

Эффективность и переносимость геля «Кармолис» в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов (по результатам многоцентрового клинического исследования)

Денисов Л.Н.¹, Зборовская И.А.², Заводовский Б.В.², Алиханов Б.А.³, Карапетян Л.В.³, Шалыгина В.А.³, Будушкина В.Е.⁴, Вакулenco О.Ю.⁵, Насруллаева А.Д.⁵, Сороцкая В.Н.⁶, Леонова Е.А.⁷, Мирончева А.И.⁸, Горячев Д.В.¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии», Волгоград, Россия; ³ФГБОУ ВПО «Государственная классическая академия им. Маймонида», Москва, Россия; ⁴ГБУЗ «Городская поликлиника №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; ⁵ГБУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Тула, Россия; ⁷ГБУЗ «Тольяттинская городская больница №4», Тольятти, Россия; ⁸ГБУЗ «Городская клиническая больница №1», Оренбург, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;

²400138 Волгоград, ул. им. Землячки, 76;

³115035 Москва, ул. Садовническая, 52/45;

⁴117546 Москва, ул. Медынская, 7, корп. 1;

⁵105120 Москва, ул. Земляной вал, 53;

Первичный остеоартроз (ОА) — одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний. Среди всех форм ОА особенно часто встречается ОА коленных суставов (КС), распространенность которого составляет около 25% в общей популяции. Несмотря на многочисленные рекомендации по лечению ОА КС, подготовленные Европейской антиревматической лигой (EULAR), Американской коллегией ревматологов (ACR), Международным обществом по изучению остеоартроза (OARSI), многие вопросы тактики терапии остаются нерешенными. Это касается не только оценки симптоматического и болезнь-модифицирующего действия хондропротекторов, но и применения методов локальной терапии.

Цель — оценить клиническую эффективность и переносимость геля «Кармолис» у больных ОА КС.

Материал и методы. В исследование включены 280 пациентов с ОА КС (190 составили основную, 90 — контрольную группу). Средний возраст 58,3±9,3 года в основной и 59±10,5 года в контрольной группе, продолжительность болезни 10,3±5,5 и 10,1±4,1 года соответственно.

Гель «Кармолис» наносили на область наиболее болезненного КС до 4–5 раз в сутки с последующим массажем данного участка кожи. Продолжительность курса лечения составляла 2 нед. Пациентам контрольной группы локальную терапию не проводили. Клиническую эффективность определяли по динамике суставных болей в покое, при движении и пальпации, по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в миллиметрах; опроснику WOMAC, степени выраженности синовита (по данным ультразвукового исследования), общей оценке активности заболевания по мнению пациента и врача (шкала Likert), а также возможности снижения суточной дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Учитывали время появления лечебного эффекта и продолжительность действия геля.

Результаты и обсуждение. На фоне локального применения геля «Кармолис» отмечено статистически достоверное уменьшение болей в суставе в покое в среднем с 57,7±6,8 до 12±1,8 мм (p<0,01), при движении — с 52±5,3 до 17±2,7 мм (p<0,01). Аналогичная динамика боли была выявлена и при оценке по WOMAC. До начала лечения в основной группе уровень боли по WOMAC составил в среднем 210±20,5 мм, после окончания курса лечения он снизился до 101±12,8 мм (p<0,01). В контрольной группе также отмечено уменьшение боли, но в значительно меньшей степени, чем в основной. Статистически достоверных различий динамики двигательной активности и повседневной деятельности между группами не наблюдалось. По окончании курса лечения у пациентов обеих групп зафиксировано выраженное уменьшение признаков синовита, однако различий между группами выявлено не было. Дозу НПВП в основной группе удалось снизить у 99 пациентов из 190 (52,1%), тогда как в контрольной — только у 15 из 90 (16,6%), p<0,05. Переносимость геля «Кармолис» была хорошей. У 184 больных неблагоприятных реакций не было. Местные кожные реакции и зуд отмечены у 6 (3,2%) пациентов, однако они были кратковременными и не потребовали отмены препарата.

Заключение. Согласно полученным результатам, включение геля «Кармолис» в комплексную терапию ОА обеспечивает значительное уменьшение выраженности артралгий и позволяет снижать дозу НПВП, делая лечение более безопасным.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов; гель «Кармолис».

Для ссылки: Денисов ЛН, Зборовская ИА, Заводовский БВ и др. Эффективность и переносимость геля «Кармолис» в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов (по результатам многоцентрового клинического исследования). Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):619–23.

