

ТЕХНОЛОГИЯ КУПИРОВАНИЯ МИОФАСЦИАЛЬНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Л.Г. АГАСАРОВ*, Е.А. БЕЛЯЕВА**, С.Ю. ФЕДОРОВ***, Р.В. КУПЕЕВ***

*Национальный исследовательский центр реабилитации и курортологии,
Новый Арбат ул., 32, Москва, 121099, Россия

**Медицинский институт, Тульский государственный университет,
ул. Болдина, 128, Тула, 300012, Россия

***ООО «Аирмед», ул. Павла Корчагина, 10, Москва, 129626, Россия

Аннотация. В работе обоснована значимость и симптоматика *миофасциального болевого синдрома*, описаны большие и малые критерии постановки диагноза, дана характеристика методов лечения толперизоном, кетопрофеном и транскраниальной электростимуляцией в комплексе и обоснование использования каждого из компонентов. Поставлена цель работы – разработка технологии комплексной терапии *миофасциального болевого синдрома* с учетом синергетического эффекта различных препаратов, путей введения их и методики транскраниальной электростимуляции. Был обследован 81 человек, из них 27 (33,3%) женщин и 54 (66,7%) мужчин в возрасте от 21 до 49 лет. Выделено 2 группы: *1 группа*: больные с МФБС получавшие только стандартную медикаментозную терапию ($n=38$, из них мужчин – 24, женщин – 14 человек) – контрольная группа. Во *2 группе*: больные, получавшие транскраниальную электростимуляцию, *толперизон* и *кетопрофен* – ($n=43$, мужчин – 30 и женщин – 13 человек) – основная группа. Интенсивность боли оценивалась по визуально-аналоговой шкале. Получены достоверно значимые результаты максимальной эффективности предложенной технологии купирования болевого синдрома, скорости наступления безболевого стадии синдрома, отсутствие рецидива после отмены лечения в течение 6 месяцев.

Ключевые слова: миофасциальный болевой синдром, толперизон, кетопрофен, транскраниальная электростимуляция.

Введение. Вертеброгенные и невертеброгенные изменения могут служить причиной возникновения миогенных болей, *миофасциального болевого синдрома* (МФБС), обусловленного миофасциальной дисфункцией, и характеризующегося нарушением функции той или иной мышцы, что проявляется наличием в напряженных мышцах болезненных уплотнений, мышечными спазмами, локальным мышечным гипертонусом и появлением триггерных точек. Эти точки представляют собой гипервозбудимые участки с локальным мышечным напряжением. Располагаются они в скелетных мышцах и фасциях, связанных с ними. Проявляются триггерные точки как небольшие, болезненные при пальпации уплотнения. Они могут формироваться во всех мягких тканях организма, но обычно локализуются в крупных скелетных мышцах, которые выполняют статические функции. Так, чаще всего можно найти триггерные точки в мышцах плечевого пояса и шеи (мышце, поднимающей лопатку, трапециевидной, лестничных, ротаторах шеи), жевательной мускулатуре, а также в мышцах таза и нижних конечностей. Кроме того, такие точки являются

источником возникновения отраженных болей [2,10,11,16].

Определены «большие» и «малые» диагностические критерии МФБС. Обязательные «большие» критерии:

- жалобы на боль (локальную или региональную);
- пальпируемый «тугой» тяж в пораженной мышце;
- ограничение объема движений;
- участок повышенной чувствительности, триггерной точки в пределах «тугого тяжа»;
- зона отраженной боли, характерная для данной мышцы.

«Малые критерии»:

- при растяжении пораженной мышцы – уменьшение боли;
- при стимуляции триггерной точки – воспроизводимость боли;
- при пальпации триггерной точки – вздрагивание.

Определение одного из трех «малых критериев» – дополняет диагностику.

