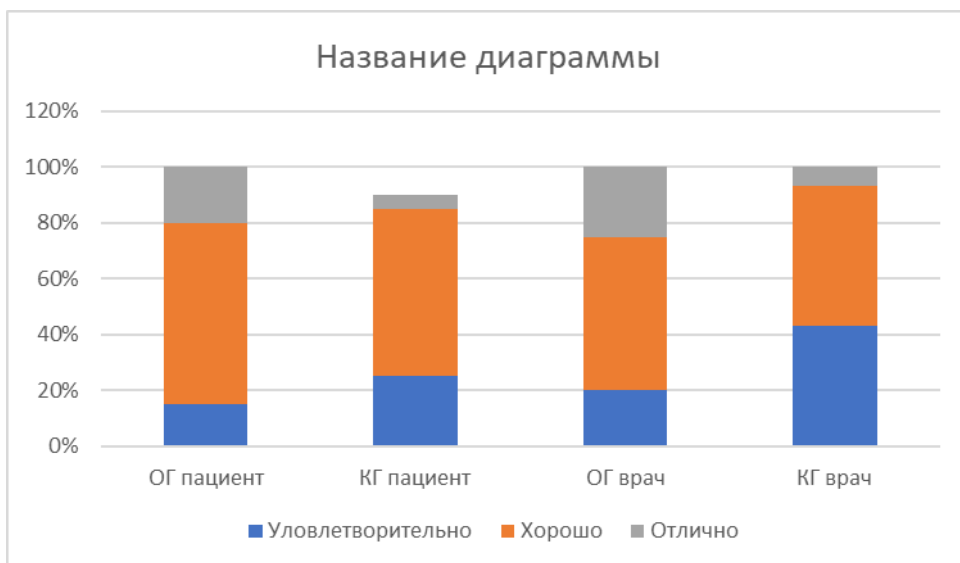
Примечание: * $t = 4,71$; $p < 0,001$

Рис. 5. Динамика интенсивности болевого синдрома оценена по шкале ВАШ во время движения.



Примечание: * $t = 3,84$; $p < 0,001$

Рис 6. Результаты оценки лечения вачом и пациентом.
Примечание: ОГ – основная группа; КГ – контрольная группа; ИБ – интенсивность боли



Результаты проведенного исследования и данные обзора литературы по теме свидетельствуют об эффективности сочетания кетопрофена с электрофонофорезом в лечении болевого синдрома у ревматологических больных. Полученные результаты можно объяснить влиянием физиотерапевтических методов на проницаемость тканей, увеличением скорости трансдермального транспорта и повышением концентрации кетопрофена в очаге воспаления. Совместное использование действия электрического тока и ультразвука увеличивает эффективность лечения. Повышение терапевтической эффективности указанной комбинации объясняется взаимодополняющим действием физических факторов (ультразвук, электрический ток) и НПВП. Местное применение кетопрофена позволяет локально воздействовать на

интенсивность болевого синдрома и уменьшает риск возникновения осложнений фармакотерапии, которые возникают при системном приеме.

Сочетание с физическими факторами улучшает трансдермальный транспорт и потенцирует действие препарата. Под воздействием электрического тока кетопрофен в виде ионов проникает через отверстия сальных и потовых желез, создавая депо в коже в месте расположения электрода, откуда происходит постепенное транспорт препарата в капилляры и лимфатические сосуды. Во время электрофореза, кроме местной раздражающего действия, электрический ток производит общее воздействие на вегетативную систему, а также реализуются фармакологические эффекты, специфичные для НПВП [6].

Совместное использование с фонофорезом позволяет достичь более выраженной анальгезирующего действия за счет теплового, физико-химического и механического воздействия ультразвука. В частности, эффект кавитации, который возникает в тканях во время действия данного физического фактора, способствует увеличению проницаемости эпидермиса за счет образования микроскопических дефектов в липидном слое [28, 29].

В зарубежной литературе эффекты действия терапевтического ультразвука делятся на термические и Нетермические. Если тепловые эффекты проявляются в выработке тепла, в основном в тканях, богатых коллаген, то нетепловые реализуются в изменении активности генов, синтеза белков, ферментов и повышении проницаемости мембран [30].