THE EFFICACY AND SAFETY OF CARMOLIS GEL IN THE COMBINATION THERAPY OF KNEE OSTEOARTHRITIS: RESULTS OF A MULTICENTER CLINICAL TRIAL

Denisov L.N.¹, Zborovskaya I.A.², Zavadovsky B.V.², Alikhanov B.A.³, Karapetyan L.V.³, Shalygina V.A.³, Budushkina V.E.⁴, Vakulenco O.Yu.⁵, Nasrullaeva A.D.⁵, Sorotskaya V.N.⁶, Leonova E.A.⁷, Mironcheva A.I.⁸, Goryachev D.V.¹

Osteoarthritis (OA) is one of the most common rheumatic diseases. Knee OA is particularly frequently encountered among all forms of OA, the prevalence of knee OA being about 25% in the general population. Despite multiple guidelines for the management of knee OA, which have been prepared by the European League Against Rheumatism (EULAR), the American College of Rheumatology (ACR), and the Osteoarthritis Research Society International (OARSI), many problems of its treatment policy remain to be solved. The same holds true for not only the symptomatic and disease-modifying effects of chondroprotectors, but also topical therapy options.

Objective: to evaluate the clinical efficacy and safety of Carmolis gel in patients with knee OA.

Subjects and methods. The trial included 280 patients with knee OA (a study group consisted of 190 patients; a control

®300012 Тула, проспект
Ленина, 92; 7445046
Самарская область,
Тольятти, ул. Механи-
заторов, 37; 8460040
Оренбург, проспект
Гарина, 23

¹V.A. Nasonova
Research Institute of
Rheumatology, Moscow,
Russia; ²Research
Institute of Clinical and
Experimental
Rheumatology,
Volgograd, Russia;
³Maimonides State
Classical Academy,
Moscow, Russia; ⁴City
Polyclinic Fifty Two,
Moscow Healthcare
Department, Moscow,
Russia; ⁵Moscow
Scientific and Practical
Center for Medical
Rehabilitation,
Restorative and Sports
Medicine, Moscow
Healthcare Department,
Moscow, Russia; ⁶Tula
State University, Tula,
Russia; ⁷Tolyatti City
Hospital Four, Tolyatti,
Russia; ⁸City Clinical
Hospital One, Orenburg,
Russia
¹34A, Kashirskoe
Shosse, Moscow
115522; ⁷6,
Zemlyachka St.,
Volgograd 400138;
³52/45,
Sadovnicheskaya St.,
Moscow 115035; ⁷,
Medynskaya St., Build.
1, Moscow 117546; ⁵3,
Zemlyanoy Val, Moscow
105120; ⁶92, Lenin
Prospect, Tula 300012;
⁷37, Mekhanizatory St.,
Tolyatti, Samara Region
4450046; ⁸23, Gagarin
Prospect, Orenburg
460040

Контакты: Лев
Николаевич Денисов;
sokrat@mail.ru

Contact: Lev Denisov;
sokrat@mail.ru

Поступила 10.09.14

group comprised 90 patients). The mean age was 58.3 ± 9.3 years in the study group and 59 ± 10.5 years in the control group. The disease duration was 10.3 ± 5.5 and 10.1 ± 4.1 years, respectively.

Carmolis gel was applied to the region of the most painful knee joint up to 4–5 times daily, followed by massage of this skin area. The treatment cycle lasted for 2 weeks. No therapy was performed in the control patients. The clinical efficacy was determined by the changes in joint pains at rest or on movement and palpation, according to a visual analogue scale (VAS), WOMAC questionnaire, the synovitis intensity (assessed by ultrasonography), patient and physician global assessments of disease activity (Likert scale), and the possibility of reducing the daily dosage of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The onset the therapeutic effect of the gel and the duration of its action were recorded.

