

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№4/24

EFiC
EUROPE AGAINST PAIN


АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

PAININFO.RU

ВАЛОКОРДИН®-ДОКСИЛАМИН

немецкий препарат доксиламина
в форме капель для приёма внутрь

для крепкого сна...



РУ ЛП-000013 от 15.10.2010



Возможность выбора индивидуальной дозы способствует повышению комплаентности



Удобная запатентованная капельница упрощает дозирование



Начало действия – в течение 30 минут после приёма, продолжительность сна 3-6 часов

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№4/24

СОДЕРЖАНИЕ

От редактора

Данилов Ан. Б. 3

Обзоры

Долговременные улучшения сна, уменьшение боли, депрессии и утомляемости у пожилых людей с остеоартритом и сопутствующей болью и бессонницей 4

Michael V. Vitiello, Weiwei Zhu, Michael Von Korff, Robert Wellman, Charles M. Morin, Kai Yeung, Susan M. McCurry

Какие добавки можно рекомендовать своим пациентам с остеоартритом? 11

Xiaoqian Liu, Jillian Eyles, Andrew J. McLachlan, Ali Mobasher

Мнение экспертов

Анатомия и патофизиология боли в шее 20

Богдюк Н. Реферативный перевод Широков В. А.

Оценка эффективности комплексного препарата витаминов группы В в комбинированной терапии поясничных радикулопатий 31

Максимов Ю. Н., Хайбуллина Д. Х., Девликамова Ф. И.

Лекарства

Антидепрессанты при хронической боли: доказанная эффективность дулоксетина 36

Данилов Ан. Б., Шугурова И. М.

Клинические исследования

Роль комплекса витаминов В в качестве дополнения к диклофенаку при первичном остеоартрите коленного сустава 44

Jasmine Kaur, Seema Rani, Anil Gulia, Garima Bhutani, Sanjeev Kumar, Arvind Narwat

Роль инъекционного хондропротектора комплексного действия в терапии хронической неспецифической боли в спине по результатам открытого проспективного многоцентрового исследования 50

Данилов Ан. Б., Шугурова И. М.

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

Шишков 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>



ИЗДАТЕЛЬСТВО

От редактора



**Андрей Борисович
ДАНИЛОВ,**

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

Уважаемые читатели!

В начале ноября 2024 г. открывает свои двери для врачей всех специальностей юбилейный XV Междисциплинарный Международный Конгресс «Manage Pain» (Управляй Болью!).

Цель Конгресса — распространение передовых знаний по проблеме боли, улучшение коммуникации между врачами различного профиля, а также международный обмен опытом по организации помощи и лечению пациентов, страдающих различными болевыми синдромами. Созвездие основных тем Конгресса — все виды боли, биомеханика, нарушение нутриентного статуса, гормональный дисбаланс, когнитивные нарушения, тревога, депрессия, инсомния.

Казалось бы, совсем недавно, в 2010 г., кафедрой нервных болезней ИПО Сеченовского Университета в сотрудничестве с ведущими отечественными и международными экспертами и организациями был проведен I конгресс «Manage Pain», идея которого родилась в рамках развития междисциплинарного проекта, в основе которого лежит биопсихосоциальная концепция боли, позволяющая учесть весь комплекс явлений, приводящих к развитию хронической боли, и определить пути наиболее эффективной терапии.

К моменту проведения I конгресса принципиально поменялась парадигма тактики обезболивания. На смену термину «лечить боль» пришел другой — «управлять болью», подчеркивающий, что для достижения успеха необходимо воздействовать не только на физиологические процессы, что безусловно очень важно, но и на когнитивные, эмоциональные и поведенческие нарушения, связанные с хронической болью. Неотъемлемой частью нового подхода к боли стала мультидисциплинарность, которая в полной мере находит свое отражение в ежегодных форумах «Manage Pain», интерес к которым растет с каждым годом.

В этом номере журнала «Manage Pain», который в течение многих лет является официальным печатным органом Конгресса, опубликованы научно-практические материалы, посвященные комплексному лечению болевых синдромов с включением в схемы фармакотерапии НПВП, комплексов витаминов группы В, хондропротекторов и антидепрессантов. Особое внимание уделено восстановлению качества сна у пациентов с хронической болью. В обзоре, посвященном вопросам анатомии и патофизиологии боли в шее, приведены данные, позволяющие улучшить результаты обезболивания у этой категории пациентов.

Долговременные улучшения сна, уменьшение боли, депрессии и утомляемости у пожилых людей с остеоартритом и сопутствующей болью и бессонницей

Реферативный перевод

Источник: SLEEPJ, 2022, 1–9, <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab231>

Michael V. Vitiello¹, Weiwei Zhu², Michael Von Korff², Robert Wellman², Charles M. Morin³, Kai Yeung² и Susan M. McCurry⁴

¹ Кафедра психиатрии и наук о поведении, медицинская школа Вашингтонского Университета, Сиэтл, Вашингтон, США,

² Медицинский научно-исследовательский институт Кайзер Перманенте, Сиэтл, Вашингтон, США,

³ Кафедра психологии, Université Laval, г. Квебек, Квебек, Канада,

⁴ Кафедра охраны здоровья детей, семьи и популяции, сестринская школа Вашингтонского Университета, Сиэтл, Вашингтон, США

ВВЕДЕНИЕ

Появляется все больше публикаций, дающих основания полагать, что улучшение сна у взрослых людей с помощью когнитивно-поведенческой терапии бессонницы (КПТ-Б) сопровождается снижением нарушений, сопутствующих бессоннице, включая болевые синдромы [1]. В таком случае улучшение сна в популяциях, страдающих от боли, может облегчить хроническую боль и другие нарушения, часто сопутствующие бессоннице и боли, такие как утомляемость и депрессия [2]. В нескольких исследованиях по оценке КПТ-Б при боли обнаружено улучшение показателей сна, однако данные о пользе КПТ-Б для облегчения боли и связанных показателей непоследовательны [3]. Кроме того, исследования, в которых изучался этот вопрос, имели значительные ограничения, включая маленький размер выборки, недостаточный контроль, нерепрезентативные выборки и короткое время наблюдения, из-за чего

сложно сделать четкие выводы о влиянии улучшения сна на сопутствующую боль, утомляемость и депрессию.

Ранее проводился анализ данных исследования «Lifestyles», рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) для оценки групповой КПТ-Б и боли с участием пожилых людей с болью вследствие остеоартрита (ОА) и сопутствующей бессонницей [4, 5]. Это исследование дало возможность оценить зависимость между кратковременным улучшением сна (с исходного момента до 2 месяцев после лечения) независимо от лечения, использовавшегося в исследовании, и долговременными (через 9 и 18 месяцев наблюдения) параметрами сна, боли, депрессии и утомляемости, путем сравнения участников из всех групп лечения, у которых сон улучшился, с теми, у которых он не улучшился. Этот анализ обнаружил, что кратковременные улучшения сна предшествуют долговременным улучшениям нескольких

параметров сна, боли и утомляемости [6]. И наоборот, кратковременное облегчение боли предшествовало длительному облегчению боли при пограничном или незначимом долговременном улучшении параметров сна, депрессии и утомляемости [6].

Подтверждение этих начальных результатов было бы клинически значимым, так как дало бы дополнительные доказательства, что улучшение сна у этой значительной доли пожилого населения может принести значительную долговременную пользу независимо от того, каким образом достигнуто это кратковременное улучшение сна.

Недавно было завершено исследование «OATS» (OsteoArthritis and Therapy for Sleep — остеоартрит и терапия для сна), РКИ индивидуальной КППТ-Б по телефону с участием пожилых людей, страдающих от боли вследствие хронического ОА от умеренной до тяжелой степени и сопутствующей бессонницы. Результаты исследования показали, что КППТ-Б привела к кратковременному (2 месяца) улучшению сна, снижению боли и утомляемости, а также долговременному (12 месяцев) улучшению сна и снижению утомляемости, но не боли [7].

Чтобы получить более четкое понимание долговременной пользы улучшения сна (или облегчения боли) для снижения сопутствующих нарушений, таких как ухудшение сна, боль, депрессия и утомляемость, был выполнен вторичный анализ данных исследования OATS, сходно с описанным ранее анализом данных пациентов, у которых наступило улучшение, из исследования Lifestyle. Такой подход с объединением состояний и сравнением долговременных эффектов кратковременного улучшения сна (или уменьшения боли), по сравнению с отсутствием улучшений, позволяет использовать полную выборку исследования OATS для сравнения людей с уменьшением бессонницы (или боли) и людей без улучшений, тем самым, увеличив разницу в изменении между сравниваемыми группами через 2 месяца, относительно разницы в изменении бессонницы (или боли) по сравнению с группами лечения OATS, как описано в РКИ. Этот анализ оценивает, позволяют ли эти усиленные кратковременные различия в снижении бессонницы (или боли) через 2 месяца прогнозировать долговременные устойчивые различия результатов через 12 месяцев (сон, боль, депрессия и утомляемость). Здесь мы описываем результаты этого анализа пациентов с улучшениями из исследования OATS.

МЕТОДЫ

Исследование OATS было рандомизированным, контролируемым исследованием, в котором сравнивали КППТ-Б из 6 сеансов с только управлением вниманием с помощью обучения (УВО) на протяжении

восемью недель, во всех случаях терапия проводилась индивидуально по телефону, для оценки эффективности улучшения сна и вторичных показателей у пожилых людей с клинически значимой болью вследствие ОА, и сопутствующей бессонницей. Подробное описание плана исследования OATS, обоснований, набора участников, отбора, рандомизации и протоколов лечения опубликованы в других источниках [7, 8], как и основные результаты после лечения (2 месяца) и долговременного наблюдения (12 месяцев) [7].

УЧАСТНИКИ

Для участия в исследовании OATS было зачислено 327 пациентов со всего штата Вашингтон в возрасте от 60 лет. Участники OATS были в возрасте от 60 лет, а зачисление происходило непрерывно не менее года; участники должны были иметь диагноз ОА, поставленный хотя бы на одном приеме врача за 3 года, предшествующие отбору. Все участники исследования прошли начальный отбор на основании индекса тяжести бессонницы (ISI), версия из 4 пунктов [8, 9] и краткой формы анкеты для оценки боли (BPI-sf) [10]. Людей, с оценками ISI ≥ 6 и двумя оценками по шкале боли 0–10 (BPI-sf, средняя интенсивность боли и препятствия, создаваемые болью) в сумме ≥ 9 при начальном отборе, приглашали принять участие в исследовании. Три недели спустя, чтобы убедиться в хронической природе бессонницы и боли, потенциальные участники проходили повторный отбор по телефону, чтобы подтвердить соответствие и интерес в участии. При этом контрольном звонке потенциальных участников с оценкой по полной шкале ISI из 7 пунктов ≥ 11 , общей оценкой по BPI-sf ≥ 9 и оценкой менее 7 в кратком тесте ориентации, памяти и концентрации Блесседа [11] (указывающей на отсутствие когнитивных нарушений) приглашали принять участие. Критериями исключения были: диагноз первичного нарушения сна (кроме бессонницы), ревматоидный артрит, активное онкологическое заболевание или застойная сердечная недостаточность. Не исключали участников с другими хроническими заболеваниями, включая психиатрические, или принимающих рецептурные или безрецептурные препараты против бессонницы или боли.

ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ

Для текущих анализов 327 участников исследования OATS независимо от исходной группы лечения, в которую их распределяли случайным образом, классифицировали как имеющих улучшение сна (30 % или большее снижение оценки ISI через 2 месяца) или, как не имеющих улучшения. Сходным образом, участников делили на тех, у кого боль уменьшилась, и на участников без улучшения этого критерия

по BPI-sf. Этот критерий снижения на 30 % и больше использовали на основании общепринятого определения клинически значимого уменьшения тяжести боли [12] и использовали его ранее для изучения значимости кратковременных улучшений показателей сна и боли в выборке исследования Lifestyles [6].

Чтобы облегчить сравнение результатов нашего исследования с данными обширной литературы по бессоннице, дополнительно разделили участников исследования OATS, снова независимо от исходной группы лечения, по двум другим критериям, основанным на ISI, которые более традиционно применяются в исследованиях КПТ-Б [13, 14]. Участников делили на отвечающих на лечение (снижение ISI > 8 баллов через 2 или 12 месяцев) и не отвечающих на лечение [13], или на имеющих ремиссию (ISI < 7 через 2 или 12 месяцев) и не имеющих ремиссии [14].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бессонница. Общую тяжесть бессонницы оценивали по индексу тяжести бессонницы (ISI), анкете из 7 пунктов. По каждому пункту присваивается оценка 0–4 балла (общая оценка может быть 0–28); оценка 15 или выше в клинической популяции считается бессонницей от умеренной до тяжелой степени [9]. Оценка > 10 считается оптимальной для выявления случаев бессонницы среди групп населения, тогда как оценки ISI < 7 указывают на ремиссию бессонницы [13, 14].

Качество сна. Качество сна измеряли с помощью общей оценки по Питтсбургскому индексу качества сна из 19 пунктов (PSQI) (возможный балл 0–21; более высокое значение соответствует худшему состоянию) [15].

Боль. Интенсивность боли вследствие артрита и препятствия для повседневной активности, создаваемые болью, измеряли по краткой форме анкеты для оценки боли (BPI-sf) [10]. Анкета BPI-sf оценивает тяжесть боли (4 пункта) и препятствия, создаваемые болью (7 пунктов) от 0 до 10 баллов, более высокая оценка отражает большую тяжесть боли и большие препятствия для повседневной деятельности.

Депрессия. Депрессию измеряли с помощью анкеты для оценки здоровья пациентов (PHQ-8) [16]. Анкета PHQ-8 оценивает частоту возникновения 8 симптомов депрессии по 4-балльной шкале. Оценки 5–9 указывают на легкую или субклиническую депрессию; 10 или выше указывает на депрессию [17, 18]. Один пункт анкеты PHQ-8 с вопросом о проблемах сна удалили и использовали PHQ-7 для этих анализов.

Утомляемость. Утомляемость измеряли с помощью шкалы утомляемости Флайндерса (FFS), анкеты из 7 пунктов для самостоятельного заполнения, служащей для измерения степени утомляемости в раз-

ных ситуациях; более высокая оценка соответствует худшему состоянию [19]. Один пункт анкеты FFS с упоминанием сна удалили и использовали FFS-6 для этих анализов.

Исходные независимые переменные

Характеристики пациентов. Данные о возрасте, поле и хронических сопутствующих заболеваниях, образовании, выходе на пенсию, расе и проживании в регионах с низкой доступностью медицинских услуг или недостатком медицинских работников (НДМУ / НМР) брали из электронных медицинских карт и информации, предоставленной участниками исследования OATS во время исходного интервью

Ментальное состояние. Когнитивные нарушения оценивали с помощью краткого теста ориентации, памяти и концентрации Блесседа (Blessed Short Orientation Memory and Concentration Test) [11] в исходный момент.

Сопутствующие заболевания. Бремя сопутствующих заболеваний оценивали с помощью индекса сопутствующих заболеваний Чальсона (CCI), данные брали из электронных историй болезни. CCI представляет собой взвешенный индекс, учитывающий количество и серьезность сопутствующих заболеваний и обновленный для использования с кодами МКБ-10 [20].

Применение лекарств. Применение антидепрессантов, опиоидов и седативных / снотворных средств оценивали по электронным медицинским картам.

АНАЛИЗ ДАННЫХ

Все анализы проводили с помощью SAS версии 9.4 (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина) и R версии 4.0.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходная описательная статистика демографических данных, общего состояния здоровья, применения лекарств и мер сна, боли, депрессии и утомляемости у участников с улучшением сна в сравнении с участниками без улучшения показана в табл. 1. Две группы не различались на исходном уровне, за исключением более высокой оценки депрессии по PHQ-7 у участников без улучшения сна по сравнению с участниками с улучшением, 5,5 (3,3) в сравнении с 4,6 (3,3), соответственно ($p = 0,04$). В табл. 2 представлены исходные характеристики участников с уменьшением боли по сравнению с теми, у кого боль не уменьшилась. Группы боли были сравнимы почти по всем исходным параметрам. Единственное исходное различие между группами боли заключалось в более высоком проценте участников,

применявших опиоиды, в группе без уменьшения боли по сравнению с группой с уменьшением боли, 24,2 % в сравнении с 11,4 %, соответственно ($p = 0,01$).

В табл. 3 представлены результаты оценки сна, боли, депрессии и утомляемости через 12 месяцев и скорректированные средние различия, 95 % доверительные интервалы и статистика F^2 Коэна (размер эффекта) [21] по статусу улучшения сна и уменьшения боли. У участников с улучшением сна показано устойчивое улучшение через 12 месяцев всех оцениваемых мер сна, боли, депрессии и утомляемости по сравнению с участниками без улучшения. У участников с уменьшением боли показаны значительные

устойчивые улучшения через 12 месяцев всех мер сна, боли, депрессии и утомляемости по сравнению с участниками без уменьшения боли (все значения $p < 0,01$ кроме PHQ-7 и FFS-6).

Анализ чувствительности с разделением исследуемой выборки по кратковременному улучшению сна с помощью признанного критерия [13] клинически значимого улучшения сна (снижение ISI > 8 баллов через 2 месяца) на отвечающих и не отвечающих на лечение и оценка долговременных улучшений показателей сна, боли, депрессии и утомляемости дал результаты, сравнимые с основным анализом, при этом кратковременное улучшение сна позволя-

Таблица 1. Исходные характеристики по статусу улучшения сна, вся рандомизированная выборка (n = 327)

Исходные характеристики	Улучшение сна	Отсутствие улучшения сна	значение p^*
Процент выборки (%)	63,3	36,7	
Возраст	70,2 (7,1)	70,2 (6,3)	0,98
Женщины (%)	78,2	68,4	0,07
Раса (%)			0,21
Белые, не латиноамериканцы	84,2	76,4	
Латиноамериканцы	2,9	6,7	
Небелые	13,0	16,8	
Образование (%)			0,11
Нет/неоконченное среднее специальное	48,2	57,7	
Среднее специальное или высшее	51,8	42,3	
Семейное положение (%)			0,34
В браке/живет с партнером	67,9	62,5	
Не в браке/ разведен/ живет один/ неизвестно	32,1	37,5	
Проживание в регионе НДМУ/ НМР (%)	64,2	67,5	0,56
Индекс сопутствующих заболеваний Чарльсона (%)			0,57
0	62,5	61,4	
1	18,7	15,3	
2+	18,8	23,3	
Применение антидепрессантов (%)	15,4	16,0	0,89
Применение опиоидов (%)	20,1	18,7	0,76
Применение седативных/снотворных средств (%)	5,6	5,4	0,95
Краткий тест ориентации, памяти и концентрации Блесседа для оценки ментального состояния	2,2 (1,9)	2,4 (2,1)	0,37
Индекс тяжести бессонницы (ISI)	15,6 (3,4)	15,3 (3,1)	0,46
Питтсбургский индекс качества сна (PSQI)	11,5 (3,0)	11,7 (3,1)	0,62
Краткая форма анкеты для оценки боли (BPI-sf)	9,3 (2,9)	9,9 (3,1)	0,14
BPI — тяжесть	4,6 (1,5)	4,8 (1,6)	0,31
BPI — препятствия, создаваемые болью	4,8 (1,8)	5,1 (1,9)	0,12
Анкета для оценки здоровья пациентов (PHQ-7)	4,6 (3,5)	5,5 (3,3)	0,04
Шкала утомляемости Флайндерса (FFS-6)	11,5 (5,1)	12,1 (4,8)	0,37

* Значения p соответствуют оцененному эффекту улучшения из моделей одномерной логистической регрессии для исходных значений. В стандартные ошибки вносили поправку, чтобы учесть множественные подстановки.

НДМУ / НМР — регионы с низкой доступностью медицинских услуг или недостатком медицинских работников.

ло прогнозировать долговременные улучшения оцениваемых параметров.

Также сравнили кратковременное и долговременное улучшение сна по группам на основании трех критериев улучшения (30 % снижение ISI через 2 месяца (улучшение), снижение ISI > 8 через 2 месяца (ответ на лечение) и ISI < 7 через 2 месяца (ремиссия). Эти сравнения показаны в табл. 4. Классификация с использованием более свободного критерия улучшения по сравнению с ответом на лечение и ремиссией привело к отнесению значительно более высокого процента выборки через 2 месяца, 12 месяцев, через 2 и 2 месяцев, через 12 месяцев, но не 2 и через 2, но не 12. Критерии ответа на лечение и ремиссии позволяли классифицировать значительно мень-

ший, но очень сравнимый процент выборки по всем состояниям. Все три критерия показали устойчивость кратковременных улучшений сна независимо от того, как определялось кратковременное улучшение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Через 12 месяцев участники с улучшением сна сообщили о клинически значимом стойком улучшении различных параметров самооценки сна (симптомы бессонницы и общее качество сна), а также о стойком, но менее прочном улучшении показателей боли, депрессии и утомляемости по самооценке по сравнению с участниками без улучшения сна (табл. 4). Участники исследования, у которых установлено уменьшение боли, показали сходные результаты

Таблица 2. Исходные характеристики по статусу уменьшения боли, вся рандомизированная выборка (n = 327)

Исходные характеристики	Улучшение сна	Без улучшений сна	значение p*
Процент выборки (%)	37,7	62,3	
Возраст	70,1 (6,8)	70,3 (6,8)	0,79
Женщины (%)	78,8	72,1	0,21
Раса (%)			0,74
Белые, не латиноамериканцы	79,1	82,7	
Латиноамериканцы	5,1	3,8	
Небелые	15,8	13,5	
Образование (%)			0,55
Нет/неоконченное среднее специальное	49,4	53,0	
Среднее специальное или высшее	50,6	47,0	
Семейное положение (%)			0,20
В браке/живет с партнером	70,4	63,2	
Не в браке/ разведен/ живет один/ неизвестно	29,6	36,8	
Проживание в НДМУ/ НМР (%)	61,2	68,0	0,25
Индекс сопутствующих заболеваний Чарльсона (%)			0,71
0	62,9	61,6	
1	15,2	18,8	
2+	21,9	19,6	
Применение антидепрессантов (%)	11,7	18,0	0,14
Применение опиоидов (%)	11,9	24,2	0,01
Применение седативных/снотворных средств (%)	5,4	5,6	0,93
Краткий тест ориентации, памяти и концентрации Блесседа для оценки ментального состояния	2,2 (2,0)	2,3 (2,0)	0,50
Индекс тяжести бессонницы (ISI)	15,5 (3,5)	15,5 (3,1)	0,98
Питтсбургский индекс качества сна (PSQI)	11,4 (3,2)	11,7 (3,1)	0,46
Краткая форма анкеты для оценки боли (BPI-sf)	9,7 (3,1)	9,4 (2,9)	0,44
BPI — тяжесть	4,7 (1,6)	4,6 (1,5)	0,61
BPI — препятствия, создаваемые болью	5,0 (1,8)	4,8 (1,8)	0,41
Анкета для оценки здоровья пациентов (PHQ-7)	4,8 (3,6)	5,0 (3,3)	0,69
Шкала утомляемости Флайндерса (FFS-6)	11,4 (5,1)	11,9 (4,9)	0,44

* Значения p соответствуют оцененному эффекту улучшения из моделей одномерной логистической регрессии для исходных значений. В стандартные ошибки вносили поправку, чтобы учесть множественные подстановки.

НДМУ / НМР — регионы с низкой доступностью медицинских услуг или недостатком медицинских работников.

через 2 и 12 месяцев — улучшение показателей боли, а также сна, депрессии и утомляемости по самооценке по сравнению с участниками без уменьшения боли. Такая картина устойчивого улучшения согласовалась с кратковременными улучшениями этих параметров у участников с улучшениями как показателей сна, так и боли по сравнению с соответствующими участниками без улучшений.

Tang и соавт. [3] в своем систематическом обзоре и метаанализе нефармакологических способов лечения бессонницы у пациентов с хроническими болезненными состояниями сообщили, что «нефармакологические способы лечения бессонницы у пациентов с хронической болью были связаны со значительным улучшением качества сна, ...незначительным уменьшением боли, ...и умеренным уменьшением утомля-

емости...после лечения...Влияние на качество сна и утомляемость сохранялось в период последующего наблюдения (до 1 года), когда также наблюдалось умеренное снижение депрессии» (стр. 1751). Сходным образом, Benz и соавт. [2] в своем систематическом обзоре и метаанализе влияния КПТ-Б на симптомы в дневное время сообщили, что «результаты дают основания полагать, что КПТ-Б эффективна для лечения симптомов в дневное время, хотя ее эффекты преимущественно незначительные или умеренные по сравнению с гораздо большим эффектом в отношении основных симптомов бессонницы» (стр. 1). Результаты настоящего исследования согласуются с представленными в этих метаанализах Tang и соавт. и Benz и соавт.

Результаты настоящего исследования поддерживают двунаправленные взаимоотношения между

Таблица 3. Результаты через 12 месяцев по статусу улучшения сна и уменьшения боли, вся рандомизированная выборка (n = 327)

	Улучшение	Без улучшения	Скорректированное среднее различие***	95 % доверительный интервал	f ² Козна****
СОН*					
Индекс тяжести бессонницы	9,1	12,7	-3,5	(-4,6,-2,5)	0,17
Питтсбургский индекс качества сна (PSQI)	7,9	10,2	-2,2	(-3,1,-1,4)	0,11
Краткая форма анкеты для оценки боли	6,8	8,4	-1,6	(-2,4,-0,7)	0,05
ВРІ — тяжесть	3,5	4,2	-0,7	(-1,2,-0,3)	0,05
ВРІ — препятствия, создаваемые болью	3,3	4,2	-0,9	(-1,3,-0,4)	0,04
Анкета для оценки здоровья пациента	3,8	5,0	-1,2	(-2,0,-0,4)	0,05
Шкала утомляемости Флайндерса	8,1	10,3	-2,2	(-3,3,-1,1)	0,06
БОЛЬ**					
Индекс тяжести бессонницы	8,8	11,1	-2,4	(-3,4,-1,3)	0,08
Питтсбургский индекс качества сна (PSQI)	7,9	9,2	-1,3	(-2,2,-0,4)	0,04
Краткая форма анкеты для оценки боли	5,7	8,0	-2,3	(-3,1,-1,5)	0,12
ВРІ — тяжесть	3,0	4,1	-1,1	(-1,5,-0,7)	0,12
ВРІ — препятствия, создаваемые болью	2,8	4,0	-1,2	(-1,7,-0,7)	0,09
Анкета для оценки здоровья пациента	3,7	4,5	-0,8	(-1,5,-0,2)	0,03
Шкала утомляемости Флайндерса	7,9	9,4	-1,5	(-2,7,-0,4)	0,03

* Средние и средние различия с поправкой на исходное значение соответствующего оцениваемого параметра, группу лечения, возраст, пол, образование, исходное применение антидепрессантов, обезболивающих и седативных препаратов и исходные оценки по PHQ, ВРІ (препятствия).

** Средние и средние различия с поправкой на исходное значение соответствующего оцениваемого параметра, группу лечения, возраст, пол, образование, исходное применение антидепрессантов, обезболивающих и седативных препаратов.

*** Для всех сравнений p < 0,01.

**** f² Козна > 0,02, 0,15 и 0,35 соответствует малому, среднему и большому размеру эффекта, соответственно.

Таблица 4. Процент участников в исследуемой выборке (n = 327), соответствующих критерию* улучшения, ответа на лечение или ремиссии.

	Улучшение	Ответ на лечение	Ремиссия
Через 2 мес.	63,3	37,7	38,9
Через 12 мес.	61,1	38,8	36,5
Соответствуют критерию через 2 и 12 мес.	48,5	27,6	25,4
Соответствуют критерию через 12, но не через 2 мес.	12,6	11,2	11,1
Соответствуют критерию через 2, но не через 12 мес.	14,8	10,2	13,4

* Улучшение = 30 % снижение ISI от исходного значения через 2 или 12 мес.; ответ на лечение = снижение ISI > 8 от исходного момента до 2 или 12 мес.; ремиссия = ISI < 7 через 2 или 12 мес.

сном и болью. Было обнаружено, что кратковременные улучшения показателей сна или боли были связаны с долговременными улучшениями сна, боли, депрессии и утомляемости. В среднем, размер эффекта долговременных улучшений был маленьким, за исключением устойчивого снижения симптомов бессонницы со средним размером эффекта у участников с улучшением сна. Тем не менее, кратковременные улучшения показателей как сна, так и боли неизменно позволяли прогнозировать долговременную пользу для здоровья по четырем доменам сна, боли, депрессии и утомляемости.

Также интересно отметить, что, независимо от деления исследуемой выборки по кратковременным улучшениям сна или боли, получившиеся группы были удивительно сходны по большинству исходных переменных. Сходства в пределах групп, выделенных по улучшению сна и боли, дают основания полагать, что в исходный момент почти невозможно прогнозировать, у кого проявятся кратко- или долговременные улучшения показателей сна или боли, а у кого — нет.

В заключение, результаты исследования подтверждают предыдущие результаты, показывающие, что успешное разрешение нарушений сна в выборках с болью и сопутствующей бессонницей может принести пользу не только в виде долговременного улучшения сна, но и в виде уменьшения боли в долгосрочной перспективе, а также связанного уменьшения депрессии и утомляемости. Это может быть особенно важным, учитывая, что популярные лекарственные препараты для облегчения хронической боли (например, нестероидные противовоспалительные препараты и опиоиды) имеют клинически значимые и потенциально угрожающие жизни нежелательные явления, особенно у пожилых людей, а эффективность обезболивания часто меньше желаемой. Успешное улучшение сна у пожилых людей с хронической бессонницей и болью вследствие ОА и, возможно, в других сходных популяциях, страдающих от боли, может принести дополнительную пользу в виде устойчивого уменьшения боли, депрессии и утомляемости.



Литература

- Wu JQ, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid with psychiatric and medical conditions: a metaanalysis. *JAMA Intern Med.* 2015;175(9):1461–1472.
- Benz F, et al. The efficacy of cognitive and behavior therapies for insomnia on daytime symptoms: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2020;80:101873.
- Tang NK, et al. Nonpharmacological treatments of insomnia for long-term painful conditions: a systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes in randomized controlled trials. *Sleep.* 2015;38(11):1751–1764.
- McCurry SM, et al. Who benefits from CBT for insomnia in primary care? Important patient selection and trial design lessons from longitudinal results of the Lifestyles trial. *Sleep.* 2014;37(2):299–308.
- Vitiello MV, et al. Cognitive-behavioral treatment for comorbid insomnia and osteoarthritis pain in primary care: the lifestyles randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(6):947–956.
- Vitiello MV, et al. Short-term improvement in insomnia symptoms predicts long-term improvements in sleep, pain, and fatigue in older adults with comorbid osteoarthritis and insomnia. *Pain.* 2014;155(8):1547–1554.
- McCurry SM, et al. Effect of telephone cognitive behavioral therapy for insomnia in older adults with Osteoarthritis Pain: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(4):530–538.
- McCurry SM, et al. Telephone interventions for co-morbid insomnia and osteoarthritis pain: The OsteoArthritis and Therapy for Sleep (OATS) randomized trial design. *Contemp Clin Trials.* 2019;87:105851.
- Bastien CH, et al. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001;2(4):297–307.
- Cleeland CS, et al. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap.* 1994;23(2):129–138.
- Katzman R, et al. Validation of a short orientation-memoryconcentration test of cognitive impairment. *Am J Psychiatry.* 1983;140(6):734–739.
- Dworkin RH, et al. Interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain.* 2009;146(3):238–244.
- Morin CM, et al. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep.* 2011;34(5):601–608.
- Yang M, et al. Interpreting score differences in the Insomnia Severity Index: using health-related outcomes to define the minimally important difference. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(10):2487–2494.
- Buysse DJ, et al. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep.* 1991;14(4):331–338. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1947597/>
- Kroenke K, et al. The PHQ-8 as a measure of current depression in the general population. *J Affect Disord.* 2009;114(1-3):163–173.
- Kroenke K, et al. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001;16(9):606–613.
- Manea L, et al. Optimal cut-off score for diagnosing depression with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9): a meta-analysis. *CMAJ.* 2012;184(3):E191–E196.
- Gradisar M, et al. The Flinders Fatigue Scale: preliminary psychometric properties and clinical sensitivity of a new scale for measuring daytime fatigue associated with insomnia. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(7):722–728.
- Deyo RA, et al. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data-bases. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(6):613–619.
- Cohen JE. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.