Выводы

1. Электро- и фонофорез потенцирует анальгезирующее действие геля кетопрофена ("Артокол гель"), уменьшает потребность в пероральных НПВП и улучшает удовлетворенность результатами лечения, а значит, может быть рекомендован в комплексном лечении БС у ревматологических больных.
2. Рекомендации по использованию местных форм НПВП и нефармакологических методов терапии (электропроцедуры, ультразвук, бальнеотерапия, акупунктура, физические упражнения, использование вспомогательного оборудования) внесены в международные клинические руководства EULAR, ACR и OARSI по лечению ревматологических заболеваний
3. Сочетание топических НПВП с физиотерапевтическими методами (электрофорез, фонофорез и их комбинация) потенцирует действие препаратов, улучшая транспорт и увеличивая их концентрацию в тканях.
4. Учитывая выраженный противовоспалительный и анальгетический эффект, хорошую проницаемость в ткани при наружном нанесении и минимальное системное воздействие, наличие различных форм выпуска и возможностей дозировки, а также учитывая результаты собственных исследований, можно сделать вывод об эффективности использования геля кетопрофена ("Артокол гель") и его комбинации с электрофонофорезом в лечении болевого синдрома различной локализации в ревматологических больных.

Литература

1. Report of the American College of Rheumatology Pain Management Task Force // Arthritis Care & Research. – 2010. – 62 (5). – P. 590–599.

2. Duenas M. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system / Duenas M., Ojeda B., Salazar A., Mico J. and Failde I. // *Journal of Pain Research*. – 2016. – Vol. 9. – P. 457–467.
3. Sarzi-Puttini P. The impact of pain on systemic rheumatic diseases / Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Clauw D. and Perrot S. // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. –2015. – 29 (1). – P. 1–5.
4. Matcham F. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis / Matcham F., Scott I., Rayner L. et al. // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2014. – 44 (2). – P. 123–130.
5. Roux C. Impact of musculoskeletal disorders on quality of life: an inception cohort study / Roux C. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2005. – 64 (4). – P. 606–611.
6. Фізіотерапевтичні та фізіопунктурні методи і їх практичне застосування : навчально-методичний посібник. – 2-ге вид., доп. – К. : Купріянова О. О., 2004. – С. 316.
7. Compendium.com.ua. АРТРОКОЛ гель / World Medicine / Инструкция по применению, цена в аптеках, состав, показания / Компендиум. – [online] Available at: <https://compendium.com.ua/info/220040/artrokol-gel/> – [Accessed 10 Jan. 2018].
8. Asbill C. Enhancement of Transdermal Drug Delivery: Chemical and Physical Approaches / Asbill C., El-Kattan A. and Michniak B. // *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. – 2000. – 17 (6). – P. 64.
9. McAlindon T. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / McAlindon T., Bannuru R., Sullivan M. et al. // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2014. –22 (3). – P. 363–388.
10. Ross A. Hauser. The Acceleration of Articular Cartilage Degeneration in Osteoarthritis by Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs / Ross A. Hauser // *Journal of Prolotherapy*. – 2010. – 2 (1). – P. 305–322.
11. Бур'янов О. А. Лікування остеоартрозу в рамках доказової медицини / Бур'янов О. А., Омельченко Т. М. // *Здоров'я України [Ортопедія/доказова медицина]*. –2011. – С. 12–14.
12. Tashiro Y. Iontophoretic Transdermal Delivery of Ketoprofen. Effect of Iontophoresis on Drug Transfer from Skin to Cutaneous Blood / Tashiro Y., Kato Y., Hayakawa E., Ito K. // *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. – 2000. – 23 (12). – P. 1486–1490.
13. Shinkai N. Intra-articular penetration of ketoprofen and analgesic effects after topical patch application in rats / Shinkai N., Korenaga K., Mizu H. and Yamauchi H. // *Journal of Controlled Release*. – 2008. – 131 (2). – P. 107–112.
14. Panus P. C. Ketoprofen Tissue Permeation in Swine Following Cathodic Iontophoresis / Panus P. C., Ferslew K. E., ToberMeyer B., Kao R. L. // *Physical Therapy*. – 1999.
15. Cao M. Formulation Optimization and Ex Vivo and In Vivo Evaluation of Celecoxib Microemulsion-Based Gel for Transdermal Delivery / Cao M., Ren L. and Chen G. // *AAPS PharmSciTech*. – 2016. – 18 (6). – P. 1960–1971.
16. Yildiz N. Comparison of ultrasound and ketoprofen phonophoresis in the treatment of carpal tunnel syndrome / Yildiz N., Atalay N., Gungen G., Sanal E., Akkaya N. And Topuz O. // *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. – 2011. – 24 (1). – P. 39–47.