При лечении МФБС чаще всего используются *нестероидные противовоспалительные*

препараты (НПВП). Недостаточная эффективность НПВП в ряде случаев приводит к необходимости применения «сопутствующих анальгетиков», из которых наиболее распространены миорелаксанты центрального действия (*толперизон, баклофен, тизанидин*). Так, по данным множества исследований, эффект *толперизона* связан с сочетанием его миорелаксирующего и анальгетического эффекта [8].

Химическая структура *толперизона* близка к таковой *лидокаина*, обуславливая мембран-стабилизирующее действие, торможение проведение импульсов в первичных афферентных волокнах, блокаду спинномозговых моно- и полисинаптических рефлексов, блокаду потенциал-зависимых кальциевых каналов, торможение активности возбуждающих нейромедиаторов. А также – повышение активности задних рогов спинного мозга, стимуляцию ноцицепторов афферентных волокон [5,17]. Важным свойством *толперизона* является отсутствие седативного эффекта, что позволяет широко использовать другие методы повышения двигательной активности (лечебная гимнастика и пр.) [18].

Существенным моментом в технологии обезболивания является коррекция деятельности *опиоидергической системы* (ГАМК-допаминаргической системы). Увеличение выработки опиоидных пептидов способствует оптимизации деятельности механизмов адаптации через модуляцию *синтоксических* и *ката-токсических программ адаптации* [12,13].

Одним из способов повышение уровня опиоидных пептидов с потенцированием анальгетического эффекта является *транскраниальная электростимуляция* (ТЭС). Использование ТЭС коррекции проявлений психоэмоционального стресса и при различных заболеваниях – показало высокую эффективность метода [4,7,9]. Разработка технологии обезболивания сопряжено с пониманием организма, как сложной иерархической системы (*complexity*), что определено положениями развиваемой в настоящее время теории хаоса и самоорганизации систем [3,6]. Длительное течение болевого синдрома различного генеза и локализации, в том числе МФБС, является реальной предпосылкой развития эндогенного психоэмоционального стресса, а в дальнейшем – соматоформных и психосоматических расстройств [14].

Для лечения МФБС из группы НПВП предпочтительно применение *кетопрофена*. Его про-

тивовоспалительный, противовоспалительный и анальгетический эффекты связаны с торможением продукции *простагландинов* (ПГ) из-за не-селективного ингибирования обоих типов *циклооксигеназы* (ЦОГ) – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Развитие боли сопряжено с повышением чувствительности болевых рецепторов под воздействием ПГ: ПГЕ и ПГF. Угнетая продукцию ПГ, *кетопрофен* повышает болевой порог [1,15,19].

Цель исследования – разработка технологии комплексной терапии МФБС с учетом синергетического эффекта различных препаратов, путей введения их и методики транскраниальной электростимуляции.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач по повышению эффективности лечения амбулаторных больных с МФБС на базе ООО «Аирмед» за период 2014-2017 гг. было обследовано 81 человек, из них 27 (33,3%) женщин и 54 (66,7%) мужчин в возрасте от 21 до 49 лет. Все больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз МФБС устанавливали согласно Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10), принятой Всемирной организацией здравоохранения, Женева, 1992.

Критерии включения больных в исследование: а) наличие МФБС б) возраст от 21 до 49 лет. *Критерии исключения:* наличие верифицированного радикулярного синдрома, связанного с межпозвоноковыми грыжами, дорсопатиями.

При включении пациентов в исследование и в процессе лечения осуществлялся сбор анамнеза, анализ клинических проявлений болезни с оценкой клинических, лабораторных признаков заболевания, результатов инструментальных исследований. Исследования проводились на 1-3, 5-7 день амбулаторного лечения и через 6 месяцев наблюдения.

Все обследованные лица были разделены на две группы:

1 группа: больные с МФБС получавшие только стандартную медикаментозную терапию ($n=38$, из них мужчин – 24, женщин – 14 человек) – контрольная группа.

2 группа: больные с МФБС, получавшие ТЭС, *толперизон* и *кетопрофен* – ($n=43$, мужчин – 30 и женщин – 13 человек) – основная группа.