Какие добавки можно рекомендовать своим пациентам с остеоартритом?

Реферативный перевод

Источник: Rheumatology 2018;57: iv75_iv87, doi: 10.1093/rheumatology/key005

Xiaoqian Liu^{1,2}, Jillian Eyles^{1,2,3}, Andrew J. McLachlan⁴ и Ali Mobasher^{5,6}

¹ Отделение ревматологии, госпиталь Royal North Shore, Сент-Леонардс;

² Институт исследований костей и суставов, Институт Коллинга, Сиднейский Университет;

³ Отделение физиотерапии, госпиталь Royal North Shore;

⁴ Фармацевтический факультет и Центр образования и исследований старения, Сиднейский университет и госпиталь Конкорд, Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия;

⁵ Кафедра ветеринарных доклинических наук, университет ветеринарии, факультет здравоохранения и медицинских наук, Сиднейский Университет, Гилфорд, Суррей;

⁶ Центр исследований артрита Великобритании, исследования спорта, физической активности и остеоартрита, Королевский медицинский центр, Ноттингем, Великобритания.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) представляет собой прогрессирующее и динамическое заболевание суставов и наиболее распространенную форму артрита у людей среднего и пожилого возраста во всем мире; по оценкам, распространенность составляет 9,6 % среди мужчин и 18 % среди женщин старше 60 лет [1]. Частота возникновения и распространенность этой болезни растут; общая распространенность и число лет, прожитых с инвалидностью в результате ОА, увеличились с 140,5 и 7,3 млн, соответственно, в 1990 г. до 241,8 и 12,8 млн, соответственно, в 2013 г. [2]. Вероятно, это связано с увеличением доли стареющего населения, распространенностью ожирения и малоподвижного образа жизни, которые становятся повсеместным явлением в современном мире [1, 3]. ОА характеризуется воспалением хрящей и синовиальных структур, а также значительными структурными изменениями всего сустава, что приводит к боли и припухлости сустава, деформации и инвалидности [4]. Лечение этого распространенного, инвалидизирующего и неизлечимого состояния направлено на облегчение симптомов. Недавние данные заставляют усомниться в рекомендации парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов в качестве терапии «первой линии» [5, 6].

Все больше пациентов, особенно хорошо осведомленных о своем состоянии, и с лучшей самооценкой собственного здоровья, переходят на использование добавок и дополнительных и альтернативных препаратов в связи с их доступностью и очевидно благоприятными показателями безопасности [7].

Пищевые добавки для приема внутрь в форме капсул, таблеток или жидкостей содержат один или больше пищевых компонентов (например, витаминов или растительных веществ) [8]. Добавки, наиболее популярные среди австралийских и американских пациентов с ОА, включают омега-3 жирные кислоты (например, рыбий / крилевый жир), глюкозамин, хондроитин, витамины, метилсульфонилметан (МСМ) и растительные средства (например, куркума) [7, 9]. Информации об этих средствах много, и они активно рекламируются в качестве добавок для лечения ОА, что в большинстве случаев не основано на доказательствах и представлено в форме рекламы или отзывов. Кроме того, люди с ОА получают информацию, замаскированную под результаты, так называемых, научных исследований, которая публикуется в средствах массовой информации, она часто ложна или вводит в заблуждение [10, 11]. Некоторые больные ОА обращаются за консультацией к своему терапевту, друзьям или членам семьи за рекомендацией наилучших добавок для лечения

этого состояния. Добавки, которые рекомендуют врачи, различны и, по-видимому, рекомендации меняются со временем. Интересно, что более высокий процент терапевтов (6–13 %) рекомендуют рыбий и крилевый жир [12] пациентам с ОА, хотя доказательств его клинической эффективности мало [13]. Из-за расхождений в международных рекомендациях и руководствах по применению добавок при ОА вкупе с различиями в клинической практике, практикующим врачам очень сложно решить, что рекомендовать своим пациентам. Таким образом, эта статья написана с целью обзора наилучших доступных доказательств и предложения рекомендаций по применению добавок и дополнительных препаратов при ОА.

МЕТОДЫ

Актуальные клинические исследования по применению добавок и дополнительных препаратов для приема внутрь при ОА искали в базе данных PubMed с начала до сентября 2017 г. В поиск включали добавки и дополнительные препараты, рекомендуемые при ОА или часто используемые для его лечения. Основными конечными параметрами оценки были боль и физическая функция. Рассматривали систематические обзоры и рандомизированные контролируемые исследования.

Чтобы дать рекомендации по поводу добавок или дополнительных препаратов, которые подходят людям с ОА, авторы попытались установить теоретический эффект этих добавок. Для облегчения интерпретации оценок эффекта лечения, вычисленного как стандартизированное среднее различие (ССР), они расценивали размер эффекта (РЭ) до 0,3 как маленький, от 0,3 до 0,8 как умеренный и > 0,8 как большой [14].

Подход в виде системы оценки, разработки и изучения рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)) дает систему оценки качества доказательств и силы рекомендаций [15]. Диаграмма в форме кругов с цветовой маркировкой, как у сигналов светофора, для рекомендаций по применению добавок при ОА разработана на основании обобщенных оценок РЭ и GRADE (когда они доступны в имеющихся данных) снижения боли и улучшения физической функции. Зеленый свет означает, что средство рекомендовано при ОА; желтый свет означает, что необходима дальнейшая оценка результатов; и красный свет означает, что средство не рекомендовано для применения. Размер кругов отражает классификацию GRADE: чем больше размер круга, тем выше оценка GRADE.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было найдено 8 систематических обзоров или метаанализов и 9 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) добавок, и в этот обзор включено 16 добавок.

Омега-3 жирные кислоты из морепродуктов

Полагают, что добавки жира из морепродуктов обладают обезболивающим действием в связи с высокой концентрацией эйкозапентановой и докозагексановой кислот [26]. Однако новейший систематический обзор применения жира из морепродуктов, включая рыбий жир, крилевый жир и экстракт зеленогубого моллюска, на протяжении 6–26 недель для лечения артрита не показал какого-либо эффекта при ОА (5 исследований; ССР –0,17; 95 % доверительный интервал (ДИ): –0,57, 0,24). Качество доказательства было низким [13].

Рыбий жир

До настоящего времени не опубликовано систематических обзоров или метаанализов лечения ОА добавками с рыбьим жиром. Первое РКИ было проведено в 1992 г. и не показало значительной пользы для пациентов, принимавших жир печени трески (10 мл в день, содержание эйкозапентановой кислоты 786 мг, в течение 24 недель по сравнению с группой плацебо (оливковое масло) [16]. Hill и соавт. [17] провели хорошо спланированное, тщательное 2-годичное исследование для сравнения низкой дозы омега-3 жирных кислот (смесь рыбьего жира и подсолнечного масла, 15 мл в день) с высокой дозой рыбьего жира (4,5 г омега-3 жирных кислот, 15 мл в день); они сделали вывод о значительном уменьшении боли и улучшении функции в обеих группах, при этом в группе низкой дозы рыбьего жира оценки боли и функциональных ограничений были ниже, чем в группе высокой дозы. Различия в оценке WOMAC боли и функции между группами высокой и низкой дозы рыбьего жира через 2 года была в среднем (СО) 3,1 (1,3) (P = 0,014) и 7,9 (4,0) (P = 0,046), соответственно. Однако ограничением этого исследования было отсутствие контрольной группы плацебо для дифференциации какого-либо связанного «плацебо-эффекта» от эффекта лечения. Данные об эффекте добавки рыбьего жира при ОА не позволяют прийти к заключению [27]. Необходимы хорошо спланированные плацебо-контролируемые клинические исследования, чтобы подтвердить или опровергнуть потенциальную пользу рыбьего жира для лечения ОА. Распространенные нежелательные побочные явления добавок рыбьего жира включали желудочно-кишечный дискомфорт без различий между группами [16, 17].

Крилевый жир

Доказательства в пользу применения добавок крилевого жира при ОА скудны. Одно проспективное рандомизированное двойное слепое клиническое исследование с участием 90 человек с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или ОА (число больных ОА не сообщается) позволяет предполагать противовоспалительный эффект крилевого жира (300 мг в сутки, 30 дней), о чем свидетельствует изменение симптомов ОА по самостоятельной оценке пациентами с помощью WOMAC [среднее (СО) –38,35 (21,06) в сравнении с –0,6 (15,89), $P = 0,011$] [18]. Еще в одном РКИ предполагается, что введение крилевого жира (2 г/сутки, 30 дней) улучшает субъективные симптомы у взрослых с легкой болью в колене; однако при использовании японской меры ОА коленного сустава различий не обнаружено ($P = 0,99$) [19].

Глюкозамин

Глюкозамин представляет собой аминок-моносахарид и естественный компонент глюкозаминогликана в хрящевом матриксе и синовиальной жидкости. Заявляется, что он оказывает специфическое фармакологическое действие при ОА за счет снижения IL-1-индуцированной генной экспрессии [28]. Wu и соавт. [29] выполнили метаанализ для сравнения эффективности разных препаратов глюкозамина и обнаружили, что различия между глюкозамина сульфатом и глюкозамина гидрохлоридом в степени снижения боли незначительные. Глюкозамин представляется безопаснее для применения, исходя из обобщенных отношений рисков любых сообщений об отмене лечения или серьезных нежелательных явлениях (НЯ) [20].

Хондроитина сульфат

Хондроитина сульфат представляет собой природный глюкозаминогликан, присутствующий в хряще и внеклеточном матриксе. Он применяется при ОА в связи с описанным противовоспалительным действием, ролью в стимуляции синтеза протеогликанов и гиалуроновой кислоты и подавлением синтеза протеолитических ферментов [30]. Недавний систематический обзор дает основания предполагать небольшой эффект в виде улучшения структуры (ССР –0,30; 95 % ДИ: –0,42, –0,17) с доказательствами высокого качества [20]. Исходя из оценки обобщенных отношений рисков, касающихся любых отзывов и серьезных НЯ, хондроитина сульфат безопасен для применения [20].

Витамины D и E

Недавний систематический обзор выявил четыре исследования с 1136 участниками, в ко-

торых изучалась эффективность витамина D для лечения ОА. Длительность исследования варьировала от 1 до 3 лет, а доза от 800–2000 МЕ в сутки до 50 000–60 000 МЕ в месяц. Клинически значимого влияния на боль или функцию не обнаружено; обобщенный РЭ составил ССР –0,19 (95 % ДИ: –0,31, –0,06) и ССР –0,36 (95 % ДИ: –0,61, –0,11), соответственно [20]. Качество доказательства было оценено как низкое и очень низкое. Кроме того, высококачественное доказательство говорит об отсутствии влияния на сужение суставной щели при ОА. Описаны серьезные НЯ, такие как камень в мочеточнике и дисфункция почек, однако они значительно не отличались от наблюдаемых в группе плацебо, и отношение рисков составило 0,9 (95 % ДИ: 0,7, 1,2) [20].

Витамин E (500 МЕ в сутки, от 6 месяцев до 2 лет) не оказывал видимого благоприятного действия при лечении симптоматического ОА коленного сустава (для боли ССР 0,01; 95 % ДИ: –0,44, 0,45) и физической функции (ССР –0,1; 95 % ДИ: –0,55, 0,35) и не влиял на снижение объема хряща или симптомы [31, 32]. Качество доказательства было умеренным [20].

Производные коллагена

Гидролизат коллагена

Гидролизат коллагена (ГК) состоит из ряда пептидов и утверждается, что его добавка снижает дегенерацию хряща и замедляет прогрессирование ОА, способствуя синтезу протеогликанов и коллагена типа II [33]. В предыдущем систематическом обзоре сообщается о благоприятном эффекте ГК при сравнении с плацебо (среднее различие –0,49; 95 % ДИ: –1,10, –0,12), хотя это не согласуется с другими исследованиями [21]. Когда ГК сравнивали с глюкозамина сульфатом на протяжении 90-дневного курса лечения, были обнаружены значимые различия между группами в пользу ГК [21]. Обобщенный анализ уменьшения боли в более новом систематическом обзоре показал, что ГК (10 г в сутки, 6 месяцев) превосходил плацебо в среднесрочной перспективе (ССР –0,28; 95 % ДИ: –0,54, –0,02), хотя эффект был маленьким и клинически незначимым. В долгосрочной перспективе не обнаружено влияния на функцию и облегчение симптомов [20]. Агентство по пищевым стандартам США считает его общепризнанно безопасным [34]. Большинство описанных НЯ были желудочно-кишечными от легкой до умеренной степени [21].

Неденатурированный коллаген

Неденатурированный коллаген II типа (UC-II) — пищевая добавка, получаемая из хряща грудины

кур, которая, как сообщается, индуцирует толерантность и дезактивирует реакции с участием Т-киллеров при РА [35]. В двух РКИ оценивались безопасность и эффективность УС-II (40 мг/сутки, 90 или 180 дней) в сравнении с сочетанием глюкозамина и хондроитина (G + C) или плацебо для лечения ОА коленного сустава. У участников, получавших УС-II, описана более выраженная польза для облегчения симптомов по сравнению с G + C (P = 0,04) и плацебо (P = 0,002) [22, 23].

МСМ

МСМ представляет собой природное фосфорорганическое соединение. Исследования *In vitro* дают основания полагать, что он ингибирует активность факторов транскрипции, таких как энхансер каппа-легкой цепи активированных В-лимфоцитов (NF-κB), и дезактивирует экспрессию воспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и ФНО-α [36]. Один систематический обзор МСМ дал положительные, но не окончательные данные о его превосходстве над плацебо при лечении ОА коленного сустава от легкой до умеренной степени [24]. Последующий систематический обзор трех исследований с 148 участниками с ОА коленного сустава, получавшими МСМ (дозу) в течение 12 недель, показал эффект в виде облегчения боли от умеренного до значительного (ССР -0,47; 95 % ДИ: -0,80, 0,14) и улучшения функции (ССР -1,10; 95 % ДИ: -1,81, -0,38), хотя качество доказательств было низким и очень низким, соответственно [20]. Соответствующие исследуемые дозы МСМ составили 1,5, 3,4 и 6 г в сутки в несколько приемов, что подчеркивает неразрешенные вопросы об оптимальной дозе. Описан легкий желудочно-кишечный дискомфорт без серьезных побочных явлений.

Растительные продукты и травяные средства

Неомыляемые фракции авокадо / соевых бобов

Неомыляемые фракции авокадо / соевых бобов (НФАС) (т. е. экстракты) изготавливаются из неомыляемых фракций одной трети масла авокадо и двух третей масла соевых бобов. *In vitro* НФАС могут снизить дисбаланс между анаболическими и катаболическими процессами в хряще, что способствует их терапевтическому эффекту [37]. По данным недавнего систематического обзора, НФАС в дозах 300 или 600 мг в сутки для пациентов с ОА коленного или тазобедренного сустава показал умеренные эффекты (ССР -0,57; 95 % ДИ: -0,95, -0,19 для облегчения боли) и (ССР -0,48; 95 % ДИ: -0,69, -0,28 для улучшения функции) [20].

Серьезных НЯ, связанных с лечением, не описано. Нежелательные реакции соответствовали

ожидаемым, самыми распространенными были желудочно-кишечные, неврологические, общие и кожные симптомы. Отношение рисков любых НЯ и прекращения лечения из-за НЯ составило 1,0 (95 % ДИ: 1,0, 1,1) и 1,1 (95 % ДИ: 0,6, 2,1) соответственно, без значительных различий между НФАС и плацебо [20].

Куркума / куркумин

Куркума (*Curcuma longa*; индийская пряность) тысячелетиями применялась в древнеиндийской медицине для лечения воспалительных заболеваний. Основным действующим компонентом является куркумин (диферулоилметан), полифенол [38]. Куркумин обладает противовоспалительными и противоревматическими свойствами, влияя на многочисленные биохимические и молекулярные каскады, такие как факторы транскрипции, факторы роста, цитокины и апоптоз [39]. Однако большинство фармакокинетических и фармакодинамических исследований показали, что всасывание и биодоступность куркумина низкие. Для решения этой проблемы создано несколько форм куркумина, включая наночастицы, липосомы, мицеллы и фосфолипидные комплексы. Заявляется, что теракумин, препарат куркумина, содержащий вододиспергируемый нанокуркумин с контролируемыми поверхностными свойствами, обладает большей биодоступностью [40]. Пиперин, основной компонент черного перца, также применяется для повышения биодоступности куркумина [41]. Полагают, что куркумин оказывает терапевтическое действие при ОА различными путями, такими как снижение синтеза посредников воспаления, антиокислительными и антикатаболическими свойствами [42].

В недавнем систематическом обзоре куркумин показал значительный и клинически значимый эффект при боли у пациентов с ОА, хотя качество доказательств было очень низким (ССР -1,19; 95 % ДИ: -1,93, -0,45) [20]. Однако найдено всего два исследования; они включали ограниченную выборку из 75 участников, которые получали разные дозы и препараты; в одном применялся теракумин по 2 капсулы трижды в сутки (что соответствует 180 мг куркумина) в течение 6 недель; в другом применялся куркуминоид (С3-комплекс) в дозе 1500 мг в сутки в течение 8 недель [43, 44].

О серьезных НЯ ни в одном из исследований не сообщалось. В исследовании куркуминоида описаны легкие желудочно-кишечные симптомы. Однако потенциальное взаимодействие с кроверазжижающими средствами заслуживает внимания [45, 46], как и антикоагулянтная активность [47].

Экстракт *Boswellia serrata*

Экстракт *Boswellia serrata* представляет собой камедь, экстрагируемую из индийского ладана и используемую для лечения ряда воспалительных заболеваний, таких как РА и ОА [48]. Наиболее активным компонентом экстракта *Boswellia serrata* является 3-ацетил-11-кето- ρ -босвеллевая кислота; показано, что она является мощным ингибитором 5-липоксигеназы [49]. Систематический обзор выявил три исследования [50–52] двух патентованных продуктов экстракта *Boswellia serrata*, 5-локсина (50 или 125 мг дважды в сутки) и афлапина (50 мг дважды в сутки) для людей с ОА коленного сустава с продолжительностью лечения 1–3 месяца, включающих 186 участников и показавших крупные и клинически значимые эффекты лечения. Обобщенный РЭ в виде снижения боли и инвалидности составил ССР –1,61 (95 % ДИ: –2,10, –1,13) и ССР –1,15 (95 % ДИ: –1,63, –0,68), соответственно.

О серьезных неблагоприятных явлениях в ходе исследования не сообщалось. Описаны незначительные НЯ, включая тошноту, головную боль, боль в животе, диарею, лихорадку и общую слабость. Отношение рисков любых НЯ составило 0,7 (95 % ДИ: 0,1, 4,8) [20].

Пикногенол

Пикногенол (экстракт коры приморской сосны, *Pinus pinaster*) представляет собой концентрат растительных полифенолов, состоящий из нескольких фенольных кислот, катехина, таксифолина и процианидинов с заявленными различными биологическими и клиническими эффектами [53]. Сообщается, что экстракт обладает противовоспалительным действием за счет ингибирования матриксных металлопротеиназ.

В трех исследованиях [54–56] с участием 182 пациентов с ОА коленного сустава изучался пикногенол (50 мг дважды или трижды в сутки) в течение 3 месяцев. Доказательства умеренного качества говорят о значительном и клинически значимом эффекте в виде облегчения боли (ССР –1,21; 95 % ДИ: –1,53, –0,89) и снижении инвалидности (ССР 1,84; 95 % ДИ: –2,32, –1,35) [20]. О побочных явлениях или серьезных побочных явлениях не сообщается.

Плоды шиповника

Исследования *In vitro* дают основания предполагать противовоспалительные и антиокислительные свойства плодов шиповника за счет их активного компонента — специфического галактолипида, называемого GORO [25]. Эффективность этого растительного препарата (в дозе 5 г в сутки, длительность 3–4 мес.) изучалась в сравнении с плацебо в трех

исследованиях с участием 306 пациентов с ОА коленного сустава, тазобедренного сустава или суставов кисти [57–59]. Результаты метаанализа говорят о незначительном или умеренном кратковременном эффекте препаратов плодов шиповника для облегчения боли (ССР –0,37; 95 % ДИ: –0,60, –0,13) [25]. Что касается НЯ, значительных побочных явлений не описано, а частота легких случаев желудочно-кишечного дискомфорта в группе плодов шиповника была такой же, как в контрольной группе.

Доказательные рекомендации по применению добавок при ОА (см. рис. 1).

Среди исследованных добавок экстракт *Boswellia serrata* (5-локсин, 50 или 125 мг дважды в сутки; афлапин, 50 мг дважды в сутки) и пикногенол (50 мг дважды или трижды в сутки) показали значительный и клинически значимый эффект в виде облегчения боли и снижения инвалидности у участников с ОА. Эффект куркумина при боли и МСМ для улучшения физической функции также был значительным и клинически значимым.

В целом, мы рекомендуем людям, желающим попробовать эти добавки, сделать это в течение короткого периода (4–6 недель) и прекратить при отсутствии очевидной пользы. Необходимы дополнительные высококачественные исследования для повышения силы этой рекомендации.

Приоритеты для будущих исследований

Необходимы дальнейшие продуманные исследования с большей длительностью лечения для подтверждения эффективности и безопасности добавок. Необходимо больше базовых исследовательских проектов по изучению механизмов и междисциплинарных исследовательских проектов, способствующих внедрению знаний, полученных *in vitro* и в доклинических исследованиях, в практику. В табл. 1 перечислено несколько предложений для будущих исследований добавок для лечения ОА.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для включения в этот обзор рассматривались только систематические обзоры и РКИ, так как они содержат наилучшие доказательства. Были включены добавки, которые широко применяются пациентами с ОА и для которых имеется больше научных данных.

В этом исследовании разработаны рекомендации с использованием системы оценки доказательств с цветовой маркировкой как у сигналов светофора, разработанной, чтобы помочь клиницистам получить простые и клинически значимые ответы за несколько минут с помощью трехуровневого цветового

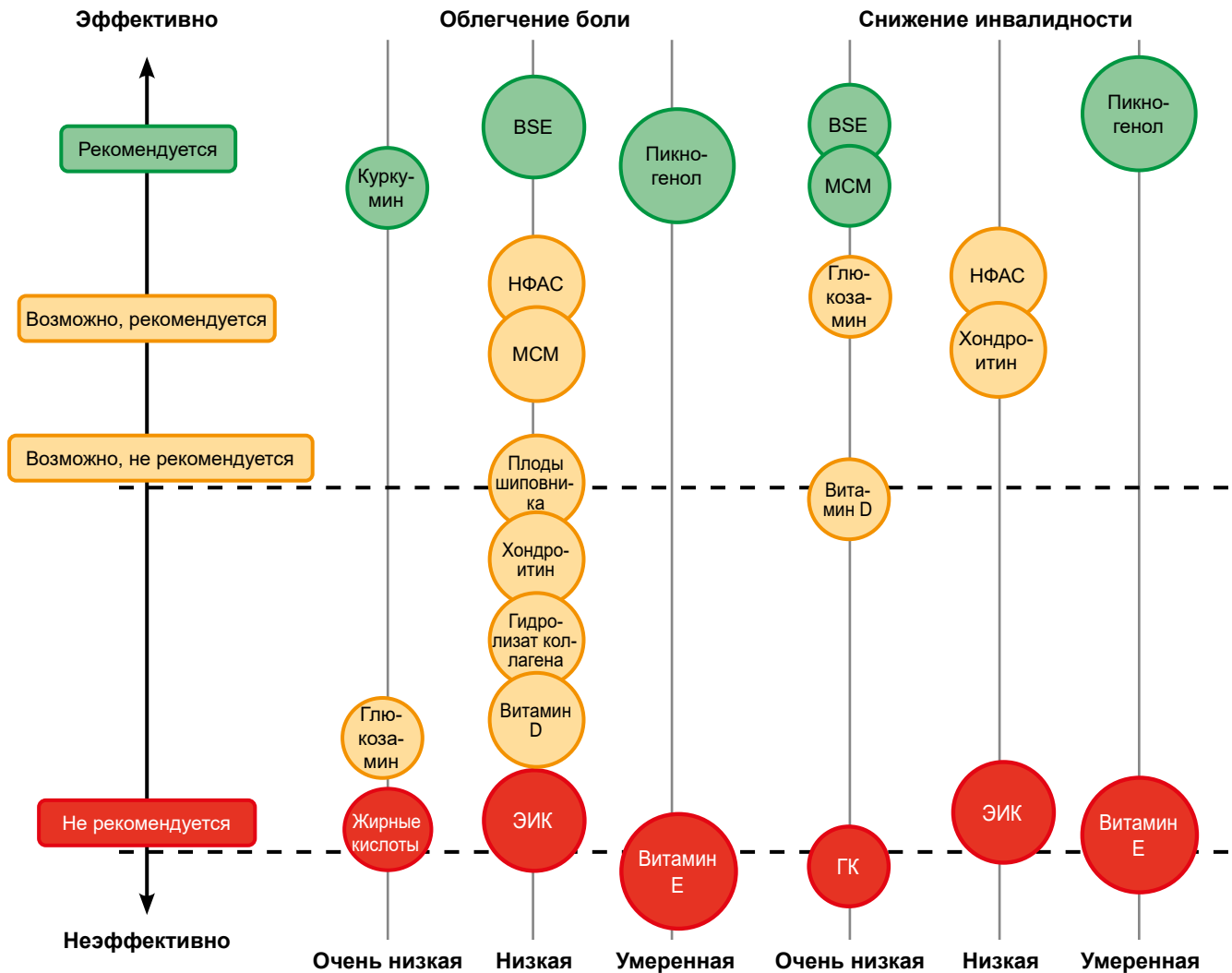


Рис. 1. Рекомендации по применению добавок при ОА

НФАС — неомыляемые фракции авокадо/соевых бобов; BSE — Экстракт *Boswellia serrata*; ГК — гидролизат коллагена; MCM — метилсульфонилметан; ЭИК — экстракт ивовой коры.

Таблица 1. Приоритеты для будущих исследований

1. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности и безопасности добавок со значительным эффектом лечения (например, пикногена, куркумина, экстракта *Boswellia serrata*, метилсульфонилметана)
2. Необходимы крупные и продуманные РКИ с большей длительностью лечения, чтобы лучше оценить эффективность добавок
3. Необходимы дополнительные плацебо-контролируемые исследования для оценки эффективности и безопасности (как кратко-, так и долговременной) широко используемого рыбьего жира
4. Необходимы клинические исследования ОА суставов кисти
5. Необходимо, чтобы будущие спонсоры не играли роли на любой стадии любых исследований
6. Необходимо больше базовых исследований механизмов
7. Междисциплинарные исследования способствуют использованию на практике данных, полученных *in vitro* и в доклинических исследованиях

кодирования, определяющего рекомендованный порядок действий для внедрения доказательных данных в клиническую практику [60]. Для людей с ОА, хорошо осведомленных о своем состоянии и желающих попробовать добавки, можно рекомендовать кратковременное применение (4–6 недель) пикногенола, куркумина, экстракта *Boswellia serrata* или МСМ, которое следует прекратить при отсутствии видимой пользы. Эти добавки обычно считаются безопасными для применения людьми; однако и врачам, и пациентам необходимо соблюдать осторожность в связи с возможным вредом и взаимодействиями с другими препаратами (например, антикоагулянтами, антитромбоцитарными препаратами и др.), особенно если используется высокая доза.

В связи с этими рекомендациями необходимо учитывать несколько предостережений. Во-первых, вышеупомянутый недостаток научных доказательств в пользу добавок со значительным эффектом не позволяет уверенно рекомендовать их применение. Во-вторых, рекомендации основаны в основном на данных исследований. Не использовали дельфийскую технику для достижения согласия между специалистами, которая часто применяется для разработки рекомендаций [61]; таким образом, в этих рекомендациях могут быть пропущены такие аспекты, как доступность, логистические проблемы и предполагаемая приемлемость добавок для пациента. Кроме того, не учитывали мнение пациентов по поводу этих рекомендаций. Доказательная методология продолжает развиваться, и доказательная практика должна стать основой для клинических решений по синтезу информации из трех ключевых источников с равным весом: данные исследований, клинический опыт и предпочтения пациентов [62].

Эти рекомендации дают актуальную информацию для врачей-терапевтов, ревматологов и других медицинских специалистов, которую нужно учитывать при планировании будущих клинических исследований.

Необходимо больше высококачественных и более длительных исследований пищевых добавок для лечения ОА.