Results and discussion. The topical application of Carmolis gel caused a statistically significant reduction in joint pain at rest and on movement from 57.7 ± 6.8 to 12 ± 1.8 mm ($p < 0.01$) and from 52 ± 5.3 to 17 ± 2.7 mm, respectively ($p < 0.01$). The WOMAC showed similar pain changes. In the study group, the WOMAC pain level averaged 210 ± 20.5 mm at baseline and reduced to 101 ± 12.8 mm after the treatment ($p < 0.01$). The control group also exhibited pain relief, but to a much lesser degree than did the study group. There were no statistically significant differences between the groups in motor and day-to-day activity changes. After treatment, the patients of both groups had reduction in the signs of synovitis; however, no differences were found between the groups. The dose of NSAIDs could be decreased in 99 (52.1%) of the 190 patients in the study group and only in 15 (16.6%) of the 90 patients in the control group ($p < 0.05$). Carmolis gel was well tolerated. No adverse events were observed in 184 patients. Local cutaneous reactions and itch were noted in 6 (3.2%) patients; however, they were short-term and did not required drug discontinuation.

Conclusion. The findings suggest that the incorporation of Carmolis gel into the combination therapy of OA ensures a significant reduction in joint pain and allows the dose of NSAIDs to be decreased, making the treatment safer.

Keywords: knee osteoarthritis, Carmolis gel.

For reference: Denisov LN, Zborovskaya IA, Zavorovsky BV, et al. The efficacy and safety of Carmolis gel in the combination therapy of knee osteoarthritis: Results of a multicenter clinical trial. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):619–23 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-629-623>

Остеоартроз (ОА) является наиболее часто диагностируемым ревматическим заболеванием, а самая распространенная его форма — ОА коленных суставов (КС). Частота симптоматического ОА КС составляет $>25\%$ [1, 2]. Это хроническое прогрессирующее заболевание, поражающее все компоненты сустава — синовию, хрящ, подлежащую кость, связки, мышечные ткани — и сопровождающееся хроническим воспалением [3]. Основное проявление ОА — боль, которая обуславливает значительную функциональную недостаточность и существенное снижение качества жизни больных. В связи с этим лечение ОА направлено прежде всего на уменьшение боли. Несмотря на многочисленные рекомендации по лечению ОА КС, разработанные Международным обществом по изучению ОА (Osteoarthritis Research Society International — OARSI), Европейской антиревматической лигой (EULAR) и Европейским обществом по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и ОА (ESCEO), многие проблемы терапии данной патологии остаются нерешенными [4–6]. Согласно последним рекомендациям ESCEO, на первом этапе при манифестном ОА КС рекомендуется использование парацетамола или симптоматических медленно действующих лекарств (глюкозамина сульфат и/или хондроитина сульфат). При незначительном эффекте проводимой терапии целесообразно дополнительное применение гелей, мазей и других лекарственных форм, содержащих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или капсаицин.

Если это лечение не дает желаемого улучшения, то больному показано системное лечение НПВП, при назначении которых не-

обходимо учитывать имеющиеся в каждом конкретном случае факторы риска неблагоприятных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [7].

При наличии стойких болей в КС возможно внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты или глюкокортикоидов. Короткие курсы опиоидов и дулоксетина — последний этап фармакологической терапии ОА КС. При недостаточной эффективности такого лечения и плохом качестве жизни показано эндопротезирование КС, а при наличии противопоказаний к оперативному вмешательству назначаются опиоидные анальгетики [5].

Последние рекомендации OARSI и Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» по терапии ОА КС регламентируют применение различных групп лекарственных средств, в том числе локальных НПВП [8, 9]. Локальная терапия в виде мазевых, кремовых и гелевых форм НПВП при болезнях опорно-двигательного аппарата является дополнительным методом лечения, а в ряде случаев имеет преимущество перед пероральным применением соответствующих лекарственных средств. В клинической практике широко используются различные гели и мази: «Фастум гель», «Долгит», «Найз», «Диклофенак Плюс», «Диклоран Плюс», «Дип Рилиф», — содержащие диклофенак, ибупрофен, нимесулид и другие НПВП [10–14].

Относительно недавно в практике врача-ревматолога успешно используется так называемая трансдермальная терапия — применение пластырей с лидокаином, диклофенаком [15, 16]. Особый интерес вызвали лечебные пластыри, созданные на основе нанотехнологий, в частности «Нанопласт форте», со-

державший магнитный слой из редкоземельных металлов и нанопорошок — источник длинноволнового инфракрасного излучения, которые обладают анальгетическим и миорелаксирующим действием [16].

Несомненный интерес вызвали средства для локального применения, содержащие компоненты растительного происхождения.