Оценка боли осуществлялась по *визуально-аналоговой шкале* (ВАШ) и болевому индексу. *Visual Analogue Scale* (VAS) была предложена *Huskisson* в 1974 году. Этот метод субъективной

оценки боли заключается в том, что пациента просят отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку, которая соответствует степени выраженности боли. Левая граница линии соответствует определению «боли нет совсем», правая – «самая интенсивная боль, какую можно себе представить». Использовали пластмассовую линейку длиной 10 см. С обратной стороны линейки нанесены сантиметровые деления, по которым отмечали полученное значение и заносились в амбулаторную карту. К безусловным преимуществам этой шкалы относятся ее простота и удобство, возможность контролировать эффективность терапии. При динамической оценке существенным является отличие значения по ВАШ от предыдущего более чем на 13 мм.

Кетопрофен в количестве 2 мл (60 мг) вводился в триггерную точку перед началом ТЭС – в первый день. Во второй день – *толперизон* в дозе 100 мг вводился также в триггерную точку. Назначался *толперизон* также перорально в течение пяти дней, начиная с первого дня по 50 мг – 3 раза в день. Воздействие на деятельность опиоидной системы осуществляли методом ТЭС при наложении электродов аппарата «Магنون-ДКС» (Регистрационное удостоверение ФСР 2011/11238 от 07.12.2015 г.) в течение 40 мин. – на протяжении 2-5 дней.

В настоящем исследовании у больных с МФБС была апробирована комбинированная методика коррекции болевого синдрома.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ *STATISTICA 7.0*, формирование базы данных вели с помощью таблиц *Excel MS Office 2007*. Сравнение количественных переменных при нормальном распределении признака проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Переносимость манипуляций и лекарственных средств в

основной группе была отличной у 32 (74,4%), хорошей – у 8 (18,6%), удовлетворительной – у 3 (7%) человек.

В 4 случаях после введения в триггерную точку *кетопрофена* и ТЭС сразу наступил анальгетический эффект.

После проведения предложенного способа лечения в основной группе достоверно быстро уменьшались болевые ощущения (табл.)

Таблица

Показатель выраженности болевого синдрома при МФБС (основная группа, n=43)

Показатель	До лечения (исходные показатели)	После 1 дня лечения	Через 7 дней
ВАШ, мм	78,3±2,8	32,1±5,1	13,6±1,7
% к исходным показателям	–	41,01 ($p < 0,001$)	17,4 ($p < 0,001$)
Болевой индекс, баллы	4,9±0,11	1,8±0,13	0,94±0,1
% к исходным показателям	–	36,7 ($p < 0,001$)	19,2 ($p < 0,001$)

В контрольной группе ($n=38$) ВАШ после первого дня составил 67,2%, а болевой индекс – 54,1%, через 7 дней лечения показатели боли также значительно отличались от показателей основной группы.

Дальнейшее наблюдение пациентов в течение 6 месяцев показало отсутствие рецидивов в основной группе и 2 рецидива в контрольной группе.

Заключение. Разработана технология купирования болевого синдрома при МФБС. Введение *кетопрофена* в количестве 2 мл (60 мг) в триггерную точку с последующим проведением ТЭС – в первый день, а во второй день – *толперизона* в дозе 100 мг, назначение *толперизона* перорально в течение пяти дней по 50 мг – 3 раза в день – обеспечивает хороший анальгетический эффект без явлений непереносимости и осложнений. Прослежено отсутствие рецидивов на протяжении шести месяцев.