Литература

- World Health Organization. Chronic Rheumatic Conditions. 2017. <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/> (28 May 2017, date last accessed).
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. 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;386:743–800.
- Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39:1–19.
- Doherty M, Bijlsma J, Arden N, Hunter D, Dalbeth N. Section 1.1 Introduction: What is Osteoarthritis? In: Doherty M, Hunter DJ, Bijlsma H, Arden N, Dalbeth N, eds. *Oxford Textbook of Osteoarthritis and Crystal Arthropathy*. Oxford: Oxford University Press, 2016:1–12.
- Machado GC, Maher CG, Ferreira PH et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1225.
- da Costa BR, Reichenbach S, Keller N et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network metaanalysis. *Lancet* 2016;387:2093–105.
- Basedow M, Runciman WB, March L, Esterman A. Australians with osteoarthritis; the use of and beliefs about complementary and alternative medicines. *Complement Ther Clin Pract* 2014;20:237–42.
- National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. Dietary Supplements Background Information. 2017 <https://ods.od.nih.gov/factsheets/DietarySupplements-HealthProfessional/> (22 September 2017, date last accessed).
- Gregory PJ, Sperry M, Wilson AF. Dietary supplements for osteoarthritis. *Am Fam Physician* 2008;77:177–84.
- Boyles S. Supplement may ease pain of hand osteoarthritis. 2011. <http://www.webmd.com/osteoarthritis/news/20110906/supplement-may-ease-pain-of-hand-osteoarthritis#1> (10 October 2017, date last accessed).
- Anson P. Supplements help relieve pain of osteoarthritis. 2016. <https://www.painnewsnetwork.org/stories/2016/1/4/supplements-help-relieve-pain-of-osteoarthritis> (10 October 2017, date last accessed).
- Basedow M, Williams H, Shanahan EM, Runciman WB, Esterman A. Australian GP management of osteoarthritis following the release of the RACGP guideline for the nonsurgical management of hip and knee osteoarthritis. *BMC Res Notes* 2015;8:536.
- Senftleber NK, Nielsen SM, Andersen JR et al. Marine oil supplements for arthritis pain: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Nutrients* 2017;9:E42.
- Cohen J. A power primer. *Psychol Bull* 1992;112:155–9.
- Atkins D, Best D, Briss PA et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
- Stammers T, Sibbald B, Freeling P. Efficacy of cod liver oil as an adjunct to non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in the management of osteoarthritis in general practice. *Ann Rheum Dis* 1992;51:128–9.
- Hill CL, March LM, Aitken D et al. Fish oil in knee osteoarthritis: a randomised clinical trial of low dose versus high dose. *Ann Rheum Dis* 2016;75:2399.
- Deutsch L. Evaluation of the effect of Neptune Krill Oil on chronic inflammation and arthritic symptoms. *J Am College Nutr* 2007;26:39–48.
- Suzuki Y, Fukushima M, Sakuraba K, Sawaki K, Sekigawa K. Krill oil improves mild knee joint pain: a randomized control trial. *PLoS One* 2016;11:e0162769.
- Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Brit J Sports Med* 2018;52:167–75.
- Van Vlijmen JP, Luijsterburg PA, Verhagen AP et al. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:809–21.
- Crowley DC, Lau FC, Sharma P et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci* 2009;6:312–21.
- Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J* 2016;15:14.
- Brien S, Prescott P, Bashir N, Lewith H, Lewith G. Systematic review of the nutritional supplements dimethyl sulfoxide (DMSO) and methylsulfonylmethane (MSM) in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:1277–88.
- Christensen R, Bartels EM, Altman RD, Astrup A, Bliddal H. Does the hip powder of Rosa canina (rosehip) reduce pain in osteoarthritis patients? a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:965–72.
- Siriwardhana N, Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. Health benefits of n-3 polyunsaturated fatty acids: eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *Adv Food Nutr Res* 2012;65:211–22.
- Akbar U, Yang M, Kurian D, Mohan C. Omega-3 fatty acids in rheumatic diseases: a critical review. *J Clin Rheumatol* 2017;23:330–9.
- Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012;4:167–80.
- Wu D, Huang Y, Gu Y, Fan W. Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Int J Clin Pract* 2013;67:585–94.
- Iovu M, Dumais G, du Souich P. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16 (Suppl 3):S14–8.
- Brand C, Snaddon J, Bailey M, Cicuttini F. Vitamin E is ineffective for symptomatic relief of knee osteoarthritis: a six month double blind, randomised, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 2001;60:946–9.

32. Wluka AE, Stuckey S, Brand C, Cicuttini FM. Supplementary vitamin E does not affect the loss of cartilage volume in knee osteoarthritis: a 2 year double blind randomized placebo controlled study. *J Rheumatol* 2002;29:2585-91.
33. Henrotin Y, Lambert C, Couchourel D, Ripoll C, Chiotelli E. Nutraceuticals: do they represent a new era in the management of osteoarthritis? A narrative review from the lessons taken with five products. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:1-21.
34. Benito-Ruiz P, Camacho-Zambrano MM, Carrillo- Arcenales JN et al. A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. *Int J Food Sci Nutr* 2009;60 (Suppl 2):99-113.
35. Bagchi D, Misner B, Bagchi M et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharmacol Res* 2002;22:101-10.
36. Butawan M, Benjamin RL, Bloomer RJ. Methylsulfonylmethane: applications and safety of a novel dietary supplement. *Nutrients* 2017;9:290.
37. Henrotin YE, Deberg MA, Crielaard JM et al. Avocado/soybean unsaponifiables prevent the inhibitory effect of osteoarthritic subchondral osteoblasts on aggrecan and type II collagen synthesis by chondrocytes. *J Rheumatol* 2006;33:1668-78.
38. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol* 2008;75:787-809.
39. Gupta SC, Kismali G, Aggarwal BB. Curcumin, a component of turmeric: from farm to pharmacy. *Biofactors* 2013;39:2-13.
40. Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K et al. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biol Pharmaceutical Bull* 2011;34:660-5.
41. Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer Res Treat* 2014;46:2-18.
42. Peddada KV, Peddada KV, Shukla SK, Mishra A, Verma V. Role of curcumin in common musculoskeletal disorders: a review of current laboratory, translational, and clinical data. *Orthop Surg* 2015;7:222-31.
43. Nakagawa Y, Mukai S, Yamada S et al. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. *J Orthop Sci* 2014;19:933-9.
44. Panahi Y, Rahimnia AR, Sharafi M et al. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytotherapy Res* 2014;28:1625-31.
45. The University of Maryland Medical Center. Turmeric. 2014. <http://www.umm.edu/health/medical/altmed/herb/turmeric> (29 June 2017, date last accessed).
46. Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:12217. quiz 8-30.
47. Kim DC, Ku SK, Bae JS. Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. *BMB Rep* 2012;45:221-6.
48. Abdel-Tawab M, Werz O, Schubert-Zsilavecz M. *Boswellia serrata*: an overall assessment of in vitro, preclinical, pharmacokinetic and clinical data. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:349-69.
49. PoECKel D, Werz O. Boswellic acids: biological actions and molecular targets. *Curr Med Chem* 2006;13:3359-69.
50. Sengupta K, Alluri KV, Satish AR et al. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R85.
51. Vishal AA, Mishra A, Raychaudhuri SP. A double blind, randomized, placebo controlled clinical study evaluates the early efficacy of aflapin in subjects with osteoarthritis of knee. *Int J Med Sci* 2011;8:615-22.
52. Sengupta K, Krishnaraju AV, Vishal AA et al. Comparative efficacy and tolerability of 5-Loxin and Aflapin against osteoarthritis of the knee: a double blind, randomized, placebo controlled clinical study. *Int J Med Sci* 2010;7:366-77.
53. Maimoona A, Naeem I, Saddiqe Z, Jameel K. A review on biological, nutraceutical and clinical aspects of French maritime pine bark extract. *J Ethnopharmacol* 2011;133:261-77.
54. Farid R, Mirfeizi Z, Mirheidari M et al. Pycnogenol supplementation reduces pain and stiffness and improves physical function in adults with knee osteoarthritis. *Nutr Res* 2007;27:692-7.
55. Cisar P, Jany R, Waczulikova I et al. Effect of pine bark extract (Pycnogenol) on symptoms of knee osteoarthritis. *Phytother Res* 2008;22:1087-92.
56. Belcaro G, Cesarone MR, Errichi S et al. Treatment of osteoarthritis with Pycnogenol. The SVOS (San Valentino Osteo-arthrosis Study). Evaluation of signs, symptoms, physical performance and vascular aspects. *Phytother Res* 2008;22:518-23.
57. Rein E, Kharazmi A, Winther K. A herbal remedy, Hyben Vital (stand. powder of a subspecies of *Rosa canina* fruits), reduces pain and improves general wellbeing in patients with osteoarthritis—a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Phytomedicine* 2004;11:383-91.
58. Warholm O, Skaar S, Hedman E, Molmen HM, Eik L. The effects of a standardized herbal remedy made from a subtype of *Rosa canina* in patients with osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Curr Ther Res, Clin Exp* 2003;64:21-31.
59. Winther K, Apel K, Thamsborg G. A powder made from seeds and shells of a rose-hip subspecies (*Rosa canina*) reduces symptoms of knee and hip osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Scand J Rheumatol* 2005;34:302-8.
60. Novak I, McIntyre S, Morgan C et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:885-910.
61. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:363-88.
62. Haynes RB, Sackett DL, Gray JM, Cook DJ, Guyatt GH. Transferring evidence from research into practice: 1. The role of clinical care research evidence in clinical decisions. *ACP J Club* 1996;125:A14-6.



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



 **ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ**

 **ЕДИНСТВЕННЫЙ БИОАКТИВНЫЙ КОНЦЕНТРАТ**

ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ²

↓ **СНИЖАЕТ ЧИСЛО ОБОСТРЕНИЙ БОЛИ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОА³**

 **ОБШИРНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА**

В Т. Ч. ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ³

 **90% ПАЦИЕНТОВ ПРИВЕРЖЕНЫ**

К ТЕРАПИИ АЛФЛУТОПОМ⁴

alflutop.ru
здоровьесуставов.рф



Старт активной жизни

УНИКАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ ПРИРОДНЫХ КОМПОНЕНТОВ^{5,6}

- ✓ Специально подобранный состав
- ✓ Комплексный подход для свободы движений
- ✓ Поддержка активной жизни

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

1. Согласно данным базы ООО «Айкьювиа Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», на российском розничном рынке по итогам 2021 года бренд Алфлутоп является лидером по объему продаж в упаковках, в рублях в оптовых ценах и в евро в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы M05 «Прочие препараты для лечения нарушений костно-мышечной системы» (Классификация ЕрhMRA). 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Алфлутоп РУ ПИ№012210/01 grls.rosminzdrav.ru. 3. А. Е. Каратеев. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020; 14 (4): 111–124. 4. И. Крысанов, В. Крысанова, В. Ермакова. Фармакоэкономический анализ применения симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия в лечении остеоартрита. Фармакология и фармакотерапия. 2022; №2. 5. Листок-вкладыш. БАД. Ревокка. СоГР № АМ.01.07.01.003.R.001046.07.24 6. Листок-вкладыш. БАД. Эльмоза. СоГР № АМ.01.07.01.003.R.001078.07.24

Телефон горячей линии: 88003332471

Информация для работников здравоохранения с распространением на медицинских мероприятиях.

БИОТЕХНОС



Анатомия и патофизиология боли в шее

Реферативный перевод

Источник: Phys Med Rehabil Clin N Am 14 (2003) 455–472

Николай Богдюк, доктор медицинских наук

Отделение клинических исследований Королевской больницы Ньюкасла, Ньюкасл, Новый Южный Уэльс, 2300, Австралия

Предисловие

Вниманию читателей представляется статья известного австралийского специалиста в области анатомии, биомеханики, диагностики и лечения боли в позвоночнике Николая Богдюка «Анатомия и физиология боли в шее».

Н. Богдюк — автор множества книг, глав в книгах и рецензируемых статей, и его работы широко цитируются в области обезболивания, ортопедии и физиотерапии, включая такие известные переиздаваемые издания как «Энциклопедия боли», «Управление болью» и др. Можно напомнить читателям, что Богдюк был одним из первых, кто признал роль фасеточных суставов как источника боли в позвоночнике и разработал диагностические и терапевтические методы лечения фасеточных болей в суставах, а именно блокаду медиальных ветвей и радиочастотную нейротомию. Занимаясь проблемой отраженной боли, автором были проведены новаторские исследования по введению контрастных веществ в межпозвонковые суставы и поясничные диски и проведено картирование отраженных болей. Богдюк провел обширное исследование биомеханики хлыстовых травм и их связи с болью в шее, что способствовало лучшему пониманию и выработке лечебной тактики заболеваний, связанных с этим распространенным повреждением.

В данной работе автор представляет литературный обзор и свои собственные данные, детализирует причины и источники отраженной и радикулярной шейной боли, обращая внимания на их анатомические, физиологические и клинические различия. В статье критически рассмотрены имеющиеся причины шейной боли, которые переписываются в учебниках, не имея при этом подтверждающих экспериментальных и клинических обоснований. Он обращает внимание, что дегенерация дисков, спондилёз и остеоартроз позвоночника плохо коррелируют с болью и могут протекать совершенно бессимптомно.

Являясь прекрасным анатомом и клиницистом, Н. Богдюк в публикуемой статье представил не только критические замечания общепринятых установок, но и определил перспективное направление для изучения механизмов боли и обоснования новых лечебных стратегий.

Широков Василий Афонасьевич,
д-р мед. наук, профессор, член международной ассоциации изучения боли,
эксперт «Manage pain».

Эта статья больше, чем занятие по анатомии, это занятие по анатомии боли в шее. Это не просто объяснение патофизиологии боли в шее. Доктор Богдюк внимательно описал различные анатомические структуры, которые могут ее вызывать. Он приводит обширный литературный обзор, включающий выдающийся вклад, который он внес в решение этой проблемы и в понимание основ анатомии и патофизиологии опорно-двигательной системы и, особенно, боли в шее. Он вложил в перспективу то, что знают клиницисты, что они полагают и что им необходимо понять о боли в шее и боли, отдающей в шею. Его критика общепринятых положений о затруднениях в диагностике боли в шее является блестящим ключом для понимания и способности проведения соответствующих методов лечения.

Для понимания патофизиологии боли в шее необходимо разделить понятия. Шея — это не верхняя конечность. Верхняя конечность — это не шея. Боль в шее — это не боль в верхней конечности, и наоборот.

По этим причинам боль в шее не следует путать с шейно-корешковой болью. Боль в шее ощущается в области шеи, и ее причины, механизмы, исследование и лечение отличаются от шейно-корешковой боли. Шейно-корешковая боль ощущается в верхней конечности, и поэтому механизмы, исследование и лечение отличаются от лечения боли в шее. Отождествление этих двух состояний или их путаница приводит к неправильной постановке диагноза, неадекватным исследованиям и неадекватному лечению, и к неудаче.

Путаница возникает из-за того, что боль в шее и шейная радикулярная боль возникают в шейном отделе позвоночника, но это общее место патологии не является основанием для отождествления этих двух состояний. Разница настолько существенна, что с педагогической точки зрения неразумно включать эти две темы в одну книгу, не говоря уже об одной главе.

Следуя сложившейся традиции, читатели рискуют остаться в замешательстве и применить к боли в шее те же интерпретации, исследования и методы

лечения, которые применимы к радикулярной боли. Традиции и ожидания трудно разрушить. Из-за уважения к традиции в этой статье рассматриваются обе эти проблемы, но при этом меньше внимания уделяется радикулярной боли, акцентируется внимание на боли в шее. Шейно-корешковая боль подробно рассмотрена в других статьях [1].

КОРЕШКОВАЯ БОЛЬ

Удивительно, но мало известно о причинах и механизмах возникновения шейной корешковой боли. В литературе шейная радикулярная боль традиционно рассматривалась в контексте шейной радикулопатии, но это разные состояния.

Шейная радикулопатия — это неврологическое состояние, которое включает в себя объективные признаки снижения неврологических функций, то есть снижение чувствительности, двигательных функций, выпадение рефлексов в соответствующих зонах. Ни один из этих признаков не является причиной боли.

Многие причины шейной радикулопатии представлены в табл. 1. Они имеют общую особенность сдавливать или иным образом подвергать опасности шейный спинномозговой нерв или его корешки. Аксоны этих нервов либо сдавливаются, либо

Таблица 1. Возможные причины шейной радикулопатии с указанием структур и патологии

Структура	Пат. состояние	Структура	Патология
Межпозвоночный диск	Протрузия Грыжа Остеофиты	Мозговые оболочки	Киста
			Менингиома
Дугоотростчатые суставы	Остеофиты Узел Опухоль Ревматоидный артрит Подагра Анкилозирующий спондилит Перелом	Кровеносные сосуды	Дерматоидная киста
			Эпидуральная киста
			Эпидуральный абсцесс
			Эпидуральная гематома
			Ангиома
Тело позвонка	Опухоль Болезнь Педжета Перелом Остеомиелит Киста Гипопаратиреоз	Оболочка нерва	Артериит
			Нейрофиброма
			Шваннома
			Нейробластома
Тело позвонка	Опухоль Болезнь Педжета Перелом Остеомиелит Киста Гипопаратиреоз	Нерв	Ганглионеврома

подвергаются ишемии из-за нарушения кровоснабжения. Симптомы выпадения чувствительных и двигательных функций развиваются из-за нарушения проводимости по пораженным аксонам. Таким образом, признаки шейной радикулопатии, по сути, носят негативный характер — они отражают потерю функции. В отличие от боли, которая является положительным признаком, не вызывая нарушения функции нервов.

По этой причине радикулярная боль не может быть вызвана теми же причинами, имеющими место при радикулопатии. Сдавливание аксонов не вызывает боль. Если бы компрессия была одним из механизмов возникновения боли, то она должна быть связана со сдавлением заднего корешка спинномозгового узла.

Лабораторные эксперименты на поясничных нервных корешках показали, что механическое сдавливание нервных корешков не вызывает активности ноцицептивных афферентных волокон [2, 3]. Следовательно, сдавление нервных корешков не может рассматриваться как механизм возникновения корешковой боли. Компрессия заднего корешка ганглия действительно вызывает устойчивую активность в афферентных волокнах, но эта активность происходит как в Аβ-волокнах, так и в С-волокнах [2, 3]. Следовательно, эта активность — нечто большее, чем просто ноцицептивная реакция. В этом лежит основа понимания природы радикулярной боли. Корешковая боль — это стреляющая, колющая или электрическая боль, распространяющаяся дистально по пораженной конечности, что связано с массивным раздражением нескольких пораженных аксонов. Корешковая боль обычно сопровождается парестезией, что связано с вовлечением в разряд Аβ-волокон.

Существует мнение, что боль в шейном отделе позвоночника может быть вызвана воспалением шейных нервных корешков. Этот механизм может быть применим к радикулярной боли, вызванной протрузией межпозвоночного диска, поскольку воспалительный экссудат выделен из материала шейного диска [4, 5]. Воспаление, однако, не может быть использовано в качестве механизма корешковой боли при невоспалительных поражениях, таких как опухоли, кисты и иостеофиты. В этом случае, сдавление заднего корешка спинномозгового узла является единственным механизмом, имеющим экспериментальное подтверждение.

Ни одно из этих пояснений не имеет отношения к причинам и механизмам боли в шее. Какой бы ни была причина, какой бы ни был механизм возникновения, радикулярная шейная боль ощущается в верхней конечности. Это проявление было четко

продемонстрировано в экспериментах, в ходе которых шейные спинномозговые нервы были намеренно раздражены иглами [6]. Пациенты жалуются на боль, распространяющуюся по всей верхней конечности. В отличие от снижения чувствительности при шейной радикулопатии, радикулярная боль не является дерматомной. Корешковая боль ощущается глубоко, распространяясь через плечевой пояс в верхнюю конечность. Корешковая боль от С5, как правило, локализуется в плече, но боль от С6, С7 и С8 распространяется на предплечье и кисть. Эти паттерны распространения указывают на то, что боль не ограничивается дерматомом. Она также затрагивает глубокие ткани, такие как мышцы и суставы. Поскольку сегментарная иннервация глубоких тканей отличается от кожной, радикулярная боль не может распространяться по коже и не является таковой. В частности, мышцы плечевого пояса иннервируются нервами С6 и С7, расположенными на значительном удалении от дерматомов этих нервов. Во всяком случае, сегментарная иннервация мышц является гораздо лучшим ориентиром для распространения радикулярной боли, чем дерматомы. Дерматомы, тем не менее, имеют отношение к распределению неврологических признаков радикулопатии, но это распределение неврологических признаков не имеет ничего общего с распределением боли.

БОЛЬ В ШЕЕ

По определению, боль в шее — это боль, которая воспринимается как возникающая в области, ограниченной сверху верхней затылочной линией, сбоку — боковыми краями шеи и снизу — воображаемой поперечной линией, проходящей через остистый отросток Т1 [7]. Это определение не предполагает и не подразумевает, что причина боли находится в этой области. Оно определяет боль в шее просто на основе того, где пациент чувствует боль. Цель клинической практики состоит в том, чтобы точно определить источник и причину этой боли, а затем принять меры для ее прекращения.

ИСТОЧНИКИ БОЛИ В ШЕЕ

Понятие источника боли отличается от понятия причины боли. Источник определяется в анатомических терминах и относится к месту, из которого, по-видимому, возникает боль, независимо от ее действительной причины.

Потенциальные источники

Чтобы какая-либо структура могла быть потенциальным источником боли, она должна быть иннервирована. В этой связи существует обширная информация о шейном отделе позвоночника.

Задние мышцы шеи и шейные дугоотростчатые суставы иннервируются шейными дорсальными ветвями [8]. Латеральный атлантаксиальный сустав иннервируется вентральной ветвью C2 [9], а атланта-затылочный сустав снабжается вентральной ветвью C1 [9]. Срединный атлантаксиальный сустав и его связки снабжаются вертебральными нервами C1, C2 и C3 [10]. Эти нервы также иннервируют твердую мозговую оболочку шейного отдела спинного мозга [10, 11]. Иннервация паравертебральных и боковых мышц шеи в настоящее время не изучена, но в учебниках анатомии утверждается, что эти мышцы иннервируются ответвлениями шейных вентральных ветвей [12].

Шейные межпозвонковые диски получают иннервацию из нескольких источников. Сзади они получают ответвления от заднего позвоночного сплетения, образованного шейными синуввертебральными нервами [13–15]. Спереди они получают ответвления от переднего позвоночного сплетения, которое образовано шейными симпатическими стволами [13]. Сбоку они получают ответвления от позвоночного нерва [14].

Позвоночный нерв образован ответвлениями шейных серых коммуникантных ветвей и сопровождает позвоночную артерию [16]. В дополнение к синуввертебральным нервам, позвоночный нерв обеспечивает соматическую (сенсорную) иннервацию позвоночной артерии [17].

Поскольку они иннервируются, все мышцы, синовиальные суставы и межпозвонковые диски шеи, а также твердая мозговая оболочка шеи и позвоночная артерия являются потенциальными источниками боли в шее. Однако сама по себе иннервация не является достаточным основанием для того, чтобы считать, что эти структуры могут быть или действительно являются источниками боли в шее. Для того, чтобы считать какую-либо структуру потенциальным источником боли, необходимы подтверждающие физиологические доказательства.

В связи с этим источники боли в шее были изучены двумя способами. У здоровых пациентов были экспериментально изучены различные структуры, чтобы определить, могут ли они вызывать боль в шее, и, следовательно, быть причиной боли в шее. У пациентов, страдающих от болей в шее, те же участки были обследованы, чтобы определить, облегчает ли это боль.

Обычные пациенты

Классические эксперименты включали в себя болезнетворную стимуляцию задних срединных структур инъекциями гипертонического раствора [18–20]. Эти эксперименты показали, что такая стимуляция вызывает локальную боль в шее, а также соматиче-

скую отраженную боль. Распределение отраженной боли относилось к стимулируемому сегменту. Соответственно, стимуляция верхних шейных сегментов вызывала направленную боль в голову; стимуляция нижних шейных сегментов вызывала отраженную боль в плечевой пояс и верхнюю конечность.

Эти эксперименты были важны, поскольку они продемонстрировали феномен соматической боли. Они показали, что нарушения в шейном отделе позвоночника могут вызывать головную боль и что они могут вызывать боль в верхних конечностях. В обоих случаях механизм не включал раздражение нервных корешков. Механизм заключается в конвергенции. Ноцицептивные сигналы от шейного отдела позвоночника сходятся с сигналами от дистальных отделов нейронов второго порядка спинного мозга. При таких условиях боль в позвоночнике может восприниматься как возникающая в этих дистальных отделах.

Эти эксперименты не показали, что может являться причинами боли в шее у пациентов. Целью экспериментов являлась стимуляция межкостистых связок. Однако в шейном отделе позвоночника межкостистые связки отсутствуют. Межкостистые промежутки заполнены фасцией и межкостистыми мышцами. Основные связки отсутствуют. Поэтому, что касается источника боли, эксперименты следует переформулировать как изучение боли, вызванной межкостистой фасцией или межкостистыми мышцами. Нет никаких серьезных доказательств того, что боль в шее вызвана каким-то специфическим нарушением этих межкостистых структур. Тем не менее, классические эксперименты проложили путь к соответствующим экспериментам.

Было показано, что вредная стимуляция шейно-скуловых суставов вызывает боль в шее и отраженную боль. Эти наблюдения были подтверждены с использованием различных стимулов. В одной серии экспериментов использовался механический стимул в виде инъекции контрастного вещества для растяжения целевого сустава [21, 22]. В другой серии экспериментов использовался тот же механический стимул, но также использовалась электрическая стимуляция нервов, иннервирующих этот же сустав [23]. Оба подхода привели к одинаковым результатам.

Боль в шейно-скуловых суставах имеет тенденцию к относительно постоянному и узнаваемому сегментарному характеру (рис. 1). Начиная с уровня C2–3, боль распространяется рострально в голову. От C3–4 и C4–5 она располагается на задней поверхности шеи. От C5–6 она распространяется на надостную ямку лопатки. От C6–7 она распространяется дальше в каудальном направлении по лопатке.

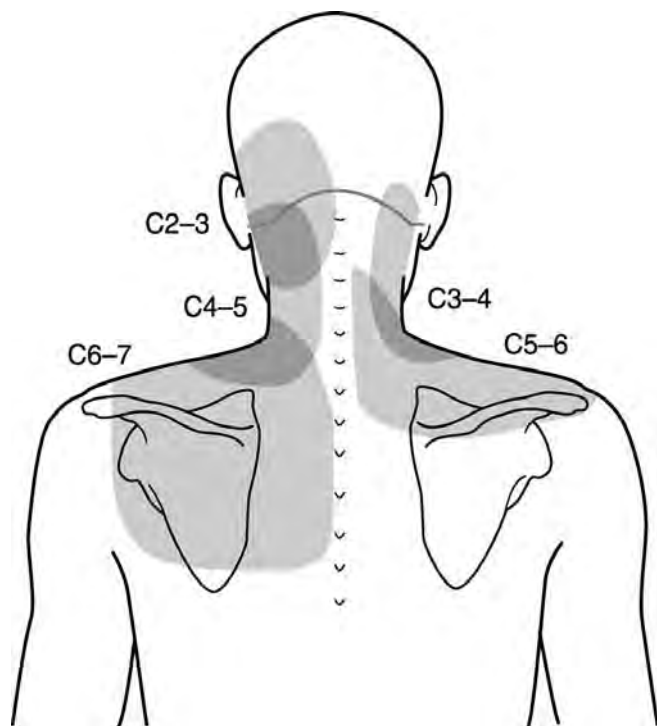


Рис. 1. Распространение боли после стимуляции дугоотростчатых суставов.

По существу, сходные формы боли были вызваны механической стимуляцией шейных межпозвоноковых дисков [24–26]. Этот факт подчеркивает правило, согласно которому не структура определяет характер возникающей боли; скорее, характер боли определяется нервным обеспечением этой структуры. Таким образом, любая структура, иннервируемая одними и теми же шейными сегментарными нервами, будет испытывать одинаковое распределение боли. Клинически дискогенную боль невозможно отличить от боли в дугоотростчатом суставе, но распределение боли служит разумным ориентиром для определения наиболее вероятной сегментарной локализации ее источника.

В принципе, это правило применимо и к мышцам шеи. Боль в мышцах, иннервируемых определенным сегментом, должна ощущаться в том же месте, что и боль в суставных структурах, иннервируемых тем же сегментом. Систематических исследований мышечной боли в шее у здоровых пациентов не проводилось (за исключением классических экспериментов с участием межжестких мышц). Единственное исследование с участием мышц шеи показало, что стимуляция верхних шейных мышц может вызывать головную боль [27].

Другими структурами, которые, как было показано, способны вызывать боль в шее и головную боль у здоровых добровольцев, являются атлanto-затылочные и латеральные атлantoаксиальные суставы [28].

Боль в этих структурах не имеет однозначного распределения. Наряду с суставами C2–3, все эти структуры вызывают боль в затылочной области.

Клинические исследования

В дополнение к исследованиям на здоровых пациентах, клинические исследования предоставили доказательства причин боли у пациентов с болью в шее. Они включали либо обезболивание, либо провоцирование боли.

В нескольких исследованиях было показано, что анестезия шейных фасеточных суставов может облегчить боль в шее [29–33]. В других исследованиях использовались контролируемые диагностические блоки, либо сравнительные блоки местной анестезии, либо плацебо-контролируемые блоки, каждый из которых проводился двойным слепым методом.

В других исследованиях использовалась провокационная дискография, чтобы выявить межпозвоноковые диски шейного отдела как источник боли в шее [25, 26, 34]. Однако дискография — это сложный тест. Даже при тщательном проведении с учетом контрольных уровней тестирования могут быть получены ложноположительные результаты [34]. Более того, у пациентов с болью в шее редко можно обнаружить один диск, который кажется болезненным. Если протестировать все шейные диски, то можно обнаружить, что два, три или более из них являются болезненными. В таких условиях трудно определить, действительно ли несколько межпозвоноковых дисков являются множественными одновременными источниками боли в шее, или пациент просто испытывает гипералгезию. Тем не менее, клинические данные согласуются с наблюдениями у здоровых пациентов о том, что шейные диски являются возможными источниками боли в шее.

Несколько исследований показали, что дугоотростчатый сустав C2–3 может быть источником боли у многих пациентов с головной болью [35, 36]. Обезболивание сустава полностью устраняет головную боль у этих пациентов. В других исследованиях сообщалось о таких же результатах после анестезии боковых атлantoаксиальных суставов [37–39].

Другие ткани, такие как задние мышцы шеи, твердая мозговая оболочка шейного отдела, срединный атлantoаксиальный сустав и его связки, а также позвоночная артерия, являются потенциальными источниками боли в шее, поскольку все они иннервируются, но они не подвергались исследованию ни у здоровых добровольцев, ни у пациентов. То, что они могут быть источниками боли, является правдоподобным предположением, но официальных доказательств этому нет.

Значение

Экспериментальные данные, полученные на здоровых пациентах указывают на то, что синовиальные суставы и межпозвонокковые диски шеи являются потенциальными источниками боли в шее. Теоретически потенциальными источниками боли являются и другие ткани, такие как мышцы, связки, твердая мозговая оболочка и позвоночная артерия. Чтобы структура превратилась из потенциального источника боли в реальный, на нее должно быть произведено воздействие, способное вызывать боль.

ПРИЧИНЫ БОЛИ В ШЕЕ

Традиционно основой для составления списка причин боли в шее были слухи и визуализация. Определенные состояния считаются причинами болей в шее просто потому, что кто-то так сказал, или потому, что их можно увидеть на рентгеновском снимке. Оба эти аргумента являются слабыми и неверными.

Слухи позволяют выдвинуть любое предположение о возможной причине боли в шее, но, когда эти предположения есть в учебниках, они, как правило, приобретают незаслуженный статус достоверных. Когда указывается на какое-либо заболевание, читатели, как правило, соглашаются с тем, что оно является возможной причиной боли в шее, а сторонники этой теории уходят от ответственности в предоставлении подтверждающих доказательств.

Необходимым доказательством является какой-либо объективный тест, подтверждающий наличие заболевания, и который может быть использован для показа, что это заболевание возникает у пациентов с болью в шее, и что оно не возникает у пациентов без боли в шее. Для некоторых состояний объективным критерием может быть рентгенограмма, но не все состояния видны на рентгенограммах. Для этих последних необходимы некоторые другие доказательства.