Многоцентровое клиническое исследование по оценке эффективности и переносимости жидкости «Кармолис» у больных ОА КС показало, что препарат обладал выраженным анальгезирующим и местнораздражающим действием. Боль в покое и при движении на фоне локальной терапии уменьшилась в среднем с $50,17 \pm 27,4$ и $72,9 \pm 20,9$ до $16,3 \pm 17,1$ и $29,9 \pm 19,5$ мм соответственно. Отличный и хороший эффект отмечен у 83% пациентов. У 53% больных удалось снизить дозу НПВП. Жидкость обладала хорошей переносимостью и не вызывала серьезных неблагоприятных реакций [17].

Группа препаратов, обладающих местным обезболивающим и противовоспалительным действием, пополнилась новым эффективным средством — гелем «Кармолис».

Рецепт «Кармолиса» составили монахи-кармелиты, жившие в монастыре с XVI в. Они в течение 400 лет использовали экстракты альпийских трав для лечения разных болезней. Основу геля «Кармолис» составляют эфирные масла, полученные путем перегонки в водяном паре следующих лекарственных растений: аниса, гвоздики, лаванды, мускатного ореха, индийской мяты, шалфея, тимьяна, эвкалипта, альпийской сосны и розмарина.

Препарат «Кармолис», обладающий местнораздражающим действием, усиливает кровоток в тканях, вызывая гиперемии и гипертермию, оказывая анальгезирующий и согревающий эффект, способствуя снятию спазма мышц и увеличению подвижности суставов. Дополнительные компоненты метилсалицилата, камфоры и левоментола в виде липофильных и амфифильных молекул проникают через кожу в подлежащие ткани и также оказывают местное болеутоляющее и противовоспалительное действие [18–21].

Таким образом, благодаря разнообразному механизму действия и наличию многокомпонентной основы гель «Кармолис» представляет интерес для проведения клинического исследования и последующего внедрения в ревматологическую практику.

Клиническое исследование эффективности и переносимости геля «Кармолис» проведено в 7 ревматологических центрах, ревматологических отделениях областных и городских больниц Российской Федерации.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и переносимость геля «Кармолис» у больных ОА КС.

Материал и методы

В исследование были включены 280 пациентов с ОА КС: 190 вошли в основную, 90 — в контрольную группу, среди них было 79 лиц мужского и 201 — женского пола. Средний возраст составил $58,3 \pm 9,3$ года в основной группе

и $59 \pm 10,5$ года в контрольной, продолжительность болезни — $10,3 \pm 5,5$ и $10,1 \pm 4,1$ года соответственно.

В основной группе у 26% больных была I, у 58,5% — II и у 15,5% — III стадия ОА КС по Kellgren, в контрольной группе — у 28; 52,8 и 19,2% соответственно. У 25,6% больных основной группы был I, у 58,7% — II, у 15,7% — III функциональный класс по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), в контрольной группе — соответственно у 25,5; 52,9 и 21,6%.

Реактивный синовит диагностирован у 130 из 190 (68,8%) пациентов в основной и у 56 из 90 (64,4%) в контрольной группе.

Больные обеих групп получали стандартную терапию НПВП: 107 (38,2%) принимали диклофенак, 78 (27,8%) — нимесулид, 56 (20%) — мелоксикам, 12 (4,3%) — целекоксиб и 27 (9,7%) — ацеклофенак.

Гель «Кармолис» наносился на область наиболее болезненного сустава до 4–5 раз в сутки с последующим массажем данного участка кожи, длительность курса лечения — 14 дней. Пациенты обследовались до и через 14 дней после начала лечения.

Критериями включения являлись первичный ОА, возраст ≥ 40 лет, потребность в приеме НПВП (прием в течение как минимум 30 дней до начала исследования), подписанное информированное согласие.

Критерии оценки. Клиническая эффективность геля «Кармолис» оценивалась по динамике суставных болей в покое, при движении и при пальпации по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в миллиметрах; опроснику WOMAC, выраженности синовита (выраженный, умеренный, слабовыраженный, отсутствует), общей оценки активности заболевания по мнению пациента и врача (шкала Likert, включающая 6 категорий: очень хорошее состояние, хорошее, удовлетворительное, плохое, очень плохое, улучшение). Также учитывались время появления лечебного эффекта, продолжительность действия геля, возможность снижения суточной дозы НПВП. Проводилась регистрация неблагоприятных реакций.

В работе использовались методы описательной статистики, t-тест для зависимых группировок. Применялся метаанализ в соответствии с реализацией подхода в программе Med Calc (15.6).