JUGULATION TECHNOLOGY OF MYOFASCIAL PAIN SYNDROME

L.G. AGASAROV*, E.A. BELYAEVA**, S.Y. FEDOROV***, R.V. KOPAEV****

* National Research Centre for Rehabilitation and Balneology, Novy Arbat Str., 32, Moscow, 121099, Russia

** Medical Institute, Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

*** LLC "AirMed", Pavel Korchagin Str., 10, Moscow, 129626, Russia

Abstract. The paper substantiates the significance and symptoms of myofascial pain syndrome, describes the large and small criteria for diagnosis, characterizes the treatment methods by the Tolperisone,

the Ketoprofen and transcranial electrostimulation in the complex and substantiates the use of each component. The research purpose is to develop technologies for the complex therapy of myofascial pain syndrome, taking into account the synergistic effect of various drugs, the ways of their introduction and the technique of transcranial electrostimulation. 81 people were examined, including 27 (33.3%) women and 54 (66.7%) men aged 21 to 49 years. There were 2 groups: the 1 group of patients with IFBS receiving only standard drug therapy (n = 38, of them men - 24, women - 14 people) - control group. In the 2nd group, the patients received transcranial electrostimulation, the Tolperisone and the Ketoprofen - (n = 43, men - 30 and women - 13 people) - the main group. Pain intensity was assessed on a visual-analog scale. The results of the maximum efficiency of the proposed technology of pain relief, the rate of onset of the pain-free stage of the syndrome, the absence of relapse after discontinuation of treatment for 6 months were obtained.

Keywords: myofascial pain syndrome, Tolperisone, Ketoprofen, transcranial electrostimulation.

Литература

1. Бабоша В.А., Стрельченко Е.С., Стрельченко Ю.И. Эффективность применения Кеторола при болевом синдроме в травматологической практике // Травма. 2012. Т. 13, №4. URL: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/34653 (Дата обращения: 27.04.2018)

2. Болдин А.В., Агасаров Л.Г., Тардов М.А., Шахатов И.В. Немедикаментозные способы коррекции кранио-цервикального миофасциального болевого синдрома и деформации стоп // Традиционная медицина. 2016. № 2 (45). С. 15–19.

3. Еськов В.М., Зилов В.Г., Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Веневцева Ю.Л., Громов М.В., Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Филатова О.Е., Цогоев А.С., Борисова О.Н., Купеев В.Г., Мельников А.Х., Наумова Э.М., Бехтерева Т.Л., Валентинов Б.Г., Демущкина И.Г., Смирнова И.Е., Сясин Н.И., Терехов И.В., Хадарцева К.А., Хижняк Л.Н., Юсупов Г.А., Адырхаева Д.А., Бочкарев Б.Ф., Хижняк Е.П. Избранные технологии диагностики: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева, В.Г. Зилова, Н.А. Фудина. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 296 с.

4. Живогляд Р.Н., Беляева Е.А., Хадарцева К.А., Паньшина М.В. Сочетание транскраниальной электростимуляции и гирудотерапии в комплексе реабилитационно-восстановительных мероприятий при хроническом болевом синдроме // В сборнике: Диверсификация реабилитационно-восстановительных технологий к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник научных статей). Тула, 2017. С. 51–57.

References

1. Babosha VA, Strel'chenko ES, Strel'chenko YUI. Efficacy of use of Ketorol for pain syndrome in trauma patients. *Travma* [internet]. 2012 [cited 2014 Apr 27];13(4). Russian. Available from: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/34653.

2. Boldin AV, Agasarov LG, Tardov MA, Shakhmatov IV. Non-drug methods of correction of cranio-cervical myofascial pain syndrome and foot deformity. *Tradicionnaya medicina*. 2016;2(45):15-9. Russian.

3. Es'kov VM, Zilov VG, Fudin NA, Khadartsev AA, Venevtseva YuL, Gromov MV, Kartashova NM, Kidalov VN, Filatova OE, Tsogoev AS, Borisova ON, Kuppeev VG, Mel'nikov Akh, Naumova EM, Bekhtereva TL, Valentinov BG, Demushkina IG, Smirnova IE, Syasin NI, Terekhov IV, Khadartseva KA, Khizhnyak LN, Yusupov GA, Adyrkhaeva DA, Bochkarev BF, Khizhnyak EP. *Izbrannye tekhnologii diagnostiki: Monografiya / Pod red. A.A. Khadartseva, V.G. Zilova, N.A. Fudina. Tula: OOO RIF «INFRA»; 2008. Russian.*

4. Zhivoglyad RN, Belyaeva EA, Khadarceva KA, Pan'shina MV. Combination of transcranial electrical stimulation and hirudotherapy in a complex of rehabilitation and recovery measures in chronic pain syndrome. In the collection: *Diversification of rehabilitation and rehabilitation technologies to the 25th anniversary of University medical education and science of Tula region (collection of scientific articles)*. Tula; 2017. Russian.

