

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№1/23

EFiC
EUROPE AGAINST PAIN


АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

PAININFO.RU

ТЕКСАРЕД



- **Через 15 минут** после внутримышечного введения концентрация теноксикама достигает 90% от максимально возможного значения ¹
- Удобство применения — **1 раз в сутки** ^{1,2}
- **Широкий спектр показаний** ^{1,2}
- Инъекционная и таблетированная формы ^{1,2}

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тексаред® лиофилизат для приготовления раствора для инъекции 20 мг №3, РУ ЛС-000295 от 16.07.21.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тексаред® таблетки 20 мг №10, РУ ЛС-000294 от 15.10.21.

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№ 1 / 23

СОДЕРЖАНИЕ

От редактора	3
<i>Данилов Ан. Б.</i>	
Интервью А. М. Вейна «Я — счастливый человек ...»	4
Боль в спине. Концепция назначения НПВП. Практикум для невролога	8
<i>Данилов Ан. Б., Шугурова И. М.</i>	
Боль в спине. Концепция назначения миорелаксантов	14
<i>Спикеры: Данилов Ан. Б., Кукес И. В.</i>	
<i>По материалам online-мероприятия SuperPill «Новые возможности терапии боли в спине: фокус на миорелаксанты» (27.10.2022 г., Москва)</i>	
Боль в спине. Концепция назначения антихолинэстеразных препаратов	22
<i>Спикеры: Супонева Н. А., Данилов Ан. Б., Живолупов С. А.</i>	
<i>По материалам Симпозиума «Менеджмент боли в нижней части спины» в рамках XIII Междисциплинарного международного конгресса «Manage Pain» (Управляй болью!) (4–6 ноября 2022 г., Москва)</i>	
Эффективность и безопасность ступенчатой терапии препаратом Нейромультивит при лечении пациентов с острой или обострением хронической дорсопатии	29
<i>Живолупов С. А., Данилов Ан. Б.</i>	
Применение поверхностной тепловой терапии при лечении неспецифической легкой и умеренной боли в нижней части спины в современной клинической практике: обзор	43
<i>Jurgen Freiwald, Alberto Magni, Pablo Fanlo-Mazas, Ema Paulino, Luis Sequeira de Medeiros, Biagio Moretti, Robert Schleip и Giuseppe Solarino</i>	
Боль в поясничной области, ожирение и маркеры воспаления: физические упражнения как потенциальное лечение	56
<i>Isabela Maia da Cruz Fernandes, Rafael Zambelli Pinto, Paulo Ferreira, Fábio Santos Lira</i>	
Здоровый сон: можем ли мы дать ему определение? Имеет ли это значение?	61
<i>Daniel J. Buysse</i>	

Главный редактор

Данилов Андрей Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Редакционный совет

Голубев Валерий Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, президент Ассоциации междисциплинарной медицины

Иваничев Георгий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и рефлексотерапии Казанской государственной медицинской академии

Камчатнов Павел Рудольфович — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Кукушкин Михаил Львович — доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией патофизиологии боли УРАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

Курушина Ольга Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней Волгоградского государственного медицинского университета

Широков Василий Афанасьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней с курсом нейрохирургии, мануальной терапии Уральской государственной медицинской академии, ведущий научный сотрудник Екатеринбургского медицинского научного центра, руководитель Уральского неврологического реабилитационного центра

Ральф Барон (Германия) — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по исследованию и лечению боли неврологического факультета Кильского Университета, член административного комитета Специальной группы по проблеме нейропатической боли (NeuPSIG) Международной ассоциации по изучению боли (IASP)

Рудольф Ликар (Австрия) — профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии медицинского факультета университета Грац в Австрии, руководитель клиники боли региона Каринтия в Австрии, секретарь Австрийского общества боли

Рейнхард Ситтль (Германия) — доктор медицины, медицинский директор междисциплинарного центра противоболевой терапии университетского госпиталя города Эрлангена в Германии, член образовательного комитета EFIC

Дэвид Паттерсон (США) — доктор психологии и доктор медицины (Ph. D.), профессор кафедры реабилитационной медицины, кафедры хирургии и кафедры психологии университета штата Вашингтон, США, начальник подразделения психологии реабилитации и председатель этического комитета медицинского центра Харборвью в Сизтле

Роберто Казале (Италия) — профессор, руководитель отделения нейрофизиологии Научно-исследовательского института реабилитации, Монтескано, руководитель образовательной школы по боли под эгидой Европейской федерации боли

Редакционная коллегия

Абузарова Гузель Рафаиловна — кандидат медицинских наук, и. о. руководителя Центра паллиативной помощи онкологическим больным при МНИОИ им. П.А. Герцена, доцент кафедры онкологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Амелин Александр Витальевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, зав. лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Валдымана

Данилов Алексей Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Каратеев Андрей Евгеньевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ГУ «Институт ревматологии РАМН»

Рачин Андрей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением медицинской реабилитации пациентов с расстройствами функции нервной системы ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии»

Шаров Михаил Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, член Европейского форума по борьбе с болевыми ощущениями, заведующий нейростоматологическим отделением ГКБ № 50, врач высшей категории

Журнал «Manage pain»

<http://logospress.ru>

Редакция журнала

Директор: Гейне М.В.

Руководитель проекта: Шугурова И.М., к.б.н.

Руководитель отдела маркетинга: Лебедева Е.В.

Компьютерный дизайн: ИП Солодилов Е.В.

Перевод:

LP-Bureau

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57781

Тираж: 15 000 экз.

Адрес редакции:

111250, Москва, ул. Красноказарменная, 12

e-mail: info@logospress.ru

<http://logospress.ru>

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

От редактора



**Андрей Борисович
ДАНИЛОВ,**

профессор кафедры
нервных болезней
факультета
последипломного
профессионального
обучения
Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

Уважаемые читатели!

Этот номер журнала мы решили посвятить проблеме боли в спине. Это связано, с одной стороны, с несомненной актуальностью этой проблемы, с другой стороны — появлением новых представлений о патогенезе и терапии. Сегодня совершенно понятно, что нет одного лекарства или метода терапии, который бы помог хорошо и быстро справиться с болью в спине всем нашим пациентам. Нужен глубокий анализ фенотипа боли, факторов, влияющих на ее восприятие у каждого пациента. Это непростая задача, но именно в результате такого системного подхода будет выстраиваться персонализированная программа терапии.

Мы публикуем новые материалы о различных концепциях фармакотерапии боли в спине от ведущих отечественных специалистов в этой области, основанные на данных новейших экспериментальных и клинических исследований.

Радостно отметить, что в России появились новые лекарственные и нелекарственные средства для терапии боли в спине. И об этом подробнее можно узнать в этом номере.

За последние годы существенно расширились наши представления о роли образа жизни, коморбидности, системного воспаления и физической активности в патогенезе дорсалгий. Этому посвящен специальный материал от наших зарубежных экспертов.

Поскольку настоящий выпуск журнала приурочен к очередному конгрессу «Вейновские Чтения», мы решили напомнить нашим уважаемым читателям, кем был Александр Моисеевич Вейн. Его интервью читайте в самом начале номера. А завершает настоящий выпуск обзор о медицине сна, направлении, которое основал Александр Моисеевич много лет назад, являющимся сегодня чрезвычайно актуальным при рассмотрении современных болезней, в том числе и проблемы боли.

«Я — счастливый человек ...»

Я нередко задаю себе вопрос: к чему я пришел, много лет профессионально занимаясь человеческим мозгом? Всякий человек за время своей жизни занимается особого рода мифотворчеством, складывая миф о самом себе. В беседе двух людей в форме интервью вопросы и ответы, как правило, совершенно симметричны. И всегда о себе. Поэтому, честно говоря, я предпочитаю форму монолога. Если человеку дать возможность свободно поговорить, то, хочет он или не хочет, неизбежно откроется скрытое состояние его бессознательного. Эксперимент будет чистым. Фрейд замечательно использовал это в психоанализе.

СЧАСТЬЕ, НЕСЧАСТЬЕ И ПОДАРОК ОТ БОГА

Недавно у меня был юбилей. 70 лет. Кто-то, возможно, схватится за голову, и совершенно справедливо схватится. Тем не менее я не считаю себя старым человеком. И не потому, что, по классификации ВОЗ, старость начинается с 80 лет. Я — пожилой профессор, проживший большую жизнь. Где-то я читал, что каждый следующий после семидесяти год — это подарок от Бога. Поэтому каждый день теперь для меня особенно ценен. Но для homo sapiens важно уметь оглянуться назад и сказать какие-то честные слова самому себе. И в зависимости от того, что это будут за слова, возраст становится тяжелой ношей или бесценным багажом. Так вот в итоге я говорю себе: «Я — счастливый человек».

Кто-то может сказать: профессор, вы — не критичный идиот. Ведь официальное признание своего многолетнего труда в известной степени вы получили только в последние десять лет. В свои семьдесят вы остались в одиночестве — вы потеряли любимую жену, ваши дети живут в другой стране. И я отвечаю: всё это так. Да, прожита жизнь. Да, в ней было много несчастий, потерь, огорчений. Но я с полной осознанностью повторяю — я счастлив. Тогда вы можете решить, что к концу жизни я впал в детство и не могу отличить счастье от несчастья. Но я думаю иначе.

НЕЙРОНЫ, ЗОНЫ И ПЕДАЛИ

Как невролог я могу провести «экскурсию» по нашему мозгу. В нем есть две зоны — «зона счастья» и «зона несчастья». Иначе говоря, есть система нейронов, которые работают на счастье. Ну, конечно, «счастье» в данном случае — это метафора. Речь идет о зоне мозга, которая посылает организму чувства радости, комфорта, света. Она будто говорит нам: «У тебя



*Александр Моисеевич Вейн,
профессор, академик РАМН*

всё очень хорошо!» А есть та, что кричит: «Беги отсюда! Здесь ужасно!» Исследовались эти зоны, как водится, на крысах. Так вот, если животному ввести в мозг электрод и раздражать вторую зону, то крыса дотронется разочек до педали, тут же бросит ее и больше никогда к ней не вернется. А если электрод попал в зону счастья, она нажмет на эту педаль и будет держать ее много дней подряд. Ей не нужна еда, не нужен сон, не нужен партнер — она счастлива. Понятно, что невозможно ввести электрод в человеческий мозг навечно и таким образом смоделировать постоянно довольного жизнью человека. Но, не вдаваясь в дискуссии психологического или, если угодно, духовного характера, налицо чисто материальное подтверждение тому, что счастье, равно как и несчастье, мы носим внутри себя. И это состояние зависит от внешних обстоятельств ровно настолько, насколько правильно мы сумеем выбрать педаль.

ДЕПРЕССИЯ, СВОБОДА ВЫБОРА И МОРУА

Когда я размышлял над составляющими собственного ощущения счастья, то понял, что главная из них в том, что мне удалось реализовать свою жизненную программу. Я сделал то, что мне было дано сделать в соответствии со способностями, отпущен-

ными природой, Богом — как хотите. А кто-то сочтет, что мог сделать больше. И это станет причиной недовольства. И я, конечно, что-то не доделал, мог сделать больше. Но важно целостное внутреннее ощущение в данный момент времени — «это именно то, что необходимо было сделать». Я думаю, во всех людях заложен большой потенциал. Каждый рожден запрограммированным на определенную деятельность. А дальше — вопрос КПД. Но угадать себя, то есть выбрать свою дорожку, надо тогда, когда угадать сложно — в юности. В моей жизни это был случай. Оба моих родителя — врачи, но не по их настоянию я продолжил семейную традицию. И не потому, что чувствовал свое призвание и горел желанием «помогать ближнему». Скорее, так получилось потому, что у меня к тому времени не сформировались никаких мощных мотиваций в отношении чего-то иного. Потом я выбрал неврологию. И опять попал. Опять счастье. Потому что, столкнувшись с изучением мозга, я понял, что там не только болезни. Там есть зоны, определяющие счастье и несчастье, радость и уныние, нашу память, творчество, сон.

Тут уж, возможно, я совершенно необъективен, но мне кажется, что нет ничего необозримее мозга. Принято считать, что душа — в сердце человека, хотя для меня очевидно: она — в голове. Ведь вся эволюция природы заключалась не в развитии сердца или печени — они у всех млекопитающих одинаковые. Эволюция заключалась в увеличении функций и объема нашего головного мозга. Именно это сформировало современного человека, что, правда, не застраховало его от глупости. Крысы, нажав разок на педаль, ведущую к неприятностям, бегут от нее со всех ног. А иной человек может всю жизнь давить на эту педаль без перерыва. Не обидно ли за человека? Допустим, не всем дано счастье сделать правильный выбор смолоду. И тогда нелюбимая работа превращается в каторгу. Но ведь всяк свободен продолжать поиски. Это никогда не поздно. Не надо только бояться переменить жизнь. Есть и другой вариант: найти интерес в том деле, которым занимаешься. А можно страдать и жаловаться, продолжая питать зону несчастья. И тогда человек впадает в грех уныния, по-медицински — в депрессию. И это не просто плохое настроение, а нейрохимические изменения в мозге, вслед за которыми катится целый ком болезней, с которыми люди идут к нам: нарушение сна, головные боли, вегетативные расстройства. Депрессия — проблема века, цивилизации. Ей подвержены миллионы людей. Но на мое счастье, и сей недуг прошел мимо. Как замечательно сказал Моруа, не факты нашей жизни делают нас несчастными, а то, как мы к ним относимся.

ПАРТИЯ, ДЕМОКРАТИЯ И НАШИ ПОТРЕБНОСТИ

Не было бы счастья, да несчастье помогло — гласит народная мудрость. И в моей жизни были как будто несчастья, а оказалось — счастье. Я очень прилично окончил институт, а меня, москвича, отправили в Вологду. Все считали — не повезло. А на самом деле это был счастливый случай. Там я с интересом самостоятельно проработал четыре года. Видите ли, я потому был счастливым человеком все мои семьдесят лет, что находил интерес во всем, что делал. В Москве, в тепличных условиях клиники, я никогда бы не достиг тех же результатов. А так я довольно быстро защитил кандидатскую и докторскую диссертации и в 36 лет стал профессором.

В советское время существовали два весомых препятствия для моей научной карьеры: я был евреем и не был коммунистом. Формируется, к примеру, делегация на международный конгресс. У меня готов доклад. Делегация едет, Вейн — нет. Дважды мне совершенно настоятельно рекомендовали исправить один из этих пунктов. Я молча уходил от этого, за что заплатил определенную цену. Многое мне не было позволено. Но я не впадал в истерики. Продолжал работать. Потому что знал: есть «гамбургский счет». В научном мире знают, кто сколько весит на самом деле. И если бы не было бы того периода в моей жизни, я бы никогда не смог испытать радости сегодняшнего дня. Потому для меня демократия — не пустое слово. Все ее ругают, считают, что она полностью себя дискредитировала. А я знаю, как много я уже получил за это время. Ведь что является двигателем человеческого поведения? Наши потребности. В «Братьях Карамазовых» Достоевский в блистательной форме их определяет. Это потребность в хлебе (то есть всё материальное), потребность в познании и потребность во всемирном единении. Так вот результаты наших реформ, с точки зрения хлеба, для многих оказались печальными. Но с точки зрения внутренней свободы, с точки зрения духа — это время уникальное.

ВЕРА, НАДЕЖДА И ЛЮБОВЬ

Почему люди так по-разному переносят травмирующие обстоятельства? В чем тут дело? В уровне психологической защиты, которая внутри человека. И вера — один из важнейших ее механизмов. Верующий защищен, ему легче болеть, легче умирать. У него всегда есть надежда на иной мир. Атеизм — вещь довольно страшная. Я часто наблюдал, как религиозными становятся абсолютные атеисты, попав в ситуацию болезни, находя в вере силу и утешение. Но мне кажется, что наука и вера несовместимы. Первая живет фактами, второй не требуются доказа-

тельства. Материалисты считают, что создание мира и человека — это тысячелетия эволюции. А в Библии сказано, что Бог создал всё за семь дней. Моя приверженность фактам делает меня, к сожалению, внутренне неверующим. Уверен, для многих религия является фундаментом жизни. Но, увы, в моей личной формуле счастья она не занимает должного места. У меня нет надежды на будущую жизнь, и в этом моя беда. Но в то же время — и счастье, потому что я знаю, что ничего не могу отложить, всё надо делать здесь и сейчас.

Зато в моем арсенале психологической защиты есть третья сестра веры и надежды — любовь. Из всех сокровищ, дарованных Богом человеку, это — наиболее ценное. И оно потенциально в равной степени дано всем. Счастлив тот, кто испытал это чувство. Но случается это не со всеми. Я верю в историю о двух половинках яблока, которым по разным причинам дано или не дано соединиться. Зачастую любовь подменяется привычкой. Иногда юношеская «растраченность» не оставляет места для настоящего чувства. Есть просто непонимание необходимости любви, которая заменяется другим, — например, чисто физическими отношениями. И некоторые называют это любовью. Опять выбор. Мне было дано испытать это высокое чувство. Я был женат сорок лет. Любил и был любим. Меня это спасало. Это держит человека на Земле. Это чувство, которое не покидает человека, если его не покидает разум.

ПЛАТОН, БЕЖАР И «ДИНАМО»

Спасали меня и моя любимая литература, музыка, театр. Музыка очень своеобразно спасала меня. Я абсолютно лишен слуха. Когда мама привела меня в музыкальную школу, ей сказали: уведите! Именно поэтому я люблю петь хором и громче всех. Но раза два в месяц я непременно отправляюсь в консерваторию и наслаждаюсь музыкой, не вникая в то, что хотел донести до меня Моцарт или мой любимый Шуберт. Я живу параллельной жизнью. Они меня «отключают», как на сеансе психотерапии. Раздражаюсь, когда мои знакомые начинают обсуждать, кто как сыграл. Конечно, я видел, как играют Горовиц или Рихтер. Вот так, тихо лежат на клавиатуре руки, чуть движутся пальцы и льется звук. А другой трясется, лохмы разлетаются — а звука такого нет. Наверное, мне как неврологу-физиологу небезынтересно было бы заняться психофизиологией музыки, любого вида искусства. Но я боюсь потерять прелесть непосредственного восприятия. Это моя защита. И между прочим, помощь в научной деятельности.

В нашем головном мозге есть специальные системы, позволяющие делать выдающиеся открытия. Внутри него зреет проблема. Нам может казаться,

что мы от нее отвлеклись. Ничего подобного. Музыка, живопись, балет воздействуют на правое полушарие мозга, которое имеет особое отношение к творчеству. Как оно складывается — один Бог знает. Ассоциации... Как стихи, «рождаются из сора». И тогда, куда бы человек ни пошел, — на концерт или в Третьяковку, — всё, что он прочел, увидел, услышал, будет работать на ту научную идею, которая «виснет». И она родится. Вылетит как птица, синяя птица. Будто бы внезапно, легко, без усилий. А на самом деле была гигантская, невидимая работа нашего мозга.

Для врача, имеющего дело не только с телом, но и душой человеческой, культурный слой имеет особое значение. Великий Платон сказал, что несчастье врачей в том, что они разделили тело и душу. Это за 400 лет до нашей эры. А что сейчас? Многие врачи видят и лечат лишь больной орган. А ведь перед ними личность. Поэтому врач, сутками не выходящий из научной библиотеки, — все-таки неполноценен. И его человеческие отношения с пациентами не будут объемными. Чтобы лечить душу, нужен внутренний плацдарм. А наши неврологические болезни — это болезни личности. Вот почему я говорю о способах психологической защиты. Они могут быть разными, например спорт, в частности футбол. С семилетнего возраста я болею за московское «Динамо». Известно, что мужья бросают жен, дети — родителей. Но никогда болельщик «Динамо» не станет болеть за «Спартак». Это навсегда. И это тоже всегда было моей поддержкой. Раз в неделю я ездил в Петровский парк. Для меня это было так же необходимо, как для кого-то сходить в церковь — очиститься. Перевести какие-то стрелки. Не бывает так, чтобы всегда всё ладилось. И тогда спасало «Динамо». Ироническое отношение к этому — глупость. Любые увлечения — от собирания марок до спичечных коробок — могут стать реализацией той самой нереализованности в работе, любви. Те, кто в течение жизни не подготовил себе к старости плацдарма для отступления, завершив работу, ощущают себя несчастными.

Меня избрали на должность еще на пять лет. Так что, слава Богу, я, видно, буду работать до смерти. Но открою вам тайну: есть еще одна специальность, которая могла бы составить конкуренцию моей любимой неврологии. Преподаватель литературы старших классов. Я строил свою жизнь, совмещая врачевание с преподаванием, неврологию — с культурой. Вот, к примеру, какие мысли подсказал мне Бежар. Я недавно был на его балете. Непривычным было то, что у него нет солистов и кордебалета. У него каждый актер, воплощая свой образ, в какие-то мгновения становился частью кордебалета. Возникало ощущение единого целого, созданного равновеликими личностями.

ТОЛСТОЙ, ДОСТОЕВСКИЙ И «ФАКУЛЬТЕТ ГЕНИЕВ»

Не знаю, что имел в виду Бежар, но я вновь задумался над тем, что такое личность. Вот я — достаточно известный в научной среде человек. Но никогда не назову себя ученым. Ученые — это Павлов, Фрейд, Ландау. А когда у нас в Советском Союзе был миллион ученых и единичные Нобелевские премии? Что это? Для меня ключевыми являются слова Сократа: я знаю, что ничего не знаю. Но тем не менее я — счастливый человек. Еще и потому, что под моим руководством защищено 50 докторских и 150 кандидатских диссертаций, развивающих направление, которое мне кажется верным. В нашей Академии есть замечательный факультет, куда собирают самых талантливых ребят со всей России. Про себя я называю его «факультет гениев» (я только не хочу, чтоб они прочли этого). Это уникальные ребята, я многому учусь вместе с ними, но одновременно нередко темные в культурном отношении. И я читаю им лекции о науке и культуре. Мне также важно передать им и принципы общения с больными.

Был такой замечательный физиолог — академик Орбели, ближайший ученик Павлова. Его сотрудники сделали магнитофонную запись его разговоров со швейцаром, студентом, врачом и академиком — и не нашли никакой разницы. Таков мой идеал. При всем при этом я не называю себя и учителем. Георгий Александрович Товстоногов говорил, что ученик не тот, кого ты так называешь, а тот, кто тебя считает своим учителем. Обратный счет.

А мы все просто вместе занимаемся научной работой. Очень важно понимать разницу. Мы лепим те кирпичи, на которых мысль гения потом откроет нечто новое. Хотя, надо признаться, есть несколько мыслей в неврологии, которыми я горжусь. Не 33 монографиями и не 500 работами, а только несколькими мыслями. Так что я вечный ученик. И я отдал дань любви и уважения своим учителям, написав книгу о замечательных неврологах, которые ушли из жизни. Но есть для меня учитель в более широком смысле, учитель жизни. Это Толстой. Я вообще всё российское человечество, если взять мировоззренческий параметр, условно разделяю на людей Толстого и Достоевского.

КЕКУЛЕ, ОБЕЗЬЯНЫ И СПЯЩАЯ КРАСАВИЦА

Лев Николаевич работал по утрам. Всё, что написал ночью, потом зачеркивал. А Достоевский, напротив, был абсолютной «совой». И то, и другое нормально. Я — «человек Толстого» — приезжаю на работу за час до всех. Мне это легко и радостно. «Жаворонки» и «совы» — это разная психофизиологическая организация. Мозг этих людей, безусловно, отличается так же, как и у людей, мало и много спящих.

Фрейд назвал сновидения королевской дорогой в бессознательное, когда бывалые факты становятся небывалыми комбинациями. Вот когда Кекуле открыл свое бензольное кольцо, ему приснились сплетенные обезьяны. Сон-то был об обезьянах, понимаете? Как с музыкой. То есть вдруг приходит какой-то образ, накладывается на проблему, которую ты решаешь. И — гениальное открытие! Но для этого надо быть одержимым в хорошем смысле этого слова. И надо быть профессионалом. Во сне количество работающих нейронов не меньше, чем в бодрствующем состоянии. Мозг интенсивно работает, продолжается бессознательная психическая деятельность. Если человека лишить сна, он умрет не от истощения — он умрет от психических расстройств.

Сон — это еще один феномен психологической защиты человека. Ведь что такое Спящая красавица? Классический случай летаргии. Я многих разочарую, сказав, что нет в этом никакой таинственности. Эти спячки встречаются обычно у молодых девушек после тяжелых и сложных переживаний. Такая бессознательная форма ухода от действительности, способ защиты, когда нет иного. Пятьдесят процентов людей недовольны своим сном. Вот размах того, что называют бессонницей. Меня могут спросить: страдал ли я этим? Нет. Можно сказать — повезло. А я отвечу: это не значит, что я никогда не спал плохо. Это значит, что я этого не боялся.

У нормального человека, дожившего до шестидесяти лет, имеется примерно двенадцать болезней. У меня есть столько же. Головных болей, говорят, не бывает только у дятла. Дело не в наличии болезней, а в практическом здоровье. И это духовная, а не физическая категория. Не тяжесть болезни определяет состояние человека, а его самоощущение. Есть люди, которые живут болезнью. А есть, наоборот, борцы за здоровье, которые ничего больше в эту жизнь не вкладывают. Я бы хотел, чтобы лозунгом медицины стало повышение качества жизни человека. Можно вылечить человеку воспаление легких, но он останется таким же несчастным, как и до того.

Вот я говорю — я счастлив. Но я не говорю: непременно живите, как я. Меня недавно пригласили в телепередачу «Катастрофы недели». Я посоветовал им создать новую программу — «Счастливые случаи недели», потому что то, что слышат и видят наши люди, делает их нездоровыми. «Ее никто не будет смотреть» — возразили тележурналисты. Чушь! Всем известно, какая огромная часть населения смотрит сериалы. Людям нужны «кусочки», пусть даже чужого, счастья, радости, удачи. Я убежден — необходимо теревить «зону счастья» в российском коллективном сознании...

Боль в спине.

Концепция назначения НПВП

Практикум для невролога

Данилов Ан. Б., д-р мед наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

Шугурова И. М., канд. биол. наук, ИМГ РАН, г. Москва

История человечества ведет свой отсчет от начала верхнего палеолита и насчитывает около 40 тысяч лет. И в течение всего этого времени у человека НЕ болела спина. Боль в спине — это плата за блага цивилизации и изменение образа жизни в течение всего лишь последних 50 лет. Рост уровня комфорта современного человека неразрывно связан с ростом сопутствующих этому комфорту заболеваний, ухудшающих качество жизни. И на сегодняшний день боль в спине практически самая распространенная клиническая ситуация, с которой сталкивается до 80 % жителей Земли. Обнадеживающим является тот факт, что международным медицинским сообществом разработаны клинические рекомендации на основании данных доказательной медицины, следование которым позволяет помочь пациенту с болью в спине при условии его мотивированного сотрудничества с лечащим врачом, объективной дифференциальной диагностике и рациональной фармакотерапии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клинический подход к пациенту с болью в спине основан на сборе анамнеза и анализе результатов клиничко-неврологического обследования для выяснения вероятных причин болевого синдрома и выраженности неврологических нарушений. Это позволяет включить пациента в одну из трех групп для определения оптимальной тактики терапии:

- 1 группа — неспецифическая (первичная) боль в спине (около 90 % всех случаев);
- 2 группа — боль в спине, ассоциированная с радикулопатией (3–6 %) или стенозом спинномозгового канала (3–4 %);
- 3 группа — боль в спине, ассоциированная со специфическим процессом на спинальном уровне (онкология, инфекционный процесс, анкилозирующий спондилит, компрессионный перелом позвонка, синдром конского хвоста — не более 1 % в популяции пациентов с болью в спине).

На основании приведенных статистических данных можно с уверенностью утверждать, что у абсолютного большинства пациентов этой категории будет диагностирована неспецифическая боль в спине. С одной стороны, это облег-

чает задачу лечащего врача, так как снижается риск развития серьезных инвалидизирующих осложнений. С другой стороны — врач должен подобрать единственно эффективный алгоритм терапии на основании клинических рекомендаций, но с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента, что позволит избежать хронизации болевого синдрома.

Необходимо учесть ряд важных моментов, которые часто недооценены на пути к полному излечению пациента с болью в спине.

- I. Обязателен анализ неблагоприятных психоэмоциональных факторов и стрессовых ситуаций в жизни больного, так как в большинстве случаев именно они служат предикторами прогноза выздоровления. К факторам, ухудшающим прогноз и затрудняющим реабилитацию, относят высокую тревожность, депрессию, катастрофизацию, пассивную копинг-стратегию, неудовлетворенность работой, соматизацию. В этих случаях должна быть разработана мультидисциплинарная программа реабилитации.
- II. Наличие грыжи диска у больных с люмбаго встречается часто, но не является обязательной причиной такого болевого син-

дрома. Чтобы определить, страдает ли нервный корешок и какова степень его поражения, необходимо провести неврологическое обследование, которое должно включать оценку мышечной силы, рефлексов и чувствительности — в соответствии с локализацией корешка. Об уровне поражения корешка только по иррадиации боли судить нельзя. Только сочетание боли с гипестезией в соответствующем дерматоме может служить надежным подтверждением радикулопатии.

- III. Исключение спинального стеноза, для которого характерно сочетание боли в покое с болью при ходьбе без необходимости остановки для отдыха. Боль при спинальном стенозе распространяется по ходу корешка от ягодички до стопы, но имеет иной характер, чем при изменении межпозвоночных дисков: больные чаще ее характеризуют как постоянную, выраженную, не имеющую динамики в течение суток или усиливающуюся в ночное время, при длительном стоянии, сидении. Кроме того, пациенты со спинальным стенозом, в отличие от страдающих грыжей диска, никогда не жалуются на невозможность разогнуться (при умывании), не имеют наклона туловища в сторону.
- IV. Отсутствует необходимость использования методов нейровизуализации в повседневной клинической практике. Проведение рентгенографии показано только при подозрении на компрессионный перелом позвонка у пациента с остеопорозом или с терапией стероидами в анамнезе, и является приемлемым начальным этапом обследования тех пациентов, у которых боль в спине персистирует от 1 до 2 мес, несмотря на стандартную терапию, и при этом нет никаких признаков стеноза канала или компрессии нервного корешка. Рентгенография не может визуализировать грыжу диска и степень стеноза позвоночного канала.
- V. Регулярное проведение компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), как и рентгенография, не обеспечивает более качественной терапии. При МРТ у пациентов с неспецифической болью в спине часто обнаруживаются изменения, плохо коррелирующие с неврологической симптоматикой, но подталкивающие врача и пациента к дополнительным, часто ненужным, инвазивным и хирургическим вмешательствам. МРТ, как правило, предпочтительнее КТ.
- VI. Электронейромиографическое исследование при неспецифической боли в спине проводить не рекомендуется.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Фокус на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

При назначении лечения необходимо информировать пациента о благоприятном прогнозе при острой боли в спине через 1 мес после начала терапии при условии соблюдения комплаенса и активном образе жизни, исключающем постельный режим.

НПВП — препараты первой линии при боли в спине

НПВП являются основной фармакологической группой средств для купирования острой боли в спине. Это отражено в клинических рекомендациях по «Рациональному использованию нестероидных противовоспалительных препаратов», совместно разработанных Ассоциацией ревматологов России, Российским обществом по изучению боли, Российской гастроэнтерологической ассоциацией, Российским научным медицинским обществом терапевтов, Ассоциацией травматологов-ортопедов России и Российской ассоциацией паллиативной медицины (2018) [1]. Аналогичную позицию занимает и международное клиническое сообщество, что, в частности, отражено в Руководстве американского колледжа врачей по неинвазивному лечению боли в спине (2017) [2].

По данным метаанализа 65 рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие 11 237 пациентов, назначение НПВП при острой боли в спине достоверно эффективнее плацебо по таким показателям, как снижение интенсивности боли, время полного прекращения боли, восстановление функциональной активности и потребность в дополнительных анальгетиках [3].

Все НПВП в эквивалентной дозе одинаково эффективны для купирования острой боли в спине. Однократный пероральный прием НПВП уменьшает боль как минимум на 50 % на 4–6 ч у одного из двух или трех пациентов (индекс number needed to treat NNT 2–3). Получены четкие доказательства равной эффективности селективных (с-НПВП) и неселективных (н-НПВП) противовоспалительных препаратов, при этом с-НПВП имеют существенное преимущество в плане безопасности, поскольку достоверно реже вызывают серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4].

В большинстве случаев для купирования острой боли в спине достаточно приема НПВП в течение 7–14 дней, однако если боль сохраняется дольше, то курс лечения может быть продлен до 4–8 недель [5].

Среди н-НПВП, блокирующих обе формы циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), для лечения боли в спине применяют ацеклофенак, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, теноксикам, лорноксикам, напроксен, индометацин, пироксикам, амтолметил гуацин и др.

Из селективных ингибиторов ЦОГ-2 при боли в спине назначают целекоксиб и мелоксикам.

Следует отметить, что при схожести всех НПВП в плане терапии острой боли, у каждого из них есть свои особенности, которые следует учитывать при выборе конкретного НПВП. В качестве примера, рассмотрим препарат теноксикам.

Теноксикам принадлежит к группе оксикамов — производных эноликовой кислоты, которые, в отличие от других НПВП, не содержат в своей структуре карбоксильную группу [6]. Теноксикам, являясь представителем группы оксикамов и обладая всеми преимуществами этого класса соединений, относится к «традиционным» НПВП — неселективным ингибиторам ЦОГ-2. Соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-1/ЦОГ-2 для теноксикама составляет 1,34 (для индометацина более 10,0). Это несомненное клиническое преимущество теноксикама, так как известно, что именно показатели селективности к ЦОГ определяют профиль безопасности и переносимости препарата. НПВП с высокой селективностью к ЦОГ-1 намного чаще становятся причиной серьезных нежелательных явлений со стороны ЖКТ [7, 8], а высокая селективность к ЦОГ-2 влечет за собой риск развития тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [9, 10]. Сбалансированность теноксикама в отношении ингибирования двух изоформ ЦОГ определяет безопасность его применения, особенно это важно для пациентов, которые нуждаются в длительных курсах противовоспалительной и обезболивающей терапии. В дополнение необходимо отметить, что теноксикам обладает свойствами антиоксиданта, подавляя образование реактивных форм кислорода, супероксид-анионов, снижает образование окиси азота, уменьшает поствоспалительное склерозирование тканей, подавляет свободный гистамин, уменьшает активность коллагеназы и протеогликаназы [11–13].

Препараты второй линии при боли в спине

- Опиоидные анальгетики и трамадол являются вариантом терапии у пациентов с интенсивной острой или хронической болью в спине, которая не купируется НПВП. При отсутствии эффекта от наркотических анальгетиков необходимо произвести повторную диагностику или найти альтернативный метод терапии.
- Миорелаксанты — тизанидин и толперизон используются для кратковременного уменьшения острой боли в спине, обусловленной мышечным напряжением, но их действие сопровождается седацией.
- Трициклические антидепрессанты (амитриптилин) являются вариантом лечения хронической

боли в спине при отсутствии противопоказаний к этим препаратам. Начинать следует с небольших доз (12,5 мг на ночь) с постепенным повышением при необходимости до 75 мг/сут. Среди ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина доказана эффективность дулоксетина в дозе 60 мг/сут при курсе от 6 до 12 недель. Обезболивающий эффект антидепрессантов не зависит от их основного действия и наступает через 10–14 дней.

- Габапентин (1800–2400 мг/сут) и прегабалин (300–600 мг/сут) рекомендуются для применения у пациентов с радикулопатией с невропатическим компонентом боли. Показатели биодоступности и линейная фармакокинетика прегабалина являются преимуществом для быстрого купирования интенсивных корешковых болей.
- Хондропротекторы, традиционно применяемые при болезнях суставов — хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат / гидрохлорид или их комбинации. В ряде исследований подтверждено, что глюкозамин и хондроитин в больших дозах обладают противовоспалительным и обезболивающим действием.
- В российской клинической практике при люмбаго и радикулопатии достаточно широко назначаются высокодозированные витамины группы В, анальгетическое действие которых показано в экспериментальных работах.

Комбинированная терапия при боли в спине — сочетание НПВП и комплекса витаминов группы В. Международный опыт

Обезболивающее действие тиамин (витамин В₁), пиридоксина (витамин В₆) и цианокобаламина (витамин В₁₂) в терапевтических дозах (намного выше количеств, поступающих с пищей), а также в сочетании с НПВП у пациентов, страдающих от болей в спине, исследуется уже почти 30 лет [14–16]. Обезболивающее действие витаминов группы В объясняют различными механизмами, в том числе противовоспалительным и антиоксидантным эффектом, активацией рецепторов аденозина, модуляцией потенциал-зависимых натриевых каналов (тиамин), блокированием рецепторов P2X под действием АТФ (пиридоксин) и ГАМК-ергическими и серотонинергическими эффектами (цианокобаламин и пиридоксин), а также влиянием на другие системы нейромедиаторов [17–26]. Недавние данные показывают, что потенцирование антиноцицептивных эффектов морфина под действием витаминов группы В можно объяснить внутриклеточными путями, связанными с переносимостью морфина (р-

NR1 и p-PKC), и иммуномодулирующим действием в спинном мозге (IBA1 и IL-1b) [27]. Противовоспалительное действие витаминов группы В описано в экспериментах на животных с моделированием боли, например, механической аллодинии и нейропатической боли [28, 29].

В рандомизированном исследовании Mibielli M. и соавт. [30] приведены убедительные доказательства положительного результата комбинированной терапии НПВП в сочетании с витаминами группы В, по сравнению с монотерапией НПВП, у пациентов с болью в спине.

Результаты систематического обзора и метаанализа, проведенные Calderon-Ospina С.-А. и соавт. [31], опубликованные в 2019 г. в журнале Pain Medicine, также подтверждают данные Mibielli M. и соавт. [30]. Авторы проанализировали результаты четырех исследований с участием пациентов с острой болью в спине или сильным обострением хронической боли, в которых описано сокращение длительности лечения обезболивающими препаратами примерно на 50 % (с 14 до 7 дней или с 7 до 3) в качестве основного ожидаемого результата [14–16, 32]. 189 из 548 пациентов, включенных в метаанализ, достигли основного результата в исследуемой группе (диклофенак + комплекс витаминов группы В), в сравнении с 128 из 560 в контрольной группе (монотерапия диклофенаком) (рис. 1). На основании данных приведенного метаанализа можно утверждать, что комбинированная терапия, включающая НПВП и комплекс витаминов группы В, достоверно уменьшает длительность обезболивающей и противовоспалительной терапии у пациентов с болью в спине [31].

Российский опыт ступенчатой терапии НПВП и витаминами группы В у пациентов с острой болью в спине

В 2021 г., на базе кафедры неврологии и мануальной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, проф. Баранцевич Е.Р. и соавт. провели исследование эффективности и безопасности ступенчатой терапии НПВП и витаминами группы В у пациентов с острой болью в спине [34]. Целью исследования было сравнение клинической эффективности и профиля безопасности препаратов Тексаред / Нейробион и Амелотекс / Мильгамма у пациентов с острой дорсалгией. В открытом, наблюдательном, ретроспективно-проспективном исследовании приняли участие 70 пациентов с острой поясничной дорсалгией. Было сформировано две группы по 35 пациентов, которым назначена ступенчатая терапия (сочетание в/м и перорального введения) препаратами Тексаред и Нейробион (1-я группа) и Амелотекс и Мильгамма (2-я группа). Группы были сопоставимы по полу [в 1-й группе 25 (71 %) женщин, во 2-й — 24 (69 %)], среднему возрасту ($50,1 \pm 10,5$ и $52,8 \pm 12,0$ года соответственно), характеру и выраженности клинических симптомов, но отличались по характеру сопутствующих заболеваний.

Пациенты 1-й группы (n = 35) в течение 3 дней получали Тексаред 20 мг и Нейробион по 3,0 мл в/м 1 раз в сутки, с 4-го дня — таблетированные формы препаратов: Тексаред 20 мг 1 раз в сутки и Нейробион перорально по 1 табл. 3 раза в сутки в течение 7 дней. Больные 2-й группы (n = 35) — ежедневно получали в/м Амелотекс 1,5 мл (10 мг, в течение 3-х дней) и Мильгамму по 2,0 мл в/м 1 раз в сутки (в течение



Неоднородность: $\tau^2 = 0,06$; $\chi^2 = 5,09$; $df = 3$ ($p = 0,17$); $I^2 = 41$ %.

Тест на суммарный эффект: $Z = 3,25$ ($p = 0,001$).

Рисунок 1. Метаанализ: раннее прекращение приема лекарства пациентами с острой болью в спине в связи с облегчением симптомов, в том числе в исследовании Brüggemann. Лесовидная диаграмма рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивалось преждевременное прекращение приема препаратов в связи с полным исчезновением боли ($ВАШ \leq 2$) [31].

10 дней), с 4-го дня — таблетированную форму препарата Амелотекс 15 мг 1 раз в сутки (7 дней).

По итогам исследования в двух группах выявлено сопоставимое улучшение состояния после лечения по опросникам Освестри (Oswestry Disability Index, ODI) и Роланда — Морриса (Roland — Morris Disability Questionary, RDQ) и повышение качества сна к 10-му дню наблюдения. В 1-й группе снижение болевого синдрома по ВАШ более выражено: к 3-му визиту снижение на 7,5 балла больше, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). В 1-й группе ко 2-му визиту медиана интенсивности боли по ВАШ снизилась на 10 баллов ($p < 0,05$), к 3-му — на 30 баллов ($p < 0,05$). В 1-й группе улучшение общего самочувствия по оценке пациента и врача оказалось более выражено ($p < 0,05$) (рис. 2). В 1-й группе отмечена меньшая болезненность внутримышечного введения препарата. Положительно оценили удобство применения предложенной схемы лечения 32 (91 %) пациента 1-й группы.

После завершения исследования пациенты обеих групп оказались удовлетворены результатами проведенного лечения и положительно оценили удобство применения предложенных схем лечения. В обеих группах к 3-му визиту имело место сопоставимое улучшение результатов по опросникам ODI и RDQ, также наблюдалось улучшение качества сна к окончанию периода наблюдения. Оценка эффективности каждого из режимов терапии показала сопоставимые результаты по мнению как врача, так и пациента. К 3-му визиту в 1-й группе наблюдалось статистически значимое более выраженное снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ, по сравнению со 2-й группой. Также в 1-й группе имело место более выраженное улучшение общего самочувствия по оценке как пациента, так и врача. Пациентами был отмечен благоприятный профиль

безопасности препаратов, включенных в схемы ступенчатой терапии.

В заключение необходимо отметить, что наиболее востребованным инструментом обезболивающей терапии являются НПВП. Их отличают ясный механизм действия, доказанная эффективность, удобство применения и доступность. В ряду представителей НПВП заслуживает внимания теноксикам (Тексаред, компания Др. Редди'с Лабораторис Лтд., Индия), применяемый в международной и российской клинической практике при различных патологических состояниях, которые сопровождаются системным воспалением и болевыми синдромами различной степени выраженности. Преимущество препарата Тексаред — оперативный обезболивающий эффект, благоприятный профиль безопасности и возможность применения один раз в день, что приобретает особое значение для повышения комплаенса. На основании анализа приведенных данных Тексаред может быть рекомендован для широкого применения в российской клинической практике как в монотерапии, так и составе комбинированных схем лечения у пациентов с болью в спине.

Литература

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. (По результатам совещания группы экспертов, г. Москва, 01.04.2017). Научно-практическая ревматология. 2018, 56 (прил. 1), 1-29.
2. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017.
3. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD000396.
4. Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. *eur Urol.* 2018 Apr;73(4):583-95.
5. Кукушкин МЛ. Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине. *Русский медицинский журнал.* 2014;(11):844-8.
6. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a Class of NSAIDs and beyond *IUBMB Life.* 2014 Dec; 66(12): 803-811.
7. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis // *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7563–8.
8. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of 6NSAIDs // *Drug Safety* 2004; 27: 411–20.
9. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetam C, Levy G et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study // *Lancet* 2005; 365: 475–81.
10. Mukherjee D, Nissen S, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors // *JAMA* 2001; 286: 954–9.
11. Van Antwerpen P, Nève J. In vitro comparative assessment of the scavenging activity against three reactive oxygen species of non-steroidal anti-inflammatory drugs from the oxycam and sulfoanilide families. *eur J Pharmacol* 2004;496(13):55-61.
12. Ferrari GV, Natera J, Paulina Montaña M Scavenging of photogenerated ROS by Oxycams. Possible biological and environmental implications. *J Photochem Photobiol B* 2015;153:233-9.
13. Ozgocmen S, Ardicoglu O, Erdogan H, et al. In vivo effect of celecoxib and tenoxicam on oxidant/anti-oxidant status of patients with knee osteoarthritis. *Ann Clin Lab Sci* 005;35(2):137-43.
14. Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Reduced diclofenac administration by B vitamins: Results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus

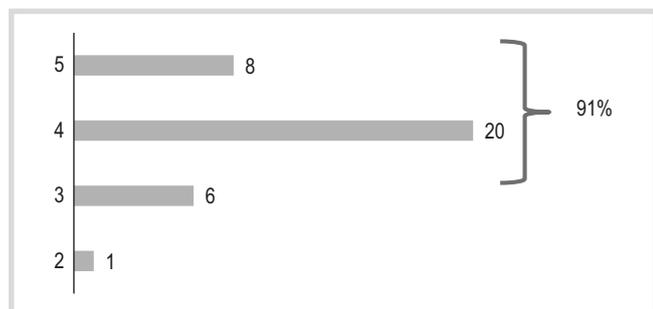


Рисунок 2. Результаты оценки удовлетворенности лечением пациентами 1-й группы (диаграмма)

- 1 пациент — состояние не изменилось
- 6 пациентов — состояние частично улучшилось
- 20 пациентов — состояние улучшилось
- 8 пациентов — состояние стало значительно лучше
- 91 % пациентов удовлетворены лечением

- 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes // *Klin Wochenschr* 1990; 68 (2): 107–15.
15. Vetter G, Brüggemann G, Lettko M, et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes // *Z Rheumatol* 1988; 47 (5): 351–62.
 16. Brüggemann G, Koehler CO, Koch EM. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study // *Klin Wochenschr* 1990; 68 (2): 116–20.
 17. Hurt JK, Coleman JL, Fitzpatrick BJ, et al. Prostatic acid phosphatase is required for the antinociceptive effects of thiamine and benfotiamine // *PLoS One* 2012; 7 (10): e48562.
 18. Song X-S, Huang Z-J, Song X-J. Thiamine suppresses thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats // *Anesthesiology* 2009; 110 (2): 387–400.
 19. Theriault O, Poulin H, Thomas GR, Friesen AD, Al-Shaqha WA, Chahine M. Pyridoxal-5' — phosphate (MC-1), a vitamin B6 derivative, inhibits expressed P2X receptors // *Can J Physiol Pharmacol* 2014; 92 (3): 189–96.
 20. Chiang E-P, Smith DE, Selhub J, Dallal G, Wang Y-C, Roubenoff R. Inflammation causes tissue-specific depletion of vitamin B6 // *Arthritis Res Ther* 2005; 7 (6): R1254–62.
 21. Erfanparast A, Tamaddonfard E. Effects of intracortical microinjection of vitamin B12 on penicillin-induced epileptiform activity in rats // *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2015; 75 (2): 200–7.
 22. Hosseinzadeh H, Moallem SA, Moshiri M, Sarnavazi MS, Etemad L. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of cyanocobalamin (vitamin B12) against acute and chronic pain and inflammation in mice // *Arzneimittelforschung* 2012; 62 (7): 324–9.
 23. Moallem SA, Hosseinzadeh H, Farahi S. A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice // *Iran Biomed J* 2008; 12 (3): 173–8.
 24. McCarty MF. High-dose pyridoxine as an "antistress" strategy // *Med Hypotheses* 2000; 54 (5): 803–7.
 25. Lerner V, Miodownik C, Kapsan A, et al. Vitamin B6 treatment for tardive dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study // *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (11): 1648–54.
 26. Friso S, Jacques PF, Wilson PW, Rosenberg IH, Selhub J. Low circulating vitamin B (6) is associated with elevation of the inflammation marker C-reactive protein independently of plasma homocysteine levels // *Circulation* 2001; 103 (23): 2788–91.
 27. deng X-T, Han Y, Liu W-T, Song X-J. B Vitamins potentiate acute morphine antinociception and attenuate the development of tolerance to chronic morphine in mice // *Pain Med* 2017; 18 (10): 1961–74.
 28. Menezes RR, Godin AM, Rodrigues FF, et al. Thiamine and riboflavin inhibit production of cytokines and increase the anti-inflammatory activity of a corticosteroid in a chronic model of inflammation induced by complete Freund's adjuvant // *Pharmacol Rep* 2017; 69 (5): 1036–43.
 29. Onk D, Mammadov R, Suleyman B, et al. The effect of thiamine and its metabolites on peripheral neuropathic pain induced by cisplatin in rats // *Exp Anim* 2018; 67 (2): 259–69.
 30. Mibielli M, Geller M, Cohen J, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: The DOLOR study // *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (11): 2589–99.
 31. Calderon-Ospina C.-A., Nava-Mesa M.O. et al. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Medicine*, 0(0), 2019, 1–16.
 32. Mibielli M, Geller M, Cohen J, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: The DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(11):2589–99.
 33. Vetter G, Brüggemann G, Lettko M, et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z Rheumatol* 1988;47(5):351–62.
 34. Баранцевич. Е.Р., Яковлев А.А., Гаврилова Е.А. и соавт. Исследование эффективности и безопасности ступенчатой терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и витаминами группы В у пациентов с острой дорсалгией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2021, т. 121, №10, с. 53-57.

Боль в спине. Концепция назначения миорелаксантов

По материалам online-мероприятия SuperPill

«Новые возможности терапии боли в спине:

фокус на миорелаксанты» (27.10.2022 г., Москва)

Спикеры:

Данилов Андрей Борисович — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Кукес Илья Владимирович — канд. мед. наук, руководитель научно-клинического отдела Международной Ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов

«Клинические рекомендации есть, но они адресованы болезни, а не конкретному пациенту. Каждому пациенту нужен свой рецепт»

Данилов Андрей Борисович

Мы живем в эпоху великих научных открытий. Медицина выходит на новый уровень, и это неоспоримо. Но в этой новой реальности имеют место старые проблемы, в решении которых прогресс бессилён. И одна из таких проблем — пациенты с хронической неспецифической болью в спине, число которых растёт год от года и является ведущей причиной нетрудоспособности в мире [1, 2]. Острую боль обычно удается терапевтически купировать в течение четырех, максимум шести недель [3]. Однако значительная часть пациентов испытывает постоянную боль, сохраняющуюся длительное время после острого эпизода, что повышает расходы на здравоохранение и ограничивает повседневную активность [4]. По данным Downie A. S. и соавт. острая боль переходит в хроническую у 10–20 % пациентов [5].

За период с 2008 по 2017 г. различными коллективами авторов было разработано 15 клинических рекомендаций для этой категории пациентов, в основу которых положен стандартный подход к лечению, включающий назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), миорелаксантов, слабых опиоидов короткими курсами, лечебную физкультуру, психотерапию и направление на допол-

нительные обследования при отсутствии улучшения в течение 4 недель. Единственное, в чем расходились мнения авторов, это противоречия в эффективности различных нелекарственных и инвазивных подходов, включенных в рекомендации [6]. В 2021 г. коллективом авторов во главе с George S. Z. была проведена масштабная работа по анализу и пересмотру всех ранее опубликованных клинических рекомендаций для пациентов с острой и хронической болью в спине [7]. Но попытка найти одно терапевтическое решение для таких пациентов не увенчалась успехом ввиду высокой гетерогенности этой группы больных. Поэтому пришло время признать необходимость использования индивидуально-ориентированной программы терапии, основанной на принципах доказательной медицины, для каждого пациента с учетом его предпочтений и клинического опыта лечащего врача.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОТИПА БОЛИ

Одним из реальных клинических инструментов в ведении пациентов с болью в спине является мультидоменный скрининговый подход, который учиты-

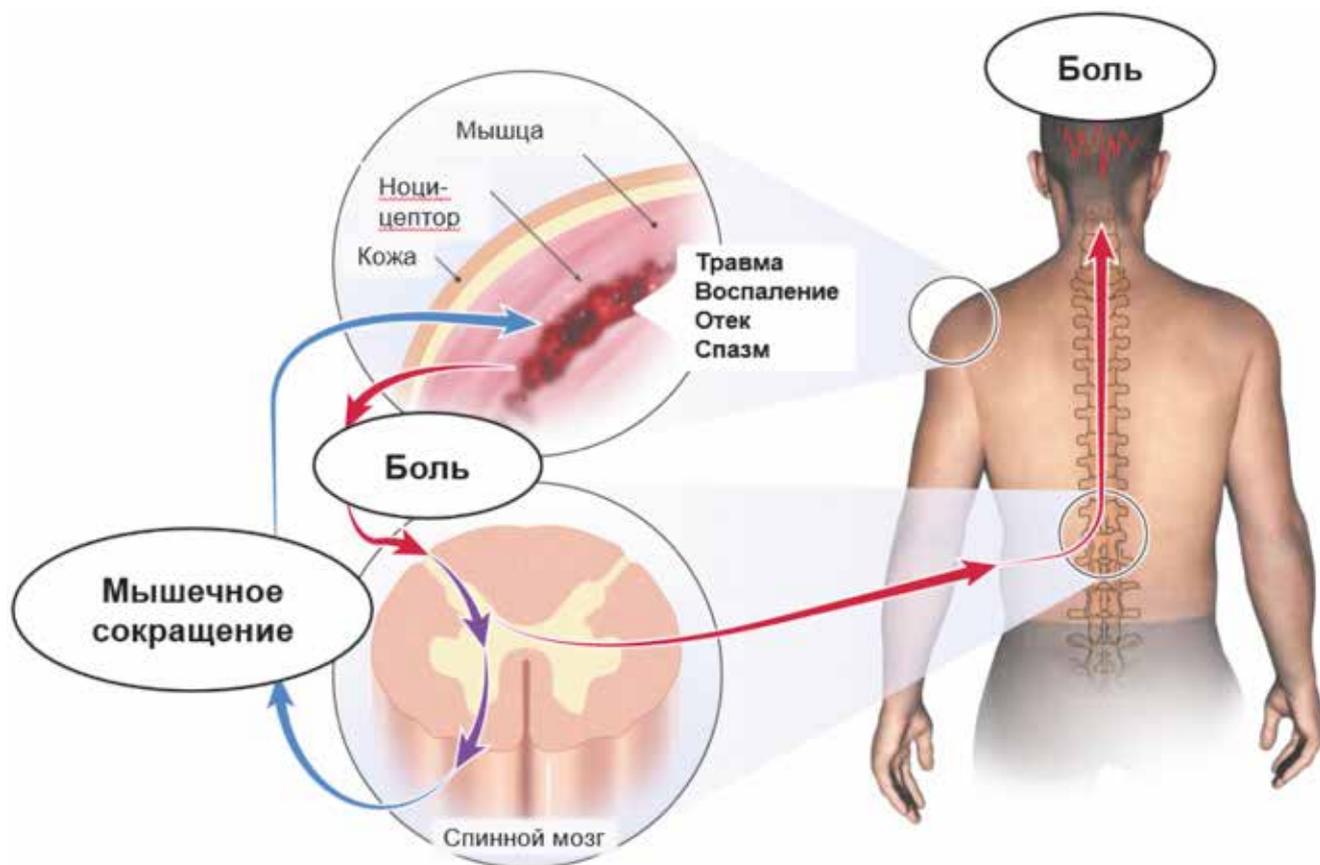


Рис. 1. Порочный круг «боль-спазм-боль» приводит к хронизации боли [9, 10].

ваит особенности патофизиологического механизма развития болевого синдрома (фенотип боли), факторы, влияющие на ее восприятие, и позволяет персонализировать лечение для каждого пациента на основе биопсихосоциального подхода [8].

Для фенотипа боли с условным названием «мышечный спазм» характерны следующие диагностические признаки:

- мышечное напряжение
- уплотнение и/или укорочение мышцы
- сокращение объема движений
- повышение тонуса мышц
- болезненность мышцы при пальпации
- неправильный двигательный стереотип

Наличие у пациента с болью в спине клинических признаков фенотипа «мышечный спазм» неблагоприятно с точки зрения увеличения вероятности хронизации болевого синдрома (рис. 1).

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

В соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями по лечению боли в спине препаратами первой линии для этой категории пациентов являются НПВП и парацетамол. При неэффективности препаратов первой линии и наличия у пациента фенотипа боли «мышечный

спазм» рекомендуется назначение миорелаксантов [7, 11]. Показаны также такие нелекарственные методы воздействия как мануальная терапия, кинезиотерапия, тейпирование, массаж. При этом важно донести до пациента, что мышечный спазм возникает из-за слабости мышечно-скелетной системы в ответ на нарушение осанки, смещение центра тяжести, неправильные стереотипы движения. В связи с этим, расслабление мышцы — лишь первый этап лечения. Для предотвращения рецидивов боли обязательными являются биомеханическое восстановление слабых звеньев организма, укрепление и тренировка мышц [8].

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МИОРЕЛАКСАНТОВ ПРИ БОЛИ В СПИНЕ

С точки зрения доказательной медицины, миорелаксанты эффективны при острой боли в спине по сравнению с плацебо. В систематическом обзоре тридцати рандомизированных клинических исследований Van Tulder M.W. и соавт. привели достоверные данные эффективности миорелаксантов при неспецифической боли в спине [12]. Однако эти препараты повышали риск нежелательных явлений на 50 %, (ОР 1,50 [95 % ДИ 1,14–1,98]), в частности,

со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (ОР 2,04 [95 % ДИ 1,23–3,37]) [12].

Высококачественных исследований по сравнению эффективности миорелаксантов мало. Кроме того, не проводились испытания для сравнительной оценки миорелаксантов и препаратов терапии первой линии при терапии боли в спине, например, НПВП и парацетамола. Из этого следует, что при необходимости назначения лекарственного средства из этой группы, нужно ориентироваться на индивидуальные факторы для конкретного пациента — длительность и тяжесть симптомов, ответ на лекарства в прошлом, потенциальные побочные явления, желаемый эффект, сопутствующие заболевания и стоимость лечения [12].

Существуют критерии потенциально ненадлежащего применения лекарств для пожилых людей (критерии Бирса) — это собрание рекомендаций, составленных медицинскими организациями и касающихся препаратов, которые не очень хорошо переносятся пациентами старше 65 лет. В список Бирса входит несколько представителей группы миорелаксантов из-за холинергических нежелательных явлений, седации, риска падений и переломов [13].

МИОРЕЛАКСАНТЫ — ОБЗОР КЛАССА

Миорелаксанты включают ряд структурно неродственных соединений, которые можно разделить на две основные категории: препараты для лечения спастичности (миорелаксанты центрального действия) и спазмолитические средства. Эти препараты имеют разные показания, механизмы действия и набор побочных явлений. Понимание этих различий может улучшить выбор соответствующего препарата для оптимизации лечения конкретных пациентов. Миорелаксанты центрального действия воздействуют на спинной мозг или непосредственно на скелетные мышцы, снижая гипертонус мышц и непроизвольные спазмы. Спастичность определяется как повышенный мышечный тонус или скованность, ведущие к нежелательным или неконтролируемым движениям [14]. Эти препараты применяются при спастических состояниях, таких как церебральный паралич, рассеянный склероз и травмы спинного мозга.

Спазмолитические средства подразделяются на бензодиазепины, подавляющие передачу на постсинаптические ГАМК нейроны, и небензодиазепиновые препараты, действующие на ствол мозга и спинной мозг [14]. Бензодиазепины применяются в качестве седативных средств, анксиолитиков и противосудорожных препаратов; показали свою эффективность при острых болях в поясничной области [13].

В целом миорелаксанты центрального действия и спазмолитические препараты не взаимозаменяемы и не следует применять одни вместо других. Данные сравнения одного препарата с другим ограничены, поэтому выбор оптимального средства основывается на индивидуальных особенностях пациента, таких как риск побочных явлений и возможные межлекарственные взаимодействия [12].

До недавнего времени в арсенале российских врачей присутствовало три миорелаксанта с принципиально разными механизмами действия: баклофен, толперизон и тизанидин.

Баклофен — миорелаксант центрального действия, структурно сходный с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), которая, как известно, является важнейшим тормозным нейромедиатором ЦНС. Единственное структурное отличие баклофена от ГАМК — присутствие дополнительной группы фенилхлорида. Баклофен действует на пресинаптический участок ГАМК, ослабляя синаптическую передачу в спинном мозге. Он имеет утвержденные FDA показания при мышечных спазмах и спастичности, связанной с поражением ЦНС, главным образом, рассеянным склерозом и повреждениями спинного мозга [16]. При фармакологической эквивалентности другим миорелаксантам центрального действия, он реже вызывает угнетение ЦНС. Дозы варьируют в зависимости от показания, однако обычно лечение начинают в дозе 5 мг трижды в сутки, а в последующем дозу можно постепенно увеличивать на 5 мг один раз в три дня. Эффективный диапазон — от 40 до 80 мг, разделенные на 3 или 4 суточных приема. Пик концентрации в крови после введения наблюдается через 3–4 часа [16]. Примерно 15 % препарата метаболизируется в печени путем дезаминирования, а выводится препарат преимущественно почками (70–85 %) [16].

Информация по применению баклофена для приема внутрь содержит особое предупреждение об опасности резкой отмены, которая может вызвать спутанность сознания, галлюцинации, судороги и усугубление спастических состояний из-за синдрома отмены [16]. Перед прекращением приема баклофена рекомендуется постепенно снижать дозу в течение нескольких недель [16]. К распространенным побочным эффектам, которые могут наблюдаться на фоне приема баклофена, относятся слабость, головокружение, сонливость, вертиго и бессонница [16].

Толперизон — миорелаксант центрального действия, снижающий патологически повышенный тонус скелетных мышц благодаря подавлению спинномозговых моно- и полисинаптических рефлексов. По хи-

мической структуре толперизон похож на лидокаин и обладает, подобно этому анестетику, мембраностабилизирующим действием, одновременно снижая возбудимость первичных афферентных волокон и двигательных нейронов. Толперизон дозозависимо ингибирует потенциалзависимые натриевые каналы, уменьшая таким образом амплитуду и частоту потенциала действия (этот эффект в наибольшей степени проявляется в нейронах заднего рога спинного мозга). Кроме того, оказывает ингибирующее действие на потенциалзависимые кальциевые каналы, за счет чего может уменьшаться высвобождение медиаторов из первичных афферентных волокон. Является также слабым антагонистом альфа-адренорецепторов и обладает антимиокардиальным действием [17]. Толперизон хорошо всасывается из тонкого кишечника. Максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 0,5–1,5 ч после приема внутрь. Биодоступность составляет около 20 % из-за значительного метаболизма при первом прохождении через печень. Толперизон интенсивно метаболизируется в печени и почках, в равной степени подвергается Р450-зависимой и Р450-независимой микросомальной биотрансформации (предполагается значительное участие микросомальных редуктаз в метаболизме). Выводится через почки, почти исключительно (более 99 %) в виде метаболитов. Период полувыведения после перорального применения составляет около 2,5 ч [17]. Показания к применению толперизона — патологически повышенный тонус скелетных мышц после инсульта у взрослых (постинсультная спастичность), а также скелетно-мышечная патология с гипермиотонией и снижением моторики, вызванная травмами спинного мозга, остеопорозом, артритом и спастичностью. При приеме внутрь начальная доза препарата составляет 50 мг 2–3 раза/сут, дозу постепенно увеличивают до 150 мг 2–3 раза/сут. В/м — по 100 мг 2 раза/сут; в/в — 100 мг/сут однократно. Побочные эффекты на фоне приема толперизона — потеря аппетита, бессонница, нарушение сна, головная боль, головокружение, сонливость, низкое артериальное давление (АД), дискомфорт в животе, диарея, сухость во рту, расстройство желудка, тошнота, мышечная слабость, мышечная боль, боли в конечностях, слабость, недомогание, быстрая утомляемость [17].

Тизанидин — спазмолитик и миорелаксант центрального действия. Тизанидин — агонист α_2 -адренергических рецепторов, одобренный FDA для лечения спастичности. Полагают, что эффект этого препарата обусловлен усилением пресинаптического торможения двигательных нейронов без прямого воздействия на волокна скелетных мышц [18]. Тизанидин

выпускается в форме таблеток 2 и 4 мг, а также капсул 6 мг. Важно отметить, что капсулы и таблетки биологически эквивалентны при приеме натощак, но не вместе с едой. Количество препарата, всосавшегося из капсулы при приеме не натощак, составляет примерно 80 % по сравнению с таблеткой. Рекомендованная начальная доза — 4 мг до трех раз в сутки с интервалом 6–8 часов [18]. Производитель дает эту рекомендацию, несмотря на отсутствие эффективности в исследованиях доз менее 8 мг, из-за возможного риска развития дозозависимых нежелательных явлений. Дозу можно повышать постепенно на 2–4 мг до достижения оптимального эффекта, но общая суточная доза не должна превышать 36 мг [18]. К наиболее распространенным побочным эффектам тизанидина относятся: гипотензия (в отдельных случаях выраженное снижение АД, вплоть до циркуляторного коллапса и потери сознания), сухость во рту, сонливость, астения и головокружение. У пациентов, принимающих тизанидин, отмечено бессимптомное повышение активности трансаминаз в печени, поэтому рекомендуется определение активности ферментов печени, если врач сочтет это необходимым. Резкая отмена может вызвать гиперadrenergический синдром, сопровождающийся рефлекторной тахикардией и гипертензией, тремором, тревожностью и гипертонусом [18].

ЦИКЛОБЕНЗАПРИН (РЕЛОПРИМ) — УСПЕШНЫЙ ДЕБЮТ В РОССИЙСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В апреле 2022 г. циклобензаприн стал доступен в России под торговым названием Релоприм (компания Акрихин). У российских врачей появился еще один эффективный инструмент, проверенный мировым медицинским сообществом, для помощи пациентам с болью в спине. Это событие заслуживает особого внимания, так как на протяжении последнего десятилетия не было отмечено ни одного факта появления нового препарата в фармакотерапевтическом арсенале российских неврологов. Интересен и тот факт, что циклобензаприн — самый часто назначаемый миорелаксант в США [20].

Циклобензаприн имеет структурное сходство с трициклическим антидепрессантом amitриптилином. Механизм действия amitриптилина известен и связан с повышением концентрации норадреналина в синапсах и/или серотонина в ЦНС за счет ингибирования обратного захвата этих медиаторов. В результате стабилизируется адренергическая и серотонинергическая передача, восстанавливается равновесие этих систем, уменьшается тревога, агитация и проявления депрессивной симптоматики. Amitриптилин оказывает и анальгезирующее дей-

ствии, которое связано с изменениями концентраций моноаминов в ЦНС, особенно серотонина.

Механизм действия циклобензаприна реализуется в супраспинальной области ствола мозга как агониста α_2 -адренорецепторов в нисходящих норадренергических нейронах [19]. Есть доказательства, что циклобензаприн обладает таким же антагонистическим действием на серотониновый рецептор 5-HT₂, что способствует его спазмолитическим свойствам [20].

ПРЕИМУЩЕСТВА РЕЛОПРИМА (ЦИКЛОБЕНЗАПРИНА), ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ МИОРЕЛАКСАНТАМИ

- Выступая в роли прямого конкурентного антагониста 5-HT₂ и непрямого агониста 5-HT₁ рецепторов, циклобензаприн снижает тоническую активность как гамма (γ), так и альфа (α) мотонейронов спинного мозга в моно- и полисинаптических рефлексах. **Таким образом, циклобензаприн устраняет локальный спазм скелетных мышц, возникающий, в том числе, в сочетании с болевым синдромом.**

- **Собственная анальгетическая активность циклобензаприна определяется блокадой 5-HT₂ рецепторов и ингибированием захвата норадреналина,** за счет чего активируется нисходящее ингибирующее влияние норадренергической и серотонинергической систем ствола мозга на ноцицептивные нейроны спинного мозга.

- **Сохраняет активность пациента, так как не действует непосредственно на скелетные мышцы или нервно-мышечные соединения.**

- **Циклобензаприн обеспечивает профилактику рецидивирования и хронизации болевого синдрома,** так как эффективно влияет на механизмы центральной сенситизации, предотвращая как острую, так и хроническую гипералгезию.

Препарат одобрен FDA для лечения болезненного, патологически повышенного тонуса и спазма поперечно-полосатой мускулатуры при дорсопатии, дорсалгии, цервикалгии, люмбаго, торакалгии, ишиасе с целью облегчения острой костно-мышечной боли и улучшения подвижности [22].

Циклобензаприн (Релоприм) выпускается в форме таблеток немедленного высвобождения 5 и 10 мг. Согласно текущим рекомендациям, начальная доза составляет 5 мг, или 10 мг трижды в сутки (при фибромиалгии — 10 мг перед сном). Курс лечения от одной до трех недель [22].

Наиболее распространенные побочные явления у пациентов включают головокружение, сонливость и сухость во рту.

Период полувыведения варьирует от 8 до 36 часов и сильно зависит от пациента. При назначении пре-

парата пожилым необходима осторожность в связи с относительно длительным временем полувыведения и повышенными концентрациями лекарства, способными значительно повысить риск связанных с препаратом нежелательных явлений [24]. Такой повышенный риск у пожилых пациентов обусловлен, главным образом, возрастным замедлением метаболизма в печени, которое может способствовать повышению средних концентраций в плазме в стационарном состоянии более чем в 1,7 раз по сравнению с концентрациями у более молодых людей [22, 24].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИКЛОБЕНЗАПРИНА ПРИ БОЛИ В СПИНЕ

В 2001 г. Browning R. и соавт. опубликовали метаанализ, посвященный применению циклобензаприна при боли в спине [26]. Метаанализ включал 14 рандомизированных клинических исследований с участием 3315 пациентов. Эффект терапии оценивался на 14 день. Результаты этой работы продемонстрировали достоверную эффективность циклобензаприна. Пациенты из группы циклобензаприна имели почти в 5 раз больше шансов на улучшение по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Оценивались пять признаков (доменов) боли в спине — местная боль, мышечный спазм, болезненность при пальпации, амплитуда движений, повседневная активность. По всем этим признакам фиксировалось улучшение в группе циклобензаприна со средней величиной эффекта 0,5 vs плацебо (рис. 2). Одним из побочных эффектов была сонливость, которую испытывали около 50 % пациентов [26].

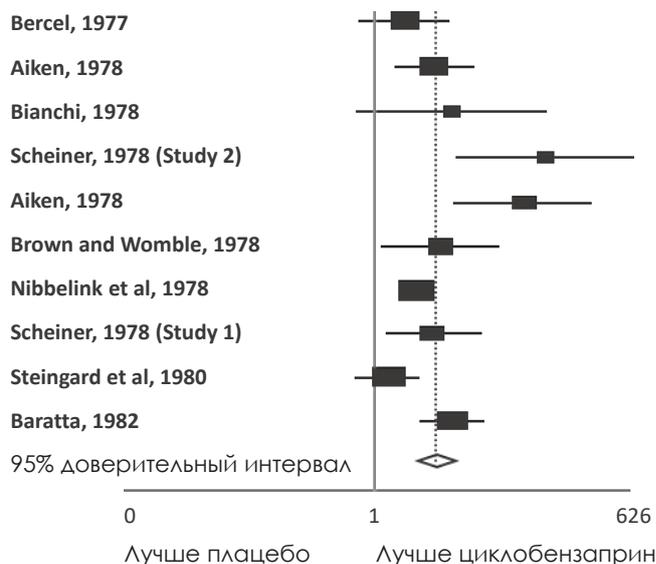


Рис. 2. Циклобензаприн vs плацебо: достоверное снижение выраженности симптомов у пациентов с болью в спине [26].

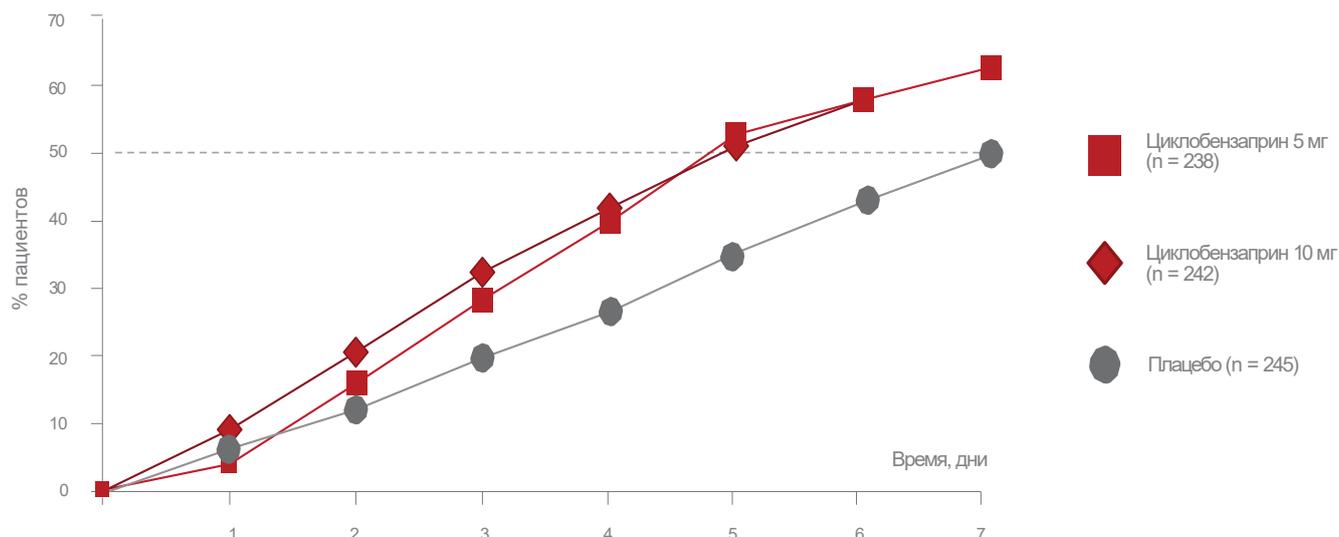


Рис. 3. Пациенты с острым мышечным спазмом, получавшие циклобензаприн, достигали «значительного облегчения» или «полного устранения боли» на 30 % быстрее, чем в группе плацебо [27].

Borenstein D. G. и соавт. проанализировали эффективность низкодозового режима применения циклобензаприна при остром спазме скелетных мышц на основании двух плацебо-контролируемых исследований [27]. Эти исследования были разработаны для оценки эффективности и переносимости циклобензаприна в дозах 2,5, 5 и 10 мг три раза в день по сравнению с плацебо у пациентов с острым мышечно-скелетным спазмом.

Взрослые пациенты (1405) с острым болезненным мышечным спазмом поясничной или шейной области были случайным образом распределены для получения лечения 2,5, 5 или 10 мг циклобензаприна три раза в день или плацебо в течение 7 дней (исследование 1: циклобензаприн 5 или 10 мг три раза в день или плацебо; исследование 2: циклобензаприн 2,5 или 5 мг три раза в день или плацебо). Первичными показателями эффективности были оцениваемые пациентами клинические общие впечатления от изменений, эффективность лекарств и облегчение начальной боли в спине. В обоих исследованиях пациенты, получавшие циклобензаприн 5 или 10 мг, имели значительно более высокие средние баллы по основным показателям эффективности по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ($P < 0,001$) (рис. 3).

Циклобензаприн хорошо переносился. Сонливость и сухость во рту, наиболее распространенные побочные эффекты, были легкими и зависели от дозы. Одно нежелательное явление было зарегистрировано у 54,1 %, 61,8 % и 35,4 % пациентов, получавших циклобензаприн в дозе 5 или 10 мг или плацебо, соответственно, в исследовании 1 и у 43,9 %, 55,9 % и 35,4 % пациентов, получавших циклобензаприн 2,5 или 5 мг или плацебо, соответственно, в исследовании 2. Нежелательные явления были ос-

новной причиной прекращения лечения в группах циклобензаприна 5 и 10 мг в обоих исследованиях. В исследовании 2 неэффективность терапии была основной причиной прекращения терапии в группе, получавшей циклобензаприн 2,5 мг.

На основании результатов двух исследований были сделаны следующие выводы:

- 1) циклобензаприн в дозе 2,5 мг три раза в сутки не был значительно эффективнее плацебо;
- 2) схемы циклобензаприна 5 и 10 мг были связаны со значительно более высокими средними показателями эффективности по сравнению с плацебо;
- 3) циклобензаприн в дозе 5 мг три раза в день был столь же эффективен, как и в дозе 10 мг три раза в день, и был связан с меньшей частотой седативного эффекта [27].

В заключение необходимо отметить, что в арсенале российских неврологов появился миорелаксант, одновременно решающий тактические и стратегические задачи при лечении пациентов с неспецифической болью в спине. Циклобензаприн (Релоприм, Акрихин) обеспечивает эффективное обезболивание и снятие мышечного спазма при сохранении повседневной активности пациента. Применение препарата является профилактическим звеном в терапии, призванным прервать рецидивирование и предотвратить хронизацию болевого синдрома. Свойства антидепрессанта уменьшают выраженность тревоги и катастрофизацию, значительно улучшая качество жизни пациентов. А возможность обратить такое нежелательное явление как седация в положительный снотворный эффект у пациентов с нарушением сна на фоне болевого синдрома — еще один аргумент в пользу как можно более широкого включения циклобензаприна в схемы фармакотерапии пациентов с неспецифической болью в спине.

Литература

1. Wu A., March L., Zheng X. et al. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Transl Med* 2020 Mar;8 (6):299.
2. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 August 22; 86 (9995).
3. Carragee EJ. Persistent low back pain // *N Eng J Med* 2005; 352 (18): 1891–1898.
4. Atlas SJ, Deyo RA. Evaluating and managing acute low back pain in the acute care setting // *J Gen Intern Med* 2001; 16 (2): 120–131.
5. Downie AS, Hancock MJ, Rzewuska M et al. Trajectories of acute low back pain: a latent class growth analysis. *PAIN*. 2016. Jan;157 (1):225–34.
6. Crystian B. Oliveira et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *European Spine Journal* (2018) 27:2791–2803.
7. George SZ, Fritz JM, Silfies SP et al. Intervention for the Management of Acute and Chronic Low Back Pain: Revision 2021. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy* Published Online October 31, 2021 Volume 51 Issue 11 Pages CPG1-CPG60
8. Данилов А. Б., Данилов Ал. Б. Мультидоменный подход к терапии пациентов с хронической неспецифической болью в спине. *Журнал Неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020; 120 (7):113–120.
9. Nadier SF, Weingand K, Kruse RJ. The physiologic basis and clinical applications of cryotherapy and thermotherapy for the pain practitioner *Pain Physician* 2004, 7 (3), 395–399.
10. Panjabi MM. *Eur. Spine J*, 2006, 15 (5), 668–679.
11. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Ивашкин В. Т., Мартынов А. И., Яхно Н. Н. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. (По результатам совещания группы экспертов, г. Москва, 01.04.2017). *Научно-практическая ревматология*. 2018, 56 (прил. 1), 1–29.
12. Van Tulder MW, Touray T, Furlan A, et al. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: A systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration // *Spine* 2003; 28 (17): 1978–1992.
13. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in the elderly // *J Am Geriatr Soc* 2012; 60 (4): 616–631.
14. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: A joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society // *Ann Intern Med* 2007; 147 (7): 478–491.
15. Witenko C., Moorman-Li R., Motycka C. et al. Considerations for the Appropriate Use of Skeletal Muscle Relaxants for the Management Of Acute Low Back Pain. P. T. 2014 Jun;39 (6):427–35.
16. Baclofen Tablet package insert. Sellersville, Pennsylvania: Teva Pharmaceuticals USA, 2010 June.
17. Tolperisone. Art. 31. Assessment Report (europa.eu).
18. Zanaflex tablets (tizanidine hydrochloride) package insert. Hawthorne, New York: Acorda Therapeutics Inc.; July 2006.
19. Flexeril (cyclobenzaprine) package insert. Fort Washington, Pennsylvania: McNeil Consumer Healthcare; January 2010.
20. Kobayashi H, Hasegawa Y, Ono H. Cyclobenzaprine, a centrally acting muscle relaxant, acts on descending serotonergic systems. *eur J Pharmacol* 1996;311 (1):29–35.
21. Fudin J, Raouf M. A Review of Skeletal Muscle Relaxants for Pain Management. *Pract Pain Manag*. 2016;16 (5).
22. Flexeril (cyclobenzaprine) package insert. Fort Washington, Pennsylvania: McNeil Consumer Healthcare; January 2010.
23. Amrix (cyclobenzaprine hydrochloride) capsule, extended release package insert. Frazer, Pennsylvania: Cephalon, Inc., December 2008.
24. Douglass MA, Levine DP. Hallucinations in an elderly patient taking recommended doses of cyclobenzaprine // *Arch Intern Med* 2000; 160 (9): 1373.
25. Zanaflex tablets (tizanidine hydrochloride) package insert. Hawthorne, New York: Acorda Therapeutics Inc.; July 2006.
26. Browning R, Jackson J L, O'Malley P G. Cyclobenzaprine and back pain: a meta-analysis *Arch Intern Med*. 2001; 161: 1613–20.
27. Borenstein DG, Korn S. Efficacy of a low-dose regimen of cyclobenzaprine hydrochloride in acute skeletal muscle spasm: Results of two placebo-controlled trials. *Clin Ther*. 2003;25 (4):1056–1073. doi: 10.1016/s0149–2918 (03) 80067-x.

Первый циклобензаприн в России, отвечающий на все основные задачи терапии боли в спине, с оптимальным профилем эффективности и безопасности



БОЛЬ
СПАЗМ

ПОТЕРЯ
АКТИВНОСТИ

РЕЦИДИВЫ
ХРОНИЗАЦИЯ

ПРАВИЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА БОЛЬНОЙ ВОПРОС!



Регистрационный номер: ЛП-000677. МНН: Циклобензаприн. Фармакотерапевтическая группа: Миорелаксант центрального действия. Показания к применению: Лечение болезненного патологического повышенного тонуса и спазма поперечнополосатой мускулатуры при дорсопатии, дорсалгии, цервикалгии, домбалгии, торакалгии, ишиасе. Противопоказания: повышенная чувствительность к циклобензаприну или к любому из компонентов препарата; если в настоящий момент Вы принимаете препараты из группы ингибиторов моноаминоксидазы или закончили принимать их 14 дней назад; период восстановления после перенесенного острого инфаркта миокарда; нарушения сердечного ритма и проводимости, включая блокады проводящей системы сердца; застойная сердечная недостаточность; гипертиреоз; возраст до 18 лет. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Применение препарата Релоприм противопоказано во время беременности и в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи 5 мг каждые 8 часов, при необходимости, увеличение дозировки до 10 мг каждые 8 часов. Побочное действие: Прекратите прием препарата Релоприм и немедленно обратитесь за медицинской помощью в случае возникновения одной из следующих серьезных нежелательных реакций: Нечасто: обморок, психоз, агитация, аномальные мысли и мечты, галлюцинации, судороги, атаксия, дизартрия, тремор, конвульсии конечностей, гипертонус мышц, диплопия, желтуха, анафилактические реакции, ангионевротический отек, отек лица, отек языка, увеличение частоты мочеиспусканий, задержка мочи. В порядке уменьшения частоты возникновения другие нежелательные реакции могут включать: Очень часто: сонливость, сухость во рту. Часто: Фарингит, инфекции верхних отделов дыхательных путей, раздражительность, беспокойство, головная боль, головокружение, боль в животе, желудочно-пищеводный рефлюкс, запор, диарея, тошнота, утомляемость. Нечасто: дезориентация, бессонница, подавленность, серотониновый синдром, парестезия, нарушения вкуса, шум в ушах, тахикардия, аритмия, сердцебиение, гипотензия, вазодилатация, рвота, анорексия, боль в области живота, гастрит, жажда, вздутие живота, гепатит, холестаз, увеличение активности печеночного фермента (АлАТ), зуд, сыпь, крапивница, повышенное потоотделение, слабость в отдельных группах мышц, недомогание. Форма выпуска: Релоприм 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Релоприм 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Хранение препарата Релоприм: При температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска: Отпускают по рецепту. Полная информация по препарату содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f653ec1a-0ac6-4d8c-b622-b788821e6078

Информация для медицинских и фармацевтических работников

АО «АКРИХИН»,
142450, Московская область, Ногинский район, Старая Купавна, улица Кирова, дом 29,
телефон/факс: +7 (495) 702-95-03, www.akrikhin.ru

 **акрихин**
Люди заботятся о Людах

Боль в спине. Концепция назначения антихолинэстеразных препаратов

По материалам Симпозиума «Менеджмент боли в нижней части спины» в рамках XIII Междисциплинарного международного конгресса «Manage Pain» (Управляй болью!) (4–6 ноября 2022 г., Москва)

«Искусство управлять болью — убрать лишнее и оставить то, что нужно»

Данилов Андрей Борисович

Спикеры:

Супонева Наталья Александровна — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. отделением Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный Центр Неврологии», г. Москва
«Боль в спине: что мы имеем и куда идем»

Данилов Андрей Борисович — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, г. Москва
«Модуляция боли: State of the Art»

Живолупов Сергей Анатольевич — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург
«Менеджмент боли в нижней части спины — новые стратегии»

Хроническая боль была, есть и будет глобальной проблемой нашего времени. Этот неутешительный вывод подтверждается сухими цифрами неумолимой статистики, которая свидетельствует о том, что 40 % всего населения Земли живут с хронической болью, 50 % из них недовольны лечением, а 17 % так измучены некупируемым болевым синдромом, что готовы уйти из жизни. И только 35 % врачей имеют приблизительное представление о том, как лечить эту сложную категорию пациентов.

В МКБ-11 (это одиннадцатый пересмотр Международной статистической классификации болезней

и проблем, связанных со здоровьем, разработанный ВОЗ) хроническая боль будет определяться как отдельный диагноз под кодом MG30. Новый классификатор начал действовать с 1 января 2022 г., а полное внедрение запланировано на период до 2027 г. Согласно новой концепции, хроническая боль — это настоящая болезнь, связанная с множественными изменениями нервной, эндокринной и иммунной систем. В отличие от острой боли, которая является симптомом, развивающимся в ответ на один повреждающий фактор, хроническая боль определяется как результат взаимодействия многочисленных фак-

торов («драйверов боли»). Это недостаточная физическая активность, тревога, депрессия, катастрофизация, когнитивные нарушения, нарушения сна и биомеханики, коморбидность, и, конечно, локальные процессы в тканях позвоночника. И эта «новая», с точки зрения МКБ-11, болезнь требует разработки мультимодального плана лечения с использованием принципиально новой стратегии и тактики фармако-терапевтических и немедикаментозных подходов.

NO BRAIN — NO PAIN

Восприятие боли в значительной степени зависит от работы церебральных систем, модулирующих процессы ноцицепции и антиноцицепции (рис. 1) [1].

В обзоре Hideaki Obata, опубликованном в 2017 г. [2], был проанализирован механизм нисходящей модуляции на примере ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, которые применяются при хронической нейропатической боли. Недавние исследования нейропатической боли на животных моделях показали, что норадреналин важен для обезболивания. Во-первых, увеличение концентрации норадреналина в спинном мозге вследствие ингибирования обратного захвата непосредственно гасит боль с участием α_2 -адренергических рецепторов. Во-вторых, норадреналин действует на locus coeruleus (голубое пятно — ядро, расположенное в стволе мозга на уровне моста) и улучшает функцию нарушенной нисходящей норадренергической ингибирующей системы. Серотонин и дофамин усиливают норадренергические эффекты и, как следствие, выраженность обезболивания (рис. 2) [2].

Холинергическая нисходящая система модуляции боли — доказательства правомерности обезболивающей эффективности антихолинэстеразных препаратов

В 2018 г. В журнале Neuroscience был опубликован обзор Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain [3]. Авторы обзора, Naser P.V. и Kuner R. привели достоверные доказательства того, что ацетилхолин (АХ) является не только ключевым компонентом вегетативной нервной системы и центральной нервной системы, но и действует как важный нейромодулятор в контроле боли на разных уровнях нервной системы и существенно влияет на восприятие боли.

За последние годы наметился значительный прогресс в понимании того, как происходит холинергическая модуляция боли. Прямая активация холинергических рецепторов или расширение действия эндогенного АХ посредством фармакологической блокады ацетилхолинэстеразы снижает боль

как у грызунов, так и у людей. И наоборот — ингибирование мускариновых холинергических рецепторов вызывает ноцицептивную гиперчувствительность. Рецепторы АХ глубоко регулируют ноцицептивную передачу на уровне спинного мозга посредством

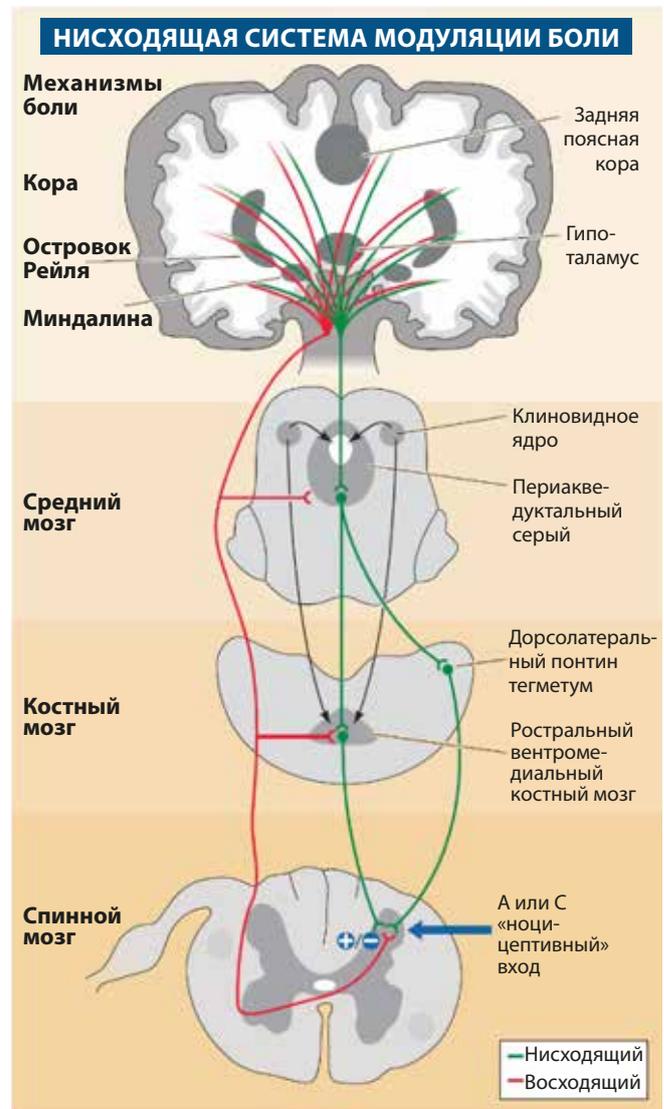


Рис. 1. Нисходящая система модуляции боли (descending pain modulation system)* [1].

* Как только болевой сигнал от восходящего пути достигает соматосенсорной коры, он запускает нисходящую систему модуляции боли. Цель этого пути состоит в том, чтобы позволить организму функционировать таким образом, чтобы реагировать на источник боли, уменьшая болевой сигнал посредством ингибирования нейронов, т. е. модуляции боли «сверху вниз». Он начинается в периакведуктальном сером, области серого вещества в среднем мозге, которая участвует в нисходящем пути контроля боли. Периакведуктальный серый получает информацию о боли, обрабатывает ноцицептивную информацию и передает ее в ростральный вентральный продолговатый мозг, нейроны которого посылают сигнал вниз по спинному мозгу и активируют эндогенную опиоидную систему для подавления боли.

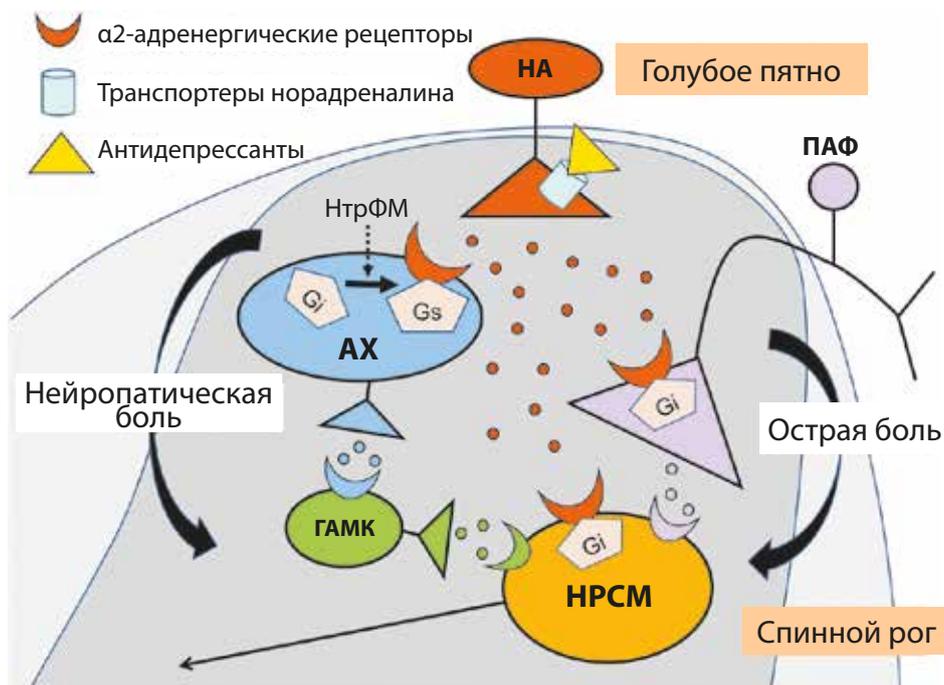


Рис. 2. Схематическая иллюстрация анальгетических эффектов ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина в заднем роге спинного мозга* [2].

* Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина увеличивают концентрацию норадреналина путем блокирования норадреналиновых транспортеров на конце нисходящего норадренергического волокна из locus coeruleus (голубое пятно). Норадреналин снимает острую боль, действуя через α2-адренергические рецепторы с помощью пресинаптических (ингибирование высвобождения нейромедиаторов) и постсинаптических (гиперполяризация клеточных мембран) механизмов. Однако при хронической боли α2-адренергические рецепторы в холинергических интернейронах меняют свое действие от ингибирующего к возбуждающему через переключение G-белка (от Gi к Gs) под действием нейротрофического фактора мозга (НтрФМ), выделение которого усиливается на фоне повреждения нерва. Высвобожденный ацетилхолин (АХ) связывается с мускариновыми рецепторами, которые обеспечивают обезболивание с полным высвобождением ГАМК. ПАФ — первичные афферентные волокна, НА — норадреналин, НПСМ — нейроны рогов спинного мозга, АХ — ацетилхолин, красный цвет; норадреналин, синий цвет; ГАМК — зеленый цвет; возбуждающие нейромедиаторы — розовый цвет.

пре-, а также постсинаптических механизмов. Более того, важнейшие зоны мозга, вовлеченные в процесс модуляции боли, такие как первичная соматосенсорная кора, островная кора, передняя поясная кора, медиальная префронтальная кора и нисходящие модуляторные системы, подвержены влиянию холинергической модуляции. На основании приведенных фактов сегодня с уверенностью можно говорить о том, что обнаружены прямые проекции холинергической системы от супраспинальных структур в область задних рогов спинного мозга, что предполагает нисходящий контроль боли, который давно выявлен в отношении норадренергической, серотонинергической, дофаминергической систем. И это доказывает правомерность применения антихолинэстеразных препаратов в терапии боли [3].

На уровне мозга холинергическая система играет основную роль в функциональных аспектах и структурных изменениях *первичной сенсорной коры* — холинергическая афферентация реализует эффект

«сенсорного конфликта». В основе дезактивации *моторной префронтальной коры* на фоне хронической боли задействованы холинергические механизмы, а в *островковой коре* активируется экспрессия тормозных мРАХ типа М2 (локальная активация мускариновых рецепторов системным ингибитором антихолинэстеразы (иАХЭ) донепезилом индуцирует выраженную анальгезию на поздней стадии нейропатической боли). *Передняя поясная кора* — одна из областей мозга с наиболее постоянной и сильной активацией при боли, которая обладает значительной пластичностью у пациентов, страдающих хронической болью (в экспериментах на крысах фармакологическая стимуляция М1-мРАХ в этой зоне оказывала обезболивающее действие). А за счет взаимозависимых связей холинергических нейронов и нисходящей ГАМК-модулирующей системы, *миндалевидное тело* может дополнительно индуцировать резкую анальгезию в зависимости от ситуации, в состояниях страха или стресса [3].

Холинергическая модуляция боли на сегментарном уровне происходит в локусе встречи периферического нейрона со спинномозговым в задних рогах спинного мозга [4]. Это, так называемая, традиционная релейная станция с огромным количеством участников процесса — вся нисходящая модуляция реализуется на многочисленных рецепторах в этой зоне. Нисходящий холинергический нейрон контактирует с холинергическими рецепторами на пре- и постсинаптической мембранах и это взаимодействие приводит к тому, что увеличение концентрации АХ мощнее реализует блок ноцицептивной передачи. И справедлива обратная ситуация — чем ниже уровень АХ, чем хуже работает нисходящая холинергическая модуляция, тем более выражено восприятие боли, значительно снижается болевой порог и усиливается боль [4].

Холинергическая система и регуляция воспаления. Роль макрофагов как периферических регуляторов ноцицепции

Недавно опубликованные данные расширяют наше представление о функциях вагуса, имеющего непосредственное отношение к контролю воспаления через влияние на макрофаги, на которых локализованы холинергические рецепторы. Вагус (система блуждающего нерва — важнейший элемент парасимпатической системы) является самым длинным нервом в организме человека и оказывает регулирующее действие на моторику и метаболические процессы в жизненно важных органах.

АХ высвобождается из парасимпатических нейронов и взаимодействует с мускариновыми рецепторами АХ (мРАХ) не только в органах, но и в макрофагах. АХ ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов и воспаление, действуя на ацетилхолиновые рецепторы ($\alpha 7nAChR$) в макрофагах [5]. АХ посредством активации холинергических рецепторов ($7nAChR$) в макрофагах ингибирует фактор некроза опухоли (NF-kB) и каскадный сигналинг, ведущий к синтезу провоспалительных цитокинов [6].

Описывая холинергический воспалительный ответ, необходимо отметить, что блуждающий нерв — основной проводник для связи между головным мозгом и периферией. Аfferентные нейроны вагуса, находящиеся в узловых ганглиях и оканчивающиеся в ядре одиночного пути, воспринимают изменения периферических воспалительных и метаболических молекул и передают эту информацию мозгу. Модуляция посредством аfferентных холинергических волокон, берущих начало в дорсальном двигательном ядре, играет важную роль в контроле воспаления и метаболических нарушений (рис. 3) [7].

Делая акцент на роль макрофагов в периферической регуляции ноцицепции, можно привести опубликованные в 2021 г. данные Domoto R. и соавт., которые свидетельствуют о том, что макрофаги взаимодействуют с первичными сенсорными нейронами в периферических тканях и в спинномозговом ганглии и регулируют не только воспалительные ответы, но и болевые сигналы [8]. В более ранней публикации Kiguchi N. и соавт. показали, что макрофаги модулируют периферическую и центральную сенситизацию, а агонисты ацетилхолиновых рецепторов (иАХЭ) снижают активность M1 макрофагов, и, как следствие, уменьшают периферическую, центральную сенситизацию, что ведет к облегчению нейропатической боли [9].

Приведенные данные позволяют обсуждать терапевтический потенциал иАХЭ в терапии провоспалительных локальных и системных процессов, сопровождающих болевые, метаболические и нейродегенеративные заболевания.

КОМОРБИДНОСТЬ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Дисфункция эндогенных систем модуляции боли является общим патофизиологическим звеном коморбидных расстройств, таких как хроническая боль, депрессия, тревога, инсомния и когнитивные нарушения. Поэтому так важно в терапии хронической боли учитывать фактор коморбидности, который практически всегда наблюдается у пациентов пожилого возраста

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Классические ингибиторы холинэстеразы, такие как неостигмин и ривастигмин, работают не только в отношении когнитивной функции, параллельно они действуют и в отношении модуляции боли. Eldufani J. и G. Blaise [10] в своем исследовании подтвердили роль иАХЭ не только с точки зрения коррекции когнитивных функций, но и в терапии боли. А в клинической практике — это реальная возможность помочь пациенту, страдающему когнитивным снижением и хронической болью, назначив ему всего лишь один препарат — иАХЭ. Это позволит избежать назначения сильнодействующих средств, которые особенно небезопасны у пожилых пациентов, у которых чаще всего встречается эта сочетанная патология.

Назначение иАХЭ как средств для лечения боли еще не вошло в рутинную практику, но научные данные об их обезболивающей эффективности открывают стратегические перспективы в этом направлении. Здесь необходимо обратить внимание на важность правильного выбора иАХЭ — предпочтительны

в этой ситуации неселективные иАХЭ, осуществляющие свое действие и в центральной и в периферической нервной системе.

А учитывая многоплановый механизм действия АХ, можно с уверенностью рекомендовать иАХЭ в терапии болевых синдромов, нейропатий различного генеза и системного воспаления, которое сопровождается многие хронические заболевания.

НЕЙРОМИДИН — МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Ингибитор ацетилхолинэстеразы — ипидакрин в течение многих лет успешно применяется в российской клинической практике. В настоящее время ипидакрин выпускается латвийской компанией

Олайнфарм под торговым наименованием Нейромидин® в лекарственных формах таблетки 20 мг и раствор для внутримышечных инъекций 5/15 мг/мл.

Основные механизмы действия ипидакрина — блокада ацетилхолинэстеразы в нервно-мышечных синапсах и головном мозге, избирательная блокада калиевых каналов мембран (ключевой механизм действия) и связанные с этим увеличение скорости вхождения ионов кальция в окончания аксонов и удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения нервного импульса (обеспечение выхода большого количества АХ в синаптическую щель). Антихолинэстеразный эффект ипидакрина отличается кратковременностью (20–30 мин) и обратимостью, в то время как блокада

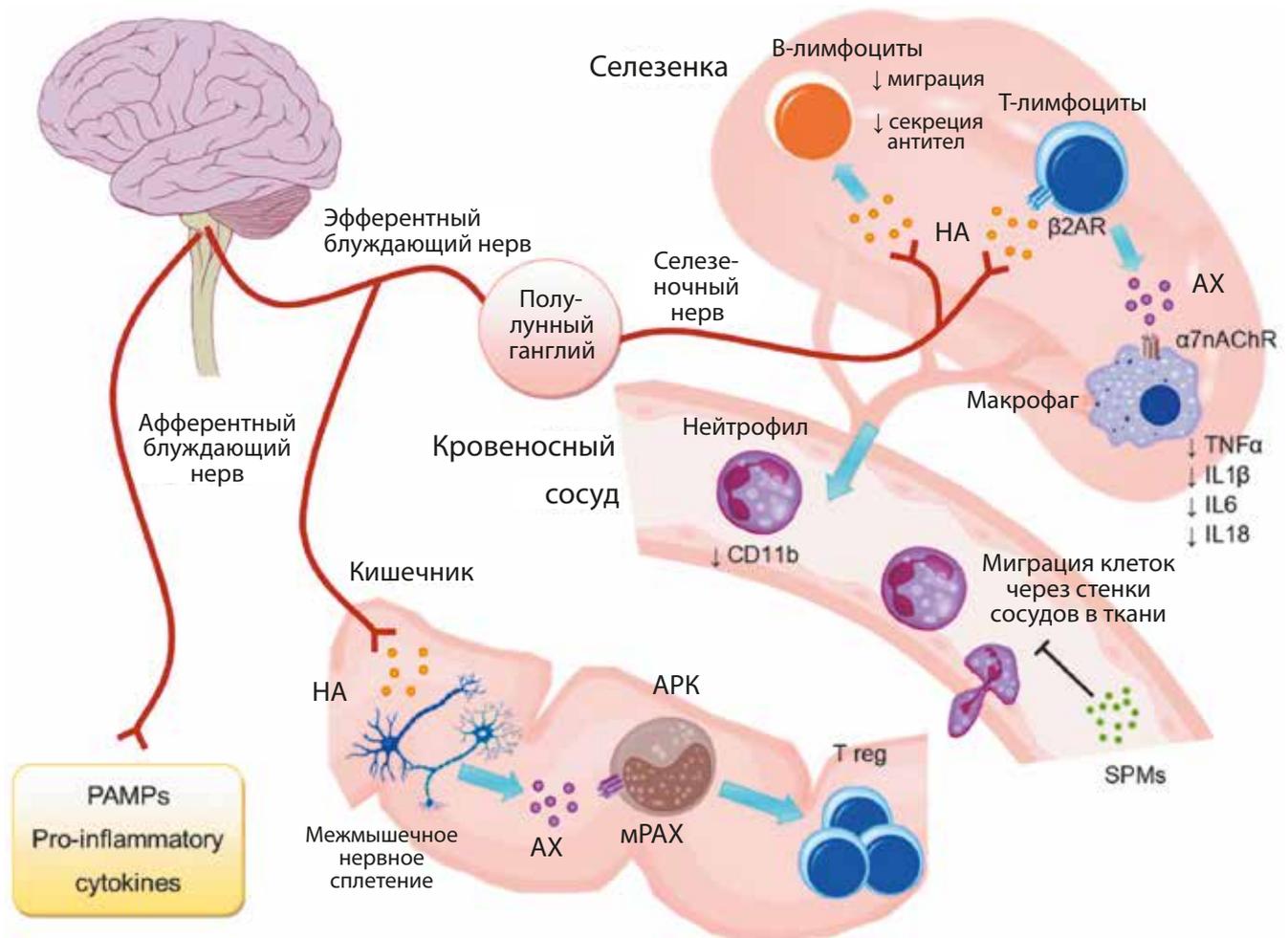


Рис. 3. Холинергический воспалительный рефлекс* [7].

* При противовоспалительном рефлексе афферентный блуждающий нерв реагирует на медиаторы воспаления и посылает сигналы в ствол мозга, который передается по эфферентному блуждающему нерву к селезеночному нерву. Это вызывает высвобождение норадреналина (НА) в селезенке. CD4+ Т-лимфоциты, экспрессирующие рецептор бета-2 адреналина ($\beta 2AR$), поглощают НА и выделяют ацетилхолин (АХ). АХ ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов в макрофагах, экспрессирующих рецептор $\alpha 7nAChR$ ($\alpha 7$ никотиновые ацетилхолиновые рецепторы). Кроме того, противовоспалительный рефлекс снижает экспрессию CD11b на нейтрофилах, стимулирует высвобождение медиаторов SPNs, снижает секрецию антител и миграцию В-лимфоцитов. В кишечнике АХ стимулирует антигенпрезентирующие клетки (АРК) через мускариновые рецепторы (mPACH).

Нейромидин®. Схемы терапии*

Моно- и полинейропатия, полирадикулопатия различной этиологии

Острые — 1–2 мл 0,5 % или 1 мл 1,5 % раствора в сутки в течение 10–15 дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму по 20 мг 3–4 раза в сутки курсом от 2 мес.

Хронические — таблетки по 20 мг 1–3 раза в сутки в течение 1–2 мес, при необходимости курс лечения повторяют несколько раз с перерывом между курсами 1–2 мес. Во время обострения или при выраженных двигатель-

ных дефектах терапию начинают с инъекций 1,5 % раствора 2 мл в сутки в 1–2 введения длительно — 10 дней.

Миастения и миастенические синдромы (поддерживающая терапия) — 1–2 мл 1,5 % раствора 1–3 раза в сутки или таблетки в дозе 20–40 мг 3–4 раза в сутки (при необходимости доза может быть повышена до 200 мг). Лечение курсовое, с перерывом в 1–2 мес, чередуя с классическими антихолинэстеразными препаратами (возможно совместное применение).

Постгерпетическая невралгия — в/м (раствор) или внутрь (таблетки) 1–2 раза в сутки (утром и днем). Начальная доза препарата составляет от 5 мг (раствор) до 20 мг (таблетки) в сутки, затем ее постепенно повышают с учетом переносимости (до 15–30 мг внутримышечно в течение 14 дней, затем 20–80 мг внутрь) и продолжают лечение в этой дозе в течение 30–60 дней. Повторный курс лечения проводится через 3 мес после первого, если остаются проявления нейропатии, а первый курс был эффективным.

* (определяются индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания)

калевой проницаемости мембраны сохраняется в течение 2 ч после введения. Менее выражена блокада активности натриевых каналов и связанный с этим седативный эффект практически не проявляется.

Ипидакрин является частичным агонистом M2-холинэргических рецепторов, с этим ассоциированы механизмы нейропластичности [11]. Нейропластичность — фундаментальный механизм аллостатической адаптации структур нервной системы к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды, реализуемый за счет преобразований центральных моторных и сенсорных проекционных зон в коре головного мозга, синаптической модуляции клеточных и молекулярных перестроек.

Особая роль в процессе нейропластичности отводится модуляции активности нейротрансмиттеров — АХ, серотонина, норадреналина, дофамина, адреналина и ряда других. Важной особенностью является способность нейротрансмиттерных систем модулировать взаимную активность как на уровне центральной, так и периферической нервной системы. Выявлена тесная связь между пластическими изменениями головного мозга, связанными с метаболизмом моноаминов, и тревожно-депрессивными расстройствами. Важным является тот факт, что наличие тревожных расстройств достоверно увеличивает сроки лечения и восстановления утраченных функций [12].

Ипидакрин занимает особое место среди препаратов, используемых для стимуляции регенерации периферических нервов при их повреждении. Ингибируя ацетилхолинэстеразу и блокируя калиевые и натриевые каналы мембраны клетки, ипида-

крин усиливает действие не только АХ на гладкие мышцы, но и адреналина, серотонина, гистамина и окситоцина. На основании результатов ряда исследований обсуждается влияние ипидакрина на стимуляцию процесса нейропластичности на периферическом и центральном уровне при различных заболеваниях и травмах нервной системы [13, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные фундаментальных исследований о механизмах обезболивающей эффективности антихолинэстеразных препаратов открывают стратегическую перспективу для помощи пациентам с резистентной, трудно курабельной болью в спине. В настоящее время очевидна необходимость разработки обновленных стратегий лечения хронической боли в спине, одной из которых является концепция адьювантных анальгетиков, что позволит повысить безопасность терапии и уменьшить количество ятрогений. Выделение концепции адьювантных анальгетиков в отдельный раздел терапии болевых синдромов позволит интенсифицировать научные исследования в этом направлении и преодолеть стереотипные представления о «всемогуществе» нестероидных противовоспалительных препаратов применительно к лечению боли в спине. Препарат Нейромидин®, неселективный иАХЭ, может быть рекомендован для клинического применения в составе комплексной терапии различных болевых синдромов, а также у коморбидных пациентов с когнитивным снижением в сочетании с хроническим болевым синдромом, обеспечивая высокий комплаенс и благоприятный профиль безопасности терапии.

Литература

1. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2483
2. https://www.physio-pedia.com/Pain_Descending_Pathways
3. Naser P.V., Kuner R. Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain / *Neuroscience* 387 (2018) 135–148.
4. Casey E. Natural History of Radiculopathy // *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics* – 2011;22(1):1-5.
5. Pavlov V.A., Tracey K.J. Neural circuitry and immunity. *Immunologic Research* 2015, 63(1-3).
6. Chang E.H., Chavan S.S. and Pavlov V.A. (2019) Cholinergic Control of Inflammation, Metabolic Dysfunction, and Cognitive Impairment in Obesity-Associated Disorders: Mechanisms and Novel Therapeutic Opportunities. *Front. Neurosci.* 2019, 13:263.
7. Ivan Emmanuel Ramos-Martínez et al Role of the Cholinergic Anti-Inflammatory Reflex in Central Nervous System Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 13427
8. Domoto, R. et al. Macrophage as a Peripheral Pain Regulator. *Cells* 2021, 10, 1881.
9. Kiguchi N. et al. Pharmacological Regulation of Neuropathic Pain Driven by Inflammatory Macrophages. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2296.
10. Eldufani J., G. Blaise. The role of acetylcholinesterase inhibitors such as neostigmine and rivastigmine on chronic pain and cognitive function in aging: A review of recent clinical applications. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 5 (2019) 175-183
11. Живолупов С.А. и соавт. Центральные механизмы терапевтической эффективности нейромидина в лечении травматических поражений периферических нервов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010, №3, с. 25-30.
12. Одинак М.М., Живолупов С.А., Рашидов Н.А., Самарцев И.Н. Особенности развития денервационно-реиннервационного процесса при травматических невралгиях и плексопатиях. *Вестн Рос воен-мед акад* 2007; 4: 20: 130—141.
13. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность — патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009; 109: 4: 78-84.
14. Одинак М.М., Живолупов С.А., Рашидов Н.А., Самарцев И.Н. Особенности развития денервационно-реиннервационного процесса при травматических невралгиях и плексопатиях. *Вестн Рос воен-мед акад* 2007; 4: 20: 130—141.

Эффективность и безопасность ступенчатой терапии препаратом Нейромультивит при лечении пациентов с острой или обострением хронической дорсопатии

Живолупов Сергей Анатольевич — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Данилов Андрей Борисович — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

Введение. Болевые синдромы (БС) являются самыми распространенными проявлениями неврологической патологии в клинической практике. Среди нозологических форм, в рамках которых развиваются БС, преобладают дорсопатии (ДП). В частности, скелетно-мышечные боли в нижней части спины возникают ежегодно у 25–40 % человек в мировой популяции; при этом, к сожалению, у 50–80 % из них после купирования острой боли те или иные симптомы ДП возвращаются в течение первого года вновь [1]. Данное обстоятельство косвенно свидетельствует о том, что несмотря на длительное изучение данной проблемы и огромное количество исследований, посвященных ей, в настоящее время идеальной стратегии лечения БС, предполагающей не только купирование боли, но и предупреждение её хронизации, не существует. В связи с этим очевидна необходимость ревизии доктрины БС и особенно методов и способов их терапии, используемых в клинической практике. Особенно это касается постулата о первостепенности и исключительности противовоспалительной терапии при лечении больных данной категории, который, с одной стороны, снижает вероятность безопасности терапии коморбидных пациентов, а с другой стороны, предполагает несистемный анализ ноцицептивного контента, поскольку интенсивность БС зависит от большого числа взаимосвязанных воспалительных и нейрофизиологических механизмов. Поэтому рациональное купирование клинического

симптомокомплекса ДП нельзя сводить только к правильно спланированной противовоспалительной терапии, а требуется разработка принципиально новых стратегических инициатив, среди которых центральную роль играют адъювантные ко-анальгетики (АКА), целью применения которых является повышение эффективности и безопасности терапии. Линейка препаратов, относящихся к АКА, достаточно широка; в связи с этим разные медицинские сообщества отдают предпочтение тем или иным лекарственным средствам. В зависимости от механизма действия АКА условно подразделяют на:

- специфические, модулирующие определенные сегменты ноцицептивного матрикса (НЦМ): наркотические анальгетики, психотропные и антихолинэстеразные средства, антиконвульсанты и антидепрессанты, миорелаксанты, хондропротекторы;
- мультимодальные, воздействующие на несколько сегментов НЦМ: нейротропные витаминные комплексы (витамины группы В).

Анальгетический эффект витаминов группы В объясняется их мультимодальным действием, включающим противовоспалительный и антиоксидантный эффект вследствие активации аденозиновых рецепторов и модуляции потенциалзависимых натриевых каналов (тиамин), блокады пуринергических рецепторов P2X (витамин В₆), а также ГАМКергического и серотонинергического эффектов (витамины В₁₂ и В₉) [2].

Данное положение было продемонстрировано в экспериментальных исследованиях; в частности, как совместное, так и раздельное применение тиамин, пиридоксина и цианокобаламина обеспечивало обезболивающий эффект у мышей с моделью химически индуцированной боли, которая не устранялась применением налоксона [3]. По мнению авторов данного исследования, анальгетический эффект обусловлен угнетением синтеза медиаторов воспаления и вызванных ими локальных реакций. При этом очевидно, что существует категория пациентов с ДП, у которых коморбидная патология вызывает дефицит витаминов группы В, вследствие недостатка их поступления в организм и/или ускоренной утилизации. Например, вероятность развития дефицита этих витаминов существенно возрастает у пациентов с дефицитом питания, злоупотребляющих алкоголем, страдающих сахарным диабетом (прием метформина снижает уровень витамина В₁₂ в крови), заболеваниями желудочно-кишечного тракта и т. д. В этих случаях назначение витаминов группы В больным с ДП имеет двойное назначение: купирование дефицита нейротропных витаминов для профилактики вторичных повреждений нервной системы (например, В₁₂-дефицитные когнитивные нарушения или фуникулярный миелоз) и модуляция ноцицептивного трафика. Именно поэтому опыт клинического применения нейротропных витаминов в составе комплексной терапии неврологических больных исчисляется несколькими десятилетиями.

В последние годы широкое применение получили комбинированные комплексы витаминов группы В, в состав которых, благодаря современным технологиям, входят В₁, В₆ и В₁₂ в адекватных терапевтическим потребностям дозировках. Одним из представителей этой группы препаратов является Нейромультивит; раствор для внутримышечного введения (ООО «Бауш Хелс», Россия) содержит в одной ампуле (2,0 мл) 100 мг тиамина гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида и 1,0 мг цианокобаламина. Отличительной особенностью инъекционной формы является то, что в её состав не входит лидокаин; это значительно снижает риск развития побочных эффектов, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы. Одна таблетка Нейромультивита содержит 100 мг тиамина гидрохлорида, 200 мг пиридоксина гидрохлорида и 0,2 мг цианокобаламина.

Целью данного исследования была оценка эффективности и переносимости ступенчатой терапии препаратом Нейромультивит при лечении пациентов с острой или обострением хронической ДП. Выбор данного препарата был обусловлен тем, что эффективность и безопасность применения Нейромультивита были изучены в ходе проведен-

ного в России открытого клинического исследования пациентов с осложненной формой ДП (спондилогенной радикулопатией L5 — S1); при этом следует учитывать, что назначение витаминов группы В в случае наличия патологии периферической нервной системы (ПНС) вполне понятно, но остается открытым вопрос, насколько обосновано их назначение при наличии БС без признаков поражения ПНС [4].

Материалы и методы исследования. Для реализации поставленной цели было проведено проспективное многоцентровое неинтервенционное наблюдательное исследование на территории Российской Федерации по оценке эффективности ступенчатой терапии препаратом Нейромультивит при лечении пациентов с острой или обострением хронической ДП. Нейромультивит назначался в рамках рутинной клинической практики согласно утвержденной локально инструкции по применению препарата, касающейся доз, продолжительности терапии, популяции и показаний; в сочетании с другой необходимой сопутствующей терапией (антигипертензивные препараты, статины и др.).

Первичной конечной точкой исследования являлась оценка степени снижения интенсивности БС после курса ступенчатой терапии препаратом Нейромультивит (7 дней внутримышечно по 2,0 мл ежедневно, далее в течение 14 дней в таблетированной форме по 1 таблетке 3 раза в день) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). В качестве вторичных конечных точек исследования были выбраны оценка динамики качества жизни и определение впечатления пациента и врача об эффективности лечения после курса лечения на основании общепринятых критериев:

- 1) оценка интенсивности боли и связанных с ней функциональных расстройств по опроснику Роланда-Морриса;
- 2) определение качества жизни по опроснику QL-5D-5L;
- 3) впечатления пациента об эффективности лечения (7-балльная система оценки);
- 4) впечатления врача об эффективности лечения (7-балльная система оценки).

В программу были включены 134 пациента с острой или обострением хронической ДП шейно-грудной или пояснично-крестцовой локализации, не требующей хирургического лечения. Большинство пациентов составили женщины (м:ж = 1:1,13); средний возраст — 44,4 [20; 74] лет с длительностью заболевания 7,4 ± 6,3 суток; различия по возрасту между мужчинами и женщинами в анализируемой выборке не достигали статистической значимости по критерию Манна-Уитни (p = 0,063).

Критерии включения больных в исследование:

1. Возраст пациентов — от 18 до 75 лет.
2. Установленный диагноз «Дорсопатия», острая форма и фаза обострения хронической формы с длительностью БС не более 3-х недель.
3. Средняя или выраженная интенсивность боли (более 60 мм по ВАШ).
4. Русский язык является родным.
5. Наличие подписанного и датированного Информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

1. Беременность или грудное вскармливание.
2. Наличие признаков выраженной или тяжелой депрессии по опроснику Бека (более 20 баллов).
3. Серьезное нарушение зрения.
4. Инфекционные заболевания на момент включения.
5. Онкологические заболевания в анамнезе и на момент проведения скрининга.
6. Декомпенсированные нервно-психические заболевания, включая шизофрению, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, деменцию и др., затрудняющие участие пациента в исследовании.
7. Алкоголизм, токсикомания или наркотическая зависимость.
8. Уровень образования менее 8 лет.

Пациент считался исключенным из исследования, если его участие было прекращено до завершения планируемых визитов / оценок, указанных в протоколе. Пациенты могли быть исключены из исследования по любой из следующих причин:

- Нежелательные явления (НЯ);
- Непереносимость препарата Нейромультивит;
- Добровольный отказ от участия (по желанию пациента);
- По решению исследователя;
- Другие причины.

По данным клинико-неврологического (с проведением нейро-ортопедических тестов) и нейровизуализационного (МРТ в 100 % случаев) обследования спондилоартроз оказался наиболее вероятным

триггером боли у 67 / 50 % пациентов, поражение крестцово-подвздошного сочленения (ПКПС) выявлено у 34 / 25,4 %, протрузия или грыжа межпозвоночного диска — у 24 / 17,9 %; у 17 / 12,7 % пациентов боль в спине развивалась в рамках посткоронавирусного синдрома.

Наибольшее количество больных (по 50 %) имели умеренный уровень боли со значением ВАШ 60–74 балла (среднее значение — 74,99, таблица 2, 3) и сильную боль с ВАШ от 75 до 100 баллов. Все параметры и данные о включенных пациентах вводились в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК) для последовательной статистической обработки результатов программы и были обезличены для сохранения конфиденциальности пациентов.

Каждый пациент, включенный в исследование, находился под наблюдением в течение всего курса приема Нейромультивита (всего 4 визита: 1-й — скрининг, 2-й — через 3 дня от начала лечения, 3-й — через 7 дней от начала лечения, 4-й — через 3 недели, по завершению курса лечения).

Особое внимание уделялось контролю безопасности применения препарата Нейромультивит. Каждое НЯ было задокументировано с указанием на интенсивность, дату начала и окончания, продолжительность, способ устранения, результаты, изменения.

Для статистического анализа полученные в ходе исследования данные вносились в базу, сформированную на основе программного обеспечения EXCEL. Для статистического анализа результатов исследования использовали общепринятые методы из пакета программ Statistica 7.0 («StatSoft, Inc.», США) в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [5]. Для сравнительного анализа качественных параметров пользовались критерием χ^2 или Фишера. Значимость различий между количественными величинами оценивали по критериям t Стьюдента (для нормально распределенных величин) или Манна-Уитни (в случае непараметрических данных). Пороговый уровень значимости был принят равным 0,05.

Таблица 1. Динамика параметров ВАШ по визитам

Визит	N	Среднее	Медиана	Мин.	Макс.	Q25	Q75	SD	CV	SE
1	134	74,99	74,5	60	100	70	80	9,98	13,31	0,86
2	134	48,87	50	4	90	32,75	65	20,49	41,94	1,77
3	134	33,19	30	0	70	20	50	19,34	58,27	1,67
4	134	10,49	5	0	50	1	15	12,89	122,95	1,11

Результаты исследования. В целом, применение ступенчатой терапии препаратом Нейромультивит способствовало снижению интенсивности болевого синдрома у участников исследования (табл. 1). При этом изменение распределения пациентов по силе боли по шкале ВАШ (в соответствии с рекомендациями [6, 7]) являлось статистически значимым ($p < 0,0001$, Тест Бхапкара).

Для стандартизации оценки эффективности терапии в работе использовались рекомендации ВОЗ, в соответствии с которыми медицинское воздействие считается эффективным, если степень снижения интенсивности боли составляет не менее 30 %, но оптимальным считается снижение боли на 50 %

и более [8]. В связи с этим уже на 2-м визите все пациенты были условно разделены на две группы: «респондеры» (105 больных с уменьшением боли более, чем на 50 % относительно показателя ВАШ на 1 визите; 54 женщины, 51 мужчина) и «нереспондеры» — 29 больных (17 женщин, 12 мужчин) с уменьшением боли менее, чем на 50 % относительно показателя ВАШ на 1-м визите.

Различия по возрасту и полу между группами не достигали статистической значимости (тест Манна-Уитни, $p = 0,323$; χ^2 -квadrat Пирсона (p) — 0,23, 0,63 соответственно), что косвенно свидетельствует в пользу отсутствия характерных признаков профиля (по полу и возрасту) пациента с болью в спине,

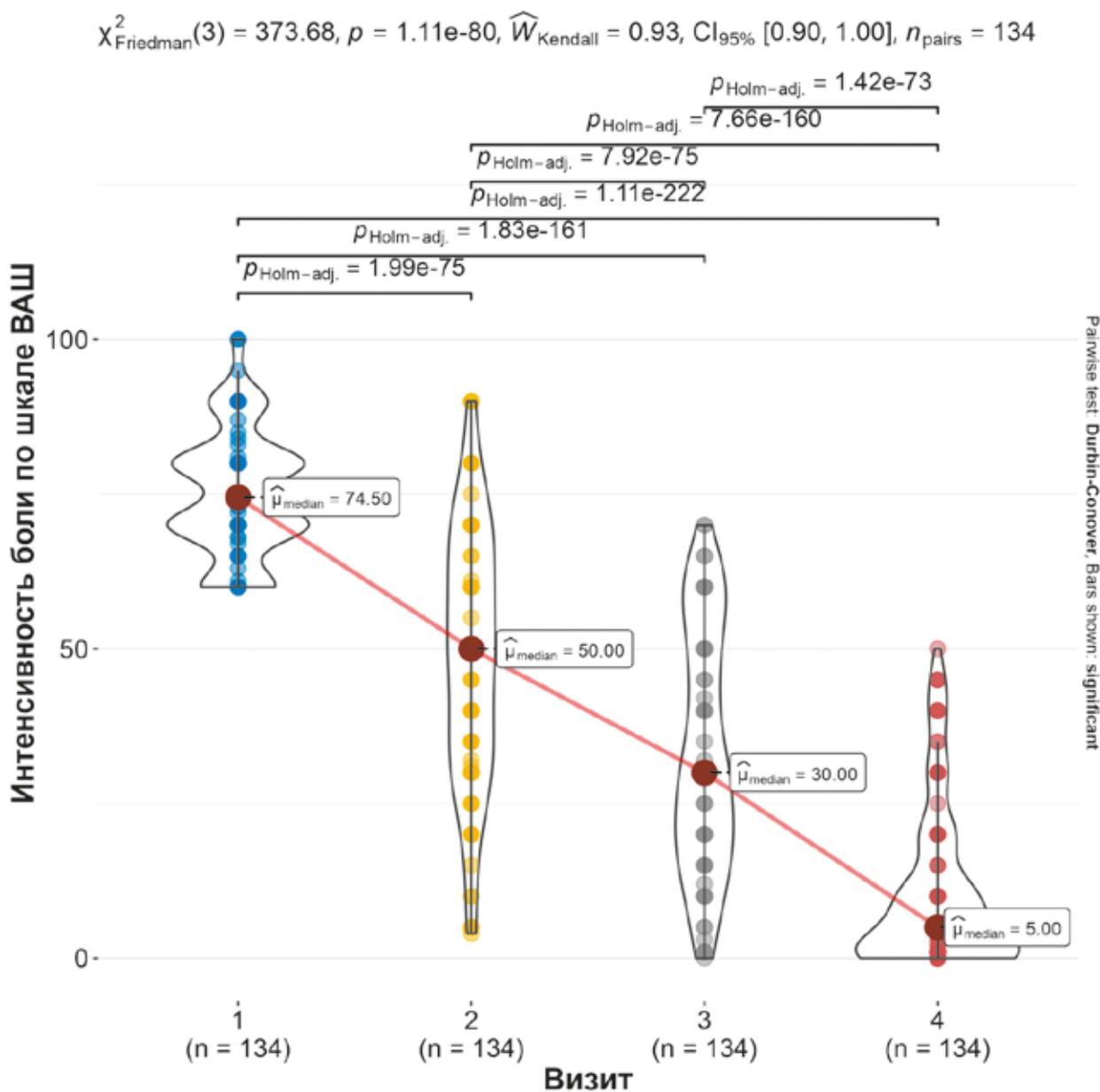


Рис. 1. Диаграмма изменения значения показателя ВАШ по визитам (приведены значения непараметрического теста Фридмана и p -value парного теста Дарбина-Коновера с поправкой Холма-Бонферрони).

который наиболее вероятно будет «положительно отвечать» на обезболивание с помощью витаминов группы В.

После второго визита респондеры продолжали принимать Нейромультивит в соответствии с программой исследования, а нереспондеры для купирования боли кратковременно (2–4 дня) по требованию дополнительно принимали различные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): Мелоксикам (7,5 мг в сутки), Напроксен (200 мг в сутки), Флурбипрофен (8,75 мг в сутки), Диафлекс (50 мг в сутки). Как следствие, на следующих визитах интенсивность боли по шкале ВАШ продолжала клинически и статистически снижаться в обеих группах ($p < 0,0001$) (рис. 1).

При этом наибольший показатель эффективности лекарственной терапии был выявлен между 1-м и 4-м визитами (86 %), а также между 3-м и 4-м — 54 %, что свидетельствует о дозозависимом эффекте Нейромультивита.

Именно поэтому от визита к визиту изменялась конфигурация соотношения количества пациентов по степени выраженности болевого синдрома (рис. 2).

В частности, ко второму визиту улучшение наблюдалось у 87 % пациентов, а на последнем визите — у 100 % пациентов, а снижение значений показателя ВАШ составило в среднем 86 %. Сравнительный анализ характера положительной динамики в рассматриваемых группах больных выявил более отчетливые результаты в группе респондеров. Эффективность проводимой терапии в виде снижения интенсивности боли по шкале ВАШ на 2-м и 3-м визитах в группе респондеров была достоверно выше, чем в группе нереспондеров (38 %, 37 % и 26 %, 18 % соответственно) — тест Манна-Уитни, $p = 0,0027$; тест Фишера, $p = 0,0043$ для второго визита; тест Манна-Уитни, $p = 0,0045$; тест Фишера, $p = 0,00038$ для третьего визита. В связи с этим распределение пациентов по силе боли статистически значимо различалось

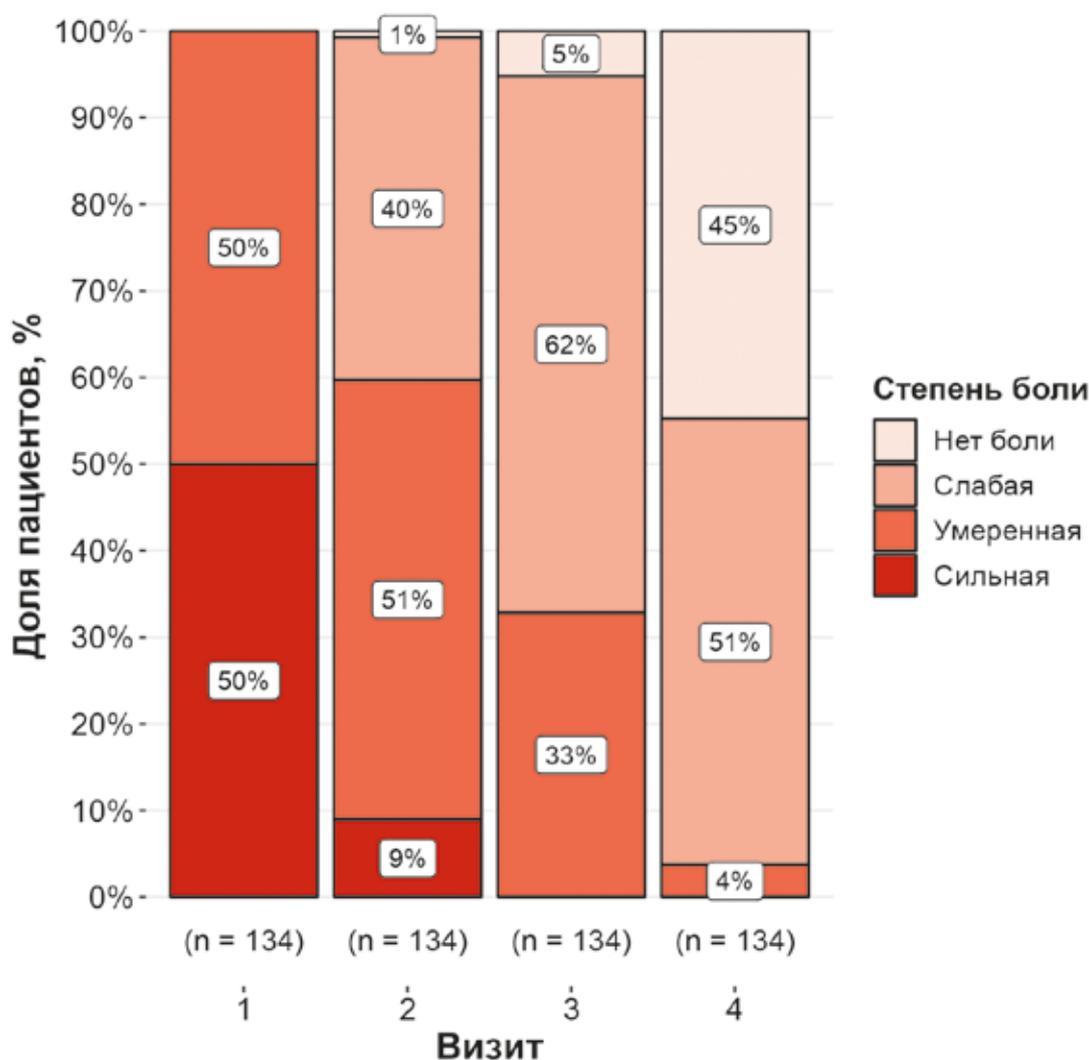


Рис. 2. Диаграмма распределения пациентов по сгруппированным значениям ВАШ

между респондерами и нереспондерами на 2-м и 3-м визитах; более того, в обеих группах снижение показателя ВАШ между визитами было статистически значимо ($p < 0,05$).

Тем не менее, нельзя не учитывать, что у части больных между 2-м и 3-м визитами не было положительной динамики или даже выявлялось некоторое ухудшение: в группе респондеров — 10 % и 2 % соответственно, а в группе нереспондеров — 3 % и 7 %. Между 3-м и 4-м визитами данные показатели снижались преимущественно в группе респондеров до 5 % и 3 %. Данное обстоятельство, с одной стороны, свидетельствует в пользу обоснованности проведения комплексной терапии больным данного профиля. С другой стороны, отражает сложности медикаментозного контроля болевого трафика, имеющего временную и пространственную конфигурацию в рамках целостного организма и зависящего от большого количества недостаточно изученных факторов.

Снижение интенсивности болевого синдрома в процессе лечения естественным образом сопровождалось улучшением жизнедеятельности больных между 1-м и 4-м визитами. Выявлено клинически и статистически значимое снижение значений показателя между визитами, в среднем на 85 % ($p < 0,0001$); к окончанию исследования (4-й визит) улучшения относительно начала исследования наблюдались у 98 % пациентов. Значительные нарушения жизнедеятельности (> 7 баллов) сохранились только у 2 (1 %) пациентов.

Сравнительный межгрупповой анализ динамики жизнедеятельности у обследованных больных, также как и в отношении показателей ВАШ, выявил существенные и достоверные различия (табл. 2) — тест Манна-Уитни, $p = 0,00001$.

Снижение интенсивности болевого синдрома и восстановление жизнедеятельности больных лежало в основе положительного общего клинического впечатления от проводимой терапии по шкале тяжести CGI-S — 62 %; при этом максимальная промежуточная динамика данного показателя наблюдалась между 3-м и 4-м визитами — 39 %.

Анализ перераспределения пациентов между подгруппами тяжести по шкале CGI-S показал их достоверную статистическую значимость $p < 0,0001$ (тест Бхапкара) между визитами. Проводимая те-

рапия приводила к статистически значимому снижению тяжести расстройств по шкале CGI-S между визитами ($p < 0,0001$); а на последнем визите улучшение наблюдалось у 92 % пациентов, у 66 % пациентов состояние по шкале тяжести CGI-S соответствовало норме.

Межгрупповой анализ динамики данного показателя выявил, что на 1-м и 3-м визитах значения параметра CGI-S статистически значимо различались между группами респондеров и нереспондеров по баллам (тест Манна-Уитни, $p = 0,00007$, тест Фишера, $p = 0,0002$ — на 1-м визите; тест Манна-Уитни, $p = 0,002$, тест Фишера, $p = 0,007$ — на 2-м визите). Эффективность снижения значений параметра CGI-S на 2-м и 4-м визитах в группе респондеров была выше, чем в группе нереспондеров; в обеих группах снижение показателя CGI-S было статистически значимым ($p < 0,05$) начиная со 2-го визита. В группе нереспондеров снижение показателя CGI-S между 1-м и 2-м визитами было статистически не значимо; но на 4-м визите группы респондеров и нереспондеров не различались по показателю CGI-S.

Одной из межгрупповых отличительных особенностей динамики параметра CGI-S было максимальное промежуточное улучшение данного показателя между 3-м и 4-м визитами в группе респондеров (46 %), в то время как аналогичное отклонение в группе нереспондеров выявлено между 2-м и 3-м визитами — 25 %, что предполагает терапевтический эффект от краткосрочного применения НПВП пациентам этой группы.

Аналогичная положительная динамика на проводимую терапию выявлена у рассматриваемой когорты больных по шкале общего клинического впечатления CGI-I (изменения в процессе лечения), которая позволила подытожить эффективность применения Нейромультивита (табл. 3, рис. 3).

Выявлено статистически значимое клиническое улучшение по шкале CGI-I между визитами ($p < 0,0001$). Максимальная положительная динамика наблюдалась между 1-м и 4-м визитами (31 %, медианное снижение 50 %), а также между 3-м и 4-м — 21 %.

В целом, к окончанию исследования 96 % пациентов оценивали своё состояние по шкале тяжести CGI-I как «Очень сильное улучшение» (78 %) или «Сильное улучшение» (18 %), ухудшение состояния выявлено

Таблица 2. Динамика изменения показателя между визитами в группах респондеров и нереспондеров.

Группа	Визиты	Среднее изменение в баллах шкалы ВАШ (SD)	Средний процент изменений	Число пациентов (%)		
				С улучшением	Без изменений	С ухудшением
Респондеры	1–4	–8,24 (4,43)	–89 %	104 (99 %)	1 (1 %)	0
Нереспондеры		–7,48 (3,95)	–71 %	27 (93 %)	2 (7 %)	0

Таблица 3. Динамика изменения показателя CGI-I между визитами.

Визиты	Среднее изменение в баллах шкалы CGI-I (SD)	Средний процент изменений	Число пациентов (%)		
			С улучшением	Без изменений	С ухудшением
1-2	-0,69 (1,67)	-9 %	71 (53 %)	44 (33 %)	19 (14 %)
2-3	-0,56 (0,86)	-12 %	69 (51 %)	57 (43 %)	8 (6 %)
3-4	-0,78 (0,87)	-21 %	86 (64 %)	41 (31 %)	7 (5 %)
1-4	-2,02 (1,6)	-31 %	115 (86 %)	3 (2 %)	16 (12 %)

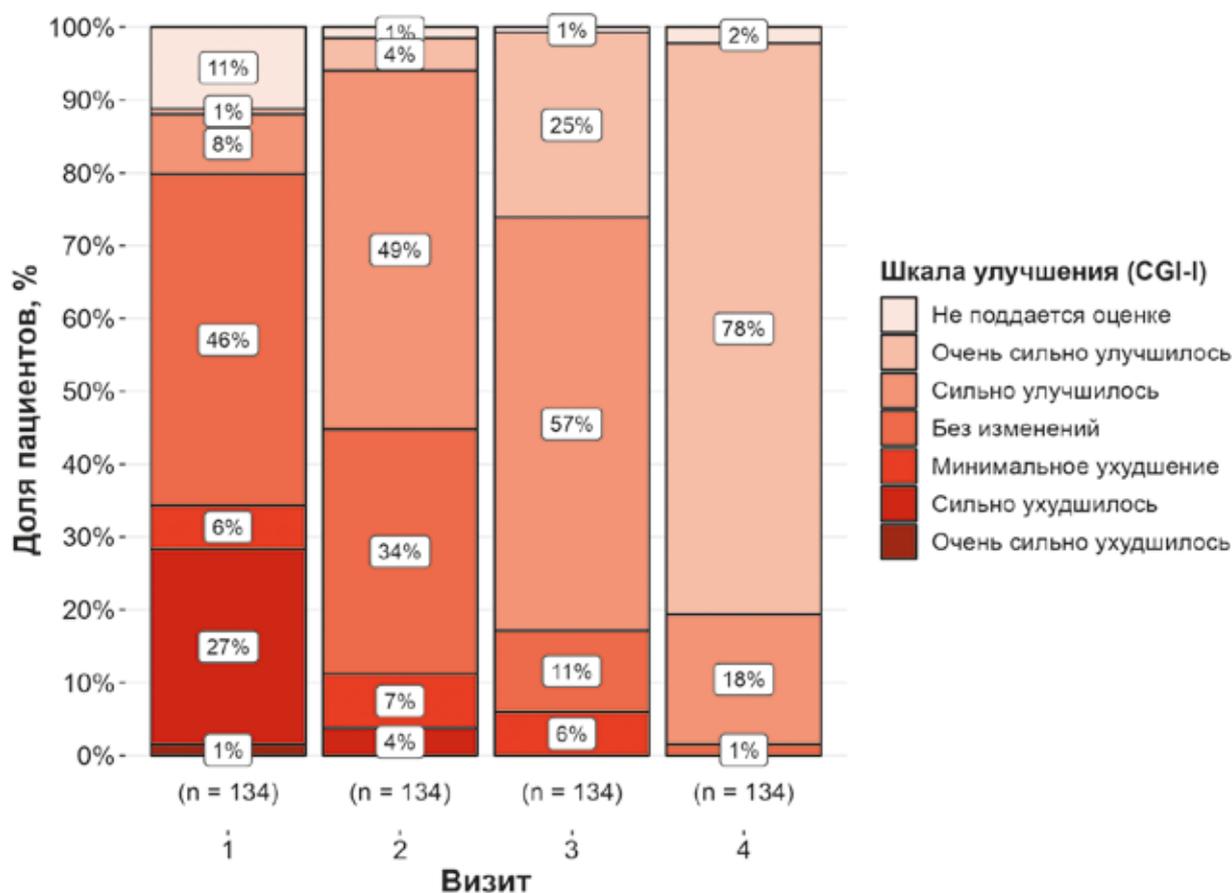


Рис. 3. Диаграмма распределения пациентов по сгруппированным значениям параметра CGI-I.

Таблица 4. Динамика изменения показателя между визитами в обеих группах.

Визиты	Среднее изменение в баллах шкалы CGI-I (SD)	Средний процент изменений	Число пациентов (%)		
			С улучшением	Без изменений	С ухудшением
Группа респондеров					
1-2	-0,92 (1,78)	+7 %	70 (67 %)	19 (18 %)	16 (15 %)
2-3	-0,49 (0,88)	-9 %	47 (45 %)	52 (50 %)	6 (6 %)
3-4	-0,76 (0,88)	-20 %	67 (64 %)	32 (30 %)	6 (6 %)
1-4	-2,17 (1,7)	-31 %	89 (85 %)	2 (2 %)	14 (13 %)
Группа нереспондеров					
1-2	0,17 (0,71)	+17 %	1 (3 %)	25 (86 %)	3 (10 %)
2-3	-0,83 (0,76)	-21 %	22 (76 %)	5 (17 %)	2 (7 %)
3-4	-0,83 (0,85)	-23 %	19 (66 %)	9 (31 %)	1 (3 %)
1-4	-1,48 (1,02)	-29 %	26 (90 %)	1 (3 %)	2 (7 %)

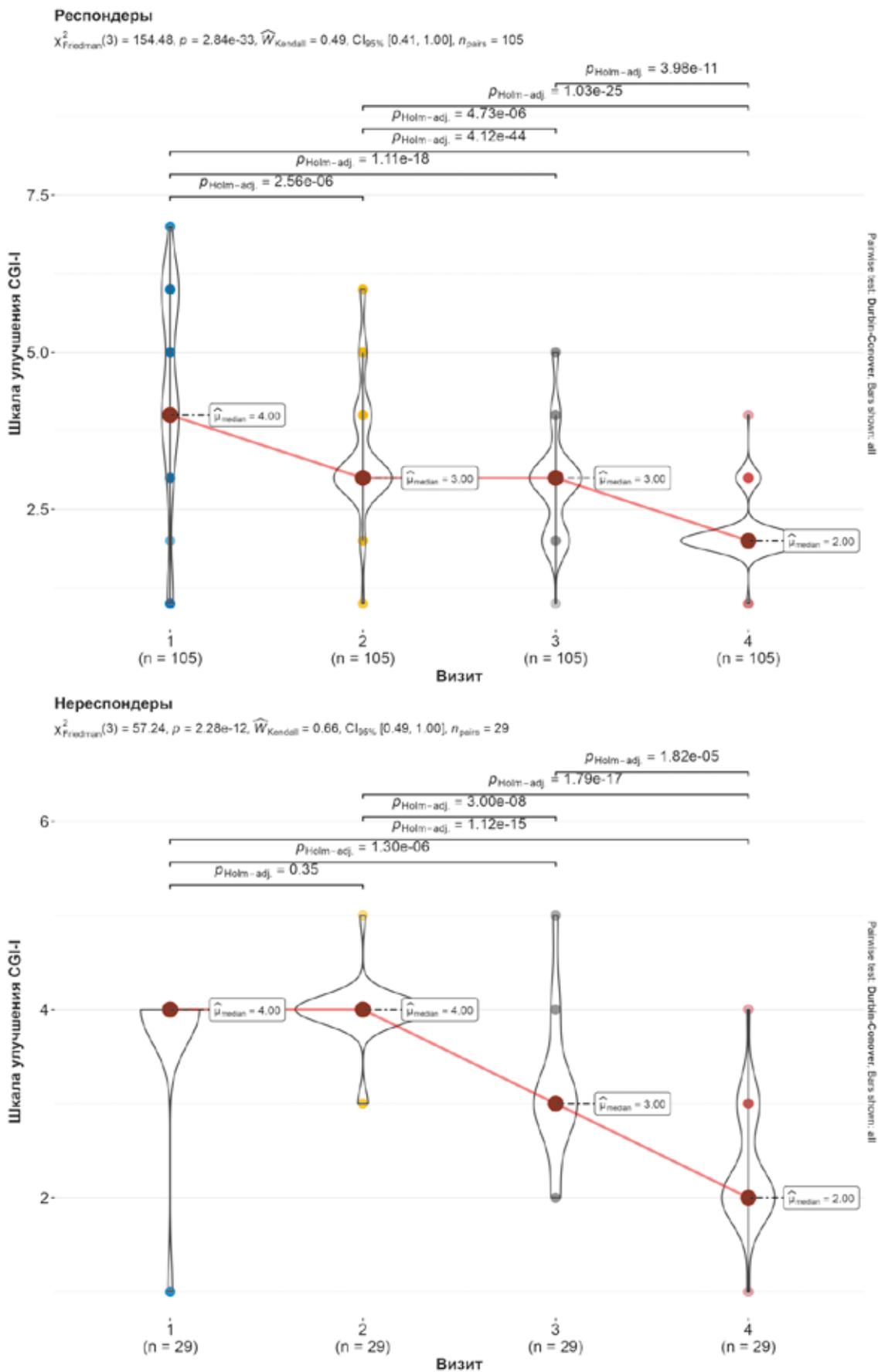


Рис. 4. Диаграмма изменения значения показателя CGI-I по визитам (приведены значения непараметрического теста Фрийдмана и p-value парного теста Дарбина-Коновера с поправкой Холма-Бонфферони).

только у 12 % больных, а без улучшения — лишь 2 %; что является наглядным подтверждением эффективности проведенной терапии с помощью Нейромультивита.

Улучшение клинического состояния на фоне проводимой терапии развивалось по-разному в группах больных, о чем свидетельствуют данные таблицы 4, рисунка 4.

На 1-м и 2-м визитах значения параметра CGI-I статистически значимо различались между группами респондеров и нереспондеров по баллам (тест Манна-Уитни, $p = 0,031$; тест Фишера, $p < 0,0001$; тест Манна-Уитни, $p < 0,0001$; тест Фишера, $p < 0,0001$ — соответственно). В обеих группах снижение показателя CGI-I начиная со 2-го визита было статистически значимо ($p < 0,05$). В группе нереспондеров снижение показателя между 1-м и 2-м визитами было статистически не значимо (тест Бхапкара, $p = 0,65$). На 3-м и 4-м визитах группы респондеров и нереспондеров не различались по показателю CGI-I (тест Манна-Уитни, $p = 0,132$; тест Фишера, $p = 0,517$; тест Манна-Уитни, $p = 0,121$; тест Фишера, $p = 0,146$ — соответственно).

В результате выздоровления больных на фоне проводимой терапии, подтвержденного всеми представленными выше показателями, закономерно улучшилось качество их жизни по опроснику EQ-5D-5L в отношении подвижности, ухода за собой, привычной повседневной деятельности, дискомфорта, боль-ассоциированной тревоги и депрессии ($p < 0,0001$, тест Бхапкара) (табл. 5).

Как следует из анализа данных, представленных в таблице, в обследованной когорте больных наблюдалось статистически значимое (тест Бхапкара, $p < 0,0001$) снижение влияния клинических проявлений ДП на качество их жизни по всем показателям шкалы в 62–96 % случаев.

В частности, снижение значений показателей EQ-5D-5L относительно начала исследования составило в среднем 36–58 %, а к окончанию исследования 97–99 % пациентов оценивали влияние ДП на ка-

чество их жизни по показателям опросника EQ-5D-5L как «минимальное влияние / отсутствие влияния».

Характер улучшения качества жизни пациентов, зафиксированного по опроснику EQ-5D-5L, имел особенности в зависимости от рассматриваемой группы больных. В группе респондеров динамика показателей по шкале EQ-5D-5L была более очевидной, например, в разделе «Уход за собой» на 1-м визите умеренное влияние боли на данный показатель было у 34 больных (32,4 %), а на четвертом — у 0; а в группе нереспондеров — у 9 больных (31 %) и у 2 (8,9 %) — соответственно.

В разделе боль-ассоциированный дискомфорт на 1-м визите умеренное влияние боли на дискомфорт было у 30 больных (28,6 %), а на 4-м — у 2 (1,9 %); а в группе нереспондеров — у 12 больных (41,4 %) и у 3 (10,3 %) — соответственно. При этом в обеих группах показатели шкалы EQ-5D-5L статистически значимо улучшились к 4-му визиту; а статистически значимые различия между респондерами и нереспондерами наблюдались преимущественно по показателям «Уход за собой» и «Боль / дискомфорт»: тест Манна-Уитни, $p = 0,002$, тест Фишера, $p = 0,003$; тест Манна-Уитни, $p = 0,034$, тест Фишера, $p = 0,034$.

Улучшение качества жизни пациентов, инициированное проведенным лечением, положительно повлияло на боль-ассоциированные тревожно-депрессивные нарушения, что было подтверждено с помощью шкалы оценки здоровья больных для диагностики наличия и тяжести депрессии PHQ-9.

У обследованных больных выявлено статистически значимое снижение значений показателя шкалы PHQ-9 между визитами, в среднем на 47 % ($p < 0,0001$), что свидетельствует о высокой эффективности проведенной терапии применительно к рассматриваемой категории расстройств. К окончанию исследования (4-й визит) улучшения состояния здоровья больных, с точки зрения наличия и тяжести депрессии относительно начала исследования, наблюдались у 72 % пациентов; к окончанию исследования у 82 % больных депрессия отсутство-

Таблица 5. Динамика изменения показателей от начала исследования к последнему визиту

Показатель шкалы EQ-5D-5L	Среднее изменение в баллах шкалы EQ-5D-5L (SD)	Средний процент изменений	Число пациентов (%)		
			С улучшением	Без изменений	С ухудшением
Подвижность	-1,75 (0,90)	-53 %	121 (90 %)	13 (10 %)	0
Уход за собой	-1,72 (0,96)	-52 %	121 (90 %)	12 (9 %)	1 (1 %)
Привычная повседневная деятельность	-1,85 (0,96)	-55 %	127 (95 %)	6 (4 %)	1 (1 %)
Боль / дискомфорт	-2,14 (0,88)	-58 %	129 (96 %)	5 (4 %)	0
Тревога/депрессия	-1,18 (1,13)	-36 %	83 (62 %)	51 (38 %)	0

вала или наблюдалась на минимальном уровне. Данное обстоятельство вполне убедительно обосновывает целесообразность патогенетического лечения больных с ДП путём применения витаминов группы В, что позволяет контролировать боль-ассоциированные тревожно-депрессивные нарушения без применения специальных медицинских средств, таких как анксиолитики или антидепрессанты.

По аналогии со сравнительным анализом ранее рассмотренных показателей оценки эффективности лечения, было исследовано соотношение восстановления боль-ассоциированных тревожно-депрессивных нарушений в группах обследованных больных. Больные в группе респондеров статистически значимо отличались от больных группы нереспондеров по степени депрессии на 4-м визите (тест Фишера, $p = 0,029$), но не различались по значениям баллов шкалы PHQ-9 (тест Манна-Уитни, $p = 0,766$). При этом снижение степени депрессии в обеих группах было статистически значимым (71 %, 72 % соответственно).

Аналогичным образом изменялись показатели опросника GAD-7, который используется для диагностики генерализованного тревожного расстройства и других состояний, сопровождающихся тревогой. У обследованных больных выявлено статистически значимое снижение значений показателя шкалы GAD-7 между визитами, в среднем на 50 % ($p < 0,0001$). В частности, к окончанию исследования (4-й визит) улучшения состояния здоровья по данной шкале относительно начала исследования наблюдались у 77 % пациентов (наблюдался минимальный уровень тревожности по шкале GAD-7).

При этом у больных из группы респондеров уровень тревожности статистически значимо отличался от аналогичного показателя больных из группы нереспондеров на 4-м визите (тест Фишера, $p = 0,009$), хотя статистически значимого различия по значениям баллов шкалы GAD-7 не было (тест Манна-Уитни, $p = 0,158$). В целом снижение уровня тревожности в обеих группах (респонденты и нереспонденты) было статистически значимо, средний процент изменений 52 % и 45 % соответственно.

Обсуждение полученных результатов

Доктрина лечения БС, в том числе связанных с ДП, претерпела существенные изменения за последние 10 лет по следующим приоритетным направлениям: развитие концепции соотношения рисков и пользы от применения тех или иных обезболивающих лекарственных средств; формирование безопасных медицинских стратегий лечения больных данного профиля; системный анализ факторов риска хронизации боли и др. В связи с этим во многих медицинских сообществах интенсивно развивается концепция АКА,

предназначенных для безопасной патогенетической терапии больных с БС.

Тем не менее ежедневно в мире НПВП используют более 30 млн человек для лечения БС, причем 40 % из них старше 60 лет; по данным ВОЗ по частоте применения НПВП занимают 2-е место после антибиотиков [9]. Данное обстоятельство объясняется их высокой эффективностью в терапии боли и доступностью (во многих странах мира, в том числе и в Российской Федерации, НПВП относятся к безрецептурным лекарственным средствам), кроме этого, большое значение имеет недостаточная осведомленность пациентов и врачей об угрозах, связанных с бесконтрольным применением этих препаратов, и ограниченное количество исследований, посвященных альтернативным методам обезболивания.

В этом отношении данное исследование по праву можно считать «пионерским» поскольку оно посвящено изучению обезболивающего эффекта препарата Нейромультивит (ООО «Бауш Хелс», Россия), как одного из лучших представителей комбинации витаминов группы В по составу компонентов. Оригинальность исследования обусловлена тем, что, во-первых, в качестве АКА выбран самый безопасный препарат, который, в отличие от предпочитаемых за рубежом для альтернативного обезболивания антиконвульсантов и антидепрессантов, не вызывает привыкания, зависимости (например, препарат Лирика) и прочих нежелательных реакций [10]. Во-вторых, Нейромультивит использовался в качестве монотерапии при лечении больных с ДП; как правило, анализ эффективности АКА (в том числе витаминов группы В) проводился при совместном их применении с НПВП, что затрудняло возможность оценить их собственное обезболивающее действие [11]. В-третьих, терапевтический эффект оценивался системно: не только по количественным показателям интенсивности БС (шкала ВАШ), но и по динамике уровня боль-ассоциированных нервно-психических нарушений, а также суммарных показателей качества жизни больных.

Обследовано 134 пациента с острой или обострением хронической ДП шейно-грудной или пояснично-крестцовой локализации, женщины (м:ж=1:1,13); средний возраст — 44,4 лет с длительностью заболевания $7,4 \pm 6,3$ суток; что свидетельствует о репрезентативности выборки и возможности экстраполировать результаты исследования на популяцию РФ. Наибольшее количество больных (по 50 %) имели умеренный уровень боли со значением ВАШ 60–74 балла (среднее значение 74,99) и сильную боль с ВАШ от 75 до 100 баллов, что делает задачу снижения БС очень непростой. Первичной конечной точкой исследования являлась оценка степени снижения интенсивности БС после курса ступенчатой терапии

препаратом Нейромультивит (7 дней внутримышечно, далее в течение 14 дней в таблетированной форме) по шкале ВАШ. В качестве вторичных конечных точек исследования были выбраны оценка динамики качества жизни и определение впечатления пациента и врача об эффективности лечения после курса лечения на основании общепринятых критериев оценки боль-ассоциированных нарушений, что позволяет сделать заключение о классическом построении структуры данной работы.

Уже на 2-м визите (через 3 дня от начала терапии) у 105 больных (78,4 % от всех пациентов) наблюдалось уменьшение боли более, чем на 50 % относительно показателя ВАШ на 1-м визите (группа респондеры); у остальных (29 больных) — уменьшение боли было менее, чем на 50 % (группа нереспондеры), поэтому для купирования боли данные больные кратковременно (2–4 дня) по требованию дополнительно принимали различные НПВП. Полученные положительные результаты на 2-м визите свидетельствуют не только о возможности купировать болевой синдром с помощью Нейромультивита в виде монотерапии, но и добиваться обезболивания в короткие сроки, что имеет принципиальное значение для усовершенствования современной доктрины лечения болевых синдромов. Тем не менее, наибольший показатель эффективности лекарственной терапии был выявлен у обследованных больных между 1-м и 4-м визитами (86 %), а также между 3-м и 4-м — 54 %, что свидетельствует о дозозависимом эффекте Нейромультивита. Полученные результаты согласуются с данными аналогичного рандомизированного клинического исследования, в котором оценивалась эффективность внутримышечного введения витамина B₁₂ в качестве монотерапии у пациентов с хронической болью в спине по сравнению с плацебо [12]. Авторы обнаружили снижение уровня боли по ВАШ у пациентов, получавших витамин B₁₂ на 66 пунктов, по сравнению с группой плацебо (среднее снижение — 34 пункта; $p < 0,0001$).

Снижение интенсивности БС в процессе лечения с применением Нейромультивита естественным образом сопровождалось улучшением жизнедеятельности больных между 1-м и 4-м визитами в среднем на 85 % ($p < 0,0001$). Данный факт выявлен в некоторых аналогичных исследованиях системного влияния боли на организм [13].

Снижение интенсивности БС и связанное с этим восстановление жизнедеятельности больных лежало в основе положительного общего клинического впечатления от проводимой терапии по шкале тяжести CGI-S, которое составило 62 %; при этом максимальная промежуточная динамика данного показателя наблюдалась между 3-м и 4-м визитами и составила 39 %. Данные результаты вполне зако-

номерны, поскольку боль оказывает значительное влияние на нервную систему, инициируя различные психоэмоциональные нарушения [14]. В результате выздоровления больных на фоне проводимой терапии, подтвержденного всеми представленными вторичными конечными точками исследования, закономерно улучшилось качество их жизни по опросникам CGI-I и EQ-5D-5L в отношении подвижности, ухода за собой, привычной повседневной деятельности, дискомфорта, боль-ассоциированной тревоги и депрессии, в частности, выявлено статистически значимое снижение тяжести расстройств по шкале CGI-S между визитами ($p < 0,0001$); а на последнем визите улучшение наблюдалось у 92 % пациентов, у 66 % пациентов состояние по шкале тяжести CGI-S соответствовало норме. Кроме этого, к окончанию исследования 96 % пациентов оценивали своё состояние по шкале тяжести CGI-I как «Очень сильное улучшение» (78 %) или «Сильное улучшение» (18 %), ухудшение состояния выявлено только у 12 % больных, а без улучшения — лишь 2 %; что является убедительным подтверждением эффективности проведенной терапии с помощью Нейромультивита.

Особого внимания заслуживает эффективность Нейромультивита применительно к психоэмоциональным нарушениям у обследованных больных (статистически значимое снижение значений показателя шкалы PHQ-9 между визитами, в среднем на 47 %, $p < 0,0001$), особенно выраженным в группе респондеров. В частности, к окончанию исследования (4-й визит) улучшения состояния здоровья больных с точки зрения наличия и тяжести депрессии относительно начала исследования наблюдались у 72 % пациентов; к окончанию исследования у 82 % больных депрессия отсутствовала или наблюдалась на минимальном уровне. Аналогичная положительная динамика выявлена у больных из группы респондеров, уровень тревожности статистически значимо отличался от аналогичного показателя больных из группы нереспондеров на 4-м визите (тест Фишера, $p = 0,009$).

Таким образом, полученные результаты являются убедительным обоснованием целесообразности патогенетического лечения больных с ДП путём применения витаминов группы В на примере Нейромультивита, что позволяет успешно контролировать не только интенсивность БС, но и боль-ассоциированные тревожно-депрессивные нарушения без применения специальных медицинских средств, таких как анксиолитики или антидепрессанты. Однако, необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения механизмов терапевтической эффективности витаминов группы В при БС различного генеза, что позволит создать предпосылки для усовершенствования ныне существующей доктрины лечения боли.

Литература

1. Borenstein D. Low back pain and lumbar spinal stenosis // In: Hochberg M.C., Silman A., Smolen J., et al, eds. *Rheumatology*. – 2003. – Vol. 3. – P. 583–613.
2. Живолупов СА, Литвиненко ИВ, Самарцев ИН и др. Лекарственная терапия хронических скелетно-мышечных болевых синдромов: концепция адьювантных анальгетиков и перспектива ее реализации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1):105–111.
3. França D, Souza A, Almeida K. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol* 2001; 421 (3): 157–64.
4. Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В. Эффективность и безопасность нейромультивита при вертеброгенных радикулопатиях. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2017; 117 (10): 38–43. DOI: 10.17116/jnevro201711710138-43 / Khabirov F.A., Khaibullin T.I., Granatov E.V. Effektivnost' i bezopasnost' neiromul'tivita pri vertebrogennykh radikulopatiiakh. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2017; 117 (10): 38–43. DOI: 10.17116/jnevro201711710138-43 [in Russian].
5. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Выбор метода для статистического анализа медицинских данных и способа графического представления результатов. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2019; 65(4). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1092/30/lang,ru/> DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-4-9.
6. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2 (2): 175–184.
7. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63 Suppl 11: S 240–252.
8. Guidelines on the management of chronic pain in children / Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>.
9. Davies M, Cohen S. Acute presentations of chronic pain conditions. In: Mahoney PF, Buckenmaier C, editors. *Combat Anesthesia: The First 24 Hours (Textbooks of Military Medicine)* Department of the Army; 2015. P. 245–59.
10. Ferreira GE, McLachlan AJ, Lin CC, Zadro JR, Abdel-Shaheed C, O'Keeffe M, Maher CG. Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of back pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021 Jan 20;372:m4825. doi: 10.1136/bmj.m4825. PMID: 33472813; PMCID: PMC8489297.
11. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, Goldberg SG, Cohen MT, Nunes CP, Oliveira LB, da Fonseca AS. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov;25(11):2589-99. doi: 10.3111/13696990903246911. PMID: 19731994.
12. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, et al. Vitamin B in low back pain: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2000 May-Jun;4(3):53-8.
13. Борисова Л.И. Влияние болевого статуса на качество жизни пациентов до и после оперативного лечения стеноза поясничного отдела позвоночного канала. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(2):16–20. Borisova LI. The effect of pain on quality of life before and after the surgical treatment of lumbar vertebral canal stenosis. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(2):16-20. (In Russ.).<https://doi.org/10.17116/jnevro20151152116-20>.
14. Crofford LJ. Psychological aspects of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 Feb;29(1):147-55. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.027. Epub 2015 May 21. PMID: 26267008; PMCID: PMC5061342.

НЕЙРОМУЛЬТИВИТ – ДОСТОИНСТВА УБЕЖДАЮТ



АМПУЛЫ – ЭТО



**3 ВИТАМИНА
БЕЗ ЛИДОКАИНА**



**14 ДНЕЙ
БЕЗ ХОЛОДИЛЬНИКА**



Объем – 2 мл
Наличие упаковок №5 и №10



Наличие упаковок №20 и №60



ТАБЛЕТКИ – ЭТО



**3 ВИТАМИНА В ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ
ДОЗИРОВКАХ: В1 – 100 МГ,
В6 – 200 МГ, В12 – 0,2 МГ**



ЕВРОПЕЙСКОЕ КАЧЕСТВО ПО ДОСТУПНОЙ ЦЕНЕ



ПРОИЗВЕДЕНО В АВСТРИИ

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата

Лекарственная форма и форма выпуска: НЕЙРОМУЛЬТИВИТ раствор для внутримышечного введения (№5,10; РУ ЛП-004102); НЕЙРОМУЛЬТИВИТ® таблетки, покрытые пленочной оболочкой (№20, 60; РУ П №13734/01). **Состав.** 1 ампула (2 мл) содержит: *действующие вещества:* тиамин гидрохлорид 100,00 мг; пиридоксина гидрохлорид 100,00 мг; цианокобаламин 1,00 мг; 1 таблетка содержит: *действующие вещества:* тиамин гидрохлорид 100,00 мг; пиридоксина гидрохлорид 200,00 мг; цианокобаламин 0,20 мг. **Фармакологическое действие.** Фармакологическое действие определяется свойствами витаминов, входящих в состав препарата. Тиамин (витамин В₁) в организме человека в результате процессов фосфорилирования превращается в кокарбоксилазу, которая является коферментом многих ферментных реакций. Тиамин играет важную роль в углеводном, белковом и жировом обмене. Активно участвует в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах. Пиридоксин (витамин В₆) необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. В фосфорилированной форме является коферментом в метаболизме аминокислот (декарбоксилирование, переаминирование и др.). Выступает в качестве кофермента важнейших ферментов, действующих в нервных тканях. Участвует в биосинтезе многих нейромедиаторов, таких как дофамин, норэпинефрин, адреналин, гистамин и гамма-аминомасляная кислота. Цианокобаламин (витамин В₁₂) необходим для нормального кроветворения и созревания эритроцитов, а также участвует в ряде биохимических реакций, обеспечивающих жизнедеятельность организма – в переносе метильных групп, синтезе нуклеиновых кислот и белка, обмене аминокислот, углеводов, липидов. Оказывает благоприятное влияние на процессы в нервной системе (синтез нуклеиновых кислот и липидный состав церебролидов и фосфолипидов). Коферментные формы цианокобаламина – метилкобаламин и аденозилкобаламин необходимы для репликации и роста клеток. **Показания к применению.** **Таблетки:** применяются в комплексной терапии следующих неврологических заболеваний: полинейропатии различной этиологии (диабетическая, алкогольная и др.), межреберная невралгия, невралгия тройничного нерва, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника, шейный синдром, плече-лопаточный синдром, поясничный синдром, люмбагоишалгия. **Ампулы:** в комплексной терапии следующих неврологических заболеваний, сопровождающихся дефицитом витаминов группы В: полинейропатии (диабетической, алкогольной), межреберная невралгия, невралгия тройничного нерва, неврит лицевого нерва, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника, шейный синдром, плече-лопаточный синдром, поясничный синдром, люмбагоишалгия. **Противопоказания.** **Ампулы:** гиперчувствительность к активным или вспомогательным веществам препарата. Тяжелые и острые формы декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Период беременности и грудного вскармливания. Детский возраст. **Таблетки:** повышенная чувствительность к компонентам препарата. Детский возраст (эффективность и безопасность применения препарата не исследованы). **Способ применения и дозы.** При выраженном болевом синдроме лечение начинают с внутримышечного введения (глубоко) 2 мл препарата, ежедневно в течение 5-10 дней и далее с переходом на более редкие инъекции (2-3 раза в неделю) в течение 2-3 недель. Затем по 1 таблетке 1-3 раза в сутки. Продолжительность курса – по рекомендации врача. **Условия хранения.** Таблетки хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Ампулы хранить при температуре от 2 °С до 8 °С. Для пациентов: допускается хранение препарата при температуре не выше 25 °С в течение 14 дней. В недоступном для детей месте. **Срок годности.** 2 года. **Условия отпуска.** По рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** ООО «Бауш Хелс», 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, Россия. **Производитель:** Г.Л. Фарма ГмбХ, Австрия.

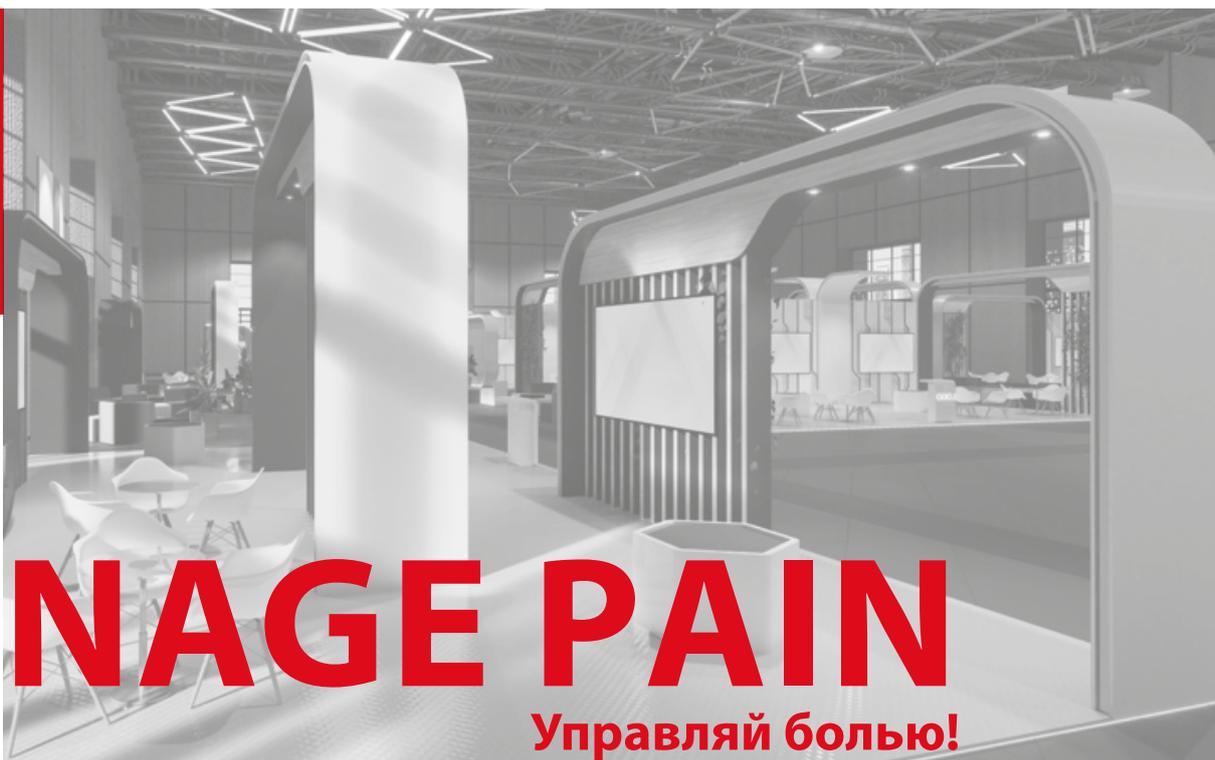
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

RUS-NEU-NMV-NON-09-2022-3261

ООО «Бауш Хелс», 115162, Москва, ул. Шаболовка,
д. 31, стр. 5. Тел./факс: +7 (495) 510-28-79.

BAUSCH+Health

XIV Междисциплинарный Международный Конгресс



MANAGE PAIN

Управляй болью!

Глубокоуважаемые Коллеги!

Мы рады пригласить Вас на XIV Междисциплинарный Международный Конгресс «Manage Pain» (Управляй Болью!), который состоится 07-09 ноября 2023 года в Москве гибридном формате, в отеле «Азимут Сити Олимпик», по адресу Олимпийский проспект, 18/1

Мероприятие бесплатное, необходима предварительная регистрация, которую можно пройти на официальном сайте проекта www.managepain.ru



В Конгрессе примут участие ведущие отечественные и зарубежные эксперты по проблеме боли. Трёхдневная конференция будет включать в себя пленарные сессии, сателлитные симпозиумы, мастер-классы и клинические разборы. По мимо этого, все три дня будет проходить масштабная фармакологическая выставка.

Предстоящий конгресс будет междисциплинарным, приглашаются неврологи, терапевты, врачи семейной медицины, психологи, психиатры, анестезиологи, хирурги, нутрициологи, урологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, гинекологи и врачи других специальностей, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением болевых синдромов.

Желаем всем участникам успешной работы и интересного общения!

Напоминаем Вам, что мероприятие бесплатное, необходима предварительная регистрация:
<https://www.managepain.ru/events/kongress-2023/>

**С уважением
Оргкомитет**

Применение поверхностной тепловой терапии при лечении неспецифической легкой и умеренной боли в нижней части спины в современной клинической практике: обзор

Реферативный перевод

Источник: Life 2021, 11, 780. <https://doi.org/10.3390/life11080780>

Jurgen Freiwald¹, Alberto Magni², Pablo Fanlo-Mazas³, Ema Paulino⁴, Luis Sequeira de Medeiros^{5,6}, Biagio Moretti⁷, Robert Schleip^{8,9} и Giuseppe Solarino⁷

¹Кафедра биомеханики физических упражнений, Университет Вупперталь, 42119, г. Вупперталь, Германия; freiwald@uni-wuppertal.de

²S. I. M. G. Итальянское общество специалистов по общей медицине, 50242, г. Флоренция, Италия; albertomagni@medicinisimegarda.it

³Факультет здравоохранения, Университет Сарагосы, 50009, г. Сарагоса, Испания; pfanlo@unizar.es

⁴Аптека Nuno Alvares, 2800–179, г. Алмада, Португалия; ema.paulino@ezfy.eu

⁵Медицинский факультет Лиссабонского университета Nova, 1099-085, г. Лиссабон, Португалия; luis.medeiros@chlc.min-saude.pt

⁶Кафедра физиотерапии и реабилитации, Клинический центр при Лиссабонском университете, 1150-199, г. Лиссабон, Португалия

⁷Травматологическое отделение, кафедра фундаментальной медицины, неврологии и органов чувств, медицинский факультет, Университет им. Альдо Моро в Бари, 70124, г. Бари, Италия; biagio.moretti@uniba.it (B. M.); giuseppe.solarino@uniba.it (G. S.)

⁸Кафедра спортивной медицины и здравоохранения, доцент кафедры консервативной и реабилитационной ортопедии, Мюнхенский технический университет, 80992, г. Мюнхен, Германия

⁹Кафедра медицинских специальностей, Университет прикладных наук Бад-Зоден-Аллендорфа "Diploma", 37242, г. Бад-Зоден-Аллендорф, Германия

1. ВВЕДЕНИЕ

Боль в нижней части спины (БНЧС) является крайне распространенной проблемой опорно-двигательного аппарата и основной причиной нетрудоспособности [1]. БНЧС возникает у большинства взрослых в том или ином возрасте. Например, в 2017 г. число людей, испытывавших БНЧС, составило по оценкам 577 млн [1]. Недавно был проведен систематический обзор литературы, который показал, что распространенность БНЧС колеблется от 1,4 до 20,0 %, а частота возникновения — от 0,024 до 7,0 % [2]. БНЧС оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов, ограничивает их повседневную активность и снижает работоспособность. Таким образом, неспецифическая БНЧС

имеет ощутимые последствия с клинической и экономической точки зрения, является серьезной проблемой здравоохранения [1, 3–7].

В большинстве случаев БНЧС разрешается самопроизвольно в течение одного-двух месяцев. Для лечения неспецифической БНЧС применяют медикаментозные и немедикаментозные методы [8]. Зачастую в качестве терапии первой линии при БНЧС пациентам назначают нестероидные противовоспалительные препараты [9, 10], которые имеют ряд побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, почек, печени и желудочно-кишечного тракта, особенно при длительном приеме [11]. Следует также отметить, что БНЧС возникает на фоне различных заболеваний, которые в некоторых случаях

не позволяют использовать соответствующую медикаментозную терапию [12].

В соответствии с действующими рекомендациями по лечению легкой и умеренной БНЧС, ограничение повседневной активности не требуется, допускается самостоятельное лечение или применение на начальном этапе или в качестве дополнения немедикаментозных методов лечения, например, поверхностной тепловой терапии, массажа, иглоукалывания или мануальной терапии позвоночника [8, 13]. Тепло для снятия боли и укрепления здоровья [14, 15] используется столетиями. В наше время тепловая терапия представлена в различных формах, в т. ч. грелки, разогревающие аппликаторы, горячие ванны и инфракрасные лампы [16, 17]. Данные устройства имеют разную глубину воздействия и в совокупности позволяют снизить тонус мышц, активизировать кровотоки и облегчить боль [17, 18]. Отличаясь эффективностью, легкостью применения и низкой стоимостью, непрерывная низкотемпературная тепловая терапия может успешно применяться в составе комбинированного лечения боли в современной клинической практике и представляет собой эффективный метод безопасного обезболивания, который не требует помощи медицинского персонала [19].

Настоящий обзор посвящен вопросам применения поверхностной тепловой терапии в лечении острой и хронической неспецифической БНЧС, а именно, непрерывной низкотемпературной тепловой терапии в виде разогревающих аппликаторов, предназначенных для нанесения на кожу при легкой и умеренной БНЧС, на основе опубликованных исследований и клинического опыта.

2. ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ БНЧС

Помимо прочего, БНЧС возникает в результате активации ноцицепторов в ответ на травму, повреждение тканей или механическое воздействие на спинной мозг и спинномозговые нервы, а также вследствие метаболического воспаления. Специальные свободные нервные окончания группы III или IV (ноцицепторы) относятся к категории полимодальных [20, 21] и реагируют как на механические воздействия, так и на воспалительные процессы. Они способны самостоятельно продуцировать медиаторы воспаления (усиление нейрогенного воспаления), приводя на фоне первопричины к снижению порога чувствительности рецептора и усилению боли (периферическая болевая сенсibilизация) помимо первичной причины [21].

«Изменения экспрессии, распределения и функционирования рецепторов и ионных каналов служат проявлениями нейропластичности, благодаря которой нервная система непрерывно адаптирует-

ся к внешним раздражителям. Более того, при особенно продолжительной или интенсивной болевой стимуляции высвобождение некоторых медиаторов сопровождается центральной сенсibilизацией, которая приводит к переходу боли в хроническую форму и запоминанию неприятных болезненных ощущений» [22].

Нейротрансмиттеры вызывают изменения в промежуточных нейронах задних рогов спинного мозга, оказывая влияние на их проницаемость, механизмы переключения и направления, от чего, в свою очередь, зависит процесс передачи стимулов (в т. ч. боли) [23–27]. С учетом их расположения и причины активации болевых рецепторов может наблюдаться локальное сегментарное повышение мышечного тонуса и появление триггерных точек. Постоянно изменение тонуса околопозвоночных мышц и появление триггерных точек может способствовать дальнейшему повышению интенсивности боли и возникновению «порочного круга» усиления боли. Petrofsky и соавт. [28] установили, что локальное тепловое воздействие на триггерные точки по эффективности значительно превосходит имитацию воздействия при неспецифической боли в шее.

Несмотря на то, что причина БНЧС зачастую неспецифична, силы, действующие на позвоночник при разгибании и вращении / сдвигании, способны активировать механические и полимодальные болевые рецепторы, особенно в поврежденных отделах позвоночника. При активации ноцицепторов происходит изменение нервно-мышечной активации, что приводит к блокированию движения мышц, запускает каскад дегенеративных изменений и, в конечном итоге, вызывает болевые ощущения и ограничения двигательной способности пациента [29, 30].

Существует предположение, согласно которому возникновение БНЧС может возникать вследствие низкого рН сыворотки крови, поскольку рН здоровых позвоночных дисков превышает рН дисков, в которых отмечены повреждения или боль. Более кислая среда стимулирует высвобождение провоспалительных медиаторов и других воспалительных веществ и вызывает истощение запасов протеогликана в дисках. Провоспалительные цитокины, в свою очередь, стимулируют высвобождение фактора роста нервов, который способствует вращанию нервов в поврежденные диски и способствует выработке медиаторов боли. В конечном счете, данный каскад воспалительных реакций может привести к изменению сложного баланса питательных веществ в пульпозном ядре (внутреннем ядре позвоночного диска), в результате чего уменьшается снабжение тканей кислородом, повышается уровень лактата и снижается рН. Данные процессы вызывают еще более

значительные нарушения микросреды межпозвоночного диска и усиливают болевой раздражитель [31, 32].

При отсутствии лечения постоянный раздражитель может привести к переходу боли из острой в хроническую в результате ряда различных патофизиологических процессов. При постоянной боли не исключается активация вторичных путей развития периферической и центральной сенсibilизации, ограничивая нормальное функционирование за счет длительной модификации citoархитектоники нейронов и потери ингибирующих промежуточных нейронов [33, 34]. В связи с этим особую важность имеет своевременное лечение острой БНЧС в пределах «окна» наступления необратимых изменений с целью замедления перехода в хроническую форму [17, 33]. Кроме того, хроническая и рецидивирующая БНЧС может возникать вследствие изменений структуры и функции околопозвоночных мышц (например, при мышечной дегенерации и жировой инфильтрации), что приводит к нарушению нор-

мальной биомеханики мышц и ограничению движения. Однако рассмотрение таких скелетно-мышечных изменений не входит в задачу данной статьи.

3. ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ ПОВЕРХНОСТНОЙ ТЕПЛОВОЙ ТЕРАПИИ

Поверхностная тепловая терапия представляет собой немедикаментозный метод лечения, который предусматривает воздействие на тот или иной участок тела источника тепла с целью локального повышения температуры тканей данного участка (рис. 1). Тепловая терапия позволяет снять боль и мышечные спазмы несколькими способами. При низкотемпературной поверхностной тепловой терапии происходит активация чувствительных к изменениям температуры нервных окончаний (терморецепторов), которые в свою очередь запускают сигналы, блокирующие обработку болевых сигналов (ноцицепцию) в пояснично-грудной фасции и спинном мозге [35]. Кроме того, давление, оказываемое при проведении некоторых видов поверхностной тепловой терапии,

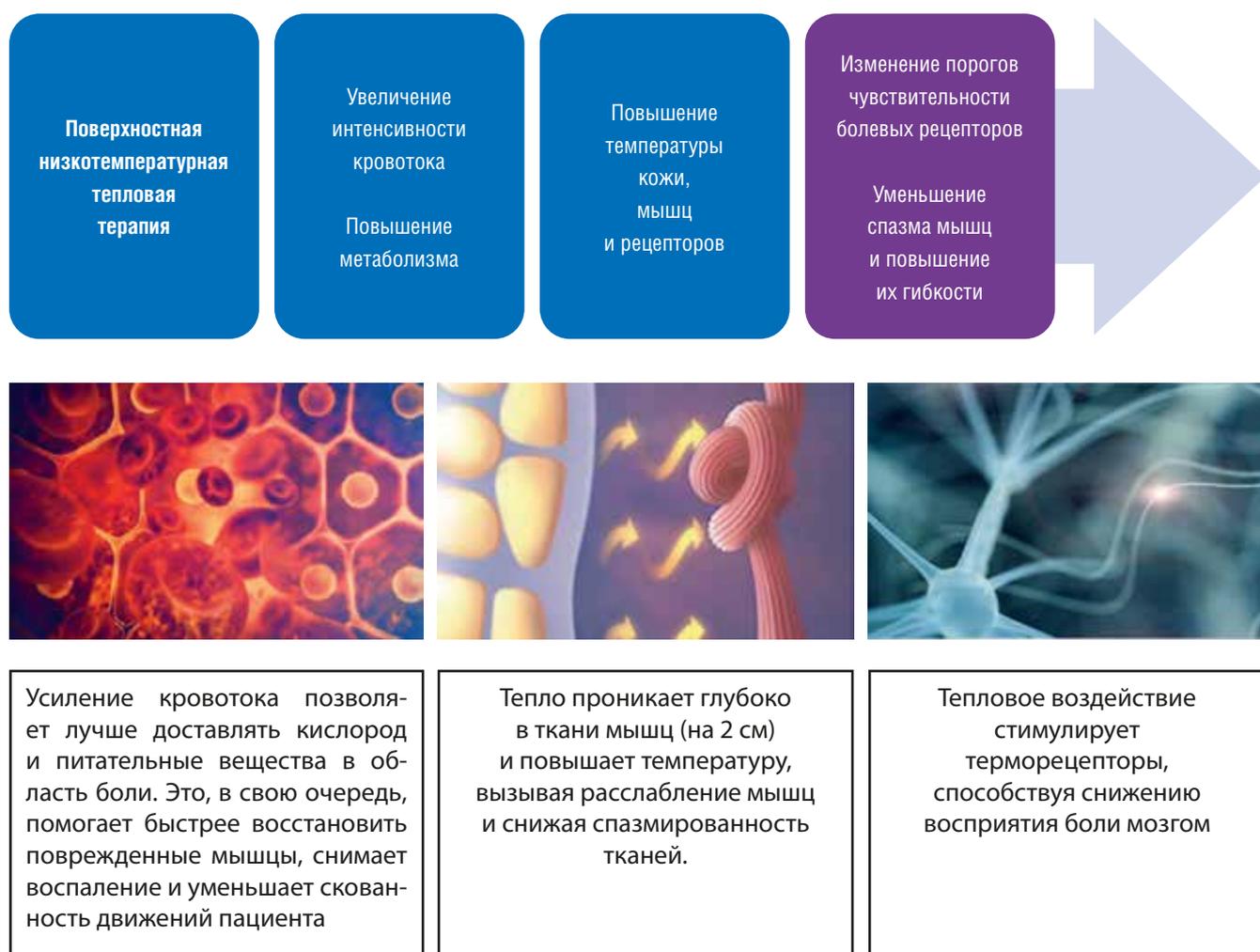


Рис. 1. Механизм действия поверхностной тепловой терапии при боли в нижней части спины (по материалам [17, 18, 29]).

например, ношение разогревающих аппликаторов, позволяет активировать нервные окончания, чувствительные к изменениям давления и движения тканей (проприорецепторы). При активации проприорецепторы блокируют передачу болевых сигналов в спинной и головной мозг. Анальгетический эффект тепла частично опосредован мембранными каналами с транзитным рецепторным потенциалом (transient receptor potential, TRP), семь из которых реагируют на тепло, а два — на холод. Ваниллоидные рецепторы 1 типа (TRP vanilloid 1, TRPV1) способствуют передаче тепла по нервным волокнам и обработке ноцицептивной боли. Считается, что активация TRPV1-рецепторов в головном мозге регулирует антиноцицептивные сигнальные пути. Данные механизмы обеспечивают снижение мышечного тонуса и расслабление мышц, уменьшая спазмы и скелетно-мышечную боль, а также повышая гибкость мышц [17, 18, 36].

Кроме того, при повышении температуры, как правило, снижается ригидность фасциальных тканей [37]. Проявлением данного эффекта может служить снижение вязкости гиалуронана, который обеспечивает плавное скольжение хрящевых поверхностей и нормализует активность проприоцептивных механорецепторов в соответствующей фасции [38]. Установлено, что процесс образования фасциальных рубцов может быть связан с увеличением толщины пояснично-грудной фасции и снижением ее подвижности при сдвиге на фоне хронической БНЧС [39, 40]. Таким образом, тепловая терапия у пациентов с болью в нижней части спины может также способствовать восстановлению пояснично-грудной фасции [37].

Повышение температуры тканей за счет применения горячих компрессов сопровождается усилением метаболизма, расширением сосудов, а также ускорением процессов восстановления. При повышении температуры ткани всего на 1 °С местный метаболизм усиливается на 10–15 %. Расширение сосудов под воздействием тепла сопровождается усилением кровотока в месте повреждения и способствует его восстановлению за счет интенсивного снабжения питательными веществами и кислородом, а также выведения вызывающих боль медиаторов, образующихся в качестве побочного продукта повреждения тканей. Под воздействием тепла также можно наблюдать изменение вязкости и плотности соединительных тканей, в результате чего увеличивается объем движений и повышается растяжимость тканей. Недавно были получены данные, согласно которым многократная локальная тепловая терапия может способствовать ангиогенезу и повышению мышечной силы [17, 18, 29, 41, 42].

4. ОПИСАНИЕ МЕТОДОВ ПОВЕРХНОСТНОЙ ТЕПЛОВОЙ ТЕРАПИИ

Тепловая терапия представляет собой терапевтическое воздействие тепла на тело человека, сопровождающееся повышением температуры тканей [17]. Терапия может быть направлена лишь на поверхность кожи и действовать за счет распределения тепла (например, разогревающие пластыри и горячие компрессы) или конвекции (например, гидротерапия), а также воздействовать на глубокие ткани за счет превращения энергии (например, ультразвук, диатермия и лазерная терапия). В табл. 1 представлен перечень имеющихся методов поверхностной низкотемпературной терапии, направленных на снижение боли, обеспечение расслабления мышц / снятие мышечных спазмов, за счет механизмов, описанных в предыдущем разделе [17, 18]. Настоящая статья посвящена вопросам эффективности тепловой терапии с применением разогревающих аппликаторов, а потому не содержит подробного описания каждого из указанных в табл. 1 методов тепловой терапии и области их применения.

Одним из преимуществ поверхностной тепловой терапии является ее безопасность. Согласно Кокрановскому обзору девяти исследований, поверхностная тепловая терапия сопровождалась лишь незначительными побочными эффектами, преимущественно в виде покраснения кожи, которое быстро исчезало [16]. Вместе с тем, поверхностная тепловая терапия, особенно высокотемпературная, может нести риск ожогов или изъязвления кожи. Кроме того, если боль обусловлена специфическими причинами, тепловая терапия может спровоцировать развитие осложнений, а также прогрессирование и обострение воспалений. Поэтому при наличии заболеваний, сопровождающихся на-

Таблица 1. Виды поверхностной тепловой терапии, применяемые для лечения острой и хронической боли в спине

	Метод теплового воздействия	Вид терапии
Поверхностная тепловая терапия	Распределение тепла	<ul style="list-style-type: none">• Разогревающие аппликаторы (для ношения на теле)• Пластыри• Нагреваемые подушки (с наполнителем из зерна)• Грелки• Горячий компресс• Массаж горячими камнями
	Конвекция	<ul style="list-style-type: none">• Электрические грелки• Гидротерапия• Горячая ванна• Инфракрасная лампа• Пар / сауна

рушением чувствительности, например, рассеянном склерозе, травме спинного мозга, аутоиммунных заболеваниях с болью в суставах, остеоартрите, нарушении кровообращения и онкологических заболеваниях, применять тепловую терапию необходимо с осторожностью [43, 44].

5. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕПРЕРЫВНОЙ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ ТЕПЛОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ РАЗОГРЕВАЮЩИХ АППЛИКАТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БНЧС

До начала тепловой терапии при БНЧС важно исключить наличие тех или иных серьезных системных заболеваний [45]. В обзоре девяти исследований, проведенных при участии в общей сложности 1117 пациентов, French и соавт. подтвердили, что непрерывное низкотемпературное тепловое воздействие непосредственно на кожу с помощью разогревающих аппликаторов обеспечивает купирование боли и восстановление подвижности [16]. Таким образом, тепловая терапия представляет собой эффективный метод самостоятельного лечения острой и хронической мышечной боли в спине, применяемый в виде монотерапии, либо в комбинации с другими методами.

В рамках проспективного исследования пациенты с острой неспецифической БНЧС были рандомизированно распределены по группам для получения непрерывной низкотемпературной терапии с применением разогревающих аппликаторов в течение 8 часов в день ($n = 113$), приема ацетаминофена ($n = 113$) или ибупрофена ($n = 106$). Во всех трех группах было отмечено снижение боли. При этом, в течение двух дней лечения ($p < 0,001$ во всех группах) и двух дней последующего наблюдения ($p < 0,001$ во всех группах) в группе ношения разогревающих аппликаторов были достигнуты существенно более заметные результаты, чем при приеме ацетаминофена и ибупрофена. Это привело к значительным различиям в показателях эффективности снижения боли: 33 % при применении разогревающих аппликаторов по сравнению с ацетаминофеном и 52 % при применении разогревающих аппликаторов по сравнению с ибупрофеном. В группе применения разогревающих аппликаторов также наблюдалось значительно более выраженное снижение ригидности мышц и улучшение гибкости боковой поверхности туловища и показателей нетрудоспособности после лечения и последующего наблюдения по сравнению с группами приема ацетаминофена и ибупрофена [46].

Субъектов другого проспективного исследования, страдающих острой БНЧС, рандомизированно

распределяли по группам: применение разогревающих аппликаторов (8 часов в день в течение трех дней подряд; $n = 95$) или прием препарата плацебо внутрь ($n = 96$). Терапия с применением разогревающих аппликаторов позволила значительно снизить интенсивность боли в день 1 по сравнению с плацебо ($p < 0,001$; разность между исследуемыми группами 68 %). Данная тенденция сохранялась вплоть до завершения двухдневного последующего наблюдения ($p < 0,0001$). Наряду с эффективностью снижения боли наблюдались и другие преимущества разогревающих аппликаторов по сравнению с препаратом плацебо, в т. ч. значительно более выраженное снижение ригидности мышц и повышение гибкости боковой поверхности туловища в период со дня 1 до завершения последующего наблюдения, а также улучшение показателей нетрудоспособности, начиная с 3 дня [47]. В аналогичном исследовании изучали применение разогревающих аппликаторов в течение ночи у 76 пациентов с острой БНЧС. Тепловая терапия в течение трех ночей (~8 часов) отличалась значительно более высокой эффективностью с точки зрения интенсивности боли в течение следующего дня, а также в течение двух дней после лечения, чем пероральный прием плацебо. Аналогичным образом были отмечены значимые улучшения при применении разогревающих аппликаторов по сравнению с плацебо с точки зрения ригидности мышц в утреннее и дневное время, показателей эффективности снижения боли и нетрудоспособности в период лечения и последующего наблюдения. Кроме того, в конце лечения в группе применения разогревающих аппликаторов наблюдалось значимое повышение гибкости боковой поверхности туловища по сравнению с плацебо. При этом в группе применения разогревающих аппликаторов были зарегистрированы более высокие показатели качества сна [48].

В двух исследованиях, проведенных при нахождении пациентов на своих рабочих местах, было установлено, терапия с применением разогревающих аппликаторов значительно снижает интенсивность боли при БНЧС как во время лечения, так и в течение двух недель после его завершения [49, 50]. Кроме того, разогревающие аппликаторы позволяли уменьшить влияние боли на повседневную деятельность, в первую очередь, на способность поднимать тяжести, работоспособность и качество сна, и обеспечили достаточное снижение боли у большинства пациентов во время лечения и в течение двух недель после его завершения [49].

Также проводили изучение эффективности разогревающих аппликаторов в комбинации с другими

Таблица 2. Подтверждение эффективности терапии с применением разогревающих аппликаторов при лечении боли в нижней части спины

Автор	Количество пациентов	Дизайн	Метод	Препараты сравнения	Первичная точка	Выводы и результаты
Острая боль в нижней части спины						
Nadler, 2002 г. [46]	371	Проспективное рандомизированное односторонне слепое сравнительное многоцентровое исследование Длительность лечения: 2 дня Длительность последующего наблюдения: 2 дня)	Непрерывная низкотемпературная терапия с применением разогревающих аппликаторов: 8 ч/день, 40 °С в течение 2 дней (n = 113)	Ибупрофен 1200 мг/день (n = 106) Ацетаминофен, 4000 мг/день (n = 113) Плацебо перорально (n = 20). Аппликаторы для спины без разогревающего эффекта (n = 19)	Уменьшение боли в день 1: значительно более выраженное при применении разогревающих аппликаторов по сравнению с ацетаминофеном (p = 0,0001) и ибупрофеном (p = 0,0007)	По сравнению с ацетаминофеном или ибупрофеном, применение разогревающих аппликаторов сопровождалось значительно более выраженным: (а) снижением боли в день 2 и продолжительным обезболивающим эффектом (в дни 3 и 4) (b) снижением ригидности мышц (дни 1–4) (с) повышением гибкости (дни 2 и 4) (d) снижением показателя нетрудоспособности (дни 2 и 4)
Nadler, 2003 г. [47]	219	Проспективное рандомизированное односторонне слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование в параллельных группах Длительность лечения: 3 дня Длительность последующего наблюдения: 2 дня	Непрерывная низкотемпературная терапия с применением разогревающих аппликаторов: 8 ч/день, 40 °С в течение 3 дней подряд (n = 95)	Плацебо перорально (n = 96) Ибупрофен перорально (n = 12) Аппликаторы для спины без разогревающего эффекта (n = 16)	Уменьшение боли в день 1: значительно более выраженное при применении разогревающих аппликаторов по сравнению с плацебо (p < 0,001)	По сравнению с плацебо, применение разогревающих аппликаторов сопровождалось значительно более выраженным: (а) снижением боли в дни 2 и 3, а также продолжительным обезболивающим эффектом (дни 4 и 5) (b) снижением ригидности мышц (дни 1–5) (с) повышением гибкости (дни 1–5) (d) снижением показателя нетрудоспособности (дни 3 и 5)
Nadler, 2003 г. [48]	76	Проспективное рандомизированное односторонне слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование в параллельных группах Длительность лечения: 3 ночи Длительность последующего наблюдения: 2 дня	Непрерывная низкотемпературная терапия с применением разогревающих аппликаторов: 8 ч/ночь, 40 °С в течение 3 ночей подряд (n = 33)	Плацебо перорально (n = 34) Ибупрофен перорально (n = 4) Аппликаторы для спины без разогревающего эффекта (n = 5)	Уменьшение боли в утреннее время в дни 2–4: значительно более выраженное при применении разогревающих аппликаторов по плацебо (p = 0,00005)	По сравнению с плацебо, применение разогревающих аппликаторов сопровождалось значительно более выраженным: (а) снижением боли на следующий день и продолжительным обезболивающим эффектом (дни 2–5) (b) снижением ригидности мышц в утреннее время и в течение дня (дни 2–5) (с) снижением показателя нетрудоспособности в конце лечения в период лечения и последующего наблюдения (d) повышением гибкости туловищу в день 4 (е) улучшением качества сна и более быстрым засыпанием
Lurie-Luke, 2003 г. [49]	52	Интервенционное исследование, проведенное при нахождении пациентов на своих рабочих местах Длительность лечения: 2 дня Длительность последующего наблюдения: 2 недели после завершения лечения	Непрерывная низкотемпературная терапия с применением разогревающих аппликаторов: 8 ч/день, 40 °С в течение 2 дней подряд	-	Применение разогревающих аппликаторов позволило значительно снизить интенсивность боли и ее влияние на качество сна и выполнение профессиональных обязанностей в течение двух недель после лечения	Применение разогревающих аппликаторов сопровождалось снижением приема обезболивающих препаратов 44 % субъектов оценили эффективность разогревающих аппликаторов как «отлично» и «очень хорошо», а 37 % поставили оценку «хорошо»

Автор	Количество пациентов	Дизайн	Метод	Препараты сравнения	Первичная точка	Выводы и результаты
Тао, 2005 г. [50]	43	Рандомизированное исследование, проведенное при нахождении пациентов на своих рабочих местах Длительность лечения: 3 дня Длительность последующего наблюдения: 11 дней после завершения лечения	Непрерывная низкотемпературная терапия с применением разогревающих аппликаторов: 8 ч/день, 40 °С в течение 3 дней подряд в сочетании с выполнением рекомендаций из информационной брошюры (n = 25)	Только выполнение рекомендаций из информационной брошюры (n = 18)	Интенсивность боли и эффективность ее снижения в период лечения и последующего наблюдения: применение разогревающих аппликаторов + выполнение рекомендаций из информационной брошюры позволило снизить интенсивность боли (дни 1–14) и обеспечить более высокий уровень купирования боли (дни 1–14), чем только выполнение рекомендаций из информационной брошюры	По сравнению с соблюдением рекомендаций, представленных в информационной брошюре, их сочетание с применением разогревающих аппликаторов сопровождалось снижением показателя нетрудоспособности в дни 7 и 14
Mayer, 2005 г. [51]	100	Рандомизированное контролируемое исследование при участии амбулаторных пациентов Длительность лечения: 5 дней Длительность последующего наблюдения: 2 дня после завершения лечения	Непрерывная низкотемпературная терапия с применением разогревающих аппликаторов: 8 ч/день, 40 °С + физические упражнения в течение 5 дней подряд (n = 24)	Применение разогревающих аппликаторов в виде монотерапии (n = 25) Физические упражнения в виде монотерапии (n = 25) Выполнение рекомендаций из информационной брошюры (контрольная группа; n = 26)	Функциональные способности: разогревающие аппликаторы + физические упражнения позволили значительно повысить функциональные результаты по сравнению с выполнением физических упражнений в виде монотерапии (p = 0,18) и контролем (p = 0,002) в день 4, а также по сравнению с применением разогревающих аппликаторов в виде монотерапии (p = 0,0007), выполнением физических упражнений в виде монотерапии (p = 0,0003) и контролем (p < 0,0001) в день 7	По сравнению с монотерапией разогревающими аппликаторами и выполнением физических упражнений, а также контрольным методом, применение разогревающих аппликаторов в сочетании с физическими упражнениями сопровождалось: (а) более низким уровнем нарушения функционирования в день 7 по сравнению с показателями до получения травмы (б) снижением показателей нетрудоспособности в день 7 (а также в день 4 по сравнению с контролем) (с) более выраженным снижением боли в дни 4 (по сравнению с контролем) и 7 (по сравнению с выполнением физических упражнений в виде монотерапии и контрольным методом)

Автор	Количество пациентов	Дизайн	Метод	Препараты сравнения	Первичная точка	Выводы и результаты
Kettenmann, 2007 г. [54]	30	Рандомизированное исследование в параллельных группах с активным контролем. Длительность лечения: 4 дня. Длительность последующего наблюдения: 1 день после завершения лечения.	Непрерывная низкотемпературная терапия с применением разогревающих аппликаторов: > 4 ч/день, 40 °С в течение 4 дней подряд в комбинации с обезболивающими препаратами перорально (по необходимости; n = 15)	Обезболивающие препараты перорально (по необходимости; n = 15)	Объективные данные, свидетельствующие о снижении реакции активации (по результатам ЭЭГ): применение разогревающих аппликаторов сопровождалось более выраженным снижением частот бета-1 и –2 ритмов по сравнению с контролем (дни 2 и 4).	Субъективные данные; по сравнению с контролем, применение разогревающих аппликаторов сопровождалось более выраженным: (а) снижением боли (дни 2–4) (b) снижением уровня стресса (день 3) (с) снижением чувства усталости (дни 2 и 4) (d) повышением качества сна (день 4) (е) повышением концентрации внимания (дни 2, 4); 86 % субъектов оценили эффективность разогревающих аппликаторов как «отлично», «очень хорошо» и «хорошо»
Stark, 2014 г. [55]	61	Поисковое исследование по оценке чувствительности двух методов определения времени до наступления обезболивающего эффекта и повышения гибкости	Непрерывная низкотемпературная терапия с применением разогревающих аппликаторов: 8 ч, 40 °С (n = 26)	Плацебо перорально (n = 25) Имитация аппликатора (n = 5) Ибупрофен перорально (n = 5)	По сравнению с плацебо, при применении разогревающих аппликаторов была зарегистрирована менее длительная медиана времени до наступления обезболивающего эффекта и значимого снижения боли (p = 0,046 в обеих группах)	По сравнению с плацебо, в группе применения разогревающих аппликаторов, наблюдалось более выраженное снижение боли и уменьшение мышечного спазма
Petrofsky, 2015 г. [57]	145	Рандомизированное контролируемое исследование при участии амбулаторных пациентов	Непрерывная низкотемпературная терапия с применением разогревающих аппликаторов: 6 ч, 40 °С до начала выполнения 2-недельного комплекса упражнений в домашних условиях (n = 71)	2-недельный комплекс упражнений в домашних условиях без предварительной тепловой терапии (n = 7)	По сравнению с контролем, применение разогревающих аппликаторов сопровождалось значимо более выраженным: (а) повышением мышечной силы по прошествии 2 недель (p < 0,01) (b) повышением гибкости по прошествии 2 недель (p < 0,01) (с) снижением показателя нетрудоспособности по прошествии 2 недель (p < 0,01) (d) снижением интенсивности боли по прошествии 2 недель (p < 0,01) (е) соблюдение графика выполнения упражнений в домашних условиях (p < 0,01). Аналогичные результаты были зарегистрированы у пациентов с болью в коленном суставе (n = 44) и шее (n = 59)	
Lewis, 2012 г. [52]	24	Проспективное несравнительное исследование (повторные измерения у тех же субъектов)	Непрерывная низкотемпературная терапия с применением разогревающих аппликаторов: 40 °С с нанесением за 2 ч до проведения оценки	Оценка без предварительного нанесения разогревающих аппликаторов	На показатели интенсивности боли влиял неустойчивый характер хронической БНЧС; применение разогревающих аппликаторов сопровождалось снижением мышечного тонуса и кратковременным улучшением самочувствия.	
Freiwald, 2018 г. [29]	176	Рандомизированное многоцентровое односторонне слепое наблюдательное исследование с активным контролем. Длительность лечения: 12 недель	Непрерывная низкотемпературная терапия с применением разогревающих аппликаторов: 8 ч, 40 °С в сочетании с другими методами лечения в течение 12 недель (n = 88)	Только другие методы лечения (n = 88)	Мышечная сила и гибкость: (а) сила и гибкость мышц улучшились в обеих группах (b) в группе получения тепловой терапии наблюдалось значимо более выраженное повышение гибкости при разгибании и вращении вправо или влево.	

методами лечения острой и хронической боли. В ходе проспективного исследования при участии амбулаторных пациентов применяли сочетание непрерывной тепловой терапии со специальными физическими упражнениями, выбранными в соответствии с предпочтениями субъектов исследования. Сто пациентов с острой БНЧС были рандомизированно определены в группы: 1) применение аппликаторов в виде монотерапии (~ 8 ч в день в течение пяти дней); 2) физические упражнения в виде монотерапии; 3) разогревающие аппликаторы в сочетании с физическими упражнениями; а также выполнение рекомендаций из информационной брошюры — контрольная группа. Длительность периода лечения составляла 5 дней подряд, после чего в течение 2 дней проводили последующее наблюдение. В день 7 функциональное улучшение на фоне применения разогревающих аппликаторов и выполнения физических упражнений на 84, 95 и 175 % превышало показатели, достигнутые в группах монотерапии разогревающими аппликаторами, физическими упражнениями и контрольной группе соответственно. Ко дню 7 в группе применения разогревающих аппликаторов в комбинации с физическими упражнениями также был отмечен значимо более низкий уровень нарушения функционирования по сравнению с показателями до получения травмы. Кроме того, в данной группе наблюдалось более выраженное снижение показателей нетрудоспособности по сравнению с остальными группами. В группе применения разогревающих аппликаторов в комбинации с физическими упражнениями было зарегистрировано значимо более выраженное снижение боли, чем у пациентов, выполнявших физические упражнения в виде монотерапии, и представителей контрольной группы [51].

Несмотря на то, что в большинстве исследований разогревающие аппликаторы применяли у пациентов с острой БНЧС, было установлено, что данные устройства эффективны и при лечении хронической БНЧС. В ходе исследования комбинированного метода лечения хронической БНЧС 176 пациентов были рандомизированы для получения основного комбинированного лечения отдельно либо в сочетании с разогревающими аппликаторами. В обеих группах по прошествии 12 недель лечения было отмечено увеличение объема движений и гибкости. Однако в группе, дополнительно использовавшей разогревающие аппликаторы, наблюдалось более значительное улучшение показателей мышечной силы (при разгибании и вращении вправо / влево), чем в группе, получавшей только основное комбинированное лечение [29]. Это подтверждает ранее наблюдаемое кратко-

срочное улучшение физического и эмоционального состояния при применении разогревающих аппликаторов при хронической боли [52]. В настоящее время проходит исследование по изучению долгосрочных эффектов сочетания разогревающих аппликаторов с физическими упражнениями при острой БНЧС (ClinicalTrials.gov: NCT03986047). В данном исследовании предполагается рандомизированное распределение пациентов по следующим группам: разогревающие аппликаторы в виде монотерапии, физические упражнения в виде монотерапии или разогревающие аппликаторы в комбинации с физическими упражнениями в течение 7 дней подряд. Период последующего наблюдения составляет 24 недели [53].

При проведении большинства исследований об эффективности того или иного метода лечения судят по результатам субъективной оценки пациента. Однако Kettenmann и соавт. помимо показателей самооценки интенсивности боли использовали объективные результаты оценки спонтанной электрической активности головного мозга, регистрируемые при электроэнцефалографии (ЭЭГ) [54]. Пациенты были рандомизированно распределены по группам с последующим пероральным приемом обезболивающего препарата в качестве резервной терапии (контрольная группа; $n = 15$) или применением разогревающих аппликаторов (≥ 4 ч/день в течение 4 дней подряд) в комбинации с обезболивающим препаратом для приема внутрь, используемым в качестве резервной терапии ($n = 15$). В отличие от контрольной группы, в группе применения разогревающих аппликаторов наблюдался сдвиг спонтанной активности головного мозга в сторону диапазонов более низкой частоты, что указывало на снижение реакции активации. Это соотносится с тем, что в данной группе отмечено более выраженное снижение болевых ощущений, по оценке самих пациентов, чем в контрольной группе. В группе применения разогревающих аппликаторов также отмечено значительное снижение уровня стресса и улучшение качества сна [54].

В табл. 2 представлены некоторые из основных исследований, посвященных изучению эффективности непрерывной низкотемпературной терапии с применением разогревающих аппликаторов (~40 °C) при купировании острой или хронической БНЧС.

В ходе указанных исследований не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, а разогревающие аппликаторы характеризовались хорошей переносимостью [46–48, 50, 55].

По результатам анализа экономической эффективности, применение разогревающих аппликаторов при лечении БНЧС имеет практическую

значимость как для системы здравоохранения [56], так и для работодателей [49]. Построение экономических моделей применения разогревающих аппликаторов в сравнении с ацетаминофеном и ибупрофеном [46] позволило установить, что применение разогревающих аппликаторов вместо пероральных обезболивающих препаратов позволит добиться экономии материальных ресурсов Национальной службы здравоохранения Великобритании на лечении пациентов с БНЧС [56]. Кроме того, при проведении фармакоэкономического анализа было выявлено, что применение разогревающих аппликаторов при наличии БНЧС позволяет достичь более высоких показателей работоспособности, чем использование других методов лечения, что имеет несомненные преимущества для работодателей [49].

6. ДРУГИЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНОЙ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ ТЕПЛОВОЙ ТЕРАПИИ

Миорелаксирующее и обезболивающее действие поверхностной низкотемпературной терапии (описанное в разделе выше) также позволило применять данный метод при купировании других видов скелетно-мышечной боли. По результатам ряда исследований были установлены преимущества непрерывной низкотемпературной терапии с применением разогревающих аппликаторов для лечения боли в шее [28, 57], коленном суставе (в т. ч. при остеоартрите, когда разогревающие аппликаторы превысили по эффективности ацетаминофен) [57–60], а также в запястье, на фоне растяжения связок, мышц и сухожилий, тендинита и синдрома запястного канала, при котором результаты были особенно благоприятными [61].

Локальное нагревание определенных триггерных точек также оказалось эффективным при лечении боли в шее, воздействуя на верхнюю часть трапецевидной мышцы [28]. Исследования также показали, что тепловая терапия эффективна для профилактики и лечения синдрома отсроченной мышечной боли после выполнения физических упражнений, в т. ч. у молодых и пожилых пациентов, а также пациентов с диабетом (которые, по результатам исследований, могут испытывать сильные мышечные боли после выполнения физических упражнений) [57, 62–64]. Кроме того, применение тепловой терапии в течение 8 часов, в т. ч. с наложением за 4 часа до тренировки, позволяло предотвратить боль и улучшить показатели нетрудоспособности и физических функций на следующий день после тренировки значительно более эффективно, чем упражнения на растяж-

ку [62]. Помимо того, в ходе исследований было установлено, что при применении после тренировки тепловая терапия обладает более обширным набором преимуществ, чем холодовая терапия [62–65].

Основным преимуществом разогревающих аппликаторов как метода тепловой терапии для снижения боли является удобство применения с возможностью непрерывного ношения и возобновления нормальной повседневной / профессиональной деятельности. Это позволяет использовать их и в других областях, например, для лечения боли при дисменорее. Тепловая терапия при этом по эффективности не уступает ибупрофену [66, 67]. Кроме того, тепловая терапия также может являться частью методики долгосрочного обезболивания после некоторых хирургических вмешательств [68].

7. ВЫВОДЫ

БНЧС характеризуется высоким уровнем распространенности и представляет собой серьезную проблему здравоохранения. Своевременное лечение позволяет замедлить время перехода острой БНЧС в хроническую форму. В ходе ряда клинических исследований было установлено, что непрерывная низкотемпературная тепловая терапия в виде монотерапии или в комбинации с другими методами лечения обеспечивает быстрое купирование, повышает мышечную силу и гибкость, способствует восстановлению двигательной функции при острой и хронической БНЧС. Несмотря на то, что поверхностная тепловая терапия дает лишь кратковременное улучшение состояния, локальная тепловая терапия может играть важную роль в современной клинической практике, особенно в сложных клинических случаях, например, у пациентов пожилого возраста, которые одновременно получают несколько лекарственных препаратов, а также в амбулаторных условиях на этапе подготовки и последующего наблюдения после применения других методов лечения боли в спине. При легкой БНЧС тепловая терапия может позволить полностью отказаться от обезболивающих препаратов, а при умеренной и сильной боли — снизить их количество и дозу.

В заключение следует отметить, что непрерывная низкотемпературная поверхностная тепловая терапия, использовавшаяся на протяжении столетий и не потерявшая своей актуальности в современной клинической практике, характеризуется эффективностью, безопасностью, легкостью применения, низкой стоимостью и отсутствием в составе лекарственных веществ и не требует помощи медицинского персонала.

Комментарий главного редактора

На сегодняшний день специалисты по лечению боли в спине используют различные подходы в назначении комбинированной терапии: рекомендуют пациентам пероральные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты, а также наружные НПВП или местно-раздражающие средства.

Также в России актуальны физиотерапевтические методы лечения. Термолечение считается одним из самых древних способов физиотерапии и является эффективным средством купирования болевого синдрома.

Использование аппликатора ТермаКэр может рассматриваться как важный терапевтический подход, оказывающий воздействие на все звенья патогенеза. Эффективность и безопасность аппликатора ТермаКэр была продемонстрирована и подтверждена клиническими исследованиями. Разогревающий аппликатор ТермаКэр обеспечивает длительный обезболивающий эффект без применения лекарственных средств за счет глубокого прогревающего действия. Воздействие интенсивного тепла способствует глубокому мышечному расслаблению, улучшению кровотока, облегчению боли.

Преимущество аппликатора ТермаКэр перед наружными НПВП и местно-раздражающими средствами заключается в длительном обезболивающем эффекте (до 16 часов) и отсутствии аллергических реакций. Аппликатор не содержит лекарственных средств, что важно для коморбидных пациентов, в связи с повышенным риском межлекарственного взаимодействия. Удобство применения аппликатора ТермаКэр, повышает приверженность к терапии. Аппликатор ТермаКэр используется один раз в сутки, не имеет запаха, не оставляет следов и не виден под одеждой. Аппликатор ТермаКэр используется для лечения хронической и острой боли в мышцах, суставах и связках.

Литература

1. Wu, A.; March, L.; Zheng, X.; Huang, J.; Wang, X.; Zhao, J.; Blyth, F.M.; Smith, E.; Buchbinder, R.; Hoy, D. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: Estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann. Transl. Med.* 2020, 8, 299. [CrossRef]
2. Fatoye, F.; Gebrye, T.; Odeyemi, I. Real-world incidence and prevalence of low back pain using routinely collected data. *Rheumatol. Int.* 2019, 39, 619-626. [CrossRef]
3. Ehrlich, G.E. Low back pain. *Bull. World Health Organ.* 2003, 81, 671-676. [PubMed]
4. Nasser, M.J. How to approach the problem of low back pain: An overview. *J. Fam. Community Med.* 2005, 12, 3-9.
5. Hoy, D.; March, L.; Brooks, P.; Blyth, F.; Woolf, A.; Bain, C.; Williams, G.; Smith, E.; Vos, T.; Barendregt, J.; et al. The global burden of low back pain: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014, 73, 968-974. [CrossRef] [PubMed]

6. Buchbinder, R.; van Tulder, M.; Oberg, B.; Costa, L.M.; Woolf, A.; Schoene, M.; Croft, P.G. Low Back Pain Series Working Group. Low back pain: A call for action. *Lancet* 2018, 391, 2384-2388. [CrossRef]
7. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2018, 392, 1789-1858. [CrossRef]
8. Krenn, C.; Horvath, K.; Jeitler, K.; Zipp, C.; Siebenhofer-Kroitzsch, A.; Semlitsch, T. Management of non-specific low back pain in primary care—a systematic overview of recommendations from international evidence-based guidelines. *Prim. Health Care Res. Dev.* 2020, 21, e64. [CrossRef] [PubMed]
9. van Tulder, M.W.; Scholten, R.J.; Koes, B.W.; Deyo, R.A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000, 2, CD000396. [CrossRef]
10. Kinkade, S. Evaluation and treatment of acute low back pain. *Am. Fam. Physician* 2007, 75, 1181-1188.
11. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhalra, N.; Emberson, J.; Merhi, A.; Abramson, S.; Arber, N.; Baron, J.; Bombardier, C.; Cannon, C.; Farkouh, M.; et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013, 382, 769-779. [CrossRef]
12. Gore, M.; Sadosky, A.; Stacey, B.R.; Tai, K.S.; Douglas, L. The burden of chronic low back pain: Clinical comorbidities, treatment patterns, and health care costs in usual care settings. *Spine* 2012, 37, E668-E677. [CrossRef]
13. Qaseem, A.; Wilt, T.J.; McLean, M.; Forciea, M.A.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2017, 166, 514-530. [CrossRef]
14. Papaioannou, T.G.; Karamanou, M.; Protogerou, A.D.; Tousoulis, D. Heat therapy: An ancient concept re-examined in the era of advanced biomedical technologies. *J. Physiol.* 2016, 594, 7141-7142. [CrossRef]
15. Chabal, C.; Dunbar, P.J.; Painter, I.; Young, D.; Chabal, D.C. Properties of thermal analgesia in a human chronic low back pain model. *J. Pain Res.* 2020, 13, 2083-2092. [CrossRef]
16. French, S.D.; Cameron, M.; Walker, B.F.; Reggans, J.W.; Esterman, A.J. Superficial heat or cold for low back pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006, CD004750. [CrossRef]
17. Malanga, G.A.; Yan, N.; Stark, J. Mechanisms and efficacy of heat and cold therapies for musculoskeletal injury. *Postgrad. Med.* 2015, 127, 57-65. [CrossRef] [PubMed]
18. Nadler, S.F.; Weingand, K.; Kruse, R.J. The physiologic basis and clinical applications of cryotherapy and thermotherapy for the pain practitioner. *Pain Physician* 2004, 7, 395-399. [CrossRef] [PubMed]
19. Hsu, J.R.; Mir, H.; Wally, M.K.; Seymour, R.B.; Orthopaedic Trauma Association Musculoskeletal Pain Task Force. Clinical practice guidelines for pain management in acute musculoskeletal injury. *J. Orthop. Trauma* 2019, 33, e158-e182. [CrossRef]
20. Perl, E.R. Cutaneous polymodal receptors: Characteristics and plasticity. *Prog. Brain Res.* 1996, 113, 21-37. [CrossRef] [PubMed]
21. Mense, S.; Gerwin, R.D. Functional anatomy of muscle: Muscle, nociceptors and afferent fibers. In *Muscle Pain: Understanding the Mechanisms*; Springer: Heidelberg, Germany; Dordrecht, The Netherlands; London, UK; New York, NY, USA, 2010; pp. 17-48. [CrossRef]
22. Pace, M.C.; Passavanti, M.B.; De Nardis, L.; Bosco, F.; Sansone, P.; Pota, V.; Barbarisi, M.; Palagiano, A.; Iannotti, F.A.; Panza, E.; et al. Nociceptor plasticity: A closer look. *J. Cell. Physiol.* 2018, 233, 2824-2838. [CrossRef]
23. Schomburg, E.D.; Jankowska, E.; Fernstrom, K.W. Nociceptive input to spinal interneurons in reflex pathways from group II muscle afferents in cats. *Neurosci. Res.* 2000, 38, 447-450. [CrossRef]
24. Ueno, M.; Nakamura, Y.; Li, J.; Gu, Z.; Niehaus, J.; Maezawa, M.; Crone, S.A.; Goulding, M.; Baccei, M.L.; Yoshida, Y. Corticospinal circuits from the sensory and motor cortices differentially regulate skilled movements through distinct spinal interneurons. *Cell Rep.* 2018, 23, 1286-1300.e7. [CrossRef] [PubMed]
25. Graham, B.A.; Hughes, D.I. Defining populations of dorsal horn interneurons. *Pain.* 2020, 161, 2434-2436. [CrossRef]
26. Hughes, D.I.; Todd, A.J. Central nervous system targets: Inhibitory interneurons in the spinal cord. *Neurotherapeutics* 2020, 17, 874-885. [CrossRef]
27. Tashima, R.; Koga, K.; Yoshikawa, Y.; Sekine, M.; Watanabe, M.; Tozaki-Saitoh, H.; Furue, H.; Yasaka, T.; Tsuda, M. A subset of spinal dorsal horn interneurons crucial for gating touch-evoked pain-like behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2021, 118, e2021220118. [CrossRef] [PubMed]
28. Petrofsky, J.; Laymon, M.; Lee, H. Local heating of trigger points reduces neck and plantar fascia pain. *J. Back Musculoskelet. Rehabil.* 2020, 33, 21-28. [CrossRef] [PubMed]

29. Freiwald, J.; Hoppe, M.W.; Beermann, W.; Krajewski, J.; Baumgart, C. Effects of supplemental heat therapy in multimodal treated chronic low back pain patients on strength and flexibility. *Clin. Biomech.* 2018, 57, 107-113. [CrossRef] [PubMed]
30. Hartvigsen, J.; Hancock, M.J.; Kongsted, A.; Louw, Q.; Ferreira, M.L.; Genevay, S.; Hoy, D.; Karpinen, J.; Pransky, G.; Sieper, J.; et al. Lancet Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet* 2018, 391, 2356-2367. [CrossRef]
31. Liang, C.Z.; Li, H.; Tao, Y.Q.; Zhou, X.P.; Yang, Z.R.; Li, F.C.; Chen, Q.X. The relationship between low pH in intervertebral discs and low back pain: A systematic review. *Arch. Med. Sci.* 2012, 8, 952-956. [CrossRef]
32. Liang, C.; Li, H.; Tao, Y.; Shen, C.; Li, F.; Shi, Z.; Han, B.; Chen, Q. New hypothesis of chronic back pain: Low pH promotes nerve ingrowth into damaged intervertebral disks. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2013, 57, 271-277. [CrossRef]
33. Voscopoulos, C.; Lema, M. When does acute pain become chronic? *Br. J. Anaesth.* 2010, 105 (Suppl. 1), i69-i85. [CrossRef]
34. Allegri, M.; Montella, S.; Salici, F.; Valente, A.; Marchesini, M.; Compagnone, C.; Baciarello, M.; Manfredini, M.E.; Fanelli, G. Mechanisms of low back pain: A guide for diagnosis and therapy. *F1000Res* 5 (F1000 Faculty Rev.) 2016, 1530. [CrossRef]
35. Green, B.G. Temperature perception and nociception. *J. Neurobiol.* 2004, 61, 13-29. [CrossRef] [PubMed]
36. Petrofsky, J.S.; Laymon, M.; Berk, L.; Bains, G. Effect of thermacare heatwraps and icy hot cream/patches on skin and quadriceps muscle temperature and blood flow. *J. Chiropr. Med.* 2016, 15, 9-18. [CrossRef]
37. Klingler, W. Temperature effects on fascia. In *Fascia—The Tensional Network of the Human Body*; Schleip, R., Findley, T.W., Chaitow, L., Huijing, P., Eds.; Churchill Livingstone Elsevier: Edinburgh, UK, 2012; pp. 421-424.
38. Stecco, A.; Gesi, M.; Stecco, C.; Stern, A. Fascial components of the myofascial pain syndrome. *Curr. Pain Headache Rep.* 2013, 17, 352. [CrossRef]
39. Langevin, H.M.; Fox, J.R.; Koptiuch, C.; Badger, G.J.; Greenan-Naumann, A.C.; Bouffard, N.A.; Konofagou, E.E.; Lee, W.N.; Triano, J.J.; Henry, S.M. Reduced thoracolumbar fascia shear strain in human chronic low back pain. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2011, 12, 203. [CrossRef] [PubMed]
40. Bishop, J.H.; Fox, J.R.; Maple, R.; Loretan, C.; Badger, G.J.; Henry, S.M.; Vizzard, M.A.; Langevin, H.M. Ultrasound evaluation of the combined effects of thoracolumbar fascia injury and movement restriction in a porcine model. *PLoS ONE.* 2016, 11, e0147393. [CrossRef]
41. Laymon, M.; Petrofsky, J.; McKivigan, J.; Lee, H.; Yim, J.E. Effect of heat, cold, and pressure on the transverse carpal ligament and median nerve: A pilot study. *Med. Sci. Monit.* 2015, 21, 446-451. [CrossRef] [PubMed]
42. Kim, K.; Reid, B.A.; Casey, C.A.; Bender, B.E.; Ro, B.; Song, Q.; Trewin, A.J.; Petersen, A.C.; Kuang, S.; Gavin, T.P.; et al. Effects of repeated local heat therapy on skeletal muscle structure and function in humans. *J. Appl. Physiol.* (1985) 2020, 128, 483-492. [CrossRef]
43. Bellew, J.W.; Michlovitz, S.L.; Nolan, T.P. *Modalities for Therapeutic Intervention*; F. A. Davis Company: Philadelphia, PA, USA, 2016.
44. Batavia, M. Contraindications for superficial heat and therapeutic ultrasound: Do sources agree? *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004, 85, 1006-1012. [CrossRef]
45. Cohen, S.P.; Argoff, C.E.; Carragee, E.J. Management of low back pain. *BMJ* 2008, 337, a2718. [CrossRef] [PubMed]
46. Nadler, S.F.; Steiner, D.J.; Erasala, G.N.; Hengehold, D.A.; Hinkle, R.T.; Goodale, M.B.; Abeln, S.B.; Weingand, K.W. Continuous low-level heat wrap therapy provides more efficacy than ibuprofen and acetaminophen for acute low back pain. *Spine* 2002, 27, 1012-1017. [CrossRef] [PubMed]
47. Nadler, S.F.; Steiner, D.J.; Erasala, G.N.; Hengehold, D.A.; Abeln, S.B.; Weingand, K.W. Continuous low-level heatwrap therapy for treating acute nonspecific low back pain. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003, 84, 329-334. [CrossRef] [PubMed]
48. Nadler, S.F.; Steiner, D.J.; Petty, S.R.; Erasala, G.N.; Hengehold, D.A.; Weingand, K.W. Overnight use of continuous low-level heatwrap therapy for relief of low back pain. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003, 84, 335-342. [CrossRef]
49. Lurie-Luke, E.; Neubauer, G.; Lindl, C.; Breitkreutz, H.; Fischer, P.; Hitzeroth, S. An exploratory workplace study to investigate the perceived value of continuous low-level heatwrap therapy in manual workers. *Occup. Med.* 2003, 53, 173-178. [CrossRef]
50. Tao, X.G.; Bernacki, E.J. A randomized clinical trial of continuous low-level heat therapy for acute muscular low back pain in the workplace. *J. Occup. Environ. Med.* 2005, 47, 1298-1306. [CrossRef]
51. Mayer, J.M.; Ralph, L.; Look, M.; Erasala, G.N.; Verna, J.L.; Matheson, L.N.; Mooney, V. Treating acute low back pain with continuous low-level heat wrap therapy and/or exercise: A randomized controlled trial. *Spine J.* 2005, 5, 395-403. [CrossRef]
52. Lewis, S.E.; Holmes, P.S.; Woby, S.R.; Hindle, J.; Fowler, N.E. Short-term effect of superficial heat treatment on paraspinal muscle activity, stature recovery, and psychological factors in patients with chronic low back pain. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2012, 93, 367-372. [CrossRef]
53. Cote-Picard, C.; Tittley, J.; Mailloux, C.; Perreault, K.; Mercier, C.; Dionne, C.E.; Roy, J.S.; Masse-Alarie, H. Effect of thermal therapy and exercises on acute low back pain: A protocol for a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2020, 21, 814. [CrossRef]
54. Kettenmann, B.; Wille, C.; Lurie-Luke, E.; Walter, D.; Kobal, G. Impact of continuous low level heatwrap therapy in acute low back pain patients: Subjective and objective measurements. *Clin. J. Pain* 2007, 23, 663-668. [CrossRef]
55. Stark, J.; Petrofsky, J.; Berk, L.; Bains, G.; Chen, S.; Doyle, G. Continuous low-level heatwrap therapy relieves low back pain and reduces muscle stiffness. *Phys. Sportsmed.* 2014, 42, 39-48. [CrossRef]
56. Lloyd, A.; Scott, D.A.; Akehurst, R.L.; Lurie-Luke, E.; Jessen, G. Cost-effectiveness of low-level heat wrap therapy for low back pain. *Value Health* 2004, 7, 413-422. [CrossRef] [PubMed]
57. Petrofsky, J.; Laymon, M.; Alshammari, F.; Khowailed, I.A.; Lee, H. Continuous low level heat wraps; faster healing and pain relief during rehabilitation for back, knee and neck injuries. *World J. Prev. Med.* 2015, 3, 61-72.
58. McCarberg, W.; Erasala, G.N.; Goodale, M.; Grender, J.; Hengehold, D.; Donikyan, L. Therapeutic benefits of continuous low-level heat wrap therapy (CLHT) for osteoarthritis (OA) of the knee. *J. Pain* 2005, 6, 781. [CrossRef]
59. Draper, D.O.; Hopkins, T.J. Increased intramuscular and intracapsular temperature via ThermoCare knee wrap application. *Med. Sci. Monit.* 2008, 14, P17-P111.
60. Petrofsky, J.S.; Laymon, M.S.; Alshammari, F.S.; Lee, H. Use of low level of continuous heat as an adjunct to physical therapy improves knee pain recovery and the compliance for home exercise in patients with chronic knee pain: A randomized controlled trial. *J. Strength Cond. Res.* 2016, 30, 3107-3115. [CrossRef] [PubMed]
61. Michlovitz, S.; Hun, L.; Erasala, G.N.; Hengehold, D.A.; Weingand, K.W. Continuous low-level heat wrap therapy is effective for treating wrist pain. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004, 85, 1409-1416. [CrossRef] [PubMed]
62. Mayer, J.M.; Mooney, V.; Matheson, L.N.; Erasala, G.N.; Verna, J.L.; Udermann, B.E.; Leggett, S. Continuous low-level heat wrap therapy for the prevention and early phase treatment of delayed-onset muscle soreness of the low back: A randomized controlled trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2006, 87, 1310-1317. [CrossRef] [PubMed]
63. Petrofsky, J.; Batt, J.; Bollinger, J.N.; Jensen, M.C.; Maru, E.H.; Al-Nakhli, H.H. Comparison of different heat modalities for treating delayed-onset muscle soreness in people with diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2011, 13, 645-655. [CrossRef] [PubMed]
64. Heiss, R.; Lutter, C.; Freiwald, J.; Hoppe, M.W.; Grim, C.; Poettgen, K.; Forst, R.; Bloch, W.; Huttel, M.; Hotfiel, T. Advances in delayed-onset muscle soreness (DOMS)—part II, treatment and prevention. *Sportverlet. Sportschaden.* 2019, 33, 1-29. [CrossRef] [PubMed]
65. Petrofsky, J.S.; Khowailed, I.A.; Lee, H.; Berk, L.; Bains, G.S.; Akerkar, S.; Shah, J.; Al-Dabbak, F.; Laymon, M.S. Cold vs. heat after exercise—is there a clear winner for muscle soreness. *J. Strength Cond. Res.* 2015, 29, 3245-3252. [CrossRef] [PubMed]
66. Akin, M.D.; Weingand, K.W.; Hengehold, D.A.; Goodale, M.B.; Hinkle, R.T.; Smith, R.P. Continuous low-level topical heat in the treatment of dysmenorrhea. *Obstet. Gynecol.* 2001, 97, 343-349. [CrossRef] [PubMed]
67. Navvabi Rigi, S.; Kermansaravi, F.; Navidian, A.; Safabakhsh, L.; Safarzadeh, A.; Khazaian, S.; Shafie, S.; Salehian, T. Comparing the analgesic effect of heat patch containing iron chip and ibuprofen for primary dysmenorrhea: A randomized controlled trial. *BMC Womens Health* 2012, 12, 25. [CrossRef] [PubMed]
68. Bissell, J.H. Therapeutic modalities in hand surgery. *J. Hand Surg. Am.* 1999, 24, 435-448. [CrossRef]

ТЕРМАКЭР — ИННОВАЦИОННЫЙ АППЛИКАТОР ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ¹

предназначен для лечения боли в спине
в составе комплексной терапии



ТермаКэр®
для шеи, плеча и запястья



ТермаКэр®
универсальный,
для разных участков тела



ТермаКэр®
для спины



TC/HCP-AdvModule-12.01.23

¹ Краткая инструкция по применению медицинского изделия аппликатор разогревающий ТермаКэр® для спины 2013/1048 от 01.10.20, ТермаКэр® для шеи, плеча и запястья 2013/1048 от 01.10.20, ТермаКэр® универсальный, для разных участков тела 2017/5657 от 01.10.20: Состав: железный порошок, вода, натрия хлорид, натрия тиосульфат, активированный уголь, абсорбирующий загуститель. Показания к применению: при хронической и острой боли в мышцах, суставах и связках, связанной с: перенапряжением, растяжением, вывихом, артритом. Способ применения: Одноразовый. Только для наружного применения. Необходимо проконсультироваться с врачом: пациентам с диабетом, нарушением кровообращения, нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, ревматоидным артритом, беременным. Не применять: при повреждении аппликатора, на поврежденной коже, на открытые раны, синяки, на участки утратившие чувствительность к теплу, одновременно с разогревающими средствами. Лицам, не имеющим возможности следовать всем имеющимся инструкциям (включая детей, новорожденных и некоторых лиц пожилого возраста). Меры предосторожности: при раздражении и ожоге, удалить аппликатор. Лицам 55 лет или старше рекомендуется носить разогревающий аппликатор поверх нательного белья или ткани и не использовать разогревающий аппликатор во время сна. Не применять: более 8 часов в течение 24 часов (для спины), более 12 часов в течение 24 часов (для шеи, плеча и запястья), более 8 часов в течение 24 часов (универсальный). Прекратите использование и проконсультируйтесь с врачом: если боль нарастает и не исчезает после 7 дней применения, беспокоит дискомфорт, жжение, отечность, сыпь. Особые указания (содержит железо): не глотать содержимое ячеек, при попадании на кожу или в глаза промыть, не нагревать, не применять после истечения срока годности. Срок годности: 3 года Условия отпуска. Без рецепта. Перед применением медицинского изделия, пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции. Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении обращайтесь в ООО «Анджелини Фарма Рус», Россия, 123001, г. Москва, Трехпрудный пер., д.9, стр.2, офис 501-516 тел. +7 (495)933-39-50, факс +7(495)933-39-51, e-mail: complaints@angeliniru.

Боль в поясничной области, ожирение и маркеры воспаления: физические упражнения как потенциальное лечение

Реферативный перевод

Isabela Maia da Cruz Fernandes¹, Rafael Zambelli Pinto², Paulo Ferreira³, Fábio Santos Lira¹

¹ Научная группа по физическим упражнениям и иммунометаболизму, кафедра физического воспитания, факультет наук и технологий, государственный университет Сан-Паулу, Президенти-Пруденти, Сан-Паулу, Бразилия

² Кафедра физиотерапии, Федеральный Университет Минас-Жерайс (UFMG), Белу-Оризонти, Бразилия

³ Специальность физиотерапии, Сиднейский Университет — факультет наук о здравоохранении, Сидней, Австралия

ВВЕДЕНИЕ

Боль в поясничной области — очень распространенная проблема и причина постоянно растущей нагрузки на экономику. Хотя это состояние подробно описано в литературе, его этиология, эффективное лечение и прогноз по-прежнему требуют исследования. Цель этого обзора — описание значимости хронического неспецифического воспаления для боли в поясничной области и обсуждение мер, способных облегчить эти проблемы.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Распространенность боли в поясничной области выросла со временем, при этом страдают от нее преимущественно люди от среднего до пожилого возраста (чаще женщины). Факторы, влияющие на распространенность и частоту боли в поясничной области, включают связанные сопутствующие заболевания, такие как депрессия и сердечно-сосудистые заболевания, факторы образа жизни (например, курение), профессиональные и психосоциальные факторы, а также отсутствие физической активности. В дополнение к факторам внешней среды и образа жизни, важный вклад в распространенность хронической боли в поясничной области вносит генетика.

ЭТИОЛОГИЯ

Высокую распространенность боли в поясничной области можно объяснить тем фактом, что это состояние считается многофакторным заболеванием и, следовательно, имеет несколько возможных причин.

Систематический обзор, основанный на выборке близнецов, обнаружил ряд факторов с возможной связью с болью в поясничной области. Среди перечисленных факторов наиболее значимыми были курение, ожирение или более высокий индекс массы тела (ИМТ), оценка участниками своего здоровья как плохого, сопутствующие заболевания (астма, диабет, головная боль, остеоартрит и остеопороз), тяжелая физическая работа, низкий уровень физической активности и депрессия (связанная с физической нетрудоспособностью). В обзоре Amirdelfan et al. (2014) также перечислены некоторые факторы, которые могут быть прогностическими показателями боли в поясничной области, такие как желудочно-кишечные проблемы, заболевания тазовых органов, гинекологические, сосудистые и психологические проблемы. Однако клеточные молекулярные механизмы, участвующие в воспалительном процессе, или реакции при боли в поясничной области плохо изучены. Таким образом, целью этой статьи является обзор литературы о зависимости между болью в поясничной области, ожирением и маркерами воспаления.

МАЛОПОДВИЖНЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

Heneweer et al. (2009) обнаружили, что малоподвижный образ жизни повышает риск болей в поясничной области в 1,41 раза. Кроме того, у людей, не соблюдающих современные рекомендации по физической активности (≥ 150 минут в неделю), шансы на появление болей в поясничной области в 1,23 раза выше.

С другой стороны, у людей, занимающихся спортом, особенно на уровне 1–2,5 ч в неделю, вероятность жалоб на боли в поясничной области была ниже (отношение шансов [ОШ], 0,72; 95 % доверительный интервал [ДИ], 0,58–0,90). Результаты не зависели от интенсивности или вида спорта. При метаанализе 14 исследований Lin et al. (2011), обнаружена обратная зависимость между физической нетрудоспособностью из-за боли в поясничной области и физической активностью, показывающая, что большая степень инвалидизации соответствует меньшей физической активности (ОШ, — 0,33; 95 % ДИ от –0,51 до –0,15). Подводя итог, занятие любой физической активностью может быть фактором, защищающим от развития болей в поясничной области, за исключением очень высокого уровня физической активности, который может повысить риск. В недавнем исследовании Teichtahl et al. (2015) обнаружена зависимость между минимальным уровнем физической активности и повышением риска инвалидности и сильной боли (ОШ, 5,0; 95 % ДИ, 1,5–16,4) после поправки на возраст, пол и ИМТ. Однако результаты также подчеркивают, что у людей с высоким уровнем физической активности не было симптомов боли в поясничной области и инвалидности.

ОЖИРЕНИЕ

Так как малоподвижный образ жизни и/или недостаточная физическая активность связана с развитием болей в поясничной области и что они являются независимыми факторами риска ожирения, можно ожидать тесной зависимости между этими исходами. Подтверждая эту идею, Dario et al. (2016) выполнили метаанализ пяти исследований, в которых оценивалась связь между ожирением и болью в поясничной области, и показали, что у близнецов с большим весом и ИМТ вероятность боли в поясничной области была почти в 2 раза выше, чем у имеющих нормальный или низкий вес. Кроме того, в этом же исследовании обнаружено, что у близнецов с недостаточным весом распространенность болей в поясничной области была ниже, чем у близнецов с нормальным ИМТ. Однако влияние внешних и генетических факторов, по-видимому, затрудняет оценку связи. Кроме того, как показало недавнее исследование Ibrahimi-Kaçuri et al. (2015), 80,6 % людей с ожирением страдает от боли в поясничной области; в противоположность этому, у соответствующих им людей с низким ИМТ распространенность была менее 60 %. В настоящее время люди с ожирением и малоподвижным образом жизни составляют наиболее уязвимую группу, в которой вероятность боли в поясничной области выше.

ЖИРОВАЯ ТКАНЬ И МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Известно, что жировая ткань, в настоящее время считающаяся эндокринным органом, в случае ее гипертрофии, характеризуется повышенной выработкой воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), формирующих среду для хронического неспецифического воспаления. Кроме того, у индивидов с ожирением отмечаются высокие концентрации С-реактивного белка (СРБ), маркера острой фазы воспаления, образующегося главным образом в печени в ответ на ИЛ-6, по сравнению с индивидами с нормальным весом. Это же описано Esser et al. (2015) как прогностический показатель сердечно-сосудистого риска. В дополнение к воспалительной функции, связанной с ожирением, СРБ описан Pepys и Hirschfield (2003) как классический очень чувствительный системный маркер воспаления и повреждения тканей. Это происходит из-за того, что поврежденная ткань привлекает иммунные клетки, такие как макрофаги и нейтрофилы, влияющие на заживление. В результате усиливается локальная выработка воспалительных цитокинов (ФНО и ИЛ-6), которые являются сенсоризаторами выработки СРБ, особенно в гепатоцитах. Согласно исследованиям Briggs et al. (2013), СРБ может участвовать в сигнальных путях, ответственных за восприятие или активацию боли в костно-мышечной системе. Stürmer et al. (2005) исследовали концентрации СРБ у пациентов с острой болью в поясничной области разной степени тяжести (визуальная аналоговая шкала, ВАШ). Было отмечено, что в категории людей с наибольшей тяжестью боли в поясничной области (> 4 баллов по ВАШ) концентрация СРБ была выше (1,3 мг/л), тогда как в категории людей с меньшей выраженностью боли (\leq 2 баллов по ВАШ) концентрация СРБ была ниже (0,8 мг/л). Gebhardt et al. (2006) сравнивали концентрацию СРБ у пациентов с острой и хронической болью в поясничной области в течение 6 месяцев. В исходный момент не было обнаружено статистически значимых различий в концентрации СРБ у пациентов с острой (1,49 мг/л) и хронической болью в поясничной области (1,30 мг/л). Тем не менее, в первые 3 недели наблюдения было обнаружено значительное снижение концентрации СРБ (1,49 \rightarrow 0,40 мг/л) в группе пациентов с острой болью в поясничной области, которое было связано с клиническим исходом боли и нарушения функциональных возможностей. При этом, в группе с хронической болью в поясничной области концентрация СРБ оставалась постоянной (1,31 \rightarrow 1,39 мг/л), а зависимость от параметров боли и функциональной возможности отсутство-

вала. При сочетании высокой концентрации СРБ с ожирением шансы на появление боли в поясничной области повышались более чем вдвое (ОШ, 2,87; 95 % ДИ, 1,18–6,96).

Как упоминалось Lau et al., 2005; Pepys и Hirschfield, 2003, СРБ представляет собой маркер острого воспаления. В литературе также описана выработка простаноидов во время воспалительного процесса — группы эйкозаноидов, образующихся из арахидоновой кислоты (АК). АК может образовываться под действием фосфолипазы (за счет расщепления фосфолипидов клеточных мембран) типа А₂ и/или омега-6 жирных кислот, поступающих с пищей. Эйкозаноиды могут образовываться двумя путями: циклооксигеназным (ЦОГ) и липоксигеназным. Также, привлечение макрофагов, как минимум частично, может способствовать развитию и прогрессированию боли в поясничной области, в частности, способствуя активации ЦОГ (особенно ЦОГ-2).

Путь ЦОГ-2 ответственен за образование простаноидов. Простаноиды включают четыре типа простагландинов (PG) и тромбоксанов (TX): PGE₂, PGD₂, PGF₂, PGI₂ и TXA₂. Кроме того, простагландины образуются при последовательном действии ЦОГ-2 и соответствующих АК-синтаз на АК, высвобождающуюся при действии фосфолипазы А₂ на фосфолипидную мембрану (рис. 1).

PGE₂ И ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

PGE₂ играет важную роль, инициируя такие процессы, как лихорадка, чувство боли и воспаление, которые могут иметь место у людей с болью в поясничной области и ожирением, особенно в условиях хронического неспецифического воспаления. На основании этого следует отметить, что боль в поясничной области, ожирение и хроническое неспецифическое воспаление тесно связаны, и с точки зрения лечения важно облегчить эти процессы.

Физические упражнения способствуют ряду положительных изменений в организме, таким как улучшение липидного состава, снижение хронического неспецифического воспаления в целом и локально, снижение риска ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, регулярные физические упражнения можно считать формой нефармакологического лечения ожирения, боли в поясничной области и других хронических заболеваний.

Обзор литературы Nimmo et al. (2013) показал, что изменение образа жизни также помогает уменьшить жировые отложения — основное место выработки воспалительных белков. Действительно, Hawkins et al. (2012); Hsu et al. (2009) выявлена обратная зависимость между занятием физическими упражнениями по программе и хроническим вялотекущим воспалением.

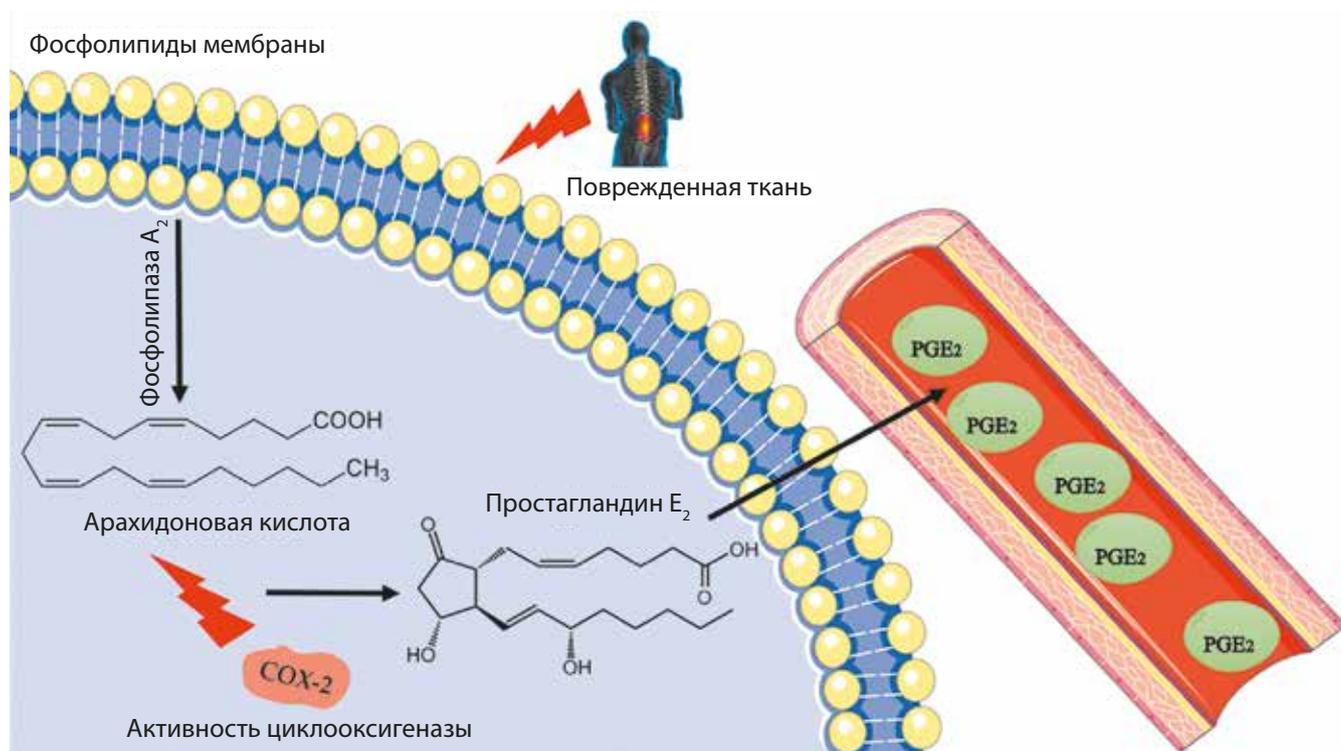


Рис. 1. При повреждении тканей, например, при боли в поясничной области, фосфолипидная мембрана расщепляется фосфолипазой А₂ с образованием арахидоновой кислоты. Это полиненасыщенная жирная кислота, из которой под действием фермента циклооксигеназы-2 образуются многочисленные простагландины. ЦОГ-2, фермент циклооксигеназа-2; PGE₂, простагландин E₂.

НЕПРЕРЫВНЫЕ ТРЕНИРОВКИ УМЕРЕННОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

При физической активности в форме непрерывной аэробной тренировки сократительная активность сердца поддерживается на уровне от легкой до умеренной длительное время (~ 50–75 % от максимального потребления кислорода [VO_{2max}]). Интенсивность тренировки может быть различной, от очень легкой (< 37 % от пикового VO_2 [VO_{2peak}]) до максимальной (≥ 91 % от пикового VO_2), согласно Garber et al. (2011).

Опубликовано много исследований непрерывных физических тренировок. Gray et al. (2009) исследовали эффективность физической активности в течение 12 недель (ходьба — 3000 шагов в день, 5 дней в неделю, с измерением педомером) для снижения концентрации маркеров системного воспаления у взрослых с избыточным весом. Они сделали заключение, это не способствовало снижению концентрации маркеров воспаления в крови, таких как СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α . Эти результаты подтверждают данные исследования Polak et al. (2006), не показавшего изменений в концентрации циркулирующих воспалительных белков (ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительного белка (адипонектина) после начала 12-недельной программы аэробных тренировок в группе людей с малоподвижным образом жизни и ожирением; занятия проводились 5 раз в неделю и имели умеренную интенсивность (50 % пикового VO_2). Тренировки выполнялись дважды в неделю под наблюдением инструктора и трижды в неделю дома на велотренажере. Кроме того, через 12 недель непрерывных аэробных упражнений (расход энергии 500–600 ккал) 3 раза в неделю по 60–75 мин, Christiansen et al. (2010) также не обнаружили изменений концентрации циркулирующих воспалительных белков (ИЛ-6, ИЛ-15, ИЛ-18, МСР-1, адипонектина и МРР1 α). Libardi et al. (2012) показали, что несмотря на улучшение липидного состава и нормализацию гликемии после регулярных аэробных тренировок (60 минут ходьбы и бега, 55–85 % от пика VO_2), значительных изменений в концентрации маркеров хронического неспецифического воспаления (ИЛ-6, ФНО- α и СРБ) не наблюдалось. В противоположность этому, Balducci et al., 2010 назначили больным диабетом 2 типа регулярные тренировки дважды в неделю с 70–80 % от пика VO_2 по 60 минут — и обнаружили их противовоспалительную эффективность. Противовоспалительная эффективность характеризовалась повышением концентрации адипонектина и тенденцией к повышению ИЛ-10 и снижению ФНО- α , ИЛ-6 и интерферона-гамма. Кроме того, авторы подчеркивают важность долговременного приращения (12 месяцев).

ИНТЕНСИВНЫЕ ИНТЕРВАЛЬНЫЕ ТРЕНИРОВКИ

В последнее время научное сообщество обращает все больше внимания на периодические аэробные тренировки и высокоинтенсивные программы, так как они способствуют уменьшению жировой прослойки и повышению аэробной способности.

Gibala et al. (2012); Shiraev и Barclay (2012) показано, что интенсивные интервальные тренировки (ИИТ) обладают рядом преимуществ и приносят пользу здоровью населения, а также снижают факторы риска хронических заболеваний. Согласно Gibala и McGee (2008), ИИТ состоят из многократных упражнений высокой интенсивности в течение 30 секунд с 1–5-минутным интервалом для восстановления между ними. Во время такого интервала возможен спокойный или активный отдых. Leggate et al. (2012) провели исследование ИИТ (85 % от пика VO_2) и уже через 2 недели обнаружили благоприятные изменения концентрации воспалительных маркеров в крови и жировой ткани у людей обоих полов с ожирением. Кроме того, после ИИТ обнаружены значительные различия в массе тела, процентном содержании жира и окружности талии. Weston et al. (2014) обнаружили, что у пациентов с заболеваниями, вызванными образом жизни, ИИТ приносит больше пользы в физиологическом плане, чем непрерывная тренировка умеренной интенсивности. ИИТ почти вдвое повышали кардиореспираторную выносливость (VO_{2max}) по сравнению с непрерывными тренировками (19,4 % в сравнении с 10,3 %). Таким образом, ИИТ, улучшающие физическую форму, представляются эффективной стратегией укрепления здоровья людей с избыточным весом/ожирением за короткий период. Недавние исследования Gibala et al. (2006) дают основания полагать, что ИИТ, при сравнении с непрерывными тренировками, имеют такую же (или даже большую) эффективность для повышения выносливости и укрепления здоровья при значительно меньших общих объемах тренировок. Сравнительные исследования (непрерывных тренировок умеренной интенсивности и периодических высокой интенсивности) показывают сходство адаптации. Nikseresht et al. (2014) оценили концентрации ИЛ-10, ИЛ-20, ФНО- α , индекс резистентности к инсулину и аэробную способность у мужчин с ожирением. Оба типа тренировок показали сходные эффекты. Martinez et al. (2015) также наблюдали сходные эффекты между непрерывными и периодическими тренировками, хотя указали, что люди, занимавшиеся ИИТ, чувствовали большее удовлетворение к концу тренировки.

ВЫВОДЫ

Физические упражнения — важный нефармакологический способ облегчения болей в поясничной области и борьбы с ожирением. Программы непрерывной тренировки умеренной интенсивности и ИИТ, обсуждающиеся в этом обзоре, показали сходное благоприятное воздействие на здоровье. Однако некоторые исследования показали, что люди, занимавшиеся ИИТ, испытывали большее удовлетворение после завершения тренировок и лучше соблюдали их. Кроме того, интересно отметить, что ИИТ требуют меньше времени, что не уменьшает их пользы.

Несмотря на известную пользу непрерывных тренировок умеренной интенсивности и интенсивных интервальных тренировок, необходимы дополнительные исследования, чтобы установить, какой из методов эффективнее, в частности, при ожирении и наличии маркеров воспаления, связанных с болью в поясничной области.

Рекомендованная литература

- Ahmadizad S, Avansar AS, Ebrahim K, Avandi M, Ghasemikaram M. The effects of short-term high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on plasma levels of nesfatin-1 and inflammatory markers. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015;21:165-173.
- Amirdelfan K, McRoberts P, Deer TR. The differential diagnosis of low back pain: a primer on the evolving paradigm. *Neuromodulation* 2014;17 Suppl 2:11-17.
- Astudillo AM, Balgoma D, Balboa MA, Balsinde J. Dynamics of arachidonic acid mobilization by inflammatory cells. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821:249-256.
- Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, Fal-lucca S, Alessi E, Letizia C, Jimenez A, Fallucca F, Pugliese G. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:608-617.
- Briggs AM, Jordan JE, O'Sullivan PB, Buchbinder R, Burnett AF, Osborne RH, Straker LM. Individuals with chronic low back pain have greater difficulty in engaging in positive lifestyle behaviours than those without back pain: an assessment of health literacy. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:161.
- Briggs MS, Givens DL, Schmitt LC, Taylor CA. Relations of C-reactive protein and obesity to the prevalence and the odds of reporting low back pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:745-752.
- Burke JE, Dennis EA. Phospholipase A2 structure/function, mechanism, and signaling. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:S237-242.
- Chen SM, Liu MF, Cook J, Bass S, Lo SK. Sedentary lifestyle as a risk factor for low back pain: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:797-806.
- Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298:E824-831.
- Dario AB, Ferreira ML, Refshauge K, Sanchez-Romera JF, Luque-Suarez A, Hopper JL, Ordonana JR, Ferreira PH. Are obesity and body fat distribution associated with low back pain in women? A population-based study of 1128 Spanish twins. *Spine J* 2016;25:1188-1195.
- Dario AB, Ferreira ML, Refshauge KM, Lima TS, Ordonana JR, Ferreira PH. The relationship between obesity, low back pain, and lumbar disc degeneration when genetics and the environment are considered: a systematic review of twin studies. *Spine J* 2015;15:1106-1117.
- Dellarozza MS, Pimenta CA, Duarte YA, Lebrão ML. Chronic pain among elderly residents in Sao Paulo, Brazil: prevalence, characteristics, and association with functional capacity and mobility (SABE Study). *Cad Saude Publica* 2013;29:325-334.
- Dowd JB, Zajacova A. Long-term obesity and cardiovascular, inflammatory, and metabolic risk in U.S. adults. *Am J Prev Med* 2014;46:578-584.
- Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases. *Acta Clin Belg* 2015;70:193-199.
- Ferreira GD, Silva MC, Rombaldi AJ, Wrege ED, Siqueira FV, Hallal PC. Prevalence and associated factors of back pain in adults from southern Brazil: a population-based study. *Rev Bras Fisioter* 2011;15:31-36.
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316:129-139.
- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334-1359.
- Gebhardt K, Brenner H, Sturmer T, Raum E, Richter W, Schiltenswolf M, Buchner M. The course of high-sensitive C-reactive protein in correlation with pain and clinical function in patients with acute lumbosciatic pain and chronic low back pain - a 6 months prospective longitudinal study. *eur J Pain* 2006;10:711-719.
- Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol* 2012;590:1077-1084.
- Gibala MJ, Little JP, van Essen M, Wilkin GP, Burgomaster KA, Safdar A, Raha S, Tarnopolsky MA. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. *J Physiol* 2006;575(Pt 3):901-911.
- Gibala MJ, McGee SL. Metabolic adaptations to short-term high-intensity interval training: a little pain for a lot of gain? *Exerc Sport Sci Rev* 2008;36:58-63.
- Gillen JB, Gibala MJ. Is high-intensity interval training a time-efficient exercise strategy to improve health and fitness? *Appl Physiol Nutr Metab* 2014;39:409-412.
- Gomez I, Foudi N, Longrois D, Norel X. The role of prostaglandin E2 in human vascular inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013;89:55-63.
- Gray SR, Baker G, Wright A, Fitzsimons CF, Mutrie N, Nimmo MA; Scottish Physical Activity Research Collaboration. The effect of a 12 week walking intervention on markers of insulin resistance and systemic inflammation. *Prev Med* 2009;48:39-44.
- Hawkins M, Belalcazar LM, Schelbert KB, Richardson C, Ballantyne CM, Kriska A. The effect of various intensities of physical activity and chronic inflammation in men and women by diabetes status in a national sample. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;97:e6-8.
- Heneweer H, Vanhees L, Picavet HS. Physical activity and low back pain: a U-shaped relation? *Pain* 2009;143:21-25.
- Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010a;24:769-781.
- Hoy D, March L, Brooks P, Woolf A, Blyth F, Vos T, Buchbinder R. Measuring the global burden of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010b;24:155-165.
- Hsu FC, Kritchevsky SB, Liu Y, Kanaya A, Newman AB, Perry SE, Visser M, Pahor M, Harris TB, Nicklas BJ; Health ABC Study. Association between inflammatory components and physical function in the health, aging, and body composition study: a principal component analysis approach. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:581-589.
- Ibrahimi-Ka^uri D, Murtezani A, Rrecaj S, Martinaj M, Haxhiu B. Low back pain and obesity. *Med Arch* 2015;69:114-116.
- Junqueira DR, Ferreira ML, Refshauge K, Maher CG, Hopper JL, Hancock M, Carvalho MG, Ferreira PH. Heritability and lifestyle factors in chronic low back pain: results of the Australian twin low back pain study (The AUTOBACK study). *eur J Pain* 2014;18:1410-1418.
- Langevin HM, Sherman KJ. Pathophysiological model for chronic low back pain integrating connective tissue and nervous system mechanisms. *Med Hypotheses* 2007;68:74-80.
- Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmilko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H2031-2041.
- Leggate M, Carter WG, Evans MJ, Vennard RA, Sribala-Sundaram S, Nimmo MA. Determination of inflammatory and prominent proteomic changes in plasma and adipose tissue after high-intensity intermittent training in overweight and obese males. *J Appl Physiol* (1985) 2012;112:1353-1360.
- Libardi CA, De Souza GV, Cavaglieri CR, Madruga VA, Chacon-Mikahil MP. Effect of resistance, endurance, and concurrent training on TNF- α , IL-6, and CRP. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:50-56.
- Lin CW, McAuley JH, Macedo L, Barnett DC, Smeets RJ, Verbunt JA. Relationship between physical activity and disability in low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2011;152:607-613.
- Lira FS, Rosa JC, Lima-Silva AE, Souza HA, Caperuto EC, Seelaender MC, Damaso AR, Oyama LM, Santos RV. Sedentary subjects have higher PAI-1 and lipoproteins levels than highly trained athletes. *Dia-betol Metab Syndr* 2010;2:7.
- Manchikanti L, Singh V, Falco FJ, Benyamin RM, Hirsch JA. Epidemiology of low back pain in adults. *Neuromodulation* 2014;17 Suppl 2:3-10.
- Martinez N, Kilpatrick MW, Salomon K, Jung ME, Little JP. Affective and enjoyment responses to high-intensity interval training in overweight-to-obese and insufficiently active adults. *J Sport Exerc Psychol* 2015;37:138-149.
- Mikkonen P, Heikkala E, Paananen M, Remes J, Taimela S, Auvinen J, Karppinen J. Accumulation of psychosocial and lifestyle factors and risk of low back pain in adolescence: a cohort study. *eur Spine J* 2016;25:635-642.

Здоровый сон: можем ли мы дать ему определение? Имеет ли это значение?

Реферативный перевод

Источник: SLEEP, Vol. 37, No. 1, 2014. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.3298>

Daniel J. Buysse

Институт медицины сна и кафедра психиатрии, медицинская школа, университет Питтсбурга, Питтсбург, Пенсильвания

ЗДОРОВЫЙ СОН: ВАЖНО ЛИ ЭТО?

Можем ли мы дать определение здоровому сну? Можем ли мы его измерить? Имеет ли значение, если мы сделаем это? Является ли здоровый сон просто противоположностью проблем со сном или недостатка сна?

На протяжении большей части своей короткой истории в медицине сна использовались определения нарушений сна и, позднее, недостатка сна [1, 2]. Таким образом, медицина сна следовала модели, установленной для других медицинских дисциплин — фокусируясь на расстройствах, заболеваниях и их лечении. Однако сейчас медицина сна переведена в «боевую готовность» [3]. Как может медицина сна показать свою значимость в научных и медицинских дебатах? Хотя нам нужны различные подходы, определение здорового сна и его улучшение является важнейшим компонентом здоровья населения. Почему?

1. Понятие здорового сна дает позитивную систему координат для пациентов, работников здравоохранения и администраторов системы здравоохранения. Хотя важно идентифицировать и лечить расстройства и нарушения, здоровый сон — это не просто их отсутствие. Скорее, здоровье сна указывает, насколько хорошо идут дела у индивидуума или популяции. Подчеркивая положительную роль сна в здоровье в целом, здоровье сна контрастирует с обычным вниманием средств массовой информации и науки к отрицательной роли проблем со сном.

2. Концепция здоровья сна может быть важна для просвещения. Она не только указывает, что «нормально», но и определяет количественную степень нормального диапазона.

3. Она дает конкретные цели для улучшения здоровья и профилактической деятельности. Это контрастирует с лечением нарушений, которое сосредоточено на устранении симптомов или дисфункции.

4. Это связано с более широкими аспектами, такими как укрепление здоровья населения [4–6]. Здоровье сна служит метрикой усилий по укреплению здоровья на уровне индивидуума, группы и популяции.

5. Изучение всего диапазона здоровья сна полезно для исследований сна. Генетические, эпигенетические и протеомические исследования часто сосредоточиваются на индивидах с определенными нарушениями сна по сравнению со здоровыми, или эффекты лишения сна сравниваются с ненарушенным сном. Однако данные для таких исследований также можно получать путем осмотра индивидов с разной степенью позитивного признака или адаптации к расстройствам. Например, исследования в области активного долголетия помогли улучшить наше понимание патологического старения [7–9]. Сходным образом, изучение индивидуумов с широким диапазоном здоровья сна может помочь идентифицировать биомаркеры эффективнее, чем просто изучение индивидуумов, имеющих и не имеющих нарушений.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗДОРОВЬЯ СНА

Определение здорового сна — обманчиво простое предложение, и можно предположить, что это уже сделано. В руководстве «*Принципы и практика медицины сна*» [10] «здоровье сна» упоминается дважды, однако не дается определения. Также оно не дается в двух других учебниках по медицине сна [11, 12]. Простой поиск в PubMed по этому

точному термину дал 150 результатов, а Google Scholar — более 3000, однако большинство включает запятую между словами «сон» и «здоровье», что указывает на два пункта в списке связанных концепций. В статьях из таких стран, как Япония, Австралия, Китай и США упоминается «здоровье сна», однако ни в одной из них не дается четкого определения термина, и каждое из них включает разные конструкции как часть здоровья сна, в том числе длительность сна, время сна, бодрствование, сонливость и специфические симптомы нарушения сна [13–18]. В отчете Института медицины (ИОМ) от 2006 г. «Нарушения сна и лишение сна: неудовлетворенная проблема общественного здравоохранения» [19] указано, что первой задачей специального комитета был «Обзор и количественная оценка значимости для общественного здравоохранения здоровья сна, потери сна и нарушений сна...» (курсив добавлен). И все же, из шести упоминаний термина «здоровье сна» в отчете ИОМ ни одно не является определением. Заявление миссии центра по контролю и профилактике заболеваний относительно сна и нарушений сна звучит следующим образом: «повысить осведомленность о проблеме недостаточности сна и нарушений сна, и важности здоровья сна для здоровья нации в целом» (курсив добавлен). Однако определение здоровья сна также не дается. Вкратце, «здоровье сна» — термин, нечасто упоминающийся в литературе, а когда он используется, его определение обычно не приводится.

УРОКИ, ПОЛУЧЕННЫЕ ИЗ ОПРЕДЕЛЕНИЙ ОБЩЕГО ЗДОРОВЬЯ

Потенциальные сложности вокруг определения здоровья сна иллюстрируются попытками определить здоровье само по себе. Многие задают вопрос, возможно ли дать определение самому понятию здоровья [20]. Как кратко описано в работах Smith [21] и Larson [22], парадигмы определения здоровья сместились с тех, которые подчеркивают заболевание, на те, которые сосредоточены на функционировании, благополучии и взаимодействии со средой. Четыре основные модели можно подытожить следующим образом: (1) Медицинская или клиническая модель, которая определяет здоровье как отсутствие болезни или инвалидности и сосредоточена на причинах, профилактике и лечении болезни; (2) модель Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), которая подчеркивает здоровье как благополучие, а не просто отсутствие болезни (см. ниже); (3) модели благополучия или исполнения роли, которые подчеркивают функцию и интеграцию тела, мозга

и духа, и которые рассматривают здоровье и болезнь как разделяемые измерения; и (4) экологические или адаптивные модели, которые подчеркивают здоровье как адаптируемость или потенциал и способность индивида приспосабливаться к проблемам в физическом и социальном окружении. Эти четыре модели [21, 22] хорошо согласуются с тем, как медицинские работники определяют здоровье в клинической практике, подчеркивая не только болезнь и инвалидность, но и функционирование и адаптацию [23].

В западной медицине в последние несколько сотен лет преобладала медицинская модель, которая позволила значительно улучшить понимание этиологии, патологической физиологии и лечения болезней, включая нарушения сна. Недавний краткий обзор здоровья в США по сравнению с другими странами был посвящен наличию / отсутствию конкретных заболеваний [24]. Однако медицина и общественное здравоохранение также начали включать элементы других трех моделей, которые уделяют большее внимание здоровью, благополучию и функции. В документе ВОЗ от 1948 г. было принято следующее определение: «Здоровье — это состояние полного физического, ментального и социального благополучия, а не просто отсутствие болезни или недомогания» [25]. Последующая критика этого определения была связана с его неспецифичностью, отсутствием четких «якорей» или определений «благополучия» и включение понятия «полный» в качестве определителя, что делает большинство людей нездоровыми, а здоровье — недостижимой целью [20]. Тем не менее, кажущееся нереалистичным определение ВОЗ послужило толчком к попыткам количественной оценки здоровья в прогрессивных исследованиях, таких как эксперимент по медицинскому страхованию RAND [26], обзор медицинских исходов [27, 28] и исследование Alameda в масштабах страны [29, 30]. ВОЗ и модели благополучия также проложили путь таким концепциям, как качество жизни, связанное со здоровьем (HRQOL) [31], в настоящее время признанной важной и измеримой конструкцией [22].

Определение здоровья ВОЗ дает несколько информативных тезисов при рассмотрении определения здоровья сна. Во-первых, в определении ВОЗ принимается позитивное направление, описывающее здоровье как состояние благополучия и отличающее его от простого отсутствия заболеваний. Во-вторых, оно предлагает учитывать физическое, ментальное и социальное благополучие, что можно, по крайней мере, теоретически оценить количественно. В-третьих, здоровье при этом рассматривается в контексте не только индивидуума, но и общества.

ИЗМЕРЕНИЯ СНА И ЗДОРОВЬЕ СНА

Сон и здоровье сна являются многомерной концепцией, как и здоровье. Carskadon и Dement предлагают следующее определение сна: «Сон представляет собой периодическое обратимое нейро-поведенческое состояние относительного «выключения» восприятия и отсутствие реакции на окружающую среду. Сон обычно сопровождается (у людей) горизонтальной позой, состоянием покоя и закрытыми глазами» [32].

Национальный институт умственного здоровья (National Institute of Mental Health (NIMH)) на своем семинаре по системам бодрствования и модуляции определил сон и бодрствование следующим образом: «Сон и бодрствование являются эндогенными, периодическими поведенческими состояниями, которые отражают координированные изменения в динамической функциональной организации мозга и оптимизируют физиологию, поведение и здоровье. Гомеостатические и суточные процессы регулируют склонность к сну и бодрствованию» [33].

Эти определения подчеркивают, что человеческий сон можно измерить на многих уровнях анализа и в разных аспектах или размерностях. Например, сон можно охарактеризовать с помощью самооценки, на поведенческом, физиологическом уровне, уровне нервных цепей, клеточном и генетическом уровнях анализа. В пределах каждого уровня

анализа сон можно дополнительно охарактеризовать по разным измерениям, таким как количество, непрерывность и время его наступления в течение суток [34, 35]. Некоторые измерения возможны только на конкретном уровне анализа: удовлетворение / качество на уровне самооценки, структура стадии сна на физиологическом уровне и активация / деактивация специфических структур мозга на уровне нервных сетей.

Определение *здоровья* сна должно фокусироваться на измеримых характеристиках сна, которые наиболее четко связаны с физическим, ментальным и нейроповеденческим благополучием. Многочисленные измерения сна на разных уровнях анализа связаны с такими последствиями для здоровья и, следовательно, должны быть включены в определение здоровья сна. Простая концептуальная модель зависимости между измерениями сна и здоровьем представлена на рис. 1.

Подробный обзор специфических измерений сна и их связи с конкретными последствиями для здоровья выходит за рамки этой статьи, однако эти зависимости рассматриваются во множестве других статей. В табл. 1 кратко представлены ключевые результаты и источники. Опубликованные исследования не всегда подтверждают зависимости, описанные в табл. 1; скорее, в таблице представлены правдоподобные корреляты здоровья сна, заслуживающие дополни-



Рис. 1. Концептуальная модель здоровья сна. Эта модель, сходная с предложенными многими другими авторами, предполагает, что разные измерения функции сна и бодрствования могут влиять на отдаленные последствия для здоровья и функцию. Промежуточные процессы могут включать эпигенетические, молекулярные и клеточные процессы, которые, в свою очередь, влияют на процессы на системном уровне. Эти процессы, от воспаления до измененной функции нервных цепей, теснее связаны с последствиями для здоровья. Эта модель также признает, что зависимость между функцией сна и бодрствования и последствиями на молекулярном, клеточном, системном и организменном уровне двухсторонняя; так же, как сон влияет на функцию и здоровье, функция и здоровье влияют на функцию сна и бодрствования.

Таблица 1. Измерения сна и потенциальные последствия для здоровья*

Мера сна	Связанные последствия для здоровья	Примеры источников
Удовлетворенность / качество	Смертность	Kojima et al., 2000 [65]; Elder et al., 2008 [66]; Rod et al., 2011 [67]; Hublin et al., 2011 [68]
	Метаболический синдром	Jennings et al., 2009 [69]; Troxel et al., 2010 [70]
	Диабет / нарушение метаболизма глюкозы	Vgontzas et al., 2009 [71]; Haseli-Mashhadi et al., 2009 [72]; Knutson et al., 2011 [73]; Pyykkonen et al., 2012 [74]
	Гипертензия	Vgontzas et al., 2009 [74]; Fiorentini et al., 2007 [76]; Rod et al., 2011 [67]
	Ишемическая болезнь сердца	Laugsand et al., 2011 [77]; Hoevenaar-Blom, 2011 [78]; Appelhans, 2013 [79]
	Депрессия	Baglioni, 2011 [80]
Активность / сонливость / дремота	Смертность	Hays, 1996 [81]; Newman et al., 2000 [82]
	Ишемическая болезнь сердца	Newman et al., 2000 [82]; Sabanayagam et al., 2011 [83]
	Ухудшение нейроповеденческих показателей	Dinges et al., 1997 [84]
Время в течение суток (например, сменная работа, хронотип)	Смертность	Åkerstedt et al., 2004 [85]
	Ишемическая болезнь сердца	Kawachi et al., 1995 [86]; Frost et al., 2009 [87]
	Метаболический синдром	Karlsson et al., 2001 [88]; Lin et al., 2009 [89]; Pietroisti et al., 2010 [90]
	Диабет / нарушение метаболизма глюкозы	Pan et al., 2011 [91]; Buxton et al., 2012 [92]; Reutrakul et al., 2013 [93]
	Несчастные случаи	Folkark and Åkerstedt, 2004 [94]; Barger et al., 2005 [95]
Эффективность (латентность сна, пробуждение после засыпания)	Смертность	Newman et al., 2000 [82]; Nilsson et al., 2001 [96]; Mallon et al., 2002 [97]; Dew et al., 2003 [98]
	Метаболический синдром	Troxel et al., 2010 [70]
	Диабет / нарушение метаболизма глюкозы	Cappuccio et al., 2010 [99]; Engeda et al., 2013 [100]; Kawakami et al., 2004 [101]; Knutson et al., 2011 [73]; Lou, 2012 [102]
	Гипертензия	Vgontzas et al., 2009 [75]; Javaher et al., 2008 [103]; Phillips and Mannino, 2007 [104]
	Ишемическая болезнь сердца	Laugsand et al., 2011 [77]; Grandner et al., 2012 [105]
	Депрессия	Baglioni et al., 2011 [80]
Длительность	Смертность	Wingard and Berkman, 1983 [106]; Kripke et al., 2002 [107]; Hublin et al., 2007 [108]; Youngstedt et al., 2004 [109]
	Ожирение	Gangwisch et al., 2005 [110]; Cappuccio et al., 2008 [111]; Hasler et al., 2004 [112]; Buxton et al., 2010 [113]
	Метаболический синдром	Hall et al., 2008 [114]
	Диабет	Ayas et al., 2003 [115]; Gottlieb et al., 2005 [116]; Yaggi et al., 2006 [117]
	Гипертензия	Gottlieb et al., 2006 [118]; Gangwisch et al., 2006 [119]; Cappuccio et al., 2007 [120]; Stranges et al., 2010 [121]
	Ишемическая болезнь сердца	Mallon et al., 2002 [97]; Ayas et al., 2003 [122]; Hoevenaar-Blom et al., 2011 [78]
	Ухудшение нейроповеденческих показателей	Van Dongen et al., 2003 [123]; Van Dongen et al., 2004 [124]; Belenky et al., 2003 [125]

* Прочитанные источники приведены в качестве примеров описанных связей; это не полный список. В некоторых случаях источники поддерживают наблюдаемые связи только при некоторых анализах или исследованных подвыборках.

тельного рассмотрения. На основании этих данных следующие пять измерений сна представляются наиболее значимыми для определений и измерений здоровья сна:

- Длительность сна: общее количество сна за 24 ч.
- Непрерывность или эффективность сна: легкость засыпания и возврата к сну.
- Время: время наступления сна в течение суток.
- Активность / сонливость: способность поддерживать бодрствующее состояние и внимание.
- Удовлетворенность / качество: субъективная оценка «хорошего» или «плохого» сна.

Эти пять измерений являются подходящими показателями здоровья сна по нескольким причинам. Во-первых, каждое связано с последствиями для здоровья, хотя с несколько разными исходами для каждого измерения. Во-вторых, каждое может выражаться в позитивных понятиях, т. е. мы можем охарактеризовать их направленность в «лучшую» сторону. Это не значит, что все эти измерения односторонние. Например, длительность и время сна «хорошие», если укладываются в определенные пределы, но «плохие», если отклоняются от этих пределов слишком сильно. Также важно признать, что хотя эти измерения можно выражать в позитивных понятиях, подтверждающие исследования, приведенные в табл. 1, в основном фокусируются на их негативных направлениях и последствиях; исследований, специально изучавших потенциальную пользу хорошего сна, мало. В-третьих, большинство измерений можно оценить с помощью самооценки, на поведенческом и физиологическом уровнях анализа. Для самооценки легко использовать ретроспективные анкеты или дневники сна. Поведенческие данные можно измерить с помощью актиграфии. Физиологические данные можно получить с помощью полисомнографии (ПСГ) дома или в лаборатории. «Удовлетворенность / качество» — потенциальное исключение из этого правила. Однако это измерение может физиологически коррелировать с количеством медленноволнового сна (МВС) или дельта-активностью при ЭЭГ [36, 37]. И, наконец, каждое измерение имеет хорошую внешнюю валидность или экологическую валидность, т. е. легко понятно как для медицинских работников, так и для общества.

Конечно, существует много других потенциальных измерений сна. Например, восстановление сна или спокойствие — субъективное измерение, оценивавшееся в нескольких эпидемиологических и психометрических исследованиях [38–40]. Однако часто оно выражается в негативном смысле, т. е. как «сон, не приводящий к восстановлению», и его уникальная связь с последствиями для здоровья установлена не так хорошо.

Еще одно потенциальное измерение — «глубина» или «прочность» сна, и его физиологические корреляты, МВС и дельта-активность при ЭЭГ. МВС следует курсу развития мозга в подростковом возрасте [41], сокращается по мере старения [42, 43] и при различных нейропсихиатрических состояниях [44], и связан с такими параметрами, как метаболическая функция [45] и восприятие боли [46]. Одним из недостатков МВС в качестве фундаментального измерения здоровья сна является отсутствие прямого аналога при самооценке. Как отмечалось выше, МВС коррелирует с общим качеством сна [36, 37] в некоторых исследованиях, хотя возможны отличия от данных субъективной оценки качества сна в исследованиях, сравнивающих молодых и более пожилых взрослых [47]. Наши психометрические исследования дают основания полагать, что субъективная глубина сна укладывается в то же измерение, что и общее качество / удовлетворенность сном [48]. Таким образом, представляется обоснованным предложить МВС в качестве корреляты, если не прямого аналога, удовлетворенности сном на физиологическом уровне анализа.

Регулярность в сравнении с вариабельностью сна важна для понимания нарушений сна, таких как бессонница [49] и нарушения суточных ритмов [50]. Вариабельность может быть сложно оценить количественно саму по себе, поэтому ее обычно оценивают с помощью предложенных выше измерений. Вариабельность — важная мишень для лечения нарушений сна, но ее связь с нежелательными последствиями для здоровья менее ясна. Однако в одной недавней публикации описана связь между регулярностью сна и результативностью у детей [51]. Сходные аргументы можно привести в отношении адаптируемости, т. е. способности хорошо спать в условиях физического, психосоциального или хронобиологического стресса. Адаптируемость сложнее измерить и, хотя ее связь с параметрами здоровья правдоподобна, она в меньшей степени поддерживается имеющимися данными.

ПРЕДЛОЖЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗДОРОВЬЯ СНА

На основании представленных выше концепций и данных можно предложить следующее определение здоровья сна:

Здоровье сна — многомерная комбинация полноты сна и бодрствования, адаптированная к индивидуальным, социальным и внешним требованиям, способствующая физическому и ментальному благополучию. Хороший здоровый сон характеризуется субъективной удовлетворенностью, подходящим временем, адекватной длительностью, высокой эф-

фективностью и устойчивой активностью в часы бодрствования.

Это определение не включает и не является специфическим для какого-либо отдельного нарушения сна. Скорее, оно сосредоточено на признаках сна и бодрствования самих по себе, которые можно измерить у любого индивидуума с нарушениями и без нарушений сна. Это определение лучше всего подходит для взрослых, однако его можно адаптировать для младенцев, детей и подростков. Оно выражает здоровье сна как позитивный атрибут. Его можно измерить на основании самооценки, на поведенческом и физиологическом уровне. Некоторые элементы определения также измеримы на уровне нервных сетей, клеточном и генетическом. Исходя из этого определения, признается, что здоровье сна лучше всего понимать в контексте индивидуальных,

социальных и внешних потребностей, т. е. хорошее здоровье сна можно определить по-разному, в зависимости от ситуации и конкретного индивидуума. И наконец, это определение дает определяемые опорные критерии для измерения здоровья сна.

**ИЗМЕРЕНИЕ ЗДОРОВЬЯ СНА:
ВЫ УДОВЛЕТВОРЕННЫ (SATED)?**

Предложенное определение здоровья сна включает ряд критических измерений, однако может по-прежнему звучать расплывчато и сложно поддаваться количественной оценке. Для количественной оценки здоровья сна необходимы инструменты и критерии. В опубликованной литературе имеются руководства по разработке таких инструментов путем определения порогов риска для здоровья, связанных с различными измерениями сна. Один

		Редко / никогда (0)	Иногда (1)	Обычно/ всегда (2)
Удовлетворение	Вы удовлетворены своим сном?			
Активность	Остаетесь ли вы активным весь день без сонливости?			
Время	Вы спите (или пытаетесь заснуть) в период с 2 до 4 ч ночи?			
Эффективность	Ночью вы бодрствуете менее 30 минут? (Сюда входит время на засыпание и пробуждение)			
Длительность	Вы спите от 6 до 8 ч в сутки?			

Суммарная оценка по всем пунктам составляет 0–10

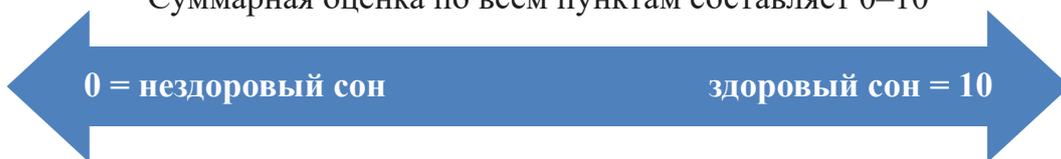


Рис. 2. SATED, пример анкеты для самооценки здоровья сна. Это пример анкеты для самооценки, которую можно использовать для измерения параметров здоровья сна. Респонденты указывают частоту, с которой у них возникает каждая из 5 характеристик или типов поведения, связанных со сном и бодрствованием. Удовлетворенность сном — чисто субъективная мера. Каждый из других вопросов связан с измеримым поведением, связанным со сном и бодрствованием, и включает количественный аспект. Индивидуальным пунктам присваивается оценка 0–2, а затем оценки суммируются. Общая оценка 0 соответствует нездоровому сну, а оценка 10 — здоровому сну. Психометрические техники, такие как теория тестовых заданий, можно использовать для валидации этой или подобных анкет, определения идеальных пороговых значений параметров для разных измерений. © 2013 Питтсбургский Университет. Все права сохранены. Используется с разрешения.

потенциальный — но не проверенный — инструмент для измерения здоровья сна представляет собой шкалу самооценки, сокращенно обозначаемую SATED. На рис. 2 показан один предложенный инструмент для измерения здоровья сна, шкала самооценки, обозначаемая сокращением SATED.

Шкала SATED оценивает пять ключевых изменений сна, неизменно связанных с последствиями для здоровья, и включает специфические количественные критерии для четырех из пяти. Это следующие измерения: Satisfaction (удовлетворенность сном); Alertness (активность во время бодрствования); Timing (время сна в течение суток); Efficiency (эффективность сна); и Duration (длительность сна). Анкета SATED короткая и требует не более минуты-двух для заполнения. В соответствии с предложенным определением здоровья сна, шкала SATED оценивает позитивные измерения сна-бодрствования, присутствующие у каждого человека в разной степени. Эта предложенная шкала никоим образом не является единственным, или даже лучшим, инструментом для измерения здоровья сна путем самооценки. Действительно, было бы преждевременным использовать эту или любую другую шкалу для оценки здоровья сна, прежде чем будет получено более широкое согласование по поводу ее содержания и оценена ее валидность.

СРАВНЕНИЕ ЗДОРОВЬЯ СНА С ДРУГИМИ СХЕМАМИ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗРАЖЕНИЯ

Как описано выше, понятие «здоровье сна» нечасто упоминается в литературе, а его определение приводится еще реже. Основная конкурирующая конструкция — «недостаток сна» [1, 2]. План исследований нарушений сна 2011 г. Национальных институтов здравоохранения определяет недостаток сна как «недостаточное количество или качество сна в сравнении с необходимыми для оптимального здоровья, работоспособности и благополучия; недостаток сна может быть обусловлен длительным бодрствованием, ведущим к лишению сна, недостаточной длительностью сна, фрагментацией сна или нарушением сна, таким как обструктивное апноэ во сне, которое нарушает сон и, таким образом, сон не приводит к восстановлению сил». Национальный Институт исследования сердца, легких и крови (NHLBI) включает дополнительное описание на своих общедоступных страницах: «[Недостаток сна] возникает при наличии одного или более из следующего: вы недостаточно спите (лишение сна); вы спите в неподходящее время суток (то есть, у вас рассинхронизация с природными часами вашего организма); вы спите плохо или отсутствуют какие-то типы сна, необходимые организ-

му; у вас нарушение сна, из-за которого вы не спите достаточно или сон имеет низкое качество».

Предложенное определение здоровья сна во многом обратно этим определениям недостаточности сна. Понятия, как здорового сна, так и недостаточности сна подчеркивают связь с оптимальным здоровьем и благополучием; оба включают различные измерения сна, в том числе длительность, эффективность и график. Недостаточность сна также включает нарушения сна. Измерения, включенные в предложенное определение здоровья сна, такие как длительность сна, эффективность и график сна, очевидно неотделимы от конструкций, включенных в понятие недостаточности сна, и составляют непрерывный спектр. Фактически, мы можем определить недостаточность сна и оптимальное здоровье сна как опорные точки на каждом из концов этого непрерывного спектра. Сходным образом, различные домены здоровья сердечно-сосудистой системы, такие как атеросклероз, артериальное давление и сердечный выброс, также существуют в виде непрерывного спектра от хорошего до плохого, от здорового до нездорового. Итак, необходим ли здоровый сон, или хотя бы его определение? Некоторые соображения дают основания полагать, что здоровье сна действительно является понятием, отдельным от недостаточности сна, и важно само по себе.

Во-первых, здоровье — это не просто отсутствие болезни. Здоровье сердечно-сосудистой системы определяется не исключительно как отсутствие инфаркта миокарда, здоровье легких — как отсутствие эмфиземы или ментальное здоровье — как отсутствие шизофрении. Сходным образом, здоровье сна не следует определять исключительно как отсутствие лишения сна или нарушений сна. В этом отношении здоровье сна является более широкой и потенциально более употребительной концепцией, чем недостаточность сна, в некоторых условиях. Кроме того, она согласуется концепцией, что следует сделать упор на укрепление здоровья вместо того, чтобы фокусироваться на болезни в других областях медицины. Например, подразделение CDC по профилактике заболеваний сердца и инсультов «работает над улучшением здоровья сердечно-сосудистой системы с помощью стратегий общественного здравоохранения и политик, призывающих к здоровому образу жизни и поведению; здоровой окружающей среды и общества; и ранней и доступной диагностики и лечения». Американская кардиологическая ассоциация определяет «идеальное здоровье сердечно-сосудистой системы» как отсутствие болезни и *наличие* семи поддающихся количественной оценке факторов и элементов поведения [52]. Идеальное

здоровье сердечно-сосудистой системы позволяет прогнозировать меньший риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [53].

Во-вторых, состояние недостаточности сформулировано скорее в негативном, чем в позитивном свете: требуется избегать и заменять что-то вместо того, чтобы искать и стремиться к чему-то. Позитивная формулировка может помочь инициативам по просвещению и укреплению здоровья.

В-третьих, недостаточность обычно относится к недостаточному количеству экзогенных или эндогенных веществ, а не к эндогенным процессам или состояниям. Так, мы говорим о недостаточности витамина или гормона, но не о недостаточности дыхания или пищеварения. Часто мы описываем сон в количественных понятиях, как если бы он был веществом, однако фундаментально это процесс или состояние.

В-четвертых, недостаточности обычно определяются категорийными понятиями: у индивидуума есть недостаточность и, следовательно, требуется вмешательство, либо нет. Характеристики сна представляют собой непрерывный спектр, как артериальное давление или содержание холестерина, в отличие от типичных состояний недостаточности / достаточности, как недостаток питательных веществ или гормона. Подобным образом, состояния недостаточности подразумевают, что существуют также состояния достаточности, однако они остаются неопределенными в случае недостаточности сна. Градации существуют и в нормальном сне, однако их сложнее учесть в контексте недостаточности сна.

И наконец, что, возможно, наиболее важно, непрерывный спектр здоровья сна можно измерить и применить к каждому индивидууму, тогда как недостаточность сна существует только у некоторых индивидуумов. В целях просвещения, оценки популяций и оздоровления желательно включить каждого индивидуума, а не только меньшинство с болезнью или инвалидностью [27].

Кроме сравнения с недостаточностью сна, можно представить несколько других потенциальных возражений для концепции определения здоровья сна:

- Возможно, важнее сосредоточиться на нарушениях сна, а не на абстрактной концепции здоровья сна? Очевидно, что идентификация и лечение нарушений сна важны в связи с заболеваемостью, функциональными нарушениями и риском смертности. Однако здоровье сна и нарушения сна не являются альтернативой или-или. Диагностика и лечение нарушений сна — это работа центров медицины сна. С другой стороны, измерение здоровья сна может быть важно для определения характеристик популяций и оценки риска, эффективного обследования людей и, возможно, оценки исхода вмешательств.

- Не является ли здоровье сна лишь платоническим идеалом, недостижимым в реальном мире? Как и предложено, здоровый сон измерим и достижим. Каждый обладает каким-то уровнем здоровья сна, от плохого до хорошего, так же как каким-то уровнем здоровья сердечно-сосудистой системы и общего здоровья. Здоровый сон определяется не только как идеальный или хороший сон.

- Как это определение здорового сна относится к сну в других культурах? Человеческий сон достаточно гибок, чтобы приспособиться под различные графики сна, от «сегментированного» ночного сна в доиндустриальном обществе [54] до снесты в Средиземноморских и экваториальных культурах и однофазного сна в большинстве современных западных культур. Хотя предложенное определение здорового сна допускает такие вариации, предложенная шкала SATED разработана для измерения типичного для западных стран однофазного ночного сна. Однако ее можно изменить для других культур сна.

СЛЕДУЮЩИЕ ШАГИ И БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

При стандартизации концепция сна может найти новое применение в ряде целей клинической практики, науки и общественного здравоохранения. Однако первым шагом будет достижение более широкого согласия по поводу определения здоровья сна и способов его измерения. Заинтересованные стороны, представляющие исследования сна, клиническую практику, общественное здравоохранение, медицинские учреждения и организации, финансирующие исследования, должны участвовать в разработке таких определений.

Вторым шагом будет уточнение и утверждение актуальных компонентов здорового сна. Имеющиеся наборы данных могут стать полезными и эффективными средствами для проведения начальных валидационных исследований, так как во многих случаях удалось собрать информацию о большинстве предложенных измерений сна, а также о физическом и ментальном здоровье. Ретроспективные исследования могут дать предварительные данные о том, какие потенциальные измерения здоровья сна связаны со здоровьем; имеют ли разные измерения равный вес и действуют ли они независимо, аддитивно или синергически; а также оптимальные пороговые значения для определения факторов риска для каждого измерения. Психометрические техники, такие как теория тестовых заданий (ТТЗ), могут помочь решить эти вопросы. Ретроспективные исследования также могут помочь определить объективные компоненты здоровья сна с помощью актиграфии или ПСГ, и их соответствующие пороговые значения.

После предварительной валидации здоровья сна и его измерений с помощью архивных данных можно провести проспективные исследования в области эпидемиологии и лечения, которые могут помочь уточнить и проверить концепцию. Простые меры здоровья сна можно легко включить в когортные исследования и исследования лечения, посвященные другим параметрам здоровья. Понимание определяющих факторов здоровья сна, т. е. факторов, способствующих сну или ограничивающих его, на индивидуальном и популяционном уровне — еще одна важная область исследований.

И, возможно, самое важное — меры здоровья сна следует включать в работу по оценке и укреплению здоровья населения. Все чаще признается, что совершенствование системы здравоохранения США требует одновременного преследования так называемой «тройной цели»: улучшение опыта лечения, снижение стоимости здравоохранения в расчете на пациента и укрепление здоровья всего населения [5]. Хотя это также определенные цели для уполномоченных организаций по оказанию медицинской помощи [6], наибольшее внимание было сосредоточено на снижении расходов и повышении качества медицинского обслуживания. Хотя «население» можно в узком смысле определить как группу людей, охваченную деятельностью уполномоченной организации по оказанию медицинской помощи, по мере расширения покрытия здравоохранения это понятие начинает включать все население в географической области [6, 55]. Все чаще здравоохранение рассматривается не только как лечение болезней у людей в пределах конкретной системы оказания услуг здравоохранения, но и как продукт здоровья всего населения [56, 57].

Как мы создаем здоровье и, в особенности, здоровье сна среди населения? Многие факторы определяют здоровье в целом и здоровье сна в частности, в том числе генетические, социальные, внешние, поведенческие и медицинские [4]. Удивительно, что поведение, имеющее отношение к здоровью, и социальные и экологические факторы вносят больший вклад в преждевременные смерти (40–60%), чем факторы доступности или качества здравоохранения (10%) [4, 58]. В 1983 г. исследование в Аламеде выявило ряд типов поведения, связанных с преждевременной заболеваемостью и инвалидностью: курение, употребление алкоголя, отсутствие физической активности, ожирение, плохое питание и слишком короткий или слишком длительный сон [30]. Анализ здоровья в США в 2010 г. показал, что неполноценное питание, курение, ожирение, низкая физическая активность и употребление алкоголя по-прежнему являются ведущими способствующими факторами

смертности и сокращения годов полноценной жизни, утраченных в результате инвалидности [24] — хотя сон не оценивался при этих анализах. Меры противодействия этим факторам риска могли бы, вероятно, снизить расходы на здравоохранение и повысить долголетие населения [59]. Хотя мерам противодействия большинству перечисленных выше привычек, вредных для здоровья, как на индивидуальном, так и популяционном уровне уделялось значительное внимание, меры, направленные на привычки, связанные со сном, часто отсутствуют. Действительно, широко известные рекомендации по оценке здоровья населения включали каждый из поведенческих факторов, упомянутых выше — за исключением сна и здоровья сна [60]. Этот недосмотр соотносится с игнорированием сна в клинической практике и рекомендациях специалистов по стандартной профилактике в условиях первичной медицинской помощи [17]. Недавно был достигнут некоторый прогресс, так как тема сна начала обсуждаться во время национальных дискуссий в области здравоохранения: вопросы и меры, относящиеся к сну, включены в систему наблюдения за поведенческими факторами риска (Behavioral Risk Factors Surveillance System [BRFSS]) Центра контроля заболеваний и Национальный обзор здоровья и питания (National Health and Nutritional Examination Survey [NHANES]). Определение и измерение здоровья сна может стать еще одним важным шагом для признания на уровне населения и разработке мер, направленных на сон, сходно с уже существующими в отношении других моделей поведения, связанных со здоровьем.

Определение и измерение здоровья сна в пределах более широкой сферы здоровья населения также имеет важное клиническое значение для медицины сна. Asch и Volpp дают веский довод, что, «хотя существующая система предоставления медицинских услуг сосредоточена на здравоохранении, здоровье — это то, чего люди действительно желают» [61]. Таким образом, возможно, что организациям здравоохранения нужно перенести свое внимание с оказания медицинской помощи на укрепление здоровья.

Параллельно, медицина сна ранее фокусировалась на попытках идентификации, понимания и лечения нарушений сна. По мере изменения условий возмещения больший упор делается на длительное лечение пациентов с нарушениями сна в медицинских организациях, ориентированных на пациента [3, 62]. В будущем, возможно, нам придется еще расширить свою работу, чтобы включить такие программы, как благополучие сна или программы здоровья сна [62], которые могут предоставляться на основе социальных служб или организаций общественного здравоохранения, а не клиник медицины сна

Комментарий главного редактора

Российским врачам и пациентам давно и хорошо известен препарат с торговым названием Валокордин®. Это капли для приема внутрь, содержащие фенобарбитал и этилбромизовалерианат в равных дозах — 18,4 мг/мл. Прием Валокордина в дозе 15–20 капель 3 раза в сутки рекомендован для купирования стресса, так как входящие в его состав действующие вещества способствуют снятию чрезмерного нервного напряжения и уменьшают выраженность вегетативной дисфункции, помогая преодолеть приступы паники, тревоги и страха.

На фоне стресса часто развивается острая адаптационная первичная инсомния. Распространенность транзиторной краткосрочной бессоницы в популяции составляет 30–50 %. Нарушения сна снижают качество жизни и достоверно сокращают ее продолжительность. Клинический алгоритм лечения инсомнии включает когнитивно-поведенческую терапию и краткосрочную фармакотерапевтическую коррекцию.

Монокомпонентный препарат Валокордин®-Доксиламин содержит действующее вещество доксиламин сукцинат в дозе 25 мг/мл, которое является представителем группы антагонистов центральных H1-гистаминовых рецепторов. Известно, что гистаминергическая система поддерживает состояние бодрствования, а ее блокада усиливает сомногенное влияние. Доксиламин включен в международные и российские рекомендации по диагностике и лечению инсомнии любой этиологии, являясь препаратом выбора на старте терапии. Препарат сокращает время засыпания, не нарушает структуру сна, увеличивает его продолжительность, повышает качество и не вызывает синдрома отмены. Немецкий препарат Валокордин®-Доксиламин в форме капель для приема внутрь с удобной запатентованной капельницей обеспечивает возможность выбора индивидуальной дозы для качественного ночного сна и утренней бодрости без сонливости. Это, в свою очередь, увеличивает комплаенс. Рекомендуемая разовая доза для пациентов старше 18 лет — 22 капли за 30 мин до сна.

или даже медицинских организаций. Перефразируя Asch и Volpp: текущая система медицины сна фокусируется на исследовании сна и нарушений сна, однако то, что люди действительно хотят — это лучше спать.

Рассмотрение здоровья сна с точки зрения здоровья населения также имеет значение для исследований. Институт медицины рекомендует лучше оценивать здоровье населения и повысить финансирование программ профилактики среди населения и укрепления здоровья, перераспределив фонды медицинской помощи согласно Закону о доступном медицинском обслуживании [63, 64]. Исследования здоровья населения потребуют нового партнерства между системой оказания медицинской помощи, сектором общественного здравоохранения и сектором социальных услуг, а также новыми методами, такими как предложенные здесь, для оценки состояния здоровья сна и установления целей для воздействия [56, 57].

И наконец, здоровье сна может стать важным компонентом общественных образовательных инициатив. Определение здоровья сна должно представить позитивные цели, а также индикаторы риска. Такие инициативы должны быть наиболее эффективны при сочетании с просвещением в области поведенческих и экологических стратегий достижения здорового сна. Предыдущие образовательные кампании, связанные с другими областями поведенческого здоровья, например, способствующие здоро-

вому питанию, физической активности, безопасному вождению и сну на спине у младенцев, могут дать важные стратегические и тактические уроки. Кампании общественного просвещения в области медицины сна, включая связанные с Национальной неделей сна, стали бы еще сильнее при наличии четкого определения здоровья сна. Кроме того, такие программы, как «Технологии оценки состояния здоровья сна у населения» NHLBI R43/R44 (RFA-HL-14-013), можно было бы использовать для разработки объективных биомаркеров, а такие программы, как «Образовательные исследования в области здоровья сна и биологии сна и циркадных ритмов» R25 (PAR-11-098) можно было бы использовать для просвещения в области здоровья сна.

РЕЗЮМЕ

Сон имеет решающее значение для здоровья. По мере того, как мы начинаем новые исследования и открываем новые ландшафты в области здравоохранения, область медицины сна должна выиграть от четкого определения не только нарушений и недостатка сна, но и *здоровья сна*. Мы знаем достаточно о сне, чтобы сформулировать такое определение. Мы знаем достаточно об измерении параметров сна, чтобы создать простые меры самооценки и объективные. Определение здорового сна будет способствовать развитию нашей науки, способствовать здоровью наших пациентов и всего населения.

Литература

1. National Institutes of Health. National Institutes of Health Sleep Disorders Research Plan. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2011.
2. Czeisler CA. Impact of sleepiness and sleep deficiency on public health-utility of biomarkers. *J Clin Sleep Med* 2011;7:S6-S8.
3. Strollo PJ Jr., Badr MS, Coppola MP, Fleishman SA, Jacobowitz O, Kushida CA. The future of sleep medicine. *Sleep* 2011;34:1613-9.
4. McGinnis JM, Williams-Russo P, Knickman JR. The case for more active policy attention to health promotion. *Health Aff (Millwood)* 2002;21:78-93.
5. Berwick DM, Nolan TW, Whittington J. The triple aim: care, health, and cost. *Health Aff (Millwood)* 2008;27:759-69.
6. Noble DJ, Casalino LP. Can accountable care organizations improve population health?: should they try? *JAMA* 2013;309:1119-20.
7. Blazer DG. Successful aging. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:2-5.
8. Reichstadt J, Depp CA, Palinkas LA, Folsom DP, Jeste DV. Building blocks of successful aging: a focus group study of older adults' perceived contributors to successful aging. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:194-201.
9. Driscoll HC, Serody L, Patrick S, et al. Sleeping well, aging well: A descriptive and cross-sectional study of sleep in "successful agers" 75 and older. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:74-82.
10. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 5th ed. St. Louis: Saunders Elsevier Inc., 2011.
11. Chokroverty S. Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations, and clinical aspects. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009.
12. Carney PR, Berry RB, Geyer JD. Clinical sleep disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
13. Uezu E, Taira K, Tanaka H, et al. Survey of sleep-health and lifestyle of the elderly in Okinawa. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54:311-3.
14. Taira K, Tanaka H, Arakawa M, Nagahama N, Uza M, Shirakawa S. Sleep health and lifestyle of elderly people in Ogimi, a village of longevity. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56:243-4.
15. Tanaka H, Shirakawa S. Sleep health, lifestyle and mental health in the Japanese elderly: ensuring sleep to promote a healthy brain and mind. *J Psychosom Res* 2004;56:465-77.
16. Bartlett DJ, Marshall NS, Williams A, Grunstein RR. Sleep health New South Wales: chronic sleep restriction and daytime sleepiness. *Intern Med J* 2008;38:24-31.
17. Sorscher AJ. How is your sleep: a neglected topic for health care screening. *J Am Board Fam Med* 2008;21:141-8.
18. Loreda JS, Soler X, Bardwell W, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE, Palinkas LA. Sleep health in U.S. Hispanic population. *Sleep* 2010;33:962-7.
19. Institute of Medicine. IOM report: Sleep disorders and sleep deprivation: An unmet public health problem. Washington, D.C.: The National Academies Press, 2006.
20. Jadad AR, O'Grady L. How should health be defined? *BMJ* 2008;337:a2900.
21. Smith JA. The idea of health: a philosophical inquiry. *ANS Adv Nurs Sci* 1981;3:43-50.
22. Larson JS. The conceptualization of health. *Med Care Res Rev* 1999;56:123-36.
23. Julliard K, Klimenko E, Jacob MS. definitions of health among healthcare providers. *Nurs Sci Q* 2006;19:265-71.
24. US Burden of Disease Collaborators. The state of US health, 1990-2010: Burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013;310:591-608.
25. World Health Organization. Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19 June - 22 July 1946; signed on 22 July by the representatives of 61 States. *Official Records of the World Health Organization*, 2, 100. 1948.
26. Brook RH, Ware JE, Rogers WH, et al. The Effects of Coinsurance on the Health of Adults: Results from the RAND Health Insurance Experiment. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 1984.
27. Ware JE Jr., Brook RH, Davies AR, Lohr KN. Choosing measures of health status for individuals in general populations. *Am J Public Health* 1981;71:620-5.
28. Stewart AL, Hays RD, Ware JE. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med Care* 1988;26:724-35.
29. Breslow L. A quantitative approach to the World Health Organization definition of health: physical, mental and social well-being. *Int J Epidemiol* 1972;1:347-55.
30. Berkman LF, Breslow L. Health and Ways of Living: the Alameda County Study. New York: Oxford University Press, 1983.
31. Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR. defining clinically meaningful change in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 2003;56:395-407.
32. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005:13-23.
33. National Institute of Mental Health. Arousal and Regulatory Systems: Workshop Proceedings, 2013.
34. Hall MH, Okun ML, Atwood CW, Buysse DJ, Strollo PJ. Measurement of sleep by polysomnography. In: Luecken LL, Gallo LC, eds. Handbook of physiological research methods in health psychology. Sage Publications, 2008:341-67.
35. Hall M. Behavioral medicine and sleep: Concepts, measures and methods. In: Steptoe A, ed. Handbook of behavioral medicine: methods and applications. Springer, 2010:749-65.
36. Riedel BW, Lichstein KL. Objective sleep measures and subjective sleep satisfaction: how do older adults with insomnia define a good night's sleep? *Psychol Aging* 1998;13:159-63.
37. Krystal AD, Edinger JD. Measuring sleep quality. *Sleep Med* 2008;9 Suppl 1:S10-S17.
38. Vernon MK, Dugar A, Revicki D, Treglia M, Buysse D. Measurement of non-restorative sleep in insomnia: A review of the literature. *Sleep Med Rev* 2010;14:205-12.
39. Roth T, Zammit G, Lankford A, et al. Nonrestorative sleep as a distinct component of insomnia. *Sleep* 2010;33:449-58.
40. Ohayon MM. Prevalence and correlates of nonrestorative sleep complaints. *Arch Intern Med* 2005;165:35-41.
41. Feinberg I, Thode HC, Chugani HT, March JD. Gamma distribution model describes maturational curves for delta wave amplitude, cortical metabolic rate and synaptic density. *J Theor Biol* 1990;142:149-61.
42. Landolt HP, Dijk DJ, Achermann P, Borbély AA. Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Res* 1996;738:205-12.
43. Carrier J, Land S, Buysse DJ, Kupfer DJ, Monk TH. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (aged 20-60 years old). *Psychophysiology* 2001;38:232-42.
44. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:651-68.
45. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1044-9.
46. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol* 1999;26:1586-92.
47. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Hoch CC, Yeager AL, Kupfer DJ. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep* 1991;14:331-8.
48. Buysse DJ, Yu L, Moul DE, et al. development and validation of patient-reported outcome measures for sleep disturbance and sleep-related impairments. *Sleep* 2010;33:781-92.
49. Buysse DJ, Cheng Y, Germain A, et al. Night-to-night sleep variability in older adults with and without chronic insomnia. *Sleep Med* 2010;11:56-64.
50. Sack RL, Auckley D, Auger RR, et al. Circadian rhythm sleep disorders: Part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. *Sleep* 2007;30:1484-501.
51. Kelly Y, Kelly J, Sacker A. Time for bed: associations with cognitive performance in 7-year-old children: a longitudinal population-based study. *J Epidemiol Community Health* 2013;67:926-31.
52. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010;121:586-613.
53. Dong C, Rundek T, Wright CB, Anwar Z, Elkind MS, Sacco RL. Ideal cardiovascular health predicts lower risks of myocardial infarction, stroke, and vascular death across whites, blacks, and hispanics: the northern Manhattan study. *Circulation* 2012;125:2975-84.
54. Ekirch AR. *At Day's Close*. New York: W.W. Norton & Company, 2005. 55. Gourevitch MN, Cannell T, Boufford JI, Summers C. The challenge of attribution: responsibility for population health in the context of accountable care. *Am J Public Health* 2012;102 Suppl 3:S322-S324.
56. Shortell SM. Bridging the divide between health and health care. *JAMA* 2013;309:1121-2.
57. Stine NW, Chokshi DA, Gourevitch MN. Improving population health in US cities. *JAMA* 2013;309:449-50.
58. McGinnis JM, Foege WH. Actual causes of death in the United States. *JAMA* 1993;270:2207-12.
59. Goldman DP, Zheng Y, Girosi F, et al. The benefits of risk factor prevention in Americans aged 51 years and older. *Am J Public Health* 2009;99:2096-101.
60. Stiefel M, Nolan K. A guide to measuring the triple aim: population health, experience of care, and per capita cost. IHI Innovation Series white paper. 2012. Cambridge, MA: Institute for Health-care Improvement.
61. Asch DA, Volpp KG. What business are we in? The emergence of health as the business of health care. *N Engl J Med* 2012;367:888-9.
62. Quan SF, Epstein LJ. A warning shot across the bow: the changing face of sleep medicine. *J Clin Sleep Med* 2013;9:301-2.
63. Institute of Medicine. For the Public's Health: Investing in a Healthier Future. Washington, DC: Institute of Medicine, 2012.
64. Institute of Medicine. For the Public's Health: The Role of Measurement in Action and Accountability. Washington DC: The National Academies Press, 2011.

65. Kojima M, Wakai K, Kawamura T, et al. Sleep patterns and total mortality: a 12-year follow-up study in Japan. *J Epidemiol* 2000;10:87-93. 66. Elder SJ, Pisoni RL, Akizawa T, et al. Sleep quality predicts quality of life and mortality risk in haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:998-1004.
67. Rod NH, Vahtera J, Westerlund H, et al. Sleep disturbances and causespecific mortality: Results from the GAZEL cohort study. *Am J Epidemiol* 2011;173:300-9.
68. Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J. Heritability and mortality risk of insomnia-related symptoms: a genetic epidemiologic study in a population-based twin cohort. *Sleep* 2011;34:957-64.
69. Jennings JR, Muldoon MF, Hall M, Buysse DJ, Manuck SB. Selfreported sleep quality is associated with the metabolic syndrome. *Sleep* 2007;30:219-23.
70. Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA, et al. Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. *Sleep* 2010;33:1633-40.
71. Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: A population-based study. *Diabetes Care* 2009;32:1980-5.
72. Haseli-Mashhadi N, Dadd T, Pan A, Yu Z, Lin X, Franco OH. Sleep quality in middle-aged and elderly Chinese: distribution, associated factors and associations with cardio-metabolic risk factors. *BMC Public Health* 2009;9:130.
73. Knutson KL, Van Cauter E, Zee P, Liu K, Lauderdale DS. Crosssectional associations between measures of sleep and markers of glucose metabolism among subjects with and without diabetes: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Sleep Study. *Diabetes Care* 2011;34:1171-6.
74. Pyykkonen AJ, Isomaa B, Pesonen AK, et al. Subjective sleep complaints are associated with insulin resistance in individuals without diabetes: the PPP-Botnia Study. *Diabetes Care* 2012;35:2271-8.
75. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep* 2009;32:491-7.
76. Fiorentini A, Valente R, Perciaccante A, Tubani L. Sleep's quality disorders in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2007;114:E50-E52.
77. Laugsand LE, Vatten LJ, Platou C, Janszky I. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: A population study. *Circulation* 2011;124:2078-81.
78. Hoevenaer-Blom MP, Spijkerman AM, Kromhout D, van den Berg JF, Verschuren WM. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep* 2011;34:1487-92.
79. Appelhans BM, Janssen I, Cursio JF, et al. Sleep duration and weight change in midlife women: The SWAN Sleep Study. *Obesity* 2013;21:77-84.
80. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord* 2011;135:10-9.
81. Hays JC, Blazer DG, Foley DJ. Risk of napping: excessive daytime sleepiness and mortality in an older community population. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:693-8.
82. Newman AB, Spiekerman CF, Enright P, et al. Daytime sleepiness predicts mortality and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study Research Group. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:115-23.
83. Sabanayagam C, Shankar A, Buchwald D, Goins RT. Insomnia symptoms and cardiovascular disease among older American Indians: the Native Elder Care Study. *J Environ Public Health* 2011;2011:964617.
84. Dinges DF, Pack F, Williams K, et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep* 1997;20:267-77.
85. Åkerstedt T, Kecklund G, Johansson SE. Shift work and mortality. *Chronobiol Int* 2004;21:1055-61.
86. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women [see comments]. *Circulation* 1995;92:3178-82.
87. Frost P, Kolstad HA, Bonde JP. Shift work and the risk of ischemic heart disease - a systematic review of the epidemiologic evidence. *Scand J Work Environ Health* 2009;35:163-79.
88. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. *Occup Environ Med* 2001;58:747-52.
89. Lin YC, Hsiao TJ, Chen PC. Persistent rotating shift-work exposure accelerates development of metabolic syndrome among middle-aged female employees: a five-year follow-up. *Chronobiol Int* 2009;26:740-55.
90. Pietroiusti A, Neri A, Somma G, et al. Incidence of metabolic syndrome among night-shift health-care workers. *Occup Environ Med* 2010;67:54-7.
91. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med* 2011;8:e1001141.
92. Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, et al. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci Transl Med* 2012;4:129ra43.
93. Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ, et al. Chronotype is independently associated with glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:2523-9.
94. Folkard S, Åkerstedt T. Trends in the risk of accidents and injuries and their implications for models of fatigue and performance. *Aviat Space Environ Med* 2004;75:A161-A167.
95. Barger LK, Cade BE, Ayas NT, et al. Extended work shifts and the risk of motor vehicle crashes among interns. *N Engl J Med* 2005;352:125-34.
96. Nilsson PM, Nilsson JA, Hedblad B, Berglund G. Sleep disturbance in association with elevated pulse rate for prediction of mortality-consequences of mental strain? *J Intern Med* 2001;250:521-9.
97. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of middle-aged Swedish population. *J Intern Med* 2002;251:207-16.
98. dew MA, Hoch CC, Buysse DJ, et al. Healthy older adults' sleep predicts all-cause mortality at 4 to 19 years of follow-up. *Psychosom Med* 2003;65:63-73.
99. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Diabetes Care* 2010;33:414-20.
100. Engeda J, Mezuk B, Ratliff S, Ning Y. Association between duration and quality of sleep and the risk of pre-diabetes: evidence from NHANES. *Diabetes Med* 2013;30:676-80.
101. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H. Sleep disturbance and onset of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:282-3.
102. Lou P, Chen P, Zhang L, et al. Relation of sleep quality and sleep duration to type 2 diabetes: a population-based cross-sectional survey. *BMJ Open* 2012;2.
103. Javaheri S, Storer-Isser A, Rosen CL, Redline S. Sleep quality and elevated blood pressure in adolescents. *Circulation* 2008;118:1034-40.
104. Phillips B, Mannino DM. Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease? *J Clin Sleep Med* 2007;3:489-94.
105. Grandner MA, Jackson NJ, Pak VM, Gehrman PR. Sleep disturbance is associated with cardiovascular and metabolic disorders. *J Sleep Res* 2012;21:427-33.
106. Wingard DL, Berkman LF. Mortality risk associated with sleeping patterns among adults. *Sleep* 1983;6:102-7.
107. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:131-6.
108. Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J. Sleep and mortality: a population-based 22-year follow-up study. *Sleep* 2007;30:1245-53.
109. Youngstedt SD, Kripke DF. Long sleep and mortality: rationale for sleep restriction. *Sleep Med Rev* 2004;8:159-74.
110. Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. *Sleep* 2005;28:1289-96.
111. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep* 2008;31:619-26.
112. Hasler G, Buysse DJ, Klaghofer R, et al. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. *Sleep* 2004;27:661-6.
113. Buxton OM, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med* 2010;71:1027-36.
114. Hall MH, Muldoon MF, Jennings JR, Buysse DJ, Flory J, Manuck SB. Self-reported sleep duration is associated with the metabolic syndrome in midlife adults. *Sleep* 2008;31:635-43.
115. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* 2003;26:380-4.
116. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med* 2005;165:863-7.
117. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:657-61.
118. Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2006;29:1009-14.
119. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006;47:833-9.
120. Cappuccio FP, Stranges S, Kandala NB, et al. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study. *Hypertension* 2007;50:693-700.
121. Stranges S, Dorn JM, Cappuccio FP, et al. A population-based study of reduced sleep duration and hypertension: the strongest association may be in premenopausal women. *J Hypertens* 2010;28:896-902.
122. Ayas NT, White DP, Manson JE, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2003;163:205-9.
123. Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: Dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* 2003;26:117-26.
124. Van Dongen HP, Baynard MD, Maislin G, Dinges DF. Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: evidence of trait-like differential vulnerability. *Sleep* 2004;27:423-33.
125. Belenky G, Wesensten NJ, Thorne DR, et al. Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. *J Sleep Res* 2003;12:1-12.



Глубокий сон ночью –

активный бодрый день!

Валокордин® - Доксиламин

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА НА СТАРТЕ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ ИНСОМНИИ ПРАКТИЧЕСКИ ЛЮБОЙ ЭТИОЛОГИИ^{2,4}

● Жидкая форма выпуска – точный расчет индивидуальной дозы и улучшение усвоения²

● Удобная запатентованная капельница³

● Производится в Германии¹



- Включен в зарубежные и российские клинические рекомендации по диагностике и лечению инсомнии^{5,6}
- Сокращает время засыпания, не нарушает структуру сна, увеличивает его продолжительность и повышает качество^{2,4,7,8}

 **Начало действия – в течение 30 минут¹**

 **Продолжительность – 3-6 часов¹**

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Валокордин®-Доксиламин. РУ ЛП-000013 от 15.10.2010. 2. Воробьева О.В. Острая (адаптационная) инсомния: терапевтическая дилемма // Медицинский совет, 2016. № 9. С. 23-27. 3. Царева Е.В. Нарушения сна у жителей мегаполиса // Медицинский совет, 2019. № 12. С. 48-53. 4. Ковров Г.В., Лебедев М.А., Палатов С.Ю. Инсомния в амбулаторной практике // Медицинский совет, 2013. № 4. С. 24-30. 5. Riemann D et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia // J Sleep Res. 2017 Dec; 26 (6): 675-700. 6. Полуэктов М.Г. и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых // Consilium medicum, 2016. № 2. С. 41-51. 7. Корабельникова Е.А. Лечение инсомний у больных с невротическими расстройствами // Медицинский совет, 2015. № 10. С. 54-59. 8. Стрыгин К.Н., Полуэктов М.Г. Современные представления о стрессе и протективной роли сна // Медицинский совет, 2015. № 5. С. 70-76.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Валокордин®-Доксиламин

Торговое название препарата: Валокордин®-Доксиламин. **Лекарственная форма:** капли для приема внутрь. **Фармакотерапевтическая группа:** снотворные и седативные препараты другие. Код АТХ: N05CM21. **Показания к применению:** симптоматическое лечение периодически возникающих нарушений сна у пациентов старше 18 лет (затруднение засыпания и ночные пробуждения). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к доксиламину, какому-либо компоненту препарата, а также к другим антигистаминным препаратам, острый астматический приступ, закрытоугольная глаукома, врожденный синдром удлиненного интервала QT, феохромоцитом, гиперплазия предстательной железы с нарушением оттока мочи, возраст до 18 лет и др. **Способ применения и дозы:** если врачом не назначено иначе, то разовая доза для пациентов старше 18 лет составляет 22 капли (соответствует 25 мг доксиламин сульфата). При недостаточной эффективности терапии доза может быть увеличена до максимальной – 44 капли (50 мг). Нельзя превышать максимальную суточную дозу. При острых нарушениях сна по возможности следует ограничиться однократным применением. Чтобы проверить необходимость продолжения лечения при регулярных нарушениях сна, рекомендуется не позднее чем через 14 дней после начала ежедневного применения перейти к постепенному снижению дозы. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению

ООО «Кревель Мойзельбах»
Москва, ул. Летниковская, дом 10, строение 4.
Тел.: +7 (495) 966-00-93

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. Реклама

<https://krewelmeuselbach.ru/valocordin-doxylamine/>

KrewelMeuselbach KM

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

КОГДА ВАШ ПАЦИЕНТ
РАДИКУЛОПАТ

НЕЙРОМИДИН® –

ингибитор холинэстеразы,
способствующий
восстановлению движений,
чувствительности
и уменьшению боли
при радикулопатии
и других нейропатиях^{1-4*}



СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ, ДО 2 МЕСЯЦЕВ^{1**}

* В составе комплексного лечения.

** Дозировка и длительность приема подбираются индивидуально, исходя из тяжести заболевания.

1. ИМП Нейромидин® табл. 20 мг от 20.01.2022; ИМП Нейромидин® р-р 5 и 15 мг/мл от 31.01.2022.

2. Нейромидин® в клинической практике / Дамулин И.В., Живолупов С.А., Зайцев О.С., Максимова М.Ю., Маркин С.П., Самарцев И.Н., Санадзе А.Г., Строков И.А. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016.

3. Бельская Г.Н. с соавт. Применение ипидакрина (нейромидина) при мононейропатиях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(10):31–32.

4. Живолупов С.А. и соавт. Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий // Журнал неврологии и психиатрии, психиатрии. – 2014. – № 8. – С. 25–31.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
RUNEU1550 от 20.09.2022

СОЗДАНО OLAINFARM

ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137А
Тел./факс +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com

Ознакомьтесь
с инструкцией
по применению




OlainFarm