Для большинства случаев объективный тест недоступен или не применялся. Следовательно, нет никаких доказательств того, что эти состояния вызывают боль в шее; то, что они вызывают, является не более чем предположением. В некоторых случаях применение объективных тестов приводило к тому, что некоторые, иногда общепризнанные причины боли в шее были опровергнуты.

Типичными списками предполагаемых причин боли в шее являются те, которые опубликованы в ведущих учебниках по ревматологии (табл. 2). Списки не идентичны, но в отношении нескольких состояний существует значительное согласие.

Эти предполагаемые причины боли в шее можно сгруппировать в три группы:

- они могут быть сгруппированы в соответствии с клинической значимостью на серьезные и неопасные состояния;

- они могут быть разделены на распространенные и нераспространенные состояния;

- они также могут быть разделены на обоснованные и необоснованные причины.

Серьезными, но редкими заболеваниями являются новообразования и инфекции. Никто всерьез не сомневается в том, что такие заболевания являются действительными причинами боли в шее, потому что, по большому счету, их можно диагностировать с помощью медицинской визуализации и биопсии, если требуется. Эти заболевания встречаются редко. В популяционных исследованиях пациентов с болями в шее никогда не сообщалось о неожиданных опухолях и инфекциях [43, 44]. Учитывая масштаб этих исследований, расчет 95 % доверительных интервалов показывает, что на серьезные заболевания приходится менее 0,4 % случаев болей в шее.

Современные учебники упускают из виду важность сосудистых нарушений в диагностике боли в шее. Хотя головная боль является наиболее распространенным симптомом расслоения внутренней сонной артерии, боль в шее была единственным симптомом примерно в 6 % случаев [45, 46]. У 17 % пациентов головная боль может сочетаться с болью в шее [46]. Боль в шее была первоначальным симптомом у 50–90 % пациентов с расслоением позвоночной артерии, но обычно также сопровождалась головной болью, как правило, хотя и не исключительно в затылочной области [45, 47].

Хотя типичными признаками расслаивающихся аневризм аорты являются боль в груди и сердечно-сосудистые расстройства, в 6 % случаев сообщалось о болях в шее [48, 49]. Однако все эти сосудистые заболевания вряд ли могут быть причиной постоянной боли в шее, поскольку со временем, а иногда и быстро, у них развиваются дополнительные клинические признаки, свидетельствующие о сосудистом заболевании.

Менее серьезными состояниями являются воспалительные артропатии. Достоверность этих состояний как причины боли в шее не подвергается сомнению, поскольку патологическое состояние можно обнаружить с помощью визуализации, и эти состояния считаются общепризнанными причинами боли в суставах, когда они затрагивают суставы аксиально-скелетного скелета. Однако эти заболевания, как правило, поражают шею у пациентов с признаками системного распространения артропатии. Они редко сами по себе вызывают боль в шее.

Ревматическая полимиалгия — это серьезное заболевание, но ее не следует указывать в качестве

Таблица 2. Причины боли в шее, указанные в трех основных учебниках по ревматологии, с указанием соответствия между источниками

Случаи	Накано [40]	Хардин и Халла [41]	Биндер[42]
Серьезные, но редкие			
Опухоли позвонков	++	++	++
Воспаление диска	++	++	
Септический артрит	++	++	
Остеомиелит	++	++	++
Менингит	++	++	
Допустимы, но редки или необычные			
Ревматоидный артрит	++	++	++
Анкилозирующий спондилит	++	++	
Подагрический хронический артрит	++	++	++
Ревматическая полимиалгия		++	++
Тендинит головки ключицы		++	
Переломы		++	
Разнообразные			
Кривошея	++	++	++
Поддающийся обнаружению, но имеющий сомнительную достоверность			
Диффузный идиопатический гиперостоз скелета	++	++	++
Осификация задней продольной связки			++
Болезнь Педжета	++	++	++
Спондилёз / дегенеративные процессы	++	++	++
Остеоартрит	++		
Синовиальные кисты		++	
Неврология			
Синдром верхней апертуры грудной клетки	++	++	++
Опухоли спинного мозга	++		
Повреждение нерва	++		
Миелопатии			++
Радикулопатии			++
Ложны или расплывчаты			
Повреждения мягких тканей		++	
Хлыстовая травма			++
Повреждение мягких тканей	++		
Психогенная боль			++
Нарушение осанки	++		++
Миофасциальная боль	++	++	++
Синдром подъязычной кости		++	
Грудино-ключично-сосцевидный тендинит	++		
Фибромиалгия		++	

причины болей в шее. Это заболевание может затрагивать шею, но, по определению, это системное заболевание, которое затрагивает и другие области тела. Это не изолированная боль в шее. Аналогичные замечания относятся и к фибромиалгии. Независимо от того, принимаете ли вы фибромиалгию как самостоятельное заболевание, — это, по определению, широко распространенное заболевание, а не то, которое используется при дифференциальной диагностике боли в шее в качестве изолированного симптома.

Тендинит головки ключицы — неправильное название для состояния, более известного как ретрофарингеальный тендинит [50–57], поскольку в это заболевание вовлекаются не только сухожилия предпозвоночных мышц. Он включает воспаление и отек верхних отделов длинной ключицы (не только ее сухожилий), от уровня С1 до С4 и даже до С6 [50–52]. Это редкое заболевание, но его можно диагностировать с помощью обычной рентгенографии и, что наиболее точно, с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [52]. Переломы являются общепринятой причиной боли, хотя не все переломы обязательно болезненны. Однако переломы, как причины боли в шее, редки или необычны. Как и опухоли, в крупных опросах населения было доказано, что неожиданные переломы имеют нулевую распространенность [43, 44], их распространенность составляет менее 0,4 %. Даже среди пациентов, поступающих в отделения неотложной помощи с подозрением или возможной травмой корешка, переломы встречаются редко [58–66]. Показатель распространенности в 3,5 % (0,5 %) является репрезентативным.

Синовиальная киста является ложной причиной боли в шее. Нет сообщений о том, что это заболевание просто вызывает боль в шее. При наличии симптомов эти кисты вызывают радикулопатию или корешковую боль [67–69]. Соответственно, они не являются дифференциальным диагнозом боли в шее.

Кривошея — это клинический синдром, он не является специфической причиной боли в шее. Он характеризуется фиксированным поворотом головы и шейного отдела позвоночника. Шея может болеть, а может и не болеть, но это не определяет причину или даже источник боли. У взрослых известные причины включают нарушения в работе базальных ганглиев, подвывих латерального атлантаксиального сустава [70–74] и эпидуральный абсцесс [75]. Предполагаемые причины включают подвывихи фасеточных суставов и защемление их менисков [76].

Несколько перечисленных состояний представляют собой выявляемые нарушения, но являются сомнительными источниками боли в шее. Диффузный идиопатический гиперостоз скелета отчетливо проявляется на рентгенограммах пораженных участков по-

звоночника, но часто протекает бессимптомно [41, 42]. При появлении симптомов это вызывает скованность и дисфагию, а не боль в шее [41, 42]. Аналогичным образом, оссификация задней продольной связки может протекать бессимптомно [41, 42]. Это состояние чаще проявляется миелопатией, чем болью в шее [41, 42].

Болезнь Педжета, как правило, является общепринятой причиной боли в пораженных областях тела. Следовательно, технически она является допустимой причиной боли в шее, если обнаруживается в шейном отделе позвоночника. Однако одно крупное исследование показало, что болезнь Педжета часто протекает безболезненно и что пациенты с поражением шейного отдела позвоночника не жаловались на боль в этой области [77]. Это открытие дает основания сомневаться в том, что болезнь Педжета когда-то была причиной боли в шее. При рентгенодиагностике болезнь Педжета в шейном отделе позвоночника может быть не более чем случайной находкой.

Спондилез и остеоартрит являются наиболее распространенными диагнозами, которые устанавливаются пациентам с болью в шее при очевидных рентгенологических изменениях. Тем не менее, ни один из этих диагнозов не является достоверным. Рентгенологические признаки шейного спондилеза у бессимптомных пациентов проявляются все чаще с возрастом [78, 79]. Имеющиеся изменения носят возрастной характер. Чаще всего они поражают сегменты С5–6 и С6–7. Однако эти изменения слабо связаны с болью, если вообще связаны. В некоторых исследованиях шейный спондилез встречается несколько чаще у лиц с симптомами, чем у лиц без симптомов [43, 80], но соотношение шансов дегенерации диска или остеоартрита как предикторов боли в шее составляет всего 1,1 и 0,97 соответственно для женщин и 1,7 и 1,8 для мужчин [80]. В других исследованиях распространенность дегенерации диска в отдельных сегментах шеи существенно не отличается у пациентов с симптомами и у лиц контрольной группы без симптомов [81]. Действительно, было обнаружено, что унковертебральные остеофиты и остеоартрит менее распространены у лиц с симптомами [81]. Следовательно, обнаружение спондилеза или остеоартрита на рентгенограмме не означает постановки диагноза или обнаружения источника боли.

Различные неврологические заболевания, перечисленные в табл. 2, по определению не являются причинами боли в шее. Они вызывают симптомы не в шее, а в верхней конечности. Более того, они вызывают потерю неврологических функций, а не боль. Остальные перечисленные причины боли в шее — не более чем ложные обозначения. Однако эти обозначения часто применяются к пациентам с болью в шее. Повреждение мягких тканей означает

не что иное, как повреждение чего-то, но не перелом. Хлыстовая травма описывает возможное происхождение боли, но не ее причину или источник.

Повреждение мягких тканей — это совершенно неоднозначный термин, который подразумевает, что просто что-то пошло не так с шеей, что вызвало боль.

Психогенная боль — устаревший термин, которым часто злоупотребляют. Это не допускается четвертым изданием Руководства по диагностике и статистике психических расстройств (DSM IV) [82]. Если не предложен альтернативный, специфический психиатрический диагноз, психогенная боль является синонимом для обозначения «я не знаю, что не так (в чем дело)» или симуляции.

Хотя иногда в качестве диагноза используются нарушения осанки, они могут быть вторичными по отношению к боли в шее. Нет никаких свидетельств того, что неправильная осанка вызывает боль. Имеющиеся проспективные, лонгитудинальные, долгосрочные исследования указывают на то, что неправильная осанка не приводит к увеличению частоты возникновения боли [83].

Несмотря на то, что миофасциальные расстройства обычно считаются причиной боли в шее, они не дают результатов по нескольким причинам. Основным диагностическим признаком миофасциальной боли является выявление триггерной точки. Нет никаких доказательств того, что эксперты могут надежно обнаружить триггерные точки на шее; более того, классические триггерные точки на шее не удовлетворяют предписанным критериям для определения триггерной точки [84]. Действительно, особенности шейных триггерных точек, по-видимому, лучше подходят для описания болезненности нижележащего зигапофизарного сустава, и боль, связанная с этими триггерными точками, идентична по распространению боли, которая могла бы возникнуть в нижележащем суставе [85].

Синдром подъязычной кости — малоизученное состояние. Считается, что его особенностью является болезненность в области большого выступа подъязычной кости. Таким образом, подъязычный синдром может быть включен в дифференциальную диагностику передней боли в шее, но его нельзя путать с задней болью в шее. Считается, что диагностическим критерием является облегчение боли при обезболивании рога [86], но ни в одном исследовании этот критерий не проверялся в контролируемых условиях.

Помимо того, что он часто упоминается в учебниках, существует мало литературы о грудино-ключично-сосцевидном тендините. Основным диагностическим признаком, по-видимому, является болезненность сухожилий мышц, но это проявление не отличается от случайной гипералгезии у пациентов с болью в шее.

Значение

Трезвый анализ предполагаемых причин боли в шее показывает, что наиболее легко диагностируемые и серьезные заболевания встречаются редко и не являются причиной большинства случаев. Между тем, наиболее часто применяемые диагнозы не являются достоверными. Они либо были опровергнуты исследованиями, либо не поддавались тесту. Другие проявления являются описательными терминами, но не являются точными диагнозами. Нет данных о причине обычной, неосложненной боли в шее.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для лечения острой боли в шее нет необходимости в знании источников, причин или механизмов возникновения боли. Опухоли и инфекции встречаются редко и должны быть связаны с предупреждающими признаками из истории болезни пациента. В противном случае, естественная история острой боли в шее такова, что в большинстве случаев она проходит независимо и даже несмотря на лечение. Действительно, для лечения острой боли в шее после хлыстовой травмы, как показали два исследования, не требуется более сложного вмешательства, чем выполнение комплекса упражнений в домашних условиях [87–89]. Другое исследование показало, что рекомендации по возобновлению нормальной деятельности — это все, что требуется [90].

Тем не менее, несмотря на благоприятное течение острой боли в шее в анамнезе, у части пациентов развивается хроническая боль в шее. Величина этой доли точно не известна, но от 10 % до 30 % представляется разумной оценкой. Для таких пациентов знание источников и возможных причин боли становится актуальным, поскольку это знание может определить, какие меры принимаются для выявления и лечения хронической боли.

В настоящее время единственные достоверные данные относятся к боли в шейных межпозвоноковых суставах; несколько исследований показали, что эти суставы являются распространенным источником хронической боли в шее [30–33]. Действительно, три исследования показали, что боль в межпозвоноковых суставах является единственной наиболее распространенной причиной хронической боли в шее после хлыстовой травмы, которая составляет не менее 50 % случаев [31, 32] и встречается у 80 % жертв столкновений на высокой скорости [91]. Были проведены сопоставимые исследования с участием пациентов, у которых в анамнезе не было хлыстовых травм.

Однако причина боли в межпозвоноковых суставах неизвестна. Посмертные исследования выявили субхондральные переломы и ушибы внутрисуставных менисков [92–94]. Такие повреждения соответ-

ствуют биомеханике хлыстовых травм [95], но их невозможно обнаружить *in vivo*. Современные методы медицинской визуализации просто не позволяют идентифицировать эти повреждения. Компьютерная томография с высоким разрешением могла бы выявить субхондральные переломы, если бы суставы были подвергнуты последовательным срезам толщиной 1 мм, но никто не проводил таких исследований. Сообщения о переломах межпозвоночных суставов ограничены отдельными исследованиями или представлены малым числом наблюдений [96–100].

Исследования биомеханики предполагают, что разрывы фиброзного кольца спереди могут быть повреждениями, возникающими в результате хлыстовой травмы [95], но их также не удалось обнаружить *in vivo*. Хотя в одном исследовании с помощью МРТ было обнаружено повреждение фиброзного кольца шейного диска у пациента с расстройством, связанным с хлыстовой травмой [101], последующие исследования не подтвердили эту находку [102–107].

Еще более неприятным является объяснение хронической боли в шее, не связанной с травмой. Такую боль в шее нельзя отнести на счет спондилеза. Даже если принять этот термин, он не объясняет механизм возникновения боли или ее источник. Не существует известного механизма, при котором стареющий межпозвоночный диск самопроизвольно становится болезненным.

Возможно, привлекательным является предположение о том, что остеоартрит межпозвоночного сустава является причиной атравматических болей в шее. Однако этот диагноз не может быть поставлен на основании рентгенологических данных. Для этого требуется другое объективное обследование, например, выполнение контролируемых диагностических блокад предполагаемого болезненного сустава. Такие исследования еще предстоит провести.

Аналогичным образом, для выявления другой предполагаемой причины боли в шее еще предстоит провести соответствующие исследования. В ходе контролируемых исследований пока нет убедительных данных, свидетельствующих о том, что мышцы, связки или другие шейные структуры являются источником хронической боли в шее.



Литература

- Bogduk N. Medical management of acute cervical radicular pain. An evidence-based approach. Newcastle: Newcastle Bone and Joint Institute; 1999.
- Howe JF. A neurophysiological basis for the radicular pain of nerve root compression. In: Bonica JJ, Liebeskind JC, Albe-Fessard DG, editors. Advances in pain research and therapy, vol. 3. New York: Raven Press; 1979. p. 647–57.
- Howe JF, Loeser JD, Calvin WH. Mechanosensitivity of dorsal root ganglia and chronically injured axons: a physiological basis for the radicular pain of nerve root compression. Pain 1977;3:25–41.
- Kang JD, Georgescu HI, McIntyre-Larkin L, et al. Herniated cervical intervertebral disks spontaneously produce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6 and prostaglandin E2. Spine 1995;22:2373–8.
- Furusawa N, Baba H, Miyoshi N, et al. Herniation of cervical intervertebral disk. Immunohistochemical examination and measurement of nitric oxide production. Spine 2001;26:1110–6.
- Slipman CW, Plastaras CT, Palmitier RA, et al. Symptom provocation of fluoroscopically guided cervical nerve root stimulation: are dynamical maps identical to dermatomal maps? Spine 1998;23:2235–42.
- Merskey H, Bogduk N, editors. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. 2nd edition. Seattle: IASP Press; 1994. p. 103–11.
- Bogduk N. The clinical anatomy of the cervical dorsal rami. Spine 1982;7:319–30.
- Lazorthes G, Gaubert J. L'innervation des articulations interapophysaire vertebrales. Comptes Rendues de l'Association des Anatomistes 1956;43:488–94.
- Kimmel DL. Innervation of the spinal dura mater and dura mater of the posterior cranial fossa. Neurology 1960;10:800–9.
- Groen GJ, Baljet B, Drukker J. The innervation of the spinal dura mater: anatomy and clinical implications. Acta Neurochir 1988;92:39–46.
- Williams PL, editor. Gray's anatomy. 38th edition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995. p. 808.
- Groen GJ, Baljet B, Drukker J. Nerves and nerve plexuses of the human vertebral column. Am J Anat 1990;188:282–96.
- Bogduk N, Windsor M, Inglis A. The innervation of the cervical intervertebral disks. Spine 1988;13:2–8.
- Mendel T, Wink CS, Zimny ML. Neural elements in human cervical intervertebral disks. Spine 1992;17:132–5.
- Bogduk N, Lambert G, Duckworth JW. The anatomy and physiology of the vertebral nerve in relation to cervical migraine. Cephalalgia 1981;1:11–24.
- Kimmel DL. The cervical sympathetic rami and the vertebral plexus in the human foetus. J Comp Neurol 1959;112:141–61.
- Campbell DG, Parsons CM. Referred head pain and its concomitants. J Nerv Ment Dis 1944;99:544–51.
- Kellgren JH. On the distribution of pain arising from deep somatic structures with charts of segmental pain areas. Clin Sci 1939;4:35–46.
- Feinstein B, Langton JKB, Jameson RM, et al. Experiments on referred pain from deep somatic tissues. J Bone Joint Surg Am 1954;36A:981–97.
- Dwyer A, Aprill C, Bogduk N. Cervical zygapophysial joint pain patterns. I: a study in normal volunteers. Spine 1990;15:453–7.
- Aprill C, Dwyer A, Bogduk N. Cervical zygapophysial joint pain patterns. II: a clinical evaluation. Spine 1990;15:458–61.
- Fukui S, Ohseto K, Shiotani M, et al. Referred pain distribution of the cervical zygapophysial joints and cervical dorsal rami. Pain 1996;68:79–83.
- Cloward RB. Cervical diskography. A contribution to the aetiology and mechanism of neck, shoulder and arm pain. Ann Surg 1959;130:1052–64.
- Schellhas KP, Smith MD, Gundry CR, et al. Cervical discogenic pain: prospective correlation of magnetic resonance imaging and discography in asymptomatic subjects and pain sufferers. Spine 1996;21:300–12.
- Grubb SA, Kelly CK. Cervical discography: clinical implications from 12 years of experience. Spine 2000;25:1382–9.
- Cyriax J. Rheumatic headache. BMJ 1938;2:1367–8.
- Dreyfuss P, Michaelsen M, Fletcher D. Atlanto-occipital and lateral atlanto-axial joint pain patterns. Spine 1994;19:1125–31.
- Bogduk N, Marsland A. The cervical zygapophysial joints as a source of neck pain. Spine 1988;13:610–7.
- Aprill C, Bogduk N. The prevalence of cervical zygapophysial joint pain: a first approximation. Spine 1992;17:744–7.
- Barnsley L, Lord SM, Wallis BJ, et al. The prevalence of chronic cervical zygapophysial joint pain after whiplash. Spine 1995;20:20–6.
- Lord S, Barnsley L, Wallis BJ, et al. Chronic cervical zygapophysial joint pain after whiplash: a placebo-controlled prevalence study. Spine 1996;21:1737–45.
- Speldewinde GC, Bashford GM, Davidson IR. Diagnostic cervical zygapophysial joint blocks for chronic cervical pain. Med J Aust 2001;174:174–6.
- Bogduk N, Aprill C. On the nature of neck pain, discography and cervical zygapophysial joint pain. Pain 1993;54:213–7.
- Bogduk N, Marsland A. On the concept of third occipital headache. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986;49:775–80.
- Lord S, Barnsley L, Wallis B, et al. Third occipital headache: a prevalence study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:1187–90.
- Ehni G, Benner B. Occipital neuralgia and the C1–2 arthrosis syndrome. J Neurosurg 1984;61:961–5.
- Busch E, Wilson PR. Atlanto-occipital and atlanto-axial injections in the treatment of headache and neck pain. Reg Anesth 1989;14 (Suppl 2):45.

39. Aprill C, Axinn MJ, Bogduk N. Occipital headaches stemming from the lateral atlantoaxial (C1–2) joint. *Cephalalgia* 2002;22:15–22.
40. Nakano KK. Neck pain. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, editors. *Kelley's textbook of rheumatology*. 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 457–74.
41. Hardin JG, Halla JT. Cervical spine syndromes. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology*. 14th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2009–18.
42. Binder A. Cervical pain syndromes. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, et al, editors. *Oxford textbook of rheumatology*. Oxford: Oxford University Press; 1993. p. 1060–70.
43. Heller CA, Stanley P, Lewis-Jones B, et al. Value of x ray examinations of the cervical spine. *BMJ* 1983;287:1276–8.
44. Johnson MJ, Lucas GL. Value of cervical spine radiographs as a screening tool. *Clin Orthop* 1997;340:102–8.
45. Silbert PL, Makri B, Schievink WI. Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissections. *Neurology* 1995;45:1517–22.
46. Biousse V, D'Anglejan-Chaillon J, Massiou H, et al. Head pain in non-traumatic carotid artery dissection: a series of 65 patients. *Cephalalgia* 1994;14:33–6.
47. Sturzenegger M. Headache and neck pain: the warning symptoms of vertebral artery dissection. *Headache* 1994;34:187–93.
48. Garrard P, Barnes D. Aortic dissection presenting as a neurological emergency. *J R Soc Med* 1996;89:271–2.
49. Hirst AE, Johns VJ, Kime FW. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine (Baltimore)* 1958;37:217–75.
50. Fahlgren H. Retropharyngeal tendonitis. *Cephalalgia* 1986;6:169–74.
51. Sarkozi J, Fam AG. Acute calcific retropharyngeal tendonitis: an unusual cause of neck pain. *Arthritis Rheum* 1984;27:708–10.
52. Ekbohm K, Torhall J, Annell K, et al. Magnetic resonance image in retropharyngeal tendonitis. *Cephalalgia* 1994;14:266–9.
53. Karasick D, Karasick S. Calcific retropharyngeal tendonitis. *Skeletal Radiol* 1981;7:203–5.
54. Hartley J. Acute cervical pain associated with retropharyngeal calcium deposit. *J Bone Joint Surg Am* 1964;46A:1753–4.
55. Bernstein SA. Acute cervical pain associated with soft-tissue calcium deposition anterior to the interspace of the first and second cervical vertebrae. *J Bone Joint Surg Am* 1975;57A:426–8.
56. Newmark H, Forrester DM, Brown JC, et al. Calcific tendonitis of the neck. *Radiology* 1978;128:355–8.
57. Newmark H, Zee CS, Frankel P, et al. Chronic calcific tendonitis of the neck. *Skeletal Radiol* 1981;7:207–8.
58. Fischer RP. Cervical radiographic evaluation of alert patients following blunt trauma. *Ann Emerg Med* 1984;13:905–7.
59. Jacobs LM, Schwartz R. Prospective analysis of acute cervical spine injury: a methodology to predict injury. *Ann Emerg Med* 1986;15:44–9.
60. Mace SE. Emergency evaluation of cervical spine injuries: CT versus plain radiographs. *Ann Emerg Med* 1985;14:973–5.
61. Roberge RJ, Wears RC, Kelly M, et al. Selective application of cervical spine radiography in alert victims of blunt trauma: a prospective study. *J Trauma* 1988;28:784–8.
62. McNamara RM. Post-traumatic neck pain: a prospective and follow-up study. *Ann Emerg Med* 1988;17:906–11.
63. Kreipke DL, Gillespie KR, McCarthy MC, et al. Reliability of indications for cervical spine films in trauma patients. *J Trauma* 1989;29:1438–9.
64. Hoffman JR, Schriger DL, Mower W, et al. Low-risk criteria for cervical-spine radiography in blunt trauma: a prospective study. *Ann Emerg Med* 1992;21:1454–60.
65. Gerrelts BD, Petersen EU, Mabry J, et al. Delayed diagnosis of cervical spine injuries. *J Trauma* 1991;31:1622–6.
66. Bachulis BL, Long WB, Hynes GD, et al. Clinical indications for cervical spine radiographs in the traumatized patient. *Am J Surg* 1987;153:473–7.
67. Takano Y, Homma T, Okumura H, et al. Ganglion cyst occurring in the ligamentum flavum of the cervical spine. Case report. *Spine* 1992;17:1531–3.
68. Lunardi P, Acqui M, Ricci G, et al. Cervical synovial cysts: case report and review of the literature. *Eur Spine J* 1999;8:232–7.
69. Shima Y, Rothman SLG, Yasura K, et al. Degenerative intraspinal cyst of the cervical spine. Case report and literature review. *Spine* 2002;27: E18–22.
70. Wortzman G, Dewar FP. Rotatory fixation of the atlantoaxial joint: rotational atlantoaxial subluxation. *Radiology* 1968;90:479–87.
71. Jayakrishnan VK, Teasdale E. Torticollis due to atlanto-axial rotatory fixation following general anaesthesia. *Br J Neurosurg* 2000;14:583–5.
72. Wise JJ, Cheney R, Fischgrund J. Traumatic bilateral rotatory dislocation of the atlantoaxial joints: a case report and review of the literature. *J Spinal Disord* 1997;10:451–3.
73. Fielding JW, Hawkins RJ. Atlanto-axial rotatory fixation (fixed rotatory subluxation of the atlanto-axial joint). *J Bone Joint Surg Am* 1977;59A:37–44.
74. Van Holsbeeck EMA, Mackay NNS. Diagnosis of acute atlanto-axial rotatory fixation. *J Bone Joint Surg Br* 1989;71B:90–1.
75. McKnight P, Friedman J. Torticollis due to cervical epidural abscess and osteomyelitis. *Neurology* 1992;42:696–7.
76. Mercer S, Bogduk N. Intra-articular inclusions of the cervical synovial joints. *Br J Rheumatol* 1993;32:705–10.
77. Harinck HI, Buvoet OL, Vellenga CJ, et al. Relation between signs and symptoms in Paget's disease of bone. *Q J Med* 1986;58:133–51.
78. Gore DR, Sepic SB, Gardner GM. Roentgenographic findings of the cervical spine in asymptomatic people. *Spine* 1986;1:521–4.
79. Elias F. Roentgen findings in the asymptomatic cervical spine. *NY State J Med* 1958;58:3300–3.
80. Van der Donk J, Schouten JSAG, Passchier J, et al. The associations of neck pain with radiological abnormalities of the cervical spine and personality traits in a general population. *J Rheumatol* 1991;18:1884–9.
81. Fridenberg ZB, Miller WT. Degenerative disk disease of the cervical spine. A comparative study of asymptomatic and symptomatic patients. *J Bone Joint Surg Am* 1963;45A:1171–8.
82. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edition. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994. p. 683.
83. Dieck GS, Kelsey JL, Goel VK, et al. An epidemiologic study of the relationship between postural asymmetry in the teen years and subsequent back and neck pain. *Spine* 1985;10:872–7.
84. Travell JG, Simons DG. *Myofascial pain and dysfunction. The trigger point manual*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 312.
85. Bogduk N, Simons DG. Neck pain: joint pain or trigger points. In: Vaeroy H, Merskey H, editors. *Progress in fibromyalgia and myofascial pain*. Amsterdam: Elsevier; 1993. p. 267–73.
86. Robinson PJ, Davis JP, Fraser JG. The hyoid syndrome: a pain in the neck. *J Laryngol Otol* 1994;108:855–8.
87. McKinley LA. Early mobilisation and outcomes in acute sprains of the neck. *BMJ* 1989;299:1006–8.
88. McKinley LA, Dorman JO, Ryan M. The role of physiotherapy in the management of acute neck sprains following road-traffic accidents. *Arch Emerg Med* 1989;6:27–33.
89. Rosenfeld M, Gunnarsson R, Borenstein P. Early intervention in whiplash-associated disorders. A comparison of two treatment protocols. *Spine* 2000;25:1782–7.
90. Borchgrevink GE, Kaasa A, McDonagh D, et al. Acute treatment of whiplash neck sprain injuries: a randomized trial of treatment during the first 14 days after a car accident. *Spine* 1998;23:25–31.
91. Gibson T, Bogduk N, Macpherson J, et al. Crash characteristics of whiplash associated chronic neck pain. *Journal of Musculoskeletal Pain* 2000;8:87–95.
92. Joransson H, Bring G, Rauschnig W, et al. Hidden cervical spine injuries in traffic accident victims with skull fractures. *J Spinal Disord* 1991;4:251–63.
93. Taylor JR, Twomey LT. Acute injuries to cervical joints: an autopsy study of neck sprain. *Spine* 1993;9:1115–22.
94. Taylor JR, Taylor MM. Cervical spinal injuries: an autopsy study of 109 blunt injuries. *J Musculoskeletal Pain* 1996;4:61–79.
95. Bogduk N, Yoganandan N. Biomechanics of the cervical spine. Part 3: minor injuries. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2001;16:267–75.
96. Lee C, Woodring JH. Sagittally oriented fractures of the lateral masses of the cervical vertebrae. *J Trauma* 1991;31:1638–43.
97. Clark CR, Igram CM, El-Khoury GY, et al. Radiographic evaluation of cervical spine injuries. *Spine* 1988;13:742–7.
98. Woodring JH, Goldstein SJ. Fractures of the articular processes of the cervical spine. *AJR Am J Roentgenol* 1982;139:341–4.
99. Binet EF, Moro JJ, Marangola JP, et al. Cervical spine tomography in trauma. *Spine* 1977;2:163–72.
100. Yetkin Z, Osborn AG, Giles DS, et al. Invertebral and facet joint dislocations in cervical articular pillar fractures: CT evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1985;6:633–7.
101. Davis SJ, Teresi LM, Bradley WG, et al. Cervical spine hyperextension injuries: MR findings. *Radiology* 1991;180:245–51.
102. Ellertsson AB, Sigurjonsson K, Thorsteinsson T. Clinical and radiographic study of 100 cases of whiplash injury. *Acta Neurol Scand* 1978;5 (Suppl 67):269.
103. Pettersson K, Hildingsson C, Toolanen G, et al. MRI and neurology in acute whiplash trauma. *Acta Orthop Scand* 1994;65:525–8.
104. Fagerlund M, Bjornebrink J, Pettersson K, et al. MRI in acute phase of whiplash injury. *Eur Radiol* 1995;5:297–301.
105. Borchgrevink GE, Smevik O, Nordby A, et al. MR imaging and radiography of patients with cervical hyperextension-flexion injuries after car accidents. *Acta Radiol* 1995;36:425–8.
106. Ronnen HR, de Korte PJ, Brink PRG, et al. Acute whiplash injury: is there a role for MR imaging? A prospective study of 100 patients. *Radiology* 1996;201:93–6.
107. Voyvodic F, Dolinis J, Moore VM, et al. MRI of car occupants with whiplash injury. *Neuroradiology* 1997;39:25–40.