5. Захаров Я.Ю., Широков В.А., Дудин Д.А. Влияние толперизона на функциональное состояние периферических мотонейронов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. №3. С. 65–68.
5. Zakharov YaJu, Shirokov VA, Dudin DA. Influence of tolperisone at peripheral motoneurons functional condition. Journal of neurology and psychiatrics named after S.S. Korsakov. 2013;3:65-8.
6. Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15. DOI: 10.12737/22107.
6. Zinchenko YUP, KHadarcev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticeskikh sistem (complexity) [Introduction to the Bio-physics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. DOI: 10.12737/22107. Russian.
7. Купеев В.Г., Паньшина М.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Очетание транскраниальной электростимуляции с лазерофорезом мексидола и гиалуроната в тренировочном процессе спортсменов-тяжелотлеток с дисменореей // В сборнике: Диверсификация реабилитационно-восстановительных технологий к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник научных статей). Тула, 2017. С. 14–22.
7. Kupeev VG, Pan'shina MV, KHadarceva KA, Fudin NA. Ochetanie transkranial'noj ehlektrostimulyacii s lazeroforezom meksidola i gialuronata v trenirovochnom processe sportsmenok-tyazheloatletok s dismenoreej. V sbornike: Diversifikaciya reabilitacionno-vosstanovitel'nykh tekhnologij k 25-letiyu vuzovskogo medicinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoj oblasti (sbornik nauchnykh statej) [The combination of transcranial electrostimulation with laeropoorto of Mexidol and hyaluronate in the training process of athletes-weightlifters with dysmenorrhea. In the collection: Diversification of rehabilitation and rehabilitation technologies to the 25th anniversary of University medical education and science of Tula region (collection of scientific articles)]. Tula; 2017. Russian.
8. Максимов М.Л. Современные подходы к терапии болевого синдрома // РМЖ. 2013. №34. С. 1734–1736.
8. Maksimov ML. Modern approaches to pain syndrome therapy. RMJ. 2013;34:1734-6.
9. Паньшина М.В., Волков В.Г., Хадарцева К.А. Опыт профилактики гестоза // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №4. С. 141–142.
9. Pan'shina MV, Volkov VG, KHadarceva KA. Opyt profilaktiki gestoza [Practices in pre-vention of preeclampsia]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2010;4:141-2. Russian.
10. Путилина Н.Е., Агасаров Л.Г. Дискус композитум в комплексном лечении вертеброгенных поясничных болевых синдромов // БМ: Биологическая медицина. 2000. № 1. С. 32.
10. Putilina NE, Agasarov LG. Diskus kompozitum v kompleksnom lechenii vertebrogennykh poynichnykh bolevykh sindromov [Discus compositum in complex treatment of vertebral lumbar pain syndromes]. BM: Biologicheskaya medicina. 2000;1:32. Russian.
11. Рачин А.П., Якунин К.А., Демешко А.В. Миофасциальный болевой синдром. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 120 с.
11. Rachin AP, Yakunin KA, Demeshko AV. Myofascial pain syndrome. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. Russian.
12. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Гордеева А.Ю. Психонейроиммунологические программы адаптации, как модели дизадаптации у женщин с нарушенным репродуктивным циклом // Фундаментальные исследования. 2012. № 5 (часть 2). С. 359–365.
12. KHadarcev AA, Morozov VN, Karaseva YUV, KHadarceva KA, Gordeeva AYU. Psikhonejroimmunologicheskie programmy adaptacii, kak modeli dizaaptacii u zhenshchin s narushennym reproduktivnym ciklom [Psychoneuroimmunological adaptation programs as models of maladaptation in women with reproductive cycle disorders]. Fundamental'nye issledo-vaniya. 2012;5(chast' 2):359-65. Russian.

13. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Хрупачев А.Г., Карасева Ю.В., Морозова В.И. Депрессия анти-стрессовых механизмов как основа развития патологического процесса // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 4 (часть 2). С. 371–375.

14. Хритинин Д.В., Олейникова М.М., Михайлова А.А., Зилов В.Г., Разумов А.Н., Хадарцев А.А., Малыгин В.Л., Котов В.С. Психосоматические и соматоформные расстройства в реабилитологии (диагностика и коррекция): Монография. Тула, 2003. 120 с.

15. Eljezi V., Biboulet C., Boby H., Schoeffler P., Pereira B., Duale C. The Dose-Dependent Effects of Ketoprofen on Dynamic Pain after Open Heart Surgery // *Pain Physician*. 2017. Vol. 20, №6. P. 509–520.

16. IASP Committee on Taxonomy, 2012 Международная ассоциация по изучению боли IASP. URL: <http://www.iasp-pain.org>.

17. Kocsis P., Farkas S., Fodor L., Bielik N., Thán M., Kolok S., Gere A., Csejtei M., Tarnawa I. Tolperisone-type drugs inhibit spinal reflexes via blockade of voltage-gated sodium and calcium channels // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005. Vol. 315, №3. P. 1237–1246.

18. Quasthoff S., Möckel C., Zieglgänsberger W., Schreibmayer W. Tolperisone: a typical representative of a class of centrally acting muscle relaxants with less sedative side effects // *CNS Neurosci. Ther.* 2008. Vol. 14, №2. P. 107–119.

19. Reda R.I., Wen M.M., El-Kamel A.H. Ketoprofen-loaded Eudragit electrospun nanofibers for the treatment of oral mucositis // *Int. J. Nanomed.* 2017. №12. P. 2335–2351. DOI:10.2147/ijn.s131253

13. KHadarcev AA, Morozov VN, KHrupachev AG, Karaseva YUV, Morozova VI. Depressiya anti-stressovykh mekhanizmov kak osnova razvitiya patologicheskogo processa [Depression of anti-stress mechanisms as a basis of development of pathological process]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;4(chast' 2):371-5. Russian.

14. KHritinin DV, Olejnikova MM, Mikhajlova AA, Zilov VG, Razumov AN, KHadarcev AA, Malygin VL, Kotov VS. Psikhosomaticheskie i somatoformnye rasstrojstva v reabilitologii (diagnostika i korrekciya): Monografiya [Psychosomatic and somatoform disorders in rehabilitation (diagnosis and correction): Monograph]. Tula; 2003. Russian.

15. Eljezi V, Biboulet C, Boby H, Schoeffler P, Pereira B, Duale C. The Dose-Dependent Effects of Ketoprofen on Dynamic Pain after Open Heart Surgery. *Pain Physician*. 2017;20(6):509-20.

16. IASP Committee on Taxonomy, 2012 Международная ассоциация по изучению боли IASP. URL: <http://www.iasp-pain.org>.

17. Kocsis P, Farkas S, Fodor L, Bielik N, Thán M, Kolok S, Gere A, Csejtei M, Tarnawa I. Tolperisone-type drugs inhibit spinal reflexes via blockade of voltage-gated sodium and calcium channels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005;315(3):1237-46.

18. Quasthoff S, Möckel C, Zieglgänsberger W, Schreibmayer W. Tolperisone: a typical representative of a class of centrally acting muscle relaxants with less sedative side effects. *CNS Neurosci. Ther.* 2008;14(2):107-19.

19. Reda RI, Wen MM, El-Kamel AH. Ketoprofen-loaded Eudragit electrospun nanofibers for the treatment of oral mucositis. *Int. J. Nanomed.* 2017;12:2335-51. DOI: 10.2147/ijn.s131253