Результаты и обсуждение

До начала исследования средний уровень боли в покое составил $57 \pm 6,8$ мм, при движении — $52 \pm 5,3$ мм, при пальпации — $34 \pm 9,7$ мм. На фоне применения геля «Кармолис» уже к 7-му дню отмечалась тенденция к снижению показателя, а к окончанию терапии наблюдалось статистически достоверное снижение боли в покое до $12 \pm 1,8$ мм ($p < 0,01$), при движении — до $17 \pm 2,7$ мм ($p < 0,01$). У пациентов контрольной группы за время наблюдения также отмечалось уменьшение боли в КС, однако при использовании геля «Кармолис» клиническое улучшение было более значительным (табл. 1).

Таблица 1. Динамика уровня боли по ВАШ у больных ОА на фоне терапии гелем «Кармолис», мм, $M \pm m$

Период наблюдения	Боль в покое		Боль при движении		Боль при пальпации	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
До лечения	$57 \pm 6,8$	$40 \pm 5,4$	$52 \pm 5,3$	$54 \pm 5,9$	$34 \pm 9,7$	$37 \pm 7,5$
После лечения	$12 \pm 1,8$	$21 \pm 1,9$	$17 \pm 2,7$	$32 \pm 3,5$	$15 \pm 4,8$	$17 \pm 1,2$
Достоверность различий между группами		$p < 0,01$		$p < 0,0$		$p > 0,05$

Таблица 2. Динамика показателей по WOMAC, мм, М±m

Период наблюдения	Боль		Ограничение подвижности		Затруднение в выполнении повседневной деятельности	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
До лечения	210±20,5	212±20,4	105±10,9	119±12,2	647±62,1	635±67,9
После лечения	101±12,8	143±15,2	42±4,2	55±6,3	417±44,3	424±11,5
Достоверность различий между группами		p<0,01		p>0,05		p>0,05

Аналогичная динамика выявлена и при оценке боли по WOMAC. До начала лечения в основной группе уровень боли составил в среднем 210±20,5 мм, после окончания курса лечения он снизился до 101±12,8 мм (p<0,01). В контрольной группе боль также уменьшалась, но в значительно меньшей степени, чем в основной. Статистически достоверных различий по динамике двигательной активности и повседневной деятельности между группами не наблюдалось (табл. 2).

В основной группе диагноз синовита по данным ультразвукового исследования (УЗИ) был установлен у 130 пациентов из 190 (68,8%), в контрольной группе — у 56 из 90 (62,2%). По окончании курса лечения при повторном УЗИ наблюдалось выраженное уменьшение признаков синовита, однако различий между группами по динамике этих показателей выявлено не было.

На фоне проводимой терапии удалось снизить дозу НПВП в основной группе у 99 пациентов из 190 (52,1%), тогда как в контрольной группе только у 15 из 90 (16,6%; p<0,05). В то же время в контрольной группе 2 (2,2%) пациента повысили дозу НПВП.

Время всасывания геля «Кармолис» с поверхности кожи варьировало от 42,5 с до 4 мин, время до появления лечебного эффекта — от 15 до 40 мин, а продолжительность действия — от 3,2 до 6 ч.

Переносимость геля «Кармолис» была хорошей. Местные кожные реакции и зуд отмечались у 6 (3,2%) боль-

ных. Они были кратковременными, и отмены препарата не потребовалось. У остальных пациентов неблагоприятных реакций не было.

В контрольной группе у одного пациента выявлено повышение уровней печеночных ферментов, в связи с чем был отменен НПВП.

При использовании геля «Кармолис» больные и врачи в конце наблюдения оценивали состояние по шкале Likert как хорошее и очень хорошее достоверно чаще, чем в контрольной группе (p<0,01).