17. Cagnie B. Phonophoresis Versus Topical Application of Ketoprofen: Comparison Between Tissue and Plasma Levels /Cagnie B., Vinck E., Rimbaut S., Vanderstraeten G. // *Physical Therapy*. – 2003. – 83 (8). – P. 707–712.
18. Dakowicz A. Application of Ketoprofen Gel in the Treatment of Locomotor System / Dakowicz A., Kuryliszyn-Moskal A., Bialowiezec M., Chorazy M., Jablonowska I. // *Pain*. – 2017. – 59 (1). – P. 27–34.
19. Pérez-Merino L. Evaluation of the effectiveness of three physiotherapeutic treatments for subacromial impingement syndrome: a randomised clinical trial / Pérez-Merino L., Casajuana M., Bernal G. et al. // *Physiotherapy*. –2016. – 102 (1). – P. 57–63.
20. Hasan T. De Quervain’s Tenosynovitis and Phonophoresis: A Randomised Controlled Trial in Pregnant Females /Hasan T. and Fauzi M. // *Journal of Orthopaedics, Trauma and Rehabilitation*. – 2015. – 19 (1). – P. 2–6.
21. Koeke P. Comparative study of the efficacy of the topical application of hydrocortisone, therapeutic ultrasound and phonophoresis on the tissue repair process in rat tendons / Koeke P., Parizotto N., Carrinho P. and Salate A. // *Ultrasound in Medicine & Biology*. – 2005. – 31 (3). – P. 345–350.
22. Souza J. Effect of Phonophoresis on Skin Permeation of Commercial Anti-inflammatory Gels: Sodium Diclofenac and Ketoprofen / Souza J., Meira A., Volpato N. et al. // *Ultrasound in Medicine & Biology*. – 2013. – 39 (9). –P. 1623–1630.
23. Panus P. Transdermal iontophoretic delivery of ketoprofen through human cadaver skin and in humans / Panus P., Campbell J., Kulkarni S. et al. // *Journal of Controlled Release*. – 1997. – 44 (2–3). – P. 113–121.
24. Барскова В. Г. Место локальной терапии в ревматологии. В фокусе – гель кетопрофен / Барскова В. Г., Ильина А. Е. // *Современная ревматология*. – 2008. – 3. – С. 74–77.
25. Adachi H. Physical characteristics, pharmacological properties and clinical efficacy of the ketoprofen patch: a new patch formulation / Adachi H., Ioppolo F., Paoloni M., Santilli V.// *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2011. – 15. – P. 823–830.
26. Колісник П. Ф. Лекції з клінічної вертебрології : навчальний посібник / Колісник П. Ф. – Вінниця : 2017. – С. 184.
27. Tezel, A. and Mitragotri S. Interactions of Inertial Cavitation Bubbles with Stratum Corneum Lipid Bilayers during Low-Frequency Sonophoresis / Tezel, A. and Mitragotri S. // *Biophysical Journal*. – 2003. – 85 (6). – P. 3502–3512.
28. Tezel A. Investigations of the role of cavitation in low frequency sonophoresis using acoustic spectroscopy / Tezel A., Sens A. and Mitragotri S. // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2002. – 91 (2). – P. 444–453.
29. Lennart D. Johns. Nonthermal Effects of Therapeutic Ultrasound: The Frequency Resonance Hypothesis / Lennart D. Johns // *Journal of Athletic Training*. – 2002. – 37 (3). –P. 293–299.