Оценка эффективности комплексного препарата витаминов группы В в комбинированной терапии поясничных радикулопатий*

Ю. Н. Максимов, канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии

Д. Х. Хайбуллина, канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии

Ф. И. Девликамова, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии

Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

ВВЕДЕНИЕ

Радикулопатии являются одной из причин невропатической боли [1, 2]. По данным эпидемиологического исследования, в котором приняло участие 46 тыс. человек из 16 стран Европы, боль в спине составила 24 % случаев хронической боли [3]. По данным широкомасштабного отечественного исследования «Меридиан», боль в спине явилась причиной обращения за медицинской помощью в 48 % случаев, радикулопатия встречалась в 8,9 % случаев [4], боль в нижней части спины послужила причиной обращения амбулаторных пациентов трудоспособного возраста в 27,5 % случаях [5]. Согласно многочисленным исследованиям [6–10], среди причин болевого синдрома в спине поясничная радикулопатия стоит на втором месте после неспецифической скелетно-мышечной боли. Пациенты с радикулопатией имеют выраженное снижение качества жизни, тенденцию к инвалидизации, что обуславливает большой объем диагностических и лечебных мероприятий и связанных с ними экономических потерь [11–13]. Ежегодные расходы только на эпидуральное введение кортикостероидов у пациентов с дискогенной радикулопатией в США составляют 141 млн долл., а затраты на хирургическое лечение — 306 млн долл. [14]. Вышеизложенные факты по совокупности

делают радикулопатию важной медицинской, социальной и экономической проблемой. Радикулопатии развиваются вследствие разнообразных причин, приводящих к сужению межпозвонкового отверстия. Таковыми могут выступать остеофиты, гипертрофированные фасеточные суставы, различные варианты протрузий и экструзий межпозвонкового диска, отек мягких тканей, локальные нарушения гемодинамики, новообразования и т. д. Относительно патогенеза радикулопатий на настоящий момент не сформировалось единой точки зрения. Роль компрессионного механизма как единственного фактора, приводящего к развитию радикулопатии, на сегодняшний день подвергается сомнению. Сторонники воспалительной теории рассматривают повреждение межпозвонкового диска в качестве фактора, вызывающего локальный воспалительный процесс в нервной ткани. Причем мнения относительно самого механизма развития воспаления также различаются. В первом случае причиной воспаления является иммунологическая реакция по типу «антиген — антитело», где в роли антигена выступает вещество пульпозного ядра. Во втором — причиной воспаления считается непосредственное воздействие ферментов пульпозного ядра (в частности, фосфолипазы А2) на окружающие ткани [15]. Таким образом, в патогенезе

* Источник: Медицинский совет 2020;(21): 42–47.

радикулопатии имеется сочетание компрессионного, воспалительного и иммунологического механизмов, а возникающий при этом болевой синдром представляет смешанную боль, включающую как невропатический, так и ноцицептивный компонент [16]. В условиях недостаточно изученного патогенеза радикулопатий единой точки зрения на лечение также не существует, а приводимые схемы лечения имеют рекомендательный характер. Целью ретроспективного наблюдательного исследования явилось изучение эффективности препарата Нейробион® в комплексной терапии радикулопатий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования представлял собой ретроспективное изучение амбулаторных карт пациентов с диагнозом «поясничная радикулопатия» (ПР), ведением которых занимались авторы лично. Было проведено изучение амбулаторных карт 120 пациентов: 48 (40 %) женщин и 72 (60 %) мужчин в возрасте 25–65 лет (средний возраст $45,6 \pm 3,6$ года). Критерием включения в исследование явилось наличие у пациентов радикулопатии корешков L4, L5, S1. В критерии исключения вошли: возраст моложе 25 лет, беременность, период лактации, тяжелая соматическая патология (неконтролируемая артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, нарушения функции печени и почек, патология системы гемостаза, заболевания системы кроветворения, коллагенозы, онкологические заболевания), реакции гиперчувствительности к использованным в терапии препаратам. Основным критерием деления пациентов на 2 группы по 60 человек являлось применение препарата Нейробион® в комплексном лечении ПР. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, степени выраженности болевого синдрома и неврологических нарушений. Всем пациентам было проведено неврологическое и нейроортопедическое исследование, лабораторная диагностика. Основным методом при диагностике радикулопатии, как и любой невропатической боли, являлся метод клинического исследования, его диагностическая ценность наиболее высока (сила рекомендаций А) [17].

Диагноз выставлялся в соответствии с МКБ-10 и подтверждался данными МРТ, а также электронейромиографией (ЭНМГ) и игольчатой электромиографией (ЭМГ). Неврологический статус оценивался перед началом лечения, на 14-й и 30-й день лечения, нейрофизиологическое обследование проводилось дважды в следующие сроки: до начала введения препарата (с учетом временного интервала, необходи-

мого для формирования патологического паттерна) и по курсу лечения. В качестве критериев оценки болевого синдрома использовались визуально-аналоговая шкала (ВАШ, диагностическая ценность — высокая, сила рекомендаций А) и опросник МакГилла (диагностическая ценность — средняя, сила рекомендаций В) [17]. Интервал от 0,0 до 10,0 мм по ВАШ расценивался как отсутствие боли, 10–30 мм — минимальная боль, 30–50 мм — умеренная боль, 50–70 мм — сильная боль, 70–90 мм — очень сильная боль, 90–100 мм — максимально выраженная боль. Опросник боли МакГилла позволял охарактеризовать субъективное восприятие характера боли самим пациентом, оценить интенсивность, сенсорный и аффективный компоненты. По бланку опросника, заполненного пациентом, рассчитывались следующие показатели: общий балл (сумма по всем 15 пунктам), «сенсорный» балл (сумма по пунктам 1–11), «аффективный» балл (сумма по пунктам 12–15). Для оценки подвижности поясничного отдела позвоночника использовались пробы Шобера и Отта. Симптом Ласега использовался в качестве критерия выраженности радикулопатии и расценивался как значительно выраженный, если угол подъема выпрямленной ноги составлял менее 30° , умеренно выраженный — от 30° до 45° , слабо выраженный — более 45° . Диагноз радикулопатии остается клиническим и формально не требует проведения нейрофизиологической диагностики. Однако с целью проведения дифференциального диагноза радикулопатии, поражения периферического нерва и плексопатии возникает необходимость проведения нейрофизиологических методов диагностики, в т. ч. с позиций их клинической интерпретации [18]. С целью изучения состояния периферического нейромоторного аппарата пациентам проводилась игольчатая ЭМГ с оценкой спонтанной и произвольной активности и ЭНМГ с анализом проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов. Исследование проводилось в стандартных условиях на 2-канальном электромиографе Keypoint Portable (Дания), с помощью соответствующих концентрических игольчатых электродов и поверхностных отводящих и стимулирующего электродов. Оценивали состояние моторных волокон большеберцового и малоберцового нервов; проведение по сенсорным волокнам икроножного и поверхностного малоберцового нервов. У всех больных исследовали мышцы нижних конечностей в зависимости от локализации патологического процесса, как правило, переднюю большеберцовую и икроножную мышцы с введением электрода в область стандартной двигательной точки мышцы. Пациенты обеих групп получали базисную терапию, включавшую

нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), простые анальгетики, миорелаксанты, антиконвульсанты. Пациенты 1-й группы дополнительно получали терапию препаратом Нейробион® по следующей схеме: первые 14 дней в инъекционной форме, внутримышечно глубоко по 3,0 мл 1 раз в сутки, после чего проводилась замена препарата на таблетированную форму в дозировке по 1 таблетке 3 раза в день 14 дней, а начиная с 29-го дня терапии доза корректировалась и последующие две недели составляла по 1 таблетке 2 раза в день. Таким образом, длительность общего курса лечения препаратом Нейробион® составила у пациентов 1-й группы 6 нед. Случаев отказа от терапии, прекращения лечения в связи с побочными эффектами, плохой переносимостью препарата зарегистрировано не было. Курс терапии был завершен у пациентов обеих групп. Статистический анализ данных проводился в программе StatSoft Statistica 7.0 Excel из пакета MS Office 2003 с использованием параметрических и непараметрических методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании принимали участие 120 пациентов: 48 (40 %) женщин и 72 (60 %) мужчины в возрасте 25–65 лет (средний возраст $45,6 \pm 3,6$ года). В 1-ю группу вошли 26 (43,3 %) женщин и 34 (56,7 %) мужчины, во 2-ю группу — 22 (36,7 %) женщины и 38 (63,3 %) мужчин, таким образом, каждая группа состояла из 60 пациентов. Группы были сопоставимы по основным характеристикам. В обеих группах преобладали пациенты мужского пола, что, очевидно, было связано с большими физическими нагрузками.

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика больных

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients

Показатели	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)
Болевой синдром	60 (100)	60 (100)
Радикулопатия L ₄	7 (11,7)	6 (10)
Радикулопатия L ₅	22 (36,7)	20 (33,3)
Радикулопатия S ₁	19 (31,7)	23 (38,3)
Радикулопатия L ₅ , S ₁	12 (20,0)	17 (28,3)
Чувствительные нарушения в зоне дерматомов	60 (100)	60 (100)
Рефлекторные нарушения	60 (100)	60 (100)
Парезы отдельных мышц	14 (23,3)	12 (20,0)
Гипотрофия отдельных мышц	11 (18,3)	9 (15,0)
Симптом Ласега	60 (100)	60 (100)
• слабо выраженный > 45°	8 (13,4)	7 (11,6)
• умеренно выраженный 30–45°	20 (33,3)	22 (36,7)
• резко выраженный < 30°	32 (53,3)	31 (51,7)

● **Таблица 2.** Степень выраженности болевого синдрома по ВАШ

● **Table 2.** Severity of pain syndrome according to VAS

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Оценка по ВАШ (M ± m)	64 ± 4,5	28 ± 3,7**	65 ± 4,7	42 ± 4,4*

M – средняя арифметическая переменная; m – средняя ошибка средней арифметической; *p < 0,05 – внутригрупповое различие; **p < 0,05 – межгрупповое различие.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. В клинической картине у всех пациентов обеих групп выявлялся болевой синдром, чувствительные и рефлекторные нарушения, а также симптом Ласега разной степени выраженности. Чаще всего встречалась изолированная радикулопатия корешков L5 и S1. Сочетанное поражение корешков L5 и S1 выявлялось реже, еще реже диагностировалась радикулопатия корешка L4. В обеих группах на фоне проводимого лечения наблюдалась положительная динамика болевого синдрома внутри каждой группы. Выраженность болевого синдрома к окончанию лечения у пациентов, получавших Нейробион® (1-я группа), была значительно ниже. Также у пациентов 1-й группы регресс болевого синдрома наблюдался в более короткие сроки. Динамика болевого синдрома представлена в табл. 2.

Достоверная положительная динамика болевого синдрома также подтверждалась анализом результатов опросника МакГилла. Одним из критериев оценки клинической картины ПР являлся объем глобального движения в позвоночнике и в его поясничном отделе. Для оценки этих показателей нами использовались тесты Шобера и Отта, которые проводились до и после лечения (табл. 3).

Анализ динамики симптомов натяжения у пациентов показал, что в 1-й группе отмечался более быстрый регресс симптома Ласега, который значительно уменьшился уже к 14-му дню лечения. Значительной динамики рефлекторных и чувствительных нарушений не наблюдалось в обеих группах. Данные игольчатой ЭМГ выявили у больных до начала проведения программы исследования признаки денервационно-реиннервационного процесса с изменением потенциалов по невротическому типу с различной степенью

● **Таблица 3.** Динамика объема движения в позвоночнике

● **Table 3.** Changes in spinal range of motion

	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Тест Отта (см)	30,8 ± 0,87	32,7 ± 0,89	31,0 ± 0,94	31,9 ± 0,92
Тест Шобера (см)	12,2 ± 1,33	14,1 ± 1,14*	12,3 ± 1,64	13,6 ± 1,17

*p < 0,05 по сравнению с показателями до лечения.

спонтанной активности (в зависимости от стадии заболевания) и ЭМГ-изменения в виде уплощения гистограммы распределения потенциалов двигательных единиц по длительности и минимальной спонтанной активности мышечных волокон по окончании программы исследования. После проведенной терапии изменения были значимы в отношении моторных волокон: несколько увеличилась амплитуда М-ответа при ЭНМГ у тех пациентов, где изначально амплитуда М-ответа была снижена; амплитуда S-ответа в большинстве случаев была в пределах нормы. При первичной ЭНМГ среднее значение амплитуды М-ответа всех исследованных нервов соответствовало табличной норме, однако приближалось к ее нижней границе. Заслуживает внимание анализ диапазона разброса амплитуды М-ответа. Для малоберцового нерва результаты были следующие: 1,8–6,2 мВ — до лечения и 2,2–6,8 мВ — после лечения. Для большеберцового нерва диапазон составил 1,3–8,9 мВ до лечения и 1,8–9,2 мВ — после лечения. Средние значения амплитуды М-ответа при стимуляции двигательных волокон периферических нервов были выше в группе пациентов после проведенной терапии с межгрупповыми различиями. Этот факт свидетельствует о том, что имело место улучшение аксонального транспорта в большей степени у тех пациентов, в комплексное лечение которых входил препарат Нейробион®. Существенных нарушений скорости распространения возбуждения по исследованным периферическим нервам не наблюдалось. Анализ F-волн у пациентов до проведения терапии выявил их выпадения по малоберцовым нервам, что сохранялось и после проведенной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болевой синдром при радикулопатиях представляет собой сочетание ноцицептивной и невропатической боли, что необходимо учитывать при лечении. Обоснованным является применение в комплексной терапии НПВП, миорелаксантов, антиконвульсантов, при необходимости — простых анальгетиков [16, 19]. В комплексной терапии радикулопатий широко используются витамины группы В, в т. ч. в виде комбинированных препаратов [20–22]. Применение витаминов группы В имеет под собой определенное теоретическое и экспериментальное обоснование. Витамины группы В обладают широким спектром воздействия на биохимические процессы в организме. Они участвуют в обеспечении функционирования структур центральной и периферической нервной системы, что позволяет рассматривать их в качестве нейротрофических препаратов. Кроме того, описан анальгетический эффект витаминов группы В, механизм которого на сегодняшний день до конца

не изучен. Есть мнение, что он обусловлен ингибированием синтеза или блокированием действия воспалительных медиаторов [23]. Отдельные работы показали синергизм витаминов группы В и НПВП [24–27]. Дефицит тиамин (витамин В₁) приводит к снижению внутриклеточного запаса магния, играющего важную роль в энергетических процессах в нервной системе. Кроме того, нарушается процесс встраивания липидов в миелин, что приводит к изменению биосинтеза и метаболизма нейромедиаторов и глюкозы, появлению в нейронах зон с лактат-ацидозом и внутриклеточным накоплением кальция [24]. Одной из важных функций витамина В₆ (пиридоксин) является усиление действия антиноцицептивных медиаторов (норадреналина и серотонина). Кроме того, фосфорилированная форма пиридоксина принимает участие в синтезе таких медиаторов, как ГАМК, гистамин, катехоламины. Витамин В₁₂ (цианокобаламин) участвует в синтезе миелиновой оболочки нервного волокна, созревании эритроцитов, репликации и росте клеток [25]. Таким образом, витамины группы В обеспечивают нормальное функционирование структур нервной системы, и их препараты могут назначаться даже в условиях отсутствия снижения концентрации данных витаминов в плазме крови [25]. Представителем обсуждаемой фармакологической группы является оригинальный комплексный препарат Нейробион®, который выпускается в двух лекарственных формах: таблетки, покрытые оболочкой, и раствор для внутримышечного введения. Инъекционная форма препарата Нейробион® поставляется в ампулах по 3 мл, каждая из которых содержит по 100 мг тиамин и пиридоксин и 1 мг цианокобаламина. Инъекционная форма не включает лидокаин, что позволяет минимизировать аллергические и кардиотоксические побочные риски [28]. Каждая таблетка препарата Нейробион® содержит тиамин дисульфид 100 мг, пиридоксин гидрохлорид 200 мг и цианокобаламин 200 мкг. Необходимо отметить несколько важных моментов относительно таблетированной формы препарата Нейробион®. Во-первых, витамин В₁ содержится в липофильной форме, имеющей сродство к фосфолипидам клеточных мембран и более высокую биодоступность по сравнению с водорастворимой формой [29]. Во-вторых, цианокобаламин, обладающий наиболее выраженным ремиелинизирующим и анальгетическим свойствами, содержится в достаточно высокой дозе — 200 мкг. Таким образом, наличие двух лекарственных форм препарата Нейробион®, оптимально сбалансированных, но различающихся по дозировке, позволяет персонализированно проводить лечение пациента и при необходимости длительной терапии переходить с парентерального на пероральный прием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтверждает патогенетически обоснованное использование препарата Нейробион® в комплексной терапии радикулопатий. Полученные данные указывают, что Нейробион® обеспечивает значительно раннюю положительную динамику как субъективных ощущений пациентов, так и объективных показателей (степени выраженности болевого синдрома, симптомов натяжения, увеличение объема движения в пораженном отделе и позвоночнике в целом, нейрофизиологические показатели). Более быстрое регрессирование клинических проявлений приводит к укорочению сроков лечения, что, безусловно, сказывается на улучшении качества жизни и приводит к уменьшению экономических затрат на лечение. Таким образом, хорошая переносимость препарата Нейробион® и его эффективность позволяют рекомендовать его для включения в комплексную терапию пациентов с радикулопатиями.



Литература

1. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 356 с.
2. Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Яхно Н.Н. Невропатическая боль. Современное состояние проблемы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(5–2):262–263.
3. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain. 2006;10(4):287–333
4. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «Меридиан» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. Российский журнал боли. 2012;(3–4): 10–14.
5. Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Боли в нижней части спины в общеклинической практике. Терапевтический архив. 2008;80(5):59–61.
6. Подчуфарова Е.В. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(3):22–29.
7. Bardin L.D., King P., Maher C.G. Diagnostic triage for low back pain: A practical approach for primary care. Med J Aust. 2017;206(6):268–273.
8. Hush J.M., Stanton T.R., Siddall P., Marcuzzi A., Attal N. Untangling nociceptive, neuropathic and neuroplastic mechanisms underlying the biological domain of back pain. Pain Manag. 2013;3(3):223–236.
9. Stafford M.A., Peng P., Hill D.A. Sciatica: a review of history, epidemiology, pathogenesis, and the role of epidural steroid injection in management. Br J Anaesth. 2007;99(4):461–473.
10. Yang X., Zhang Q., Hao X., Guo X., Wang L. Spontaneous regression of herniated lumbar discs: Report of one illustrative case and review of the literature. Clin Neurol Neurosurg. 2016;143:86–89.
11. Ashworth J., Konstantinou K., Dunn K.M. Prognostic factors in non-surgically treated sciatica: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2011;12:208.
12. Cook C.E., Taylor J., Wright A., Milosavljevic S., Goode A., Whitford M. Risk factors for first time incidence sciatica: a systematic review. Physiother Res Int. 2014;19(2):65–78.
13. Legrand E., Bouvard B., Audran M., Fournier D., Valat J.P. Sciatica from disk herniation: Medical treatment or surgery? Joint Bone Spine. 2007;74(6):530–535.
14. Daffner S.D., Hymanson H.J., Wang J.C. Cost and use of conservative management of lumbar disc herniation before surgical discectomy. Spine J. 2010;10(6):463–468.
15. Schistad E.I., Espeland A., Pedersen L.M., Sandvik L., Gjerstad J., Røe C. Association between baseline IL-6 and 1-year recovery in lumbar radicular pain. Eur J Pain. 2014;18(10):1394–1401.
16. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абдузарова Г.Р., Амелин А.В. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. Российский журнал боли. 2018;(4):5–41.
17. Haanpää M., Attal N., Backonja M., Baron R., Bennett M., Bouhassira D. et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. Pain. 2011;152(1):14–27.
18. Рогожин А.А., Девликамова Ф.И. Электромиография в диагностике радикулопатий. Нервно-мышечные болезни. 2013;(2):27–34.
19. Дадашева М.Н., Агафонов Б.В. Радикулопатии, современная тактика ведения пациентов. Российский медицинский журнал. 2016;(3):163–165.
20. Андреев В.В., Баранцевич Е.Р. Лечение острых и хронических болевых синдромов при пояснично-крестцовой радикулопатии. Эффективная фармакотерапия. 2018;(24):42–49.
21. Кукушкин М.Л. Острая боль в спине: диагностика и лечение. Нервные болезни. 2019;(2):46–51.
22. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R., Dolabella S.S., Martinelli C., Coelho M.M. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. Eur J Pharmacol. 2001;421(3):157–164.
23. Koike H., Mori K., Mitsu K., Hattori N., Ito H., Hirayama M., Sobue G. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. Neurology. 2001;56(12):1727–1732.
24. Oh S.J., Kurokawa K., de Almeida D.F., Ryan H.F. Jr., Clausen G.C. Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology. 2003;61(11):1507–1512.
25. McLane J.A. Retrograde axonal transport in chronic ethanol-fed and thiamine-deficient rats. Alcohol. 1990;7(2):103–106.
26. Brüggemann G., Koehler C.O., Koch E.M. Results of double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. Klin Wochenschrift. 1990;68(2):116–120. (In Germ.)
27. Старчина Ю.А. Витамины группы В в лечении заболеваний нервной системы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;(2):84–87.
28. Камчатнов П.Р., Умарова Х.С., Чугунов А.В. Применение препарата группы Нейробион в неврологической клинике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;(9):105–111.
29. Раменская Г.В., Петухова О.А., Смирнов В.В. Клинико-фармакологические аспекты применения препаратов витамина В1 с различной растворимостью в жирах и водных средах. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(4):67–70.

Антидепрессанты при хронической боли: доказанная эффективность дулоксетина

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

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

*«Дулоксетин — антидепрессант с самым высоким рейтингом доказательности при хронической боли»**

Боль в спине — одна из самых частых жалоб пациентов, первично обратившихся за амбулаторной медицинской помощью. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в поликлиниках Москвы, почти у 25 % пациентов основной причиной визита к врачу была боль в пояснично-крестцовой области. Нейропатический компонент развития болевого синдрома в нижней части спины был выявлен в 35 % случаев [1]. Это во многом объясняет распространенную клиническую ситуацию длительного и практически безуспешного лечения пациентов с нейропатической болью в спине с использованием стандартных антиноцицептивных схем.

В соответствии с международными рекомендациями препаратами первого ряда для лечения нейропатической боли являются антидепрессанты [2–6], которые не влияют на ноцицепцию, но активны в отношении дезингибиции. Это недостаточная активность нисходящих систем подавления боли: серотониновой, норадренергической, опиоидной, ГАМК. Вследствие дезингибиции не болевые периферические стимулы воспринимаются как болевые. Этот механизм является характерным для хронической боли. Клиническими маркерами дезингибиции является длительность боли больше 1 года, генерализация боли, сочетание боли и депрессии, боли и инсомнии, наличие множества болевых синдромов и существенное снижение качества жизни пациента. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), действуя

одновременно на нисходящие норадренергическую и серотонинергическую системы, способствуют восстановлению ингибиции и уменьшают болевой синдром при длительном применении. В отличие от трициклических антидепрессантов, СИОЗСН значительно менее свойственны антихолинергические побочные эффекты, на фоне их применения редко возникает ортостатическая гипотензия и седация. Это самые назначаемые антидепрессанты в мире. Дулоксетин — представитель группы СИОЗСН, включен в официально утвержденные стандарты Минздрава России по оказанию медицинской помощи больным люмбаго с ишиасом, болью внизу спины, при поражении и межпозвонкового диска, и других отделов позвоночника с радикулопатией [7, 8]. Дулоксетин, единственный антидепрессант, имеющий официально зарегистрированное показание — хронический болевой синдром скелетно-мышечной системы и обширную доказательную базу клинической эффективности при этом симптомокомплексе.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ БОЛИ В СПИНЕ И ТЕРАПИЯ

- Неспецифическая боль в спине, острая. Выражен ноцицептивный компонент (воспаление, мышечный спазм). Эффективны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты.
- Неспецифическая боль в спине, хроническая. Сочетание ноцицептивного и дисфункционального

* Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. Birkinshaw H. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023.

(дизингибция, функциональные изменения в центральной нервной системе (ЦНС)) компонентов. Короткий курс НПВП, миорелаксантов. Применение антидепрессантов (дулоксетина и неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов) остается одним из возможных методов лечения хронической неспецифической боли в спине. Основа планирования терапии любой хронической боли — биопсихосоциальный подход, учитывающий все аспекты жизни пациента.

- Боль при радикулопатии, острая. Комбинация ноцицептивного (воспаление, мышечный спазм) и нейропатического компонентов (центральная сенситизация). Эффективно сочетание НПВП, миорелаксантов и прегабалина.

- Боль при радикулопатии, хроническая. Сочетание ноцицептивного, нейропатического и дисфункционального (дизингибция, функциональные изменения в ЦНС) компонентов. Короткий курс НПВП, миорелаксантов, в сочетании с прегабалином или габапентином. Применение антидепрессантов (дулоксетина и ингибиторов обратного захвата моноаминов) — один из возможных методов лечения хронической радикулопатии [9–12, 25].

Симптомы центральной нейропатической боли

Центральная нейропатическая боль (ЦНБ) возникает в результате поражения соматосенсорных структур спинного и головного мозга, связанных с передачей и восприятием тактильной проприоцептивной, температурной и болевой чувствительности. Региональное распределение ЦНБ различно и связано с локализацией повреждения. Характерно полное, частичное или даже субклиническое (выявляемое при инструментальных исследованиях) нарушение соматосенсорной чувствительности. Нарушения глубокой чувствительности (проприоцептивной и вибрационной) выявляются реже, чем при периферической нейропатической боли. При ЦНБ наблюдается широкий спектр болевых ощущений, которые описываются пациентами как жгучие, ноющие, «колющие» «стреляющие», «сжимающие», пульсирующие, иногда в виде чувства «дискомфорта». Наиболее частыми качественными характеристиками чувствительных расстройств являются ощущения жжения, покалывания, прострелов. Нередко ЦНБ сопровождается гиперпатией, дизестезией, аллодинией. Боль может ощущаться как глубокая или поверхностная, варьируя по интенсивности от легкой до непереносимой. В части случаев боль в покое отсутствует, но легко провоцируется движением, внезапным звуком или ярким светом. Большинство больных отмечает снижение боли при полном покое и исчезновение ее во время сна [13–16].

Расстройства, сопровождающие нейропатическую боль

Пациенты с хронической болью в спине часто страдают коморбидными расстройствами, которые сопровождают основное заболевание и в значительной степени определяют снижение качества жизни. Нарушения сна встречаются у 42 % пациентов, депрессия развивается, по данным из разных источников, в 34–60 % случаев, на повышенную тревожность жалуются до 30 % больных с болевым синдромом нейропатической природы. Известно, что между болью, сном и настроением существуют сложные взаимодействия, и изменение одного из этих составляющих в лучшую сторону, автоматически оказывает позитивное влияние общее состояние пациента. Возможна и обратная ситуация усиления болевых ощущений на фоне ухудшения качества сна и состояния тревоги [17–18]. Применение антидепрессантов более чем оправдано как у коморбидных пациентов с хронической болью в спине, так и у не коморбидных. Фармакотерапевтическая коррекция симптомов депрессии достоверно улучшает прогноз у этой категории больных. Но клинические наблюдения демонстрируют важный факт — антидепрессанты подавляют нейропатическую боль даже в тех случаях, когда пациент не находится в депрессивном состоянии. Необходимо отметить, что для наблюдения за действием антидепрессантов на депрессию обычно требуется от двух до четырех недель с момента первого приема препарата, в то время как анальгетический эффект при хронической боли проявляется от нескольких дней до одной недели [19]. Следовательно, обезболивающее действие антидепрессантов на хроническую боль, вероятно, связано с механизмом, отличным от того, который опосредует их антидепрессивный эффект. И это свидетельствует о комплексном терапевтическом воздействии препаратов этой группы на сложные механизмы патологических процессов, которые лежат в основе развития центрального нейропатического болевого синдрома и коморбидных состояний, обеспечивая клинический успех лечения.

Российские и американские клинические рекомендации

В 2020 г. Российское межрегиональное общество по изучению боли опубликовало Клинические рекомендации «Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины», которые были разработаны отечественными экспертами и во многом подтверждали данные американских коллег [25]. В 2017 г. Комитет по клиническим рекомендациям Американского колледжа врачей разработал руководство по неинвазивным методам лечения острой, подострой и хронической боли в пояснице

на основании систематического анализа рандомизированных контролируемых испытаний и обзоров, опубликованных до апреля 2015 г. [20]. Оцениваемые клинические результаты включали уменьшение или устранение боли в пояснице, улучшение специфических и общих функций спины, улучшение связанного со здоровьем качества жизни, восстановление трудоспособности и возвращение к работе, глобальное улучшение, количество эпизодов боли в спине или время между эпизодами, степень удовлетворенности пациента лечением и побочные эффекты терапии. Исследуемая популяция — взрослые пациенты с острой, подострой или хронической болью в пояснице. Целевая аудитория рекомендаций — практикующие врачи.

Рекомендация 1. Учитывая, что у большинства пациентов с острой или подострой болью в пояснице со временем улучшается состояние независимо от лечения, клиницисты и пациенты должны выбирать нефармакологическое лечение с помощью поверхностного тепла (доказательства среднего уровня), массажа, иглоукалывания или манипуляции с позвоночником (доказательства низкого уровня). Если требуется фармакологическое лечение, необходимо назначить НПВП или миорелаксанты (доказательства среднего уровня).

Рекомендация 2. Для пациентов с хронической болью в пояснице сначала рекомендовано нефармакологическое лечение, включающее физические упражнения, мультидисциплинарную реабилитацию, иглоукалывание, снижение стресса (доказательства среднего уровня), тай-чи, йогу, упражнения для контроля моторики, прогрессивное расслабление, электромиографию с биологической обратной связью, лазерную терапию низкого уровня, когнитивно-поведенческую терапию или манипуляции с позвоночником (доказательства низкого уровня).

Рекомендация 3. У пациентов с хронической болью в пояснице с неадекватным ответом на нефармакологическую терапию, должно рассматриваться фармакологическое лечение НПВП в качестве терапии первой линии или дулоксетин в качестве терапии второй линии. Опиоиды могут быть назначены только как вариант для пациентов, которые не ответили на вышеупомянутое лечение, и только в том случае, если потенциальные преимущества превосходят риски для отдельных пациентов (доказательства среднего уровня) [20].

Эффективность дулоксетина при боли в спине — результаты международных исследований

Alev L. и соавт. продемонстрировали эффективность дулоксетина при хронической боли в нижней части спины [21]. Были проанализированы объеди-

ненные данные 4 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний дулоксетина (60 мг/ день в течение 12–14 недель) у взрослых пациентов с хронической болью в поясничном отделе спины. Первоначально фиксировалась доля пациентов со средним снижением уровня выраженности болевого синдрома («уменьшение боли») по шкале краткой оценки боли Brief Pain Inventory (BPI) на $\geq 30\%$ через 12–14 недель. На втором этапе определяли долю пациентов со снижением уровня боли по BPI на $\geq 50\%$ и сравнивали эти показатели в группах дулоксетина и контроля (плацебо). Переменными для анализа респондентов были раннее улучшение (снижение боли на $\geq 15\%$ на 2 неделе), пол, возраст, исходный средний балл боли BPI, продолжительность болевого синдрома и число болезненных участков тела согласно Michigan Body Map (≥ 2 против 1).

По сравнению с группой контроля ($n = 653$) большая часть пациентов, получавших дулоксетин ($n = 642$), достигла $\geq 30\%$ (59,7% vs 47,8%; $p < 0,001$) и $\geq 50\%$ уменьшения боли (48,6% vs 35,1%; $p < 0,001$). Среди пациентов, получавших дулоксетин, раннее улучшение было связано с большей вероятностью уменьшения боли на $\geq 30\%$ (относительный риск (ОР) [95% доверительный интервал (ДИ)], 2,91 [2,30–3,67]) или $\geq 50\%$ (3,24 [2,44–4,31]). Женщины несколько чаще, чем мужчины, добивались уменьшения боли на $\geq 30\%$ (ОР [95% ДИ], 1,14 [1,00–1,30]) или $\geq 50\%$ (1,17 [0,99–1,38]). Частота ответа была одинаковой в подгруппах по возрасту, продолжительности заболевания и исходному среднему баллу BPI. Пациенты с более чем двумя болезненными участками, с большей вероятностью ответили на дулоксетин 60 мг по сравнению с плацебо, чем пациенты с изолированным болевым синдромом (ОР, дулоксетин vs плацебо [95% ДИ]: снижение $\geq 30\%$, ≥ 2 болезненных участков 1,40 [1,18–1,66], изолированный локус боли 1,07 [0,78–1,48]; снижение $\geq 50\%$, ≥ 2 болезненных участков 1,51 [1,20–1,89], изолированный локус боли 1,23 [0,81–1,88]).

Основной вывод, который сделали авторы этого обзорного исследования, сформулирован следующим образом — дулоксетин в дозе 60 мг эффективен при лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины независимо от возраста, пола, тяжести и продолжительности болевого синдрома [21].

Дулоксента в российской клинической практике

С недавнего времени в российской клинической практике применяется препарат Дулоксента® (дулоксетин) компании КРКА, хорошо зарекомендовавший себя в европейском медицинском сообществе. Оптимальная дозировка 60 мг обеспечивает

возможность однократного приема в сутки, что гарантирует высокий комплаенс. Эффективность и безопасность Дулоксенты® (дулоксетин) была подтверждена в исследовании Радованович М. и соавт., в котором приняли участие 993 пациента с депрессией, генерализованным тревожным расстройством (ГТР) и диабетической периферической нейропатией (ДПНП). Наиболее распространенными начальными суточными дозами дулоксетина были 30 мг (48 %) и 60 мг (48 %). Суточная доза 90 мг назначалась 2 % пациентов, а суточная доза 120 мг — 1 % пациентов. Общая средняя суточная доза дулоксетина на момент первого визита составила 47,2 мг и увеличилась во время исследования до 59,4 мг на момент второго визита, и до 62,2 мг на момент третьего визита [23].

Результаты исследования продемонстрировали значимое ($p < 0,0001$) снижение степени тяжести заболевания, о чем свидетельствует улучшение показателей оценки общего клинического впечатления (ОКВ-Т), полученной в ходе трех визитов после восьми недель лечения дулоксетином. Средняя оценка ОКВ-Т составила $4,18 \pm 0,95$ на момент пер-

вого визита, $3,47 \pm 1,02$ — на момент второго визита и $2,86 \pm 1,13$ — на момент третьего визита. Среднее абсолютное снижение показателей ОКВ-Т между первым и вторым визитами составило $0,74 \pm 0,91$, а их относительное снижение — 16 ± 22 %. В период между первым и третьим визитами абсолютное снижение ОКВ-Т составляло $1,35 \pm 1,16$, а относительное снижение достигло 30 ± 26 %. Эти данные подтверждают, что дулоксетин улучшает клиническое состояние и уменьшает боль, независимо от причины назначения лечения и в дозах от 60 мг до 120 мг в день.

В рамках исследования проводился и эпидемиологический анализ с участием 501 пациента с аналогичными диагнозами. По мнению врачей, дулоксетин имеет простую схему дозирования, чем и объясняется назначение препарата 42 % пациентов [22].

Дулоксетин хорошо переносился большинством пациентов — 852 (85,8 %) из них не отмечали никаких нежелательных явлений. Частота нежелательных эффектов была реже в период между вторым и третьим визитами и наблюдалась только у 3,5 % пациентов, имея тенденцию снижаться со временем без коррекции дозы [23].

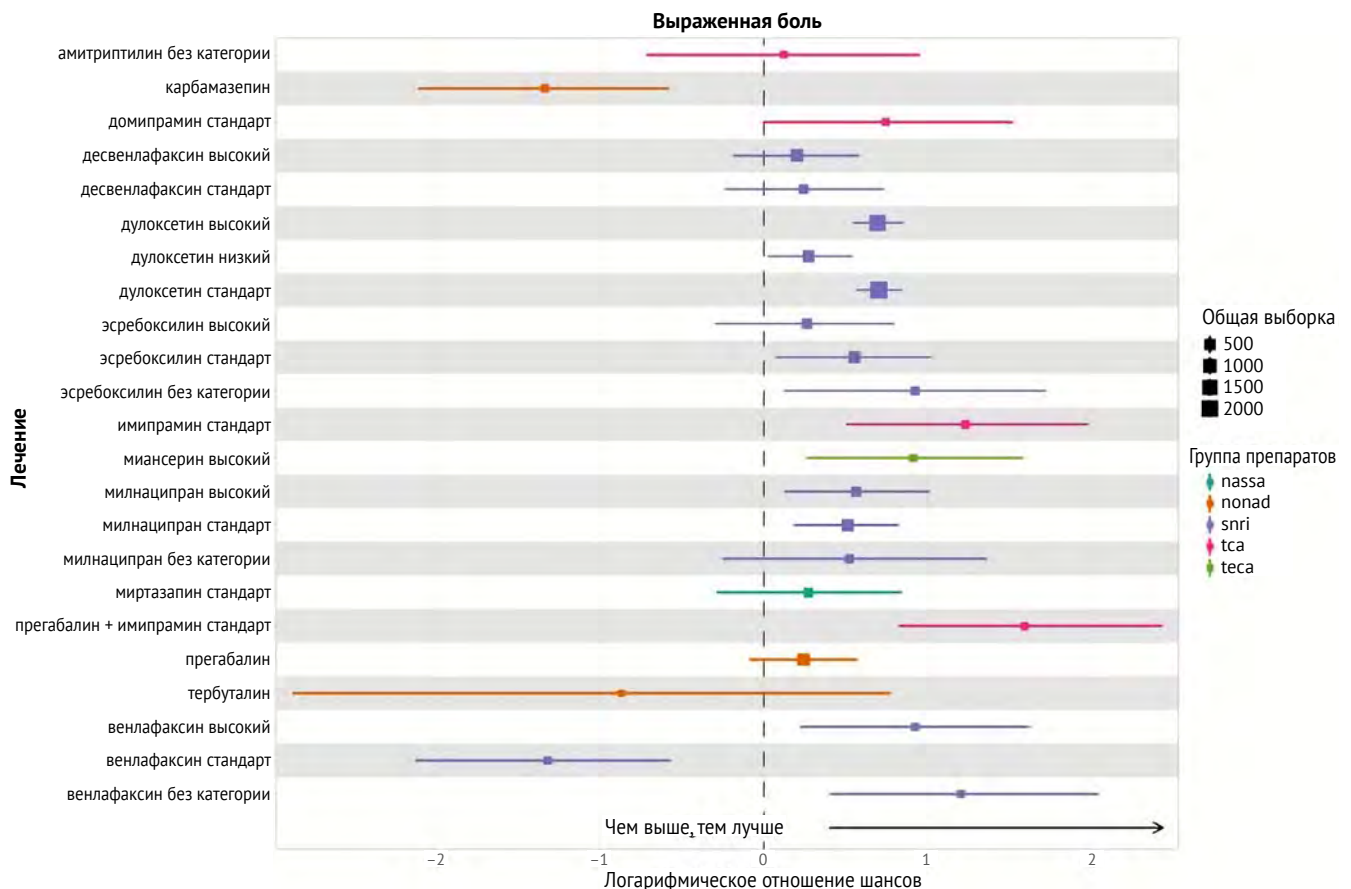


Рисунок 1. Диаграмма значительного облегчения боли (отношение шансов с доверительными интервалами по логарифмической шкале)* [24].

* nassa: норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты; snri: ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; tca: трициклические антидепрессанты; teca: тетрациклические антидепрессанты; nonad: не-антидепрессанты.

Новейшие данные об обезболивающей эффективности дулоксетина

В 2023 г. коллективом авторов из Великобритании был опубликован масштабный сетевой метаанализ «Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis (Review)» [24]. Birkinshaw Н. и соавт. проанализировали 176 рандомизированных клинических исследований (РКИ) со средней продолжительностью 10 недель, в которых приняли участие 28 664 пациентов с фибромиалгиями (59 РКИ), нейропатической болью (49 РКИ) и костно-мышечной болью (40 РКИ). Были исключены 7 РКИ, не давшие значимой информации. В большинстве работ оценивались только кратковременные результаты и исключались пациенты со сниженным настроением и любыми нарушениями ментального здоровья.

При рассмотрении всех конечных критериев оценки эффективности, дулоксетин неизменно оставался антидепрессантом с самыми высокими оценками и статистически значимой достоверностью результатов при применении в стандартной дозе 60 мг однократно в течение суток. При увеличении дозы уровень обезболивающего действия дулоксетина не становился более выраженным, что подтверждает

оптимальность средней дозы 60 мг купирования болевого синдрома.

В ряде исследований милнаципран занимал второе место после дулоксетина по обезболивающему действию, но уровень доказательности этих данных был значительно ниже, чем для дулоксетина. Все остальные антидепрессанты, включенные в метаанализ, не были отмечены достоверными свидетельствами эффективности и не могут быть рекомендованы для включения в фармакотерапевтические схемы для пациентов с хронической болью (рис. 1–3).

Дулоксетин в стандартной дозе и дулоксетин в высокой дозе были антидепрессантами с высочайшими оценками значимого облегчения боли и одинаково эффективными в сравнении с плацебо (ОШ 1,91, 95 % ДИ 1,69–2,17 и ОШ 1,91, 95 % ДИ 1,66–2,21, соответственно). Милнаципран в высокой дозе (ОШ 1,64, 95 % ДИ 1,04–2,58) и эсребоксетин в стандартной дозе (ОШ 1,72, 95 % ДИ 1,13–2,62) также получили равные оценки, однако были менее эффективны, чем дулоксетин в стандартной и высокой дозе. Низкая эффективность венлафаксина в стандартной дозировке может быть результатом низкого уровня аффинности к транспортерам норадреналина у данной молекулы.

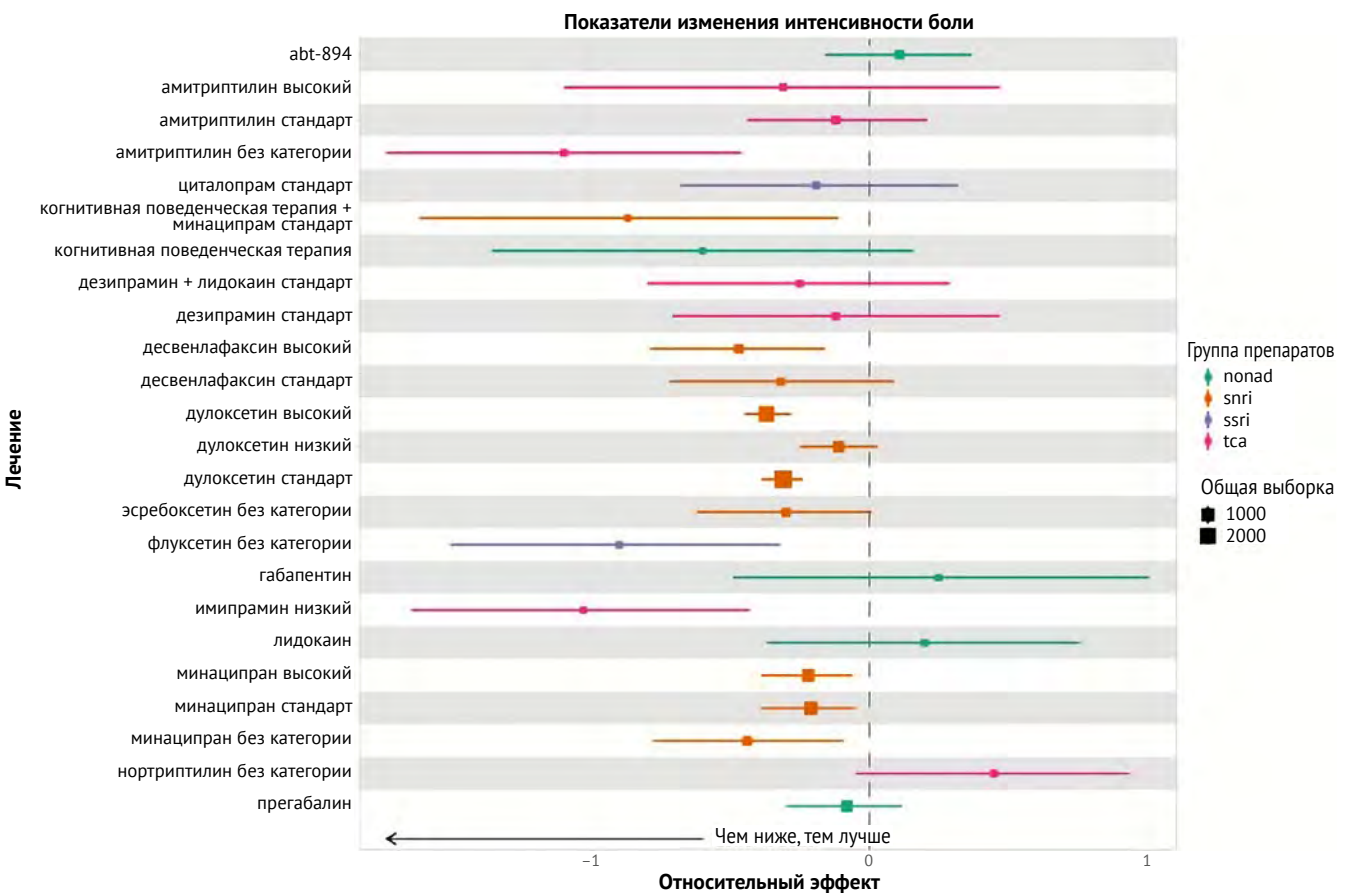


Рисунок 2. Диаграмма интенсивности боли (стандартизированное среднее различие с доверительными интервалами)* [24].

* snri: ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; ssri: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; tca: трициклические антидепрессанты; nonad: не-антидепрессанты.

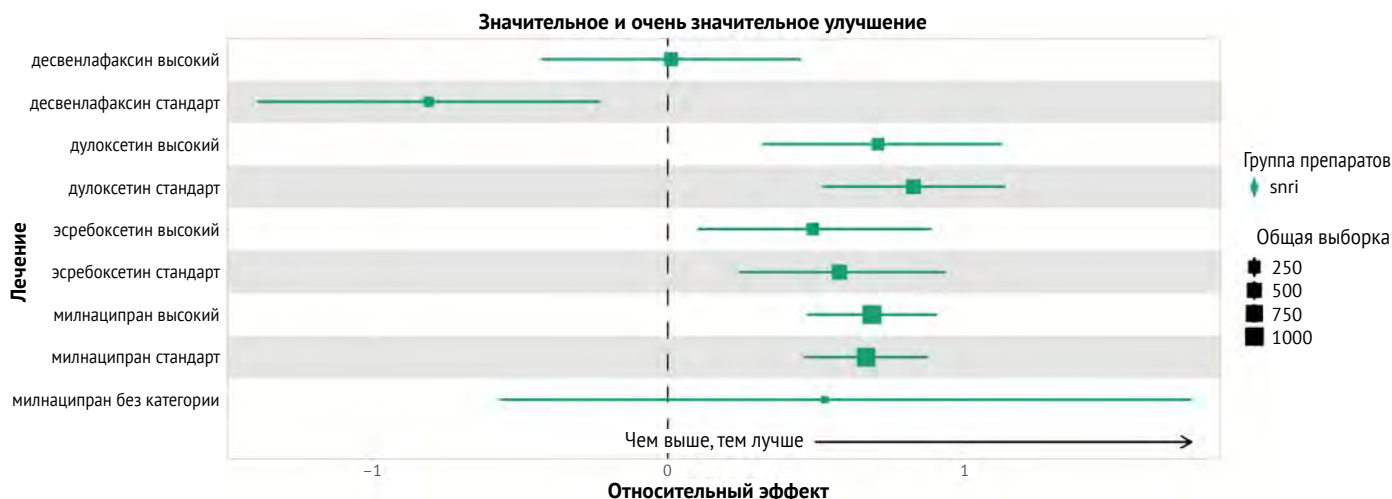


Рисунок 3. Диаграмма, демонстрирующая общее впечатление пациентов от результатов лечения: значительное / очень значительное улучшение* [24].

* snri: ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Дулоксетин в высокой и стандартной дозе был антидепрессантом с высочайшими оценками на основании интенсивности боли, с эффектами от малых до умеренных (стандартизированное среднее различие (ССР) — 0,37, 95 % ДИ от -0,45 до -0,28 ССР -0,31, 95 % ДИ от -0,39 до -0,24, соответственно). Эффект милнаципрана в высокой и стандартной дозе был незначительным (ССР -0,22, 95 % ДИ от -0,40 до -0,05).

Дулоксетин в стандартной дозе был антидепрессантом с высочайшими оценками по параметру Physician's Global Impression of Change — шкала оценки общего впечатления врача об изменении состояния пациента (PGIC). Дулоксетин продемонстрировал «значительное и очень значительное улучшение» с выраженным эффектом (ОШ 2,29, 95 % ДИ 1,98–2,60).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо обратить внимание на тот факт, что нейропатический компонент при болях в спине встречается в 25–37 % случаев и это необходимо учитывать в рациональной фармакотерапии этой категории пациентов. Хронизация боли в спине связана с недостаточным информированием пациентов в период острой боли по коррекции образа жизни (снижение веса, физическая активность). Факторы риска перехода боли из острой в хроническую — неконструктивные копинг-стратегии, катастрофизация, наличие депрессий, тревожное расстройство, нарушение сна, избыточный вес. Рациональная фармакотерапия на всех стадиях патологического процесса и формирование правильного подхода и участия пациента в комплексе лечебных мероприятий — фактор успеха в лечении пациентов с хроническим болевым синдромом различной этиологии.

На основании данных метаанализа 2023 года можно рекомендовать более широкое применение дулоксетина в клинической практике, так как он продемонстрировал самый высокий рейтинг доказательности среди всех антидепрессантов при хронической боли. Благоприятный профиль безопасности и однократный прием в средней дозе 60 мг обеспечивает высокий комплаенс, как следствие — эффективное обезболивание и повышение качества жизни у этой сложной категории пациентов с хроническим болевым синдромом.

Литература

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. с соавт. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции больных, обратившихся к врачу-неврологу // Боль — 2008 — N3 — С. 24–32.
2. Finnerup N. B., Attal N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R. H., Gilron I., Haanpää M., Hansson P., Jensen T. S., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14:162–173. doi: 10.1016/S1474–4422 (14) 70251–0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Finnerup N. B., Sindrup S. H., Jensen T. S. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain.* 2010;150:573–581. doi: 10.1016/j. pain. 2010.06.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Attal N., Cruccu G., Baron R., Haanpää M., Hansson P., Jensen T. S., Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur. J. Neurol.* 2010;17:1113–1123. doi: 10.1111/j. 1468–1331.2010.02999. x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Dworkin R. H., O'Connor B., Backonja M., Farrar J. T., Finnerup N. B., Jensen T. S., Kalso E. A., Loeser J. D., Miaskowski C., Nurmikko T. J., et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain.* 2007;132:237–251. doi: 10.1016/j. pain. 2007.08.033. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Calandre E. P., Rico-Villademoros F., Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015;16:1347–1368. doi: 10.1517/14656566.2015.1047343. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Приказ Минздрава России от 24.12.2007 N 797 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным люмбаго с ишиасом, болью внизу спины»
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. N 1547н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при поражении межпозвоночного диска и других отделов позвоночника с радикулопатией (консервативное лечение)»

9. Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. В. Л. Голубева. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 330 с.
10. Данилов А., Данилов А. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М., 2012. 582 с.
11. Данилов А. Б. Алгоритм диагностики и лечения боли в нижней части спины с точки зрения доказательной медицины // Атмосфера. Нервные болезни. 2010. № 4. С. 11–18.
12. Европейские рекомендации по лечению неспецифической боли в пояснично-крестцовой области в условиях первичной медицинской помощи: реферат под науч. ред. Н. Н. Яхно, Е. В. Подчуфаровой. М.: Практическая медицина, 2010. С. 24.
13. Widerström-Noga E., Loeser J. D., Jensen T. S., Finnerup N. B. AAPT Diagnostic Criteria for Central Neuropathic Pain. *J Pain*. 2017 Dec; 18 (12): 1417–1426.
14. Klit H., Finnerup N. B., Jensen T. S. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol*. 2009 Sep; 8 (9): 857–68.
15. Kramer J. L., Minhas N. K., Jutzeler C. R., et al. Neuropathic pain following traumatic spinal cord injury: Models, measurement, and mechanisms. *J Neurosci Res*. 2017 Jun; 95 (6): 1295–1306.
16. Finnerup N. B., Norrbrink C., Trok K., et al. Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study. *J Pain*. 2014 Jan; 15 (1): 40–8.
17. Gormsen L., Rosenberg R., Bach F. W., Jensen T. S. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2010 Feb; 14 (2): 127. e1–8.
18. Ferini-Strambi L. Neuropathic Pain and Sleep: A Review. *Pain Ther*. 2017 Dec; 6 (Suppl 1): 19–23.
19. Onghena P., van houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: A meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain*. 1992;49:205–219. doi: 10.1016/0304–3959 (92) 90144-Z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Qaseem A., Wilt T. J., McLean R. M., Forciea M. A. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166 (7):514–530. doi: 10.7326/M16–2367. Epub 2017 Feb 14.
21. Alev L., Fujikoshi Sh., Yoshikawa A., Enomoto H. et al. Duloxetine 60 mg for chronic low back pain: post hoc responder analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *J Pain Res*. 2017; 10: 1723–1731. doi:10.2147/JPR. S138297
22. Pišljarić M. Epidemiološko karizkava uporaba duloksetina pri slovenskih bolnikih z velikodepresivno motnjo, generalizirano anksiozno motnjo ali bolečino diabetične perifernevropatije. KEPSU 08/2015 — ULSEVIA/SI. Zaključno poročilo. Podatki iz dokumentacije Krka, d. d., Novo mesto. 2017.
23. Радованович М., Пишльяр М., Барбич-Жагар Б. Эффективность и безопасность дулоксетина в лечении депрессии, генерализованного тревожного расстройства и диабетической периферической нейропатии. КРКА, д. д., Ново место, Словения
24. Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, Eccleston C, Serfaty M, Stewart G, White S, Moore RA, Philippon D, Pincus T. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 5.
25. Клинические рекомендации Российского межрегионального общества по изучению боли «Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины», 2020.

ДУЛОКСЕНТА®

дулоксетин

капсулы кишечнорастворимые 30 мг, 60 мг



ДВОЙНОЙ УДАР ПО БОЛИ И ДЕПРЕССИИ!



Показания к медицинскому применению¹:

- ✓ Хронический болевой синдром скелетно-мышечной системы
- ✓ Болевая форма периферической диабетической нейропатии
- ✓ Генерализованное тревожное расстройство
- ✓ Депрессия

Источник информации: 1. Общая характеристика лекарственного препарата Дулоксента®

На правах рекламы

Информация предназначена для медицинских
и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

 KRKA | 70 лет

Роль комплекса витаминов В в качестве дополнения к диклофенаку при первичном остеоартрите коленного сустава

Реферативный перевод

Источник: J Pharmacol Pharmacother 2021;12:68–72.

Jasmine Kaur, Seema Rani, Anil Gulia¹, Garima Bhutani, Sanjeev Kumar¹, Arvind Narwat

Кафедра фармакологии и ¹ортопедии, государственный женский медицинский колледж BPS, Кханпур, Калан, Сонипат, Харьяна, Индия

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — заболевание, поражающее прежде всего пожилое население и становящееся основной причиной инвалидности пожилых людей во всем мире; его распространенность составляет 22–39 % [1]. Коленный сустав поражается ОА наиболее часто [2]. Рентгенография коленного сустава позволяет поставить диагноз ОА, и другие методы обследований обычно не требуются [3, 4]. Основной целью лечения является облегчение боли и максимальное сохранение физической функции [5]. Диклофенак (75–150 мг), ингибитор циклооксигеназы с обезболивающим и противовоспалительным действием, применяется для облегчения боли, однако врачи не рекомендуют применять его длительно в связи с осложнениями [6]. В настоящее время при ОА назначают различные добавки вместе с обезболивающими средствами. Комплекс витаминов В, который все чаще применяют в этой области, состоит из водорастворимых витаминов [7, 8]. Несколько исследований показали, что комплекс витаминов В может усилить обезболивающее действие диклофенака и позволяет снизить дозу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [9]. Комплекс витаминов В, т. е. тиамин, пиридоксин и цианокобаламин, много лет изучался в связи с обезболивающими свойствами (в дозах выше пищевых) при применении в сочета-

нии с НПВП для лечения пациентов с люмбаго, полинейропатиями, ревматическими заболеваниями и болью после тонзилэктомии [10]. Это исследование проведено, чтобы установить эффективность комплекса витаминов В в качестве средства облегчения боли у пациентов с ОА коленного сустава и сравнить его с НПВП, диклофенаком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Это было проспективное, открытое, рандомизированное, сравнительное клиническое исследование, в которое включали мужчин и женщин > 40 лет с диагнозом первичного ОА коленного сустава, имеющих остеоартритные изменения 2 и 3 степени на рентгеновских снимках по классификации Келлгрена — Лоуренса, с одно- или двухсторонним поражением и оценкой по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) > 5 в исходный момент. Пациентов, не соответствующих вышеперечисленным критериям и имеющих индекс массы тела (ИМТ) > 29,9, с травмами, инфекциями или хирургическими вмешательствами в анамнезе, исключали.

После отбора 130 пригодных для участия пациентов случайным образом распределили на 2 группы: группу D и группу В, по 65 пациентов в каждой, для вычислений использовали программу nMaster 2.0. Пациенты в группе D принимали таблетку диклофенака 75 мг внутрь раз в сутки, а пациенты

в группе В — таблетку диклофенака 75 мг вместе с таблеткой комплекса витаминов В (тиамин 10 мг, рибофлавин 10 мг, никотинамид 45 мг, пиридоксин 3 мг, цианокобаламин 15 мкг и кальция пантотенат 50 мг) внутрь раз в сутки в течение 4 недель по утрам после завтрака, соответственно. Все пациенты получали стандартное лечение омепразолом в капсулах вместе с физиотерапией, которую проводил опытный физиотерапевт, и им рекомендовали упражнения для укрепления четырехглавой мышцы и мышц задней поверхности бедра. Все пациенты прошли местный клинический осмотр и рентгенографию пораженного коленного сустава в положении опоры (переднее-задняя и боковая проекция) при зачислении и через 8 недель.

Эффективность оценивали по боли в коленном суставе и функции в исходный момент и в конце 4-й и 8-й недели с использованием оценок по ВАШ, индекса WOMAC и индекса Лекена. Оценка по ВАШ — наиболее распространенный и общепризнанный стандарт измерения боли. Она применялась для оценки интенсивности боли у пациентов и представляла собой горизонтальную линию длиной 100 мм, один конец которой соответствовал отсутствию боли, а второй — наихудшей боли, какую можно представить [11].

Индекс ОА Университетов Западного Онтарио и МакМастера (WOMAC) — самый распространенный клинический инструмент для оценки пациентов с ОА коленного сустава. Он включает пять вопросов о боли, два о скованности сустава и 17 о степени неспособности к повседневной деятельности. Каждый параметр имеет формат Ликерта из 5 пунктов: «нет» оценивается как 0, «легкая» — как 1, «умеренная» — как 2, «сильная» — как 3 и «крайне сильная» — как 4. Максимальная возможная оценка равна 96 [12]. Индекс Лекена (0–24) — еще один показатель тяжести ОА коленного сустава, использующийся для оценки эффективности терапевтических мер. Он имеет разделы для оценки боли или дискомфорта, максимального пройденного расстояния и активности в повседневной жизни [13].

Оценку безопасности выполняли в конце 4 и 8 недели по любым нежелательным явлениям (НЯ), которые регистрировали в форме наблюдения за НЯ лекарств.

Данные выражали как средние ± стандартная ошибка среднего, если не указано иное. Проводили статистический анализ как внутри группы, так и между группами. Внутригрупповой анализ проводили с помощью дисперсионного анализа повторных измерений. Межгрупповой анализ проводили с помощью непарного *t*-критерия. $P < 0,05$ считали статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 130 пациентов, участвующих в исследовании, в каждую группу было включено по 65, и ни один из них не покинул исследование досрочно. Средний возраст пациентов в обеих группах был сравнимым — $57,48 \pm 11,36$ лет в группе D и $56,95 \pm 9,61$ лет в группе В. В каждой группе было 18 % мужчин и 82 % женщин. Средний ИМТ пациентов был сопоставимым — $25,3 \pm 0,68$ в группе D и $26,32 \pm 1,01$ в группе В. Критерий хи-квадрат не показал статистически значимого различия в возрасте, поле и занятости между группами ($P > 0,05$).

Средние оценки по ВАШ в группе D и группе В через разные интервалы времени показаны в табл. 1 и на рис. 1. Дисперсионный анализ показал статистически значимое изменение средних оценок по ВАШ через 4 и 8 недель по сравнению с исходными значениями в каждой группе. При сравнении между группой D и группой В с использованием *t*-критерия показано статистически значимое различие средних оценок по ВАШ через 4 и 8 недель ($P < 0,05$).

Табл. 1: Межгрупповое сравнение интенсивности боли по ВАШ

Временной интервал	Группа D	Группа В	<i>P</i>
0 нед.	7,45 ± 0,81	7,60 ± 0,83	0,839
4 нед.	3,94 ± 0,74	3,28 ± 0,84	0,001*
8 нед.	5,02 ± 0,98	4,62 ± 1,10	0,049*

* $P < 0,05$ указывает на статистически значимые различия через 4 и 8 недель. Все значения выражены как среднее ± СО. СО = стандартное отклонение.

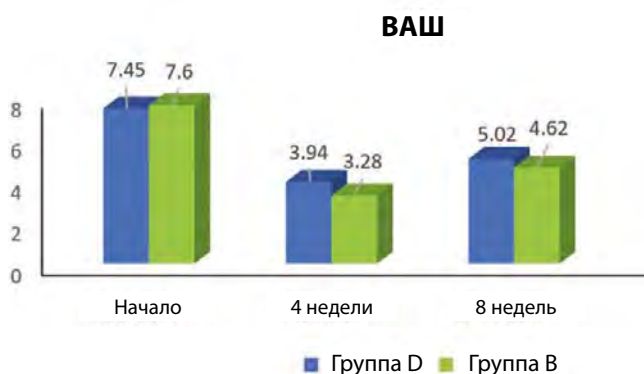


Рис. 1. Столбчатая диаграмма, показывающая сравнение оценок по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Средний индекс WOMAC в группе D и группе В через разные интервалы времени показан в табл. 2 и на рис. 2. Дисперсионный анализ показал статистически значимое изменение среднего индекса WOMAC через 4 и 8 недель по сравнению с исходными значениями в каждой группе. При использовании непарного *t*-критерия не было обнаружено значи-

Табл. 2: Сравнение индекса WOMAC между группами

Временной интервал	Группа D	Группа B	P
0 нед.	54,49 ± 11,49	57,42 ± 10,45	0,406
4 нед.	32,46 ± 8,08	30,52 ± 7,35	0,527
8 нед.	37,08 ± 9,73	35,68 ± 8,92	1,000

Все значения выражены как среднее ± CO. CO = стандартное отклонение



Рис. 2. Столбчатая диаграмма, показывающая сравнение индекса WOMAC.

мых различий в среднем индексе WOMAC между двумя группами через 4 и 8 недель ($P > 0,05$).

Средний индекс Лекена в группе D и группе B через разные интервалы времени показаны в табл. 3 и на рис. 3. Дисперсионный анализ показал статистически значимое изменение среднего индекса Лекена через 4 и 8 недель по сравнению с исходными

Табл. 3: Сравнение индекса Лекена между группами

Временной интервал	Группа D	Группа B	P
0 нед.	13,98 ± 2,93	14,45 ± 2,67	1,000
4 нед.	8,42 ± 2,42	8,20 ± 2,20	1,000
8 нед.	10,38 ± 2,58	9,80 ± 2,38	0,543

Все значения выражены как среднее ± CO. CO = стандартное отклонение



Рис. 3. Столбчатая диаграмма, показывающая сравнение индекса Лекена.

значениями в каждой группе. При межгрупповом сравнении с использованием непарного *t*-критерия обнаружено, что различие среднего индекса Лекена не было статистически значимым через 4 и 8 недель ($P > 0,05$).

Оценку безопасности выполняли через 4 и 8 недель наблюдения. Через 4 недели наблюдали легкие побочные явления, такие как диспепсия, повышенное газообразование, диарея и тошнота, а также головная боль, однако ни одно из явлений не сохранилось до 8 недели. Побочные явления были почти сравнимы в обеих группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Боль в результате ОА препятствует повседневной активности и ведет к прогрессирующей заболеваемости. Постепенно таким пациентам становится все сложнее ходить на большие расстояния, садиться в машину и выходить из нее, и вставать со стула [5, 14]. Диклофенак широко используется в клинической практике и экспериментах [15]. Он применяется в основном для облегчения ноцицептивной боли в костях и суставах. Диклофенак в дозе 75–150 мг переносится относительно лучше других НПВП и является самым распространенным НПВП в мире [16].

Типы комплекса витаминов В (тиамин, пиридоксин и цианокобаламин) долгие годы изучались в связи с болеутоляющими свойствами (в дозах выше пищевых) при применении в сочетании с НПВП при люмбаго, полинейропатиях, ревматических заболеваниях и боли после тонзиллэктомии [10].

Это исследование показало, что прием витаминов В-комплекса внутрь вместе с диклофенаком в течение 4 недель приводит к более выраженному облегчению боли по сравнению с только диклофенаком, о чем говорит статистически значимое снижение оценки по ВАШ через 4 и 8 недель. Несмотря на снижение скованности и улучшение функциональности в обеих группах через 4 и 8 недель, изменения не были статистически значимыми.

Эти результаты сравнимы с результатами исследования Dehghan [8], которое тоже показало, что комплекс витаминов В в сочетании с диклофенаком снижает общую интенсивность боли (оценку по ВАШ) через 21 день значительно заметнее по сравнению с одним диклофенаком.

Магаña-Villa и соавт. [17] также сообщили, что сочетание диклофенака с витаминами В (внутримышечно) эффективнее облегчало боль у больных ОА в программе артропластики коленного сустава на протяжении 12-часового периода оценки по сравнению с только диклофенаком. Несколько исследований подчеркнули роль метилкобаламина в нейропатической

боли [18, 19]. В исследовании *in vitro* эффект витамина В подавлялся налоксоном, что заставляет предположить опиоидоподобное действие [20]. Тиамин, пиридоксин и цианокобаламин оказывают индивидуальное действие на болевой путь, однако их эффекты усиливаются в комбинации [21]. Ponce-Monter и соавт. [22] также показали, что инъекционный тиамин (100 мг), пиридоксин (100 мг) и цианокобаламин (1 мг) усиливают обезболивающий эффект диклофенака при острой боли в результате перелома костей нижней конечности до и после операции. В одном исследовании также отмечено, что витамин В не только усиливает обезболивающее действие диклофенака при эпизодах острой боли в поясничной области, но и улучшает подвижность и определенные аспекты функциональности [16].

Mibielli и соавт. [16] отметили, что НЯ, описанные в течение 1 недели в их исследовании, были несущественными и незначимыми, например, желудочно-кишечные симптомы, такие как диспепсия, метеоризм, диарея и запор, а также симптомы со стороны центральной нервной системы, такие как тошнота и головные боли, сходно с нашим исследованием. При применении диклофенака встречаются побочные явления, такие как повреждения слизистой оболочки желудка, нарушения функции печени и почек, а также повышение сердечно-сосудистого риска [23].

Следовательно, витамины В-комплекса потенциально могут повысить обезболивающую эффективность диклофенака, и при применении в сочетании с ним позволяют снизить его дозу, тем самым уменьшив побочные явления НПВП.

В исследованиях на животных витамины В-комплекса (тиамин и цианокобаламин) показали болеутоляющее и антинеуралгическое действие. Воз-

можно, это обусловлено действием на медиаторы в ноцицепторах, повышением количества доступного норадреналина в нисходящем пути подавления боли, регенерацией поврежденных нервных волокон и подавлением эктопических разрядов [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании показано, что комплекс витаминов В в качестве дополнительной терапии к диклофенаку вызывает значительное снижение оценок боли. Он может быть многообещающим препаратом для больных ОА, позволяя усилить обезболивающее действие и снизить дозу диклофенака при применении в комбинации, тем самым сводя к минимуму побочные явления.



Литература

1. Jayadev C, Price A. Basic science of osteoarthritis. In: Ramachandran M, Eastwood DM, Singh DB, Skinner JA, editors. *Basic Orthopedic Sciences*. 2nd ed. London: Hodder Arnold; 2017. p. 439-51.
2. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1145-53.
3. Rogers MW, Wilder FV. The association of BMI and knee pain among persons with radiographic knee osteoarthritis: A cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:163.
4. Solomon L. Osteoarthritis. In: Solomon L, Warwick D, Nayagam S, editors. *Apley's System of Orthopedics and Fractures*. 9th ed. London: Hodder Arnold; 2010. p. 85-102.
5. Felson DT. Osteoarthritis. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Publishers; 2015. p. 2226-33.
6. Verkleij SP, Luijsterburg PA, Koes BW, Bohnen AM, Bierma-Zeinstra SM. Effectiveness of diclofenac versus acetaminophen in primary care patients with knee osteoarthritis: [NTR1485], DIPA-trial: Design of a randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:7.
7. Steinmeyer J, Kontinen YT. Oral treatment options for degenerative joint disease – presence and future. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58:168-211.
8. Dehghan M. Comparative effectiveness of B and E vitamins with diclofenac in reducing pain due to osteoarthritis of the knee. *Med Arch* 2015;69:103-6.
9. Gazoni MF, Malezan WR, Santos FC. B complex vitamins for analgesic therapy. *Rev Dor Paulo* 2016;17:52-6.
10. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbeláez Ariza CE. Effect of combined diclofenac and B Vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: Systematic review and meta-analysis. *Pain Med* 2020;21:766-81.

Комментарий главного редактора

В российской клинической практике применяется комбинированный препарат Нейродикловит, содержащий 50 мг диклофенака, тиамина гидрохлорида 50 мг, пиридоксина гидрохлорида 50 мг и цианокобаламина 0,25 мг. Капсулы Нейродикловита с модифицированным высвобождением применяются внутрь, желательно до приема пищи, не разжевывая, обильно запивая водой. Обычно препарат назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки в начале курса лечения, далее поддерживающая доза составляет 1–2 капсулы в сутки. Длительность терапии определяется индивидуально, в зависимости от характера и тяжести патологического процесса. Показаниями к назначению Нейродикловита являются болевой синдром при воспалениях неревматической природы, воспалительные и дегенеративные заболевания суставов и позвоночника — хронический полиартрит, остеоартрит, спондилоартрит, анкилозирующий спондилез (болезнь Бехтерева); остеоартроз, а также острый подагрический артрит, невриты и невралгии (шейный синдром, люмбаго, люмбоишиалгия, радикулит). Высокая анальгетическая активность Нейродикловита определяется параллельным действием диклофенака на ЦОГ и витаминов В на другие механизмы боли. В опубликованном исследовании подтверждается более выраженное обезболивающее действие при комбинированной терапии.

11. Dixit V, Dixit M, Hegde V, Jadhav S, Sathe S. Clinical evaluation of conventional and laser tooth preparation using visual analogue scale. *J Dent L* 2013;7:27.
12. Ebrahimzadeh MH, Makhmalbaf H, Birjandinejad A, Keshtan FG, Hoseini HA, Mazlumi SM. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) in Persian speaking patients with knee osteoarthritis. *Arch Bone Jt Surg* 2014;2:57-62.
13. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation-- value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987;65:85-9.
14. Ralston SH, McInnes IB. Rheumatology and bone disease. In: Walker BR, Colledge NR, Ralston SH, Penman ID, editors. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 22nd ed. Edinburgh: Elsevier; 2014. p. 1057-135.
15. Sweetman SC. Analgesics, anti-inflammatory drugs and antipyretics: Diclofenac. In: *Martindale: The Complete Drug Reference*. 35th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009. p. 44-7.
16. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, Goldberg SG, Cohen MT, Nunes CP, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: The DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2589-99.
17. Magaña-Villa MC, Rocha-González HI, Fernández del Valle-Laisequilla C, Granados-Soto V, Rodríguez-Silverio J, Flores-Murrieta FJ, et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: A double blind study. *Drug Res (Stuttg)* 2013;63:289-92.
18. Alvarado AM, Navarro SA. Complex B vitamins: Physiology and therapeutic effect on pain. *Am J Pharmacol Sci* 2016;4:20-7.
19. Maladkar M, Tekchandani C, Dave U. Post-marketing surveillance of fixed dose combination of methylcobalamin, alpha lipoic acid, folic acid, biotin, benfotiamine and Vitamin B6-nutripathy for the management of peripheral neuropathy. *J Diabetes Mellitus* 2014;4:124-32.
20. Reyes-García G, Castillo-Henkel C, Medina-Santillán R, Terán-Rosales F, Granados-Soto V. Mechanisms of analgesic action of B vitamins in formalin-induced inflammatory pain. *Proc West Pharmacol Soc* 2002;45:144-6.
21. Talaei A, Siavash M, Majidi H, Chehrei A. Vitamin B12 may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy. *Int J Food Sci Nutr* 2009;60 Suppl 5:71-6.
22. Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernández AF, Monroy-Maya R, Soto-Ríos M, Carrillo-Alarcón L, et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat* 2012;2012:104782.
23. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-8.

Нейродикловит

Капсулы с модифицированным высвобождением, №30 диклофенак + пиридоксин + тиамин + цианокобаламин

Комплексная терапия: НПВС + группа витаминов В в одной капсуле¹



**Способствует снижению сроков лечения
и уменьшению дозировки НПВС**
(за счет синергизма: диклофенак + витамины группы В)^{2,3}

НПВС — нестероидные противовоспалительные средства

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Нейродикловит ЛП-002517 от 29.11.2011.

2. Оригинальное исследование: Mibielli MA, Geller M, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy In lumbago: the DOLOR study. Curr Med Res Opin. 2009;25(11):2589-2599.

3. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я. Нейродикловит: возможность применения у пациентов с поясничной болью. Справочник поликлинического врача. 2014;3:11-16.

РУ: ЛС-002517 от 29.11.2011.

Производитель: «Г.Л. Фарма ГмбХ», Австрия

Владелец РУ: ООО «Бауш Хелс», 115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр 5.

Тел./факс: +7 (495) 510-2879; office.ru@bauschhealth.com

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама

BAUSCH Health

RUS-NEU-NDC-NDC-10-2024-3391

Роль инъекционного хондропротектора комплексного действия в терапии хронической неспецифической боли в спине по результатам открытого проспективного многоцентрового исследования

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

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

Хроническая неспецифическая боль в спине по-прежнему сохраняет лидирующие позиции среди неинфекционных заболеваний со стойким ухудшением качества жизни. Одна из частых причин, вызывающих хроническую неспецифическую боль в спине — спондилоартроз. Заболевание, сопровождающееся потерей высоты диска, деградацией внеклеточного матрикса, инфильтрацией нервов и кровеносных сосудов, инвазией воспалительных клеток и апоптозом хондроцитов [1, 2].

На сегодняшний день глубоко изучены молекулярные механизмы дегенерации позвоночных дисков, которые были систематизированы и опубликованы в 2024 г. коллективом китайских исследователей Xia Q. и соавт. в работе «Прогресс в изучении молекулярных механизмов дегенерации позвоночных дисков» (рис. 1) [3].

Авторы подчеркнули, что важную роль для выживания клеток (хондроцитов) выполняет состав внеклеточного матрикса межпозвоночных дисков (МПД), обеспечивающий необходимую микросреду. Основные компоненты внеклеточного матрикса МПД — это протеогликан, коллаген, волокна эластина, вода и неколлагеновые белки. Авторы работы делают акцент на нарушение регуляции метаболизма внеклеточного матрикса, являющегося ключевым фактором патогенеза спондилоартроза. Сверхэкспрессия

матриксных металлопротеиназ (ММП) и дисбаланс уровней протеогликанов — основные факторы нарушения гомеостаза внеклеточного матрикса и нарушения микросреды в межпозвоночных дисках [3].

Ключевую роль в регуляции клеточных функций играет сигнальный путь MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы), который опосредует воспалительную реакцию при спондилоартрозе. Путь MAPK активируется путем связывания факторов роста, провоспалительных цитокинов и других стимулирующих молекул с рецепторами мембраны клеток, которые, в свою очередь, передают сигналы нижестоящим эффекторам в ядре, влияя на такие процессы как воспаление, клеточная дифференциация, пролиферация и апоптоз. MAPK активирует путь универсального фактора транскрипции NF-κB, еще больше усугубляя воспаление и процессы дегенерации [4–6].

Перспективы включения в комплексную фармакотерапию спондилоартроза препаратов группы SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis)

В свете последних данных о молекулярных механизмах формирования спондилоартроза, включение в комплексную терапию препаратов группы SYSADOA является патогенетически обоснованным.

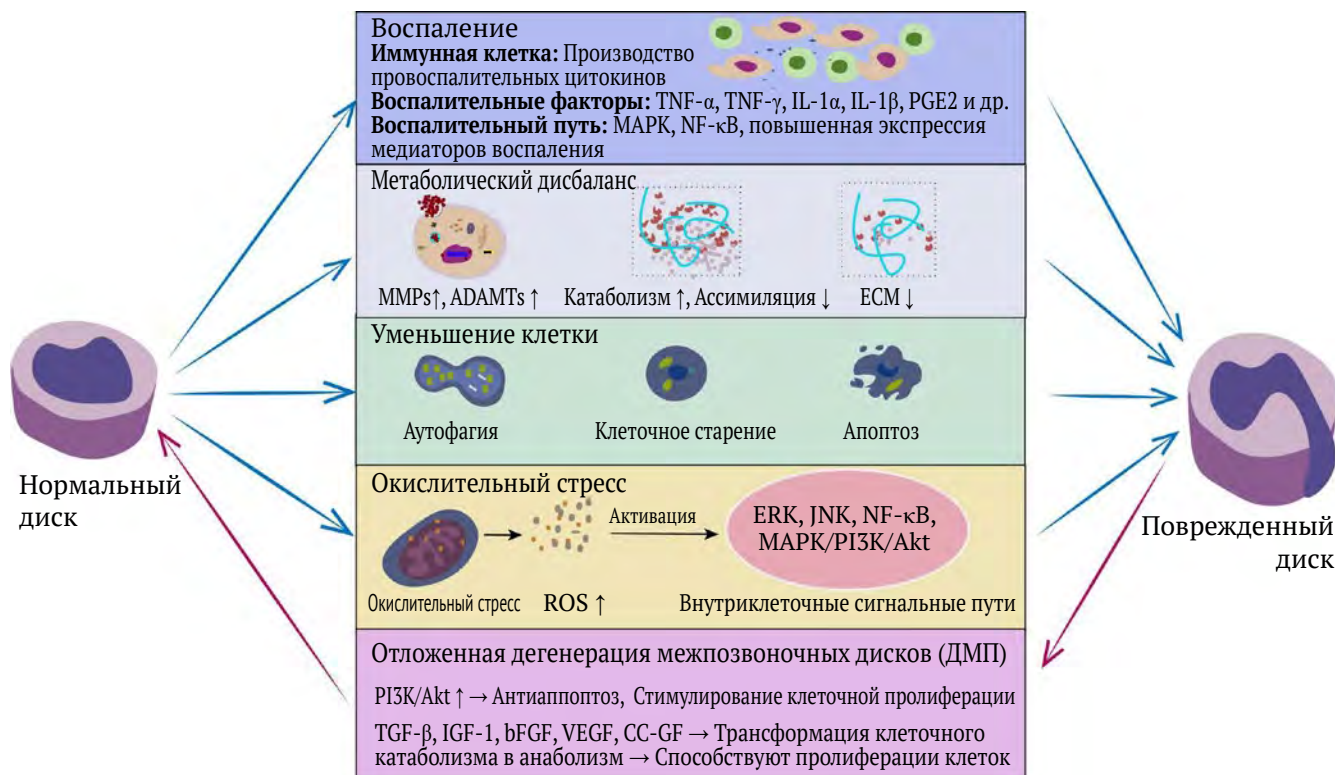


Рис. 1. Механизм дегенерации межпозвоночного диска [3]

Структурно-модифицирующее действие препаратов группы SYSADOA реализуется за счет [7]:

- инактивации провоспалительного транскрипционного фактора NF-κB, что приводит к торможению воспалительных процессов;
- ингибирования семейства металлопротеиназ MMP1, MMP3, MMP16, MMP24, разрушающих внеклеточный матрикс;
- стимулирования процессов восстановления в ткани суставного хряща и интерстициальной ткани.

Среди представителей данной группы препаратов отличительными характеристиками обладает биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы (препарат Амбене® Био). Амбене® Био является комплексным препаратом, обладающим биорегуляторной активностью за счет наличия в составе низкомолекулярных хондропептидов, а также включения необходимых аминокислот, важных для синтеза внеклеточного матрикса и поддержания основы волокнистого хряща МПД (в том числе глицина и пролина) [14]. Наличие минералов и органических ионов в составе Амбене® Био обеспечивает поддержание биохимических процессов, происходящих в тканях диска [14]. Выверенный состав Амбене® Био, высокая степень очистки и антигиалуронидазная активность обуславливают активацию восстановительных процессов в тканях хряща [9, 10].

Важно отметить, что у данного лекарственного средства отсутствует влияние на течение возможной сопутствующей патологии, а также негативное

взаимодействие с другими лекарственными средствами. Эти два фактора имеют решающее значение при применении у коморбидных пациентов и в случаях полипрагмазии.

На фоне применения препарата Амбене® Био уменьшается боль и воспаление, замедляется процесс дегенерации межпозвоночного диска, восстанавливается citoархитектоника суставного хряща [11].

Клиническая эффективность препарата Амбене® Био в комплексной терапии неспецифической боли в спине и при различных патологических состояниях, которые сопровождаются процессом дегенерации позвоночных дисков, подтверждена результатами отечественных исследований [12–13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2023–24 гг. на базе 15 исследовательских центров в различных городах России было проведено открытое проспективное многоцентровое исследование эффективности терапии хондропротектора Амбене® Био у пациентов с хронической неспецифической болью в спине. В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте от 30 до 65 лет, из них 22 мужчины (37 %, средний возраст $46,5 \pm 9,7$ лет) и 38 женщин (63 %, средний возраст $46,9 \pm 8,4$ лет). Различия по возрасту между мужчинами и женщинами были статистически не значимы. Пациенты предъявляли жалобы на хронический болевой синдром в нижней части спины, диагностированный не менее

6 месяцев назад с диапазоном болевого синдрома 40–70 мм по ВАШ в состоянии покоя и отсутствием нейропатического компонента по данным опросника DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions).

Участникам назначалась стандартная медикаментозная терапия (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), витамины группы В, центральные миорелаксанты, а также реабилитационные мероприятия — лечебная физкультура, дыхательная гимнастика, механотерапия и диетотерапия) в сочетании с Амбене® Био, который применялся по схеме в соответствии с действующей инструкцией — по 2 мл однократно внутримышечно через день — 10 инъекций (длительность курса 20 дней). Все участники подписали информированное согласие.

Критерии невключения: пациенты с наличием противопоказаний, согласно действующей инструкции по медицинскому применению препарата Амбене® Био, а также больные после оперативного вмешательства по поводу грыжи диска в анамнезе; с признаками стеноза центрального клапана по результатам МРТ; радикулопатией любого генеза, тревожно-депрессивными расстройствами, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, ожирением, печеночной, почечной, сердечной недостаточностью и нарушениями ритма.

Препараты, запрещенные к применению, в группе участников исследования: антихолинэстеразные препараты, системные глюкокортикостероиды, м-холиномиметики, бета-блокаторы, нейролептики, антидепрессанты, анксиолитики, габапентиноиды, местные инъекционные формы в виде блокад.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данной работы являлась оценка эффективности препарата Амбене® Био в отношении снижения болевого синдрома на протяжении курса приема (в т. ч. на снижение доз сопутствующей обезболивающей терапии), его влияние на функциональную активность пациента, а также опосредованного воздействия на такие показатели качества жизни, как уровень тревожности и сон. Кроме того, отдельной важной целью данной наблюдательной программы ставилась оценка длительности сохранения эффекта — наблюдение пациентов велось на протяжении полугода.

В качестве *первичной конечной точки* использовали средний балл интенсивности болевого синдрома по 100 мм шкале ВАШ в состоянии покоя через 3 недели после начала терапии по сравнению с исходными данными, полученными во время первого визита.

Вторичные конечные точки — это средние значения в баллах по сравнению с исходными данными следующих показателей:

- качество жизни по шкале SF36 (The Short Form-36) через 6 месяцев после окончания курса лечения Амбене® Био;
- нарушения жизнедеятельности по опроснику Рональда-Мориса через 3 недели терапии;
- уровень физической активности по шкале IPAQ (International Questionnaire on Physical Activity) через 3 недели терапии;
- уровень тревоги по опроснику GAD-7 (General Anxiety Disorder-7) через 3 недели терапии;
- уровень депрессии по опроснику PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) через 3 недели терапии;
- нарушения сна по шкале тяжести инсомнии через 3 недели терапии;
- количество пациентов с новыми эпизодами боли интенсивностью более 40 мм (по 100 мм шкале), требующие приема НПВП в течение 3 и 6 месяцев после окончания курса терапии Амбене® Био.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичная конечная точка

93 % пациентов отметили выраженное снижение интенсивности болевого синдрома по 100 мм шкале ВАШ в состоянии покоя через 3 недели после начала терапии с включением препарата Амбене® Био ($p < 0,0001$).

Все пациенты ($n = 60$) на момент включения в исследование имели умеренно выраженный болевой синдром, среднее значение которого по ВАШ составляло $56 \pm 6,04$ мм. После окончания курса терапии Амбене® Био 93 % пациентов почувствовали выраженное снижение интенсивности боли (ВАШ $20,83 \pm 13,81$) из них у 5 % пациентов боль купировалась полностью ($p < 0,0001$). Через 3 и 6 месяцев от начала лечения улучшение наблюдалось у 100 % пациентов, а снижение значений показателя ВАШ составляло 87 % и 95 % соответственно, относительно значений от начала терапии (рис. 2).

Изменения показателей по шкале ВАШ в динамике между визитами приведены в таблице 1, а распределение пациентов по тяжести боли по шкале ВАШ — на рисунке 3.

Вторичные конечные точки

100 % пациентов отметили улучшение качества жизни по шкале SF36 (The Short Form-36), которая сохранялась даже через 6 месяцев после окончания курса лечения препаратом Амбене® Био.

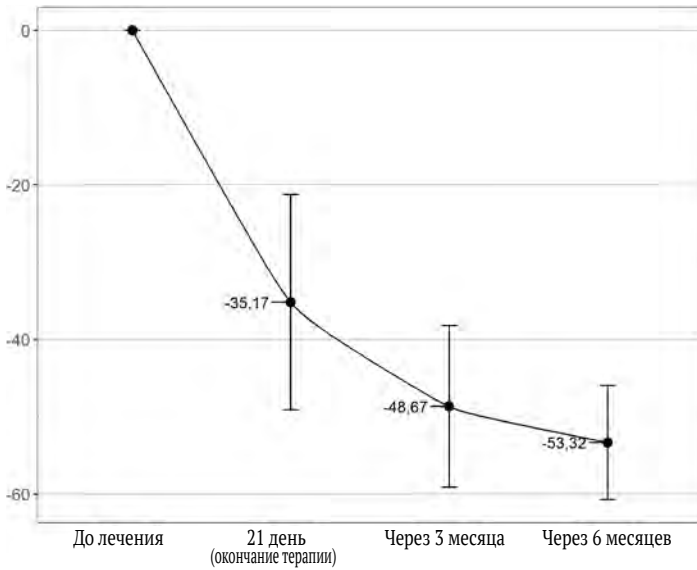


Рис. 2. Динамика изменения показателя ВАШ по сравнению с первым визитом в абсолютных единицах (средний балл изменений ± SD)*

* SD — стандартное отклонение

Включение в комплексную терапию препарата Амбене® Био показало статистически значимое улучшение качества жизни у пациентов по шкале SF36 уже сразу после окончания терапии (до лечения SF36 $56,8 \pm 24,25$, сразу после окончания курса Амбене® Био $72,13 \pm 15,31$, $p < 0,0001$). Через 6 месяцев после окончания курса лечения препаратом Амбене® Био улучшение было зафиксировано у 100 % пациентов по сравнению с началом лечения. В среднем рост оценки составил 20,63 балла или 58 % (рис. 4).

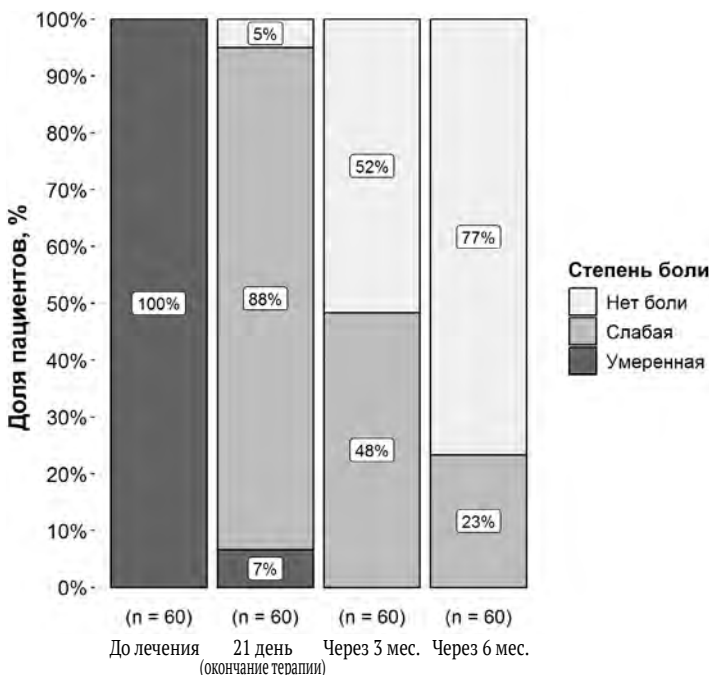


Рис. 3. Диаграмма распределения пациентов по группированным значениям ВАШ

Оценка нарушения жизнедеятельности по опроснику Рональда-Морриса через 3 недели терапии препаратом Амбене® Био

Немаловажное значение для пациента имеет возвращение к нормальной жизнедеятельности. Оценка данного показателя проводилась по опроснику Рональда-Морриса. 55 % пациентов, участвовавших в исследовании, отмечали значительные нарушения жизнедеятельности (более 7 баллов). На фоне лечения отмечено клинически и статистически значимое улучшение данного показателя у 70 % пациентов через 3 недели после начала приема препарата по сравнению с исходными данными ($p < 0,0001$). Средний балл по шкале Рональда-Морриса составил 3,55 (39 % от исходного значения) (рис. 5). Через 3 и 6 месяцев нарушения жизнедеятельности в анализируемой выборке пациентов отсутствовали.

74 % пациентов отметили улучшение уровня физической активности по шкале IPAQ (International Questionnaire on Physical Activity) через 3 недели терапии препаратом Амбене® Био.

В этой же связи стоит отметить, что зафиксировано клинически и статистически значимое повышение уровня физической активности по шкале IPAQ через 3 недели после начала приема препарата по сравнению с исходными данными ($p < 0,0001$) (рис. 6). 74 % пациентов, имевших гиподинамию в начале лечения, отметили улучшение уровня своей активности в 1,38 раза от исходного значения. А к 3-му и 6-му месяцу у 100 % пациентов признаки гиподинамии по шкале IPAQ отсутствовали.

Хроническая неспецифическая боль в спине зачастую приводит к появлению тревожности и депрессии у таких пациентов. Нами была предпринята попытка оценки влияния патогенетической терапии на уровень тревоги и депрессии. В нашем исследовании 98 % пациентов имели минимальный уровень тревоги (по опроснику GAD-7 — General Anxiety Disorder-7) и депрессии (по шкале PHQ-9) и только лишь у 1 пациента (2 %) уровень тревоги и депрессии был умеренным. Было отмечено, что имело место быть улучшение у пациента с умеренным уровнем депрессии к концу терапии, но без статистической значимости. К 3-му месяцу терапии уровень тревоги и депрессии был минимальный или отсутствовал. Что может свидетельствовать об опосредованном влиянии на данные показатели.

Таблица 1. Динамика изменения показателя ВАШ между визитами

Визиты*	Среднее изменение в баллах шкалы ВАШ (SD)	Средний процент изменений	Число пациентов, (%)		
			С улучшением	Без изменений	С ухудшением
1–2 (Первичная конечная точка)	–35,17 (13,92)	–63 %	56 (93 %)	4 (7 %)	—
2–3	–13,5 (7,82)	–76 %	32 (53 %)	28 (47 %)	—
1–3	–48,67 (10,46)	–87 %	60 (100 %)	—	—
3–4	–4,65 (5,61)	–3 5 %	15 (25 %)	45 (75 %)	—
2–4	–18,15 (10,71)	–93 %	47 (78 %)	13 (22 %)	—
1–4	–53,32 (7,4)	–95 %	60 (100 %)	—	—

Визиты*: 1 — до лечения, 2 — через 21 день (окончание терапии Амбене® Био), 3 — через 3 месяца, 4 — через 6 месяцев.

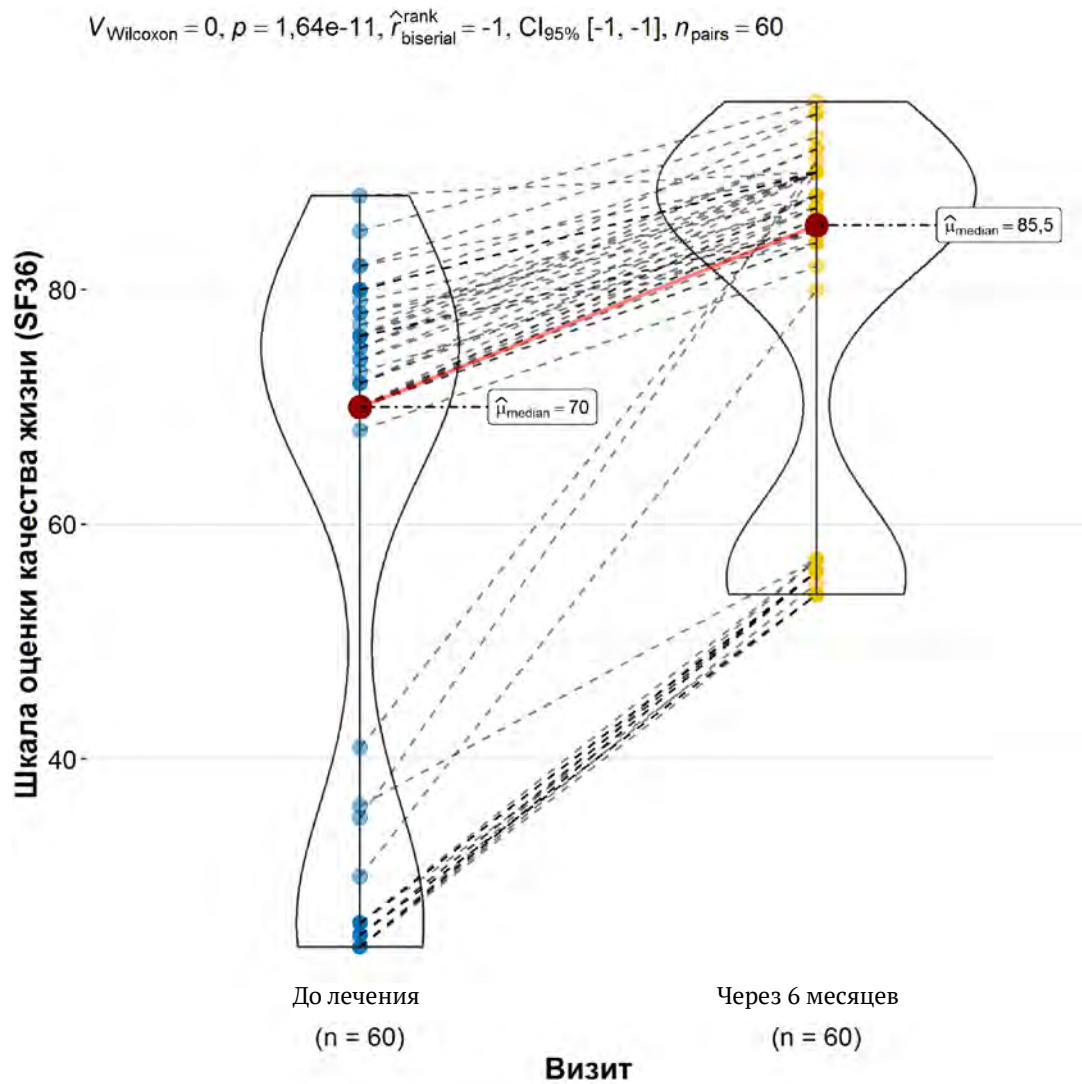


Рис. 4. Изменения значения показателя качества жизни SF36 через 6 месяцев после окончания курса лечения Амбене® Био по сравнению с исходными данными (Визит 1)*

* Приведены значения парного непараметрического теста Уилкоксона и p-value (значение вероятности).

93 % пациентов, имевших нарушение сна, к концу терапии препаратом Амбене® Био отметили улучшение данного показателя.

Часто встречаемой жалобой со стороны пациентов с дорсопатиями является нарушение сна. Нами была проведена оценка нарушения сна по шкале инсомнии. Данные жалобы предъявляли 23 % пациентов ($n = 14$), которые имели легкую степень инсомнии, что соответствовало по шкале тяжести $5,5 \pm 3$ балла. После проведения лечения была отмечена выраженная положительная динамика — 93 % пациентов, имевших нарушение сна, к концу терапии отметили улучшение данного показателя ($p < 0,001$) (рис. 7).

А средний балл по шкале тяжести инсомнии составил $2,82 \pm 1,89$ балла (51 % от исходного значения). Через 3 и 6 месяцев наблюдения 100 % пациентов достигли нормального уровня сна.

Амбене® Био продемонстрировал стойкий терапевтический эффект в устранении болевого синдрома.

Результаты исследования также показали стойкий терапевтический эффект препарата Амбене® Био в отношении болевого синдрома. Нами не было зафиксировано новых эпизодов боли (интенсивность по ВАШ не менее 40 мм) через 3 и 6 месяцев наблюдения.

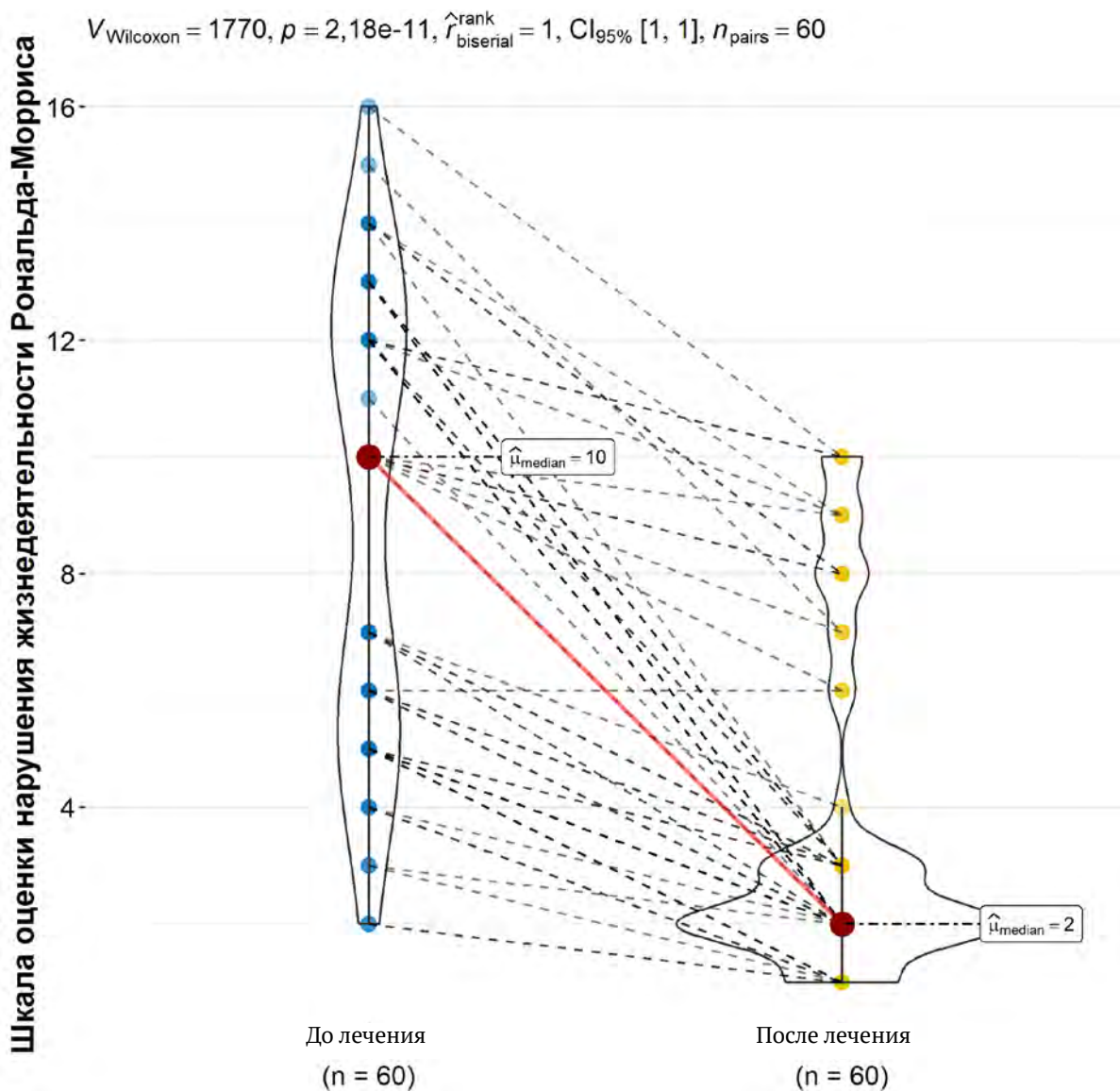


Рис. 5. Изменения оценки нарушения жизнедеятельности по опроснику Рональда-Морриса через 3 недели после начала приема препарата по сравнению с исходными данными*

* Приведены значения парного непараметрического теста Уилкоксона и p-value (значение вероятности).

Оценка безопасности препарата Амбене® Био

В ходе исследования не было выявлено нежелательных явлений, связанных с применением препарата Амбене® Био, что свидетельствует о его благоприятном профиле безопасности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексная терапия пациентов с дорсопатиями должна учитывать максимальное таргетное воздействие на все компоненты патогенеза, в том числе оказывать влияние и на молекулярные механизмы дегенерации межпозвоночного диска. Наше исследование продемонстрировало важность включения комплексного препарата Амбене® Био в достижение эффективной терапии таких пациентов. Пациенты, получавшие комплексную терапию, смогли достичь целевых показателей по выраженному снижению болевого син-

дрома, улучшению качества жизни и физической активности уже через 3 недели терапии, с сохранением терапевтического эффекта через 6 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов открытого проспективного многоцентрового исследования эффективности терапии Амбене® Био у пациентов с хронической неспецифической болью в спине можно сделать следующие выводы:

- 93 % пациента отметили выраженное снижение интенсивности болевого синдрома по 100 мм шкале ВАШ в состоянии покоя через 3 недели после начала терапии с включением препарата Амбене® Био ($p < 0,0001$);
- на фоне терапии препаратом Амбене® Био наблюдается достоверное улучшение качества жизни и сна, повышение уровня физической активности, восстановление параметров жизнедеятельности,

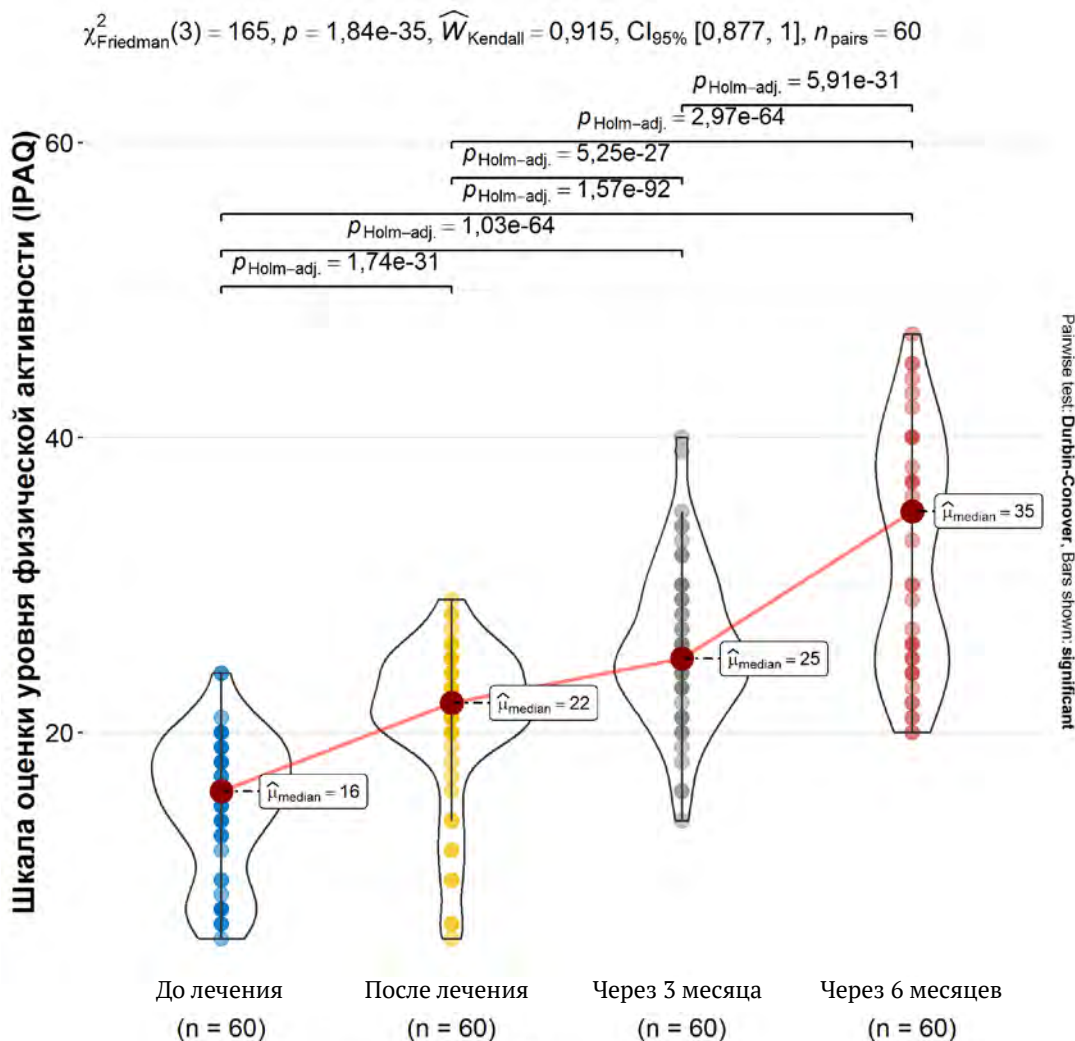


Рис. 6. Изменения оценки уровня физической активности по шкале IPAQ по визитам*

* Приведены значения непараметрического теста Фридмана и p-value (значение вероятности) парного теста Дарбина-Коновера с поправкой Холма-Бонферрони.

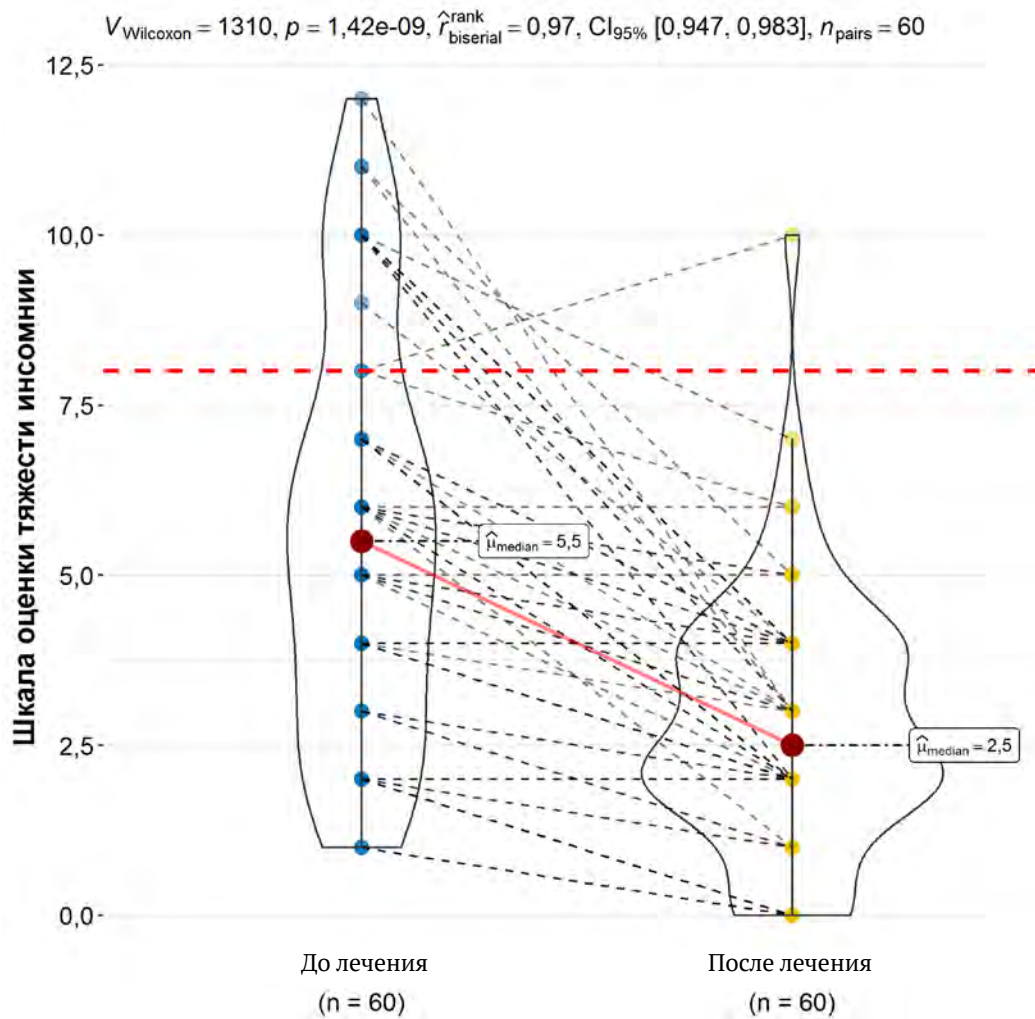


Рис. 7. Изменения оценки тяжести инсомнии через 3 недели после начала приема препарата Амбене® Био по сравнению с исходными данными

* Приведены значения парного непараметрического теста Уилкоксона и p-value (значение вероятности).

нормализация эмоционального фона за счет снижения уровня тревоги и депрессии;

- в течение 6 месяцев наблюдения после терапии с включением препарата Амбене® Био не зафиксировано новых эпизодов боли интенсивностью более 40 мм, требующих приема НПВП;

- Амбене® Био продемонстрировал благоприятный профиль безопасности у пациентов в комплексном лечении с хронической неспецифической болью в спине.

Литература

- Li W, Gong Y, Liu J, Guo Y, Tang H, Qin S, Zhao Y, Wang S, Xu Z, Chen B. Peripheral and Central Pathological Mechanisms of Chronic Low Back Pain: A Narrative Review. *J Pain Res.* 2021 May 27;14:1483–1494
- Samanta A, Lufkin T, Kraus P. Intervertebral disc degeneration-Current therapeutic options and challenges. *Front Public Health.* 2023 Jul 6;11:1156749
- Xia Q, Zhao Y, Dong H, Mao Q, Zhu L, Xia J, Weng Z, Liao W, Hu Z, Yi J, Feng S, Jiang Y, Xin Z. Progress in the study of molecular mechanisms of intervertebral disc degeneration. *Biomed Pharmacother.* 2024 May;174:116593
- K. Sun, J. Zhu, C. Yan, F. Li, F. Kong, J. Sun, X. Sun, J. Shi, Y. Wang CGRP Regulates Nucleus Pulposus Cell Apoptosis and Inflammation via the MAPK/NF-κB Signaling Pathways during Intervertebral Disc Degeneration *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021 (2021), p. 2958584
- H. J. Zhang, H. Y. Liao, D. Y. Bai, Z. Q. Wang, X. W. Xie MAPK /ERK signaling pathway: a potential target for the treatment of intervertebral disc degeneration *Biomed. Pharmacother.*, 143 (2021), Article 112170
- D. K. Morrison MAP kinase pathways Cold Spring Harb. *Perspect. Biol.*, 4
- Patrick du Souich. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *PharmacolTher.* 2014 Jun;142 (3):362–74
- Клинические рекомендации. Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины. РНМОТ, 2023
- Инструкция по медицинскому применению препарата Амбене Био
- Нормативная документация: Фармакопейная статья на субстанцию-жидкость «Биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы»
- Денисов Л. Н. с соавт. «Остеoarтрит — аспекты фармакотерапии», *Современная ревматология* № 2, 2018
- Кузнецова Е. Б., Кузнецов Н. С. Хондропротекторы в комплексной терапии неспецифической боли в спине: оценка эффективности. *Consilium Medicum.* 2023;25 (11).
- Феклистов А. Ю., Воробьева Л. Д., Алексеева О. Г. и др. Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колибри» по оценке эффективности и безопасности применения препарата АМБЕНЕ® БИО у пациентов с первичным и вторичным остеоarтритом различной локализации. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6 (3):126–132.
- Заболевания межпозвоночных дисков / Юрген Кремер; пер. с англ.; под общ. ред. проф. В. А. Широкова. — М.: МЕДпресс-информ, 2013. — 472 с. :ил.

РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

АМБЕНЕ® БИО

БЫСТРЫЙ ЗАПУСК ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



КОРОТКИЙ КУРС
10  ИНЪЕКЦИЙ¹

ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ
6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ²



ПРЕДСКАЗУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ
РАСТВОР С ТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ
ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА (100 МГ В 1 МЛ)¹



**СИНЕРГИЯ ЧЕТЫРЕХ КОМПОНЕНТОВ
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ –**
УМЕНЬШЕНИЕ БОЛИ, УЛУЧШЕНИЕ
ФУНКЦИЙ СУСТАВОВ, ЗАМЕДЛЕНИЕ
РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРИТА²



ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ
ЗА СЧЕТ ПОЛНОСТЬЮ ОЧИЩЕННОГО
ОТ ПРИМЕСЕЙ СОСТАВА²



ЛУЧШЕ ДОСТУП К ПОРАЖЕННОЙ ТКАНИ
ПЕПТИДЫ НЕБОЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО
ВЕСА (300-600 ДА)²

Препарат АМБЕНЕ®БИО, ЛП-004183, дата регистрационного удостоверения 19.08.2020.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата АМБЕНЕ®БИО. Для способа применения: по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций по 1 инъекции через день в течение 20 дней.

2. Данилов А.Б., Лиля А.М., Феклистов А.Ю. Два взгляда на проблему остеоартрита и остеохондроза: сравнение подходов к терапии (пострелиз). РМЖ. 2021;7:74-78.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090 Москва, Проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106
тел. +7 (495) 640-25-28 www.promo-med.ru

XV Международный междисциплинарный Конгресс «Manage pain (Управляй болью!)».
5–7 ноября 2024 года.
г. Москва, Олимпийский проспект, 18/1, Отель Азимут Сити Олимпик.
Предварительная краткая программа.

5 ноября 2024 (1-й день)									
Время									
09:00-10:30	<p>Открытие Конгресса. Пленарная сессия №1 1. Данилов Ал.Б. Персонализированный подход в управлении болью. 2. Исхра Д.А. Миофасциальные боли в спине. Акцент на диагностике. *при поддержке «Верофарм», баллы НМО не начисляются 3. Ших Е.В. Тройственный синергизм витаминов группы В: свойства, преимущества и возможности. *при поддержке компании ООО Баги Руно 4. Данилов Ан.Б. Новые тренды в терапии мышечно-скелетной боли. *при поддержке ООО "ПР-РЕДИТ С-ЛАБОР-ТОРИС", баллы НМО не начисляются.</p>								
10:30-10:45	Перерыв								
10:45-12:15	<table border="1"> <thead> <tr> <th align="center" colspan="2">Зал 2 Эндорфин</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10:45-11:45</td> <td> <p>Релонова в реальной клинической практике: что показал опыт наблюдательных исследований? Модератор: Данилов Ал.Б. Табеева Г.Р., Филатова Е.Г. Специальная лекция Данилов Ал.Б.</p> </td> </tr> <tr> <td>11:55-12:15</td> <td> <p align="center">..... Данилов Ал.Б.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Зал 2 Эндорфин		10:45-11:45	<p>Релонова в реальной клинической практике: что показал опыт наблюдательных исследований? Модератор: Данилов Ал.Б. Табеева Г.Р., Филатова Е.Г. Специальная лекция Данилов Ал.Б.</p>	11:55-12:15	<p align="center">..... Данилов Ал.Б.</p>		
Зал 2 Эндорфин									
10:45-11:45	<p>Релонова в реальной клинической практике: что показал опыт наблюдательных исследований? Модератор: Данилов Ал.Б. Табеева Г.Р., Филатова Е.Г. Специальная лекция Данилов Ал.Б.</p>								
11:55-12:15	<p align="center">..... Данилов Ал.Б.</p>								
12:15-12:30	Перерыв								
12:30-14:00	<table border="1"> <thead> <tr> <th align="center" colspan="2">Зал 1 Нейрон</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12:30-12:50</td> <td> <p>Синергия в лечении боли: Междисциплинарные решения. Данилов Ан.Б., Путилина М.В., Костюкова Е.Г., Куваев Р.О.</p> </td> </tr> <tr> <td>13:00-14:00</td> <td> <p>Счастье – это чувство свободы от боли: прежние цели и новые подходы к лечению от дорсалгии до полинейропатии. Модератор: Данилов Ан.Б. Меркулов Ю.А., Меркулова Д.М., Камчатнов П.Р.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Зал 1 Нейрон		12:30-12:50	<p>Синергия в лечении боли: Междисциплинарные решения. Данилов Ан.Б., Путилина М.В., Костюкова Е.Г., Куваев Р.О.</p>	13:00-14:00	<p>Счастье – это чувство свободы от боли: прежние цели и новые подходы к лечению от дорсалгии до полинейропатии. Модератор: Данилов Ан.Б. Меркулов Ю.А., Меркулова Д.М., Камчатнов П.Р.</p>		
Зал 1 Нейрон									
12:30-12:50	<p>Синергия в лечении боли: Междисциплинарные решения. Данилов Ан.Б., Путилина М.В., Костюкова Е.Г., Куваев Р.О.</p>								
13:00-14:00	<p>Счастье – это чувство свободы от боли: прежние цели и новые подходы к лечению от дорсалгии до полинейропатии. Модератор: Данилов Ан.Б. Меркулов Ю.А., Меркулова Д.М., Камчатнов П.Р.</p>								
14:00-14:30	Перерыв								
14:30-16:00	<table border="1"> <thead> <tr> <th align="center" colspan="2">Зал 2 Эндорфин</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>14:30-15:30</td> <td> <p>Современный взгляд на витаминотерапию: от терапии боли до когнитивных нарушений. Разговор экспертов. Ших Е.В., Екушева Е.В., Афанасьев В.В.</p> </td> </tr> <tr> <td>15:40-16:00</td> <td> <p>Кластерная головная боль. Специальная лекция Филатова Е.Г.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Зал 2 Эндорфин		14:30-15:30	<p>Современный взгляд на витаминотерапию: от терапии боли до когнитивных нарушений. Разговор экспертов. Ших Е.В., Екушева Е.В., Афанасьев В.В.</p>	15:40-16:00	<p>Кластерная головная боль. Специальная лекция Филатова Е.Г.</p>		
Зал 2 Эндорфин									
14:30-15:30	<p>Современный взгляд на витаминотерапию: от терапии боли до когнитивных нарушений. Разговор экспертов. Ших Е.В., Екушева Е.В., Афанасьев В.В.</p>								
15:40-16:00	<p>Кластерная головная боль. Специальная лекция Филатова Е.Г.</p>								
16:00-16:15	Перерыв								
16:15-17:15	<table border="1"> <thead> <tr> <th align="center" colspan="2">Зал 2 Эндорфин</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>16:15-17:15</td> <td> <p>Проблемы нейропатической и ноцицептивной боли – дискуссия. Модератор: Данилов Ан.Б. Екушева Е.В., Каратеев А.Е.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Зал 2 Эндорфин		16:15-17:15	<p>Проблемы нейропатической и ноцицептивной боли – дискуссия. Модератор: Данилов Ан.Б. Екушева Е.В., Каратеев А.Е.</p>				
Зал 2 Эндорфин									
16:15-17:15	<p>Проблемы нейропатической и ноцицептивной боли – дискуссия. Модератор: Данилов Ан.Б. Екушева Е.В., Каратеев А.Е.</p>								
17:15-17:30	Перерыв								
17:30-19:00	<table border="1"> <thead> <tr> <th align="center" colspan="2">Зал 2 Эндорфин</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>17:30-19:00</td> <td> <p>Междисциплинарная проблема боли в клинических примерах. Гранд финал Причины много, подход один – обезболить. Сопредседатели: Еременко А.А., Амелин А.В. Ерёменко А.А., Гузанова Е.В., Амелин А.В.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Зал 2 Эндорфин		17:30-19:00	<p>Междисциплинарная проблема боли в клинических примерах. Гранд финал Причины много, подход один – обезболить. Сопредседатели: Еременко А.А., Амелин А.В. Ерёменко А.А., Гузанова Е.В., Амелин А.В.</p>				
Зал 2 Эндорфин									
17:30-19:00	<p>Междисциплинарная проблема боли в клинических примерах. Гранд финал Причины много, подход один – обезболить. Сопредседатели: Еременко А.А., Амелин А.В. Ерёменко А.А., Гузанова Е.В., Амелин А.В.</p>								
10:45-12:15	<table border="1"> <thead> <tr> <th align="center" colspan="2">Зал 3 Дофамин</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10:45-11:45</td> <td> <p>Высокотехнологические методы управления болью. Яковлев А.А., Котляров С.В., Кульнева Т.В., Строков Р.А.</p> </td> </tr> <tr> <td>12:30-13:30</td> <td> <p>Современные терапевтические стратегии управления хронической болью в спине: интеграция междисциплинарного подхода. Данилов Ал.Б., Ших Е.В., Филатова Е.С.</p> </td> </tr> <tr> <td>13:40-14:00</td> <td> <p>Специальная лекция*При поддержке компании ООО «Эбви» Пациент-ориентированная терапия мигрени. В фокусе-Атогенант. Табеева Г.Р.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Зал 3 Дофамин		10:45-11:45	<p>Высокотехнологические методы управления болью. Яковлев А.А., Котляров С.В., Кульнева Т.В., Строков Р