Заключение

В настоящем исследовании был продемонстрирован выраженный анальгетический эффект геля «Кармолис», который позволял существенно снижать дозу НПВП у больных ОА КС. Высокая эффективность и хорошая переносимость геля «Кармолис» позволяют рекомендовать его для широкого применения в лечении ОА КС.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Brjmsma JW, Berenbaum F, Lefeber FR. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011;377(9783):2115–26. doi: 10.1016/S0140-6736(11) 60243-2
- Pereira D, Peleteiro B, Aromjo R, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence osteoarthritis estimates: a systemic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(11):1270–85. doi: 10.1016/j.joca. 2011. 08.009
- Pincus N. Clinical evidence for osteoarthritis as an inflammatory disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2006;3(6):524–34. doi: 10.1007/s11926-001-0068-4
- Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465–74 (Review). doi: 10.1002/acr.21596
- Bruyere O, Coopert C, Pelletier J-P, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):2523–63. doi: 10.1016/j.semarthrit. 2014.05.014
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for international clinical studies including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1145–55. doi: 10.1136/ard. 2003. 011742
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;(1):4–23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):4–23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
- Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systemic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;18(4):476–99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013
- Насонов ЕЛ. Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: treatment guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
- Федина ТП, Гришаева ТП, Шекина ЕВ и др. Опыт клинического применения геля «Диклофенак Плюс» в комплексной терапии ревматических заболеваний. Русский медицинский журнал. 2004;12(20):1156–8 [Fedina TP, Grishaeva TP, Shchekina EV, et al. Experience of clinical application of the gel "Diclofenac Plus" in the treatment of rheumatic diseases. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;12(20):1156–8 (In Russ.)].
- Денисов ЛН. Современные подходы к локальной терапии ревматических заболеваний. Consilium Medicum. Прил. Неврология/ревматология. 2013;(2):32–5 [Denisov LN. Modern

- approaches to local treatment of rheumatic diseases. *Consilium Medicum. Suppl. Nevrologiya/revmatologiya*. 2013;(2):32–5 (In Russ.).
12. Денисов ЛН, Прозоровская ЗА, Иванова ОН и др. Повышает ли комбинация нестероидных противовоспалительных препаратов и ментола эффективность локальной терапии. Научно-практическая ревматология. 2006;(1):34–9 [Denisov LN, Prozorovskaya ZA, Ivanova ON, et al. Increases whether the combination of NSAIDs and menthol effectiveness of local therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;(1):34–9 (In Russ.)].
 13. Денисов ЛН, Прозоровская ЗА, Коган КМ и др. Опыт клинического применения геля «Дип Рилиф» и крема «Долгит» в локальной терапии ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2006;(2):82–4 [Denisov LN, Prozorovskaya ZA, Kogan KM, et al. Experience of clinical application of the gel "Deep Relief" and cream "duty" in the local treatment of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;(2):82–4 (In Russ.)].
 14. Цветкова ЕС, Денисов ЛН, Гукасян ДА, Шахраманова ЕЛ. Бальзам «Мерцана-Артровит согревающий»: эффективность и переносимость при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2007;(5):61–5 [Tsvetkova ES, Denisov LN, Gukasyan DA, Shahramanova EL. Balsam "Mercana-Artrovit warming" – efficacy and tolerability in knee osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;(5):61–5 (In Russ.)].
 15. Ананьева ЛП, Панасюк ЕЮ, Денисов ЛН и др. Боли в нижней части спины в практике ревматолога, локальная терапия Версатисом. Справочник поликлинического врача. 2007;(9):43–6 [Anan'eva LP, Panasyuk EYu, Denisov LN, et al. Pain in the lower back in the practice of a dermatologist, local therapy of Versatis. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2007;(9):43–6 (In Russ.)].
 16. Цветкова ЕС, Денисов ЛН. Новые направления локального лечения остеоартроза коленных суставов. Клиницист. 2014;(2):50–4 [Tsvetkova ES, Denisov LN. New directions for the local treatment of osteoarthritis of the knee. *Klinitsist*. 2014;(2):50–4 (In Russ.)].
 17. Денисов ЛН, Насонова ВА, Тахтай АВ и др. Опыт применения жидкости «Кармолис» для локальной терапии ревматических заболеваний (по данным многоцентрового клинического исследования). Научно-практическая ревматология. 2005;(5):40–3 [Denisov LN, Nasonova VA, Tahtai AV, et al. Experience with Karmolis liquid administration for rheumatic diseases local therapy (data of multicenter clinical examination). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;(5):40–3 (In Russ.)].
 18. Yano T, Kanetake T, Saita M, et al. Effect of L-menthol and dl-camphor on the penetration and hydrolysis of methylsalicylate in hairless mouse skin. *J Pharmacobiology*. 1991;14:663–9. doi: 10.1248/bpb1978.14.663
 19. Mutschler E. Arzneimittelwirkungen. 1996;(7):195–8.
 20. Bauer K, Fromming K, Fuhrer C. Pharmazeutische Technologie. 1997;(4):1913–4.
 21. Hansel R, Sticher O, Stemegeger E. Pharmakognosie-Phytopharmazie. 1999;(1):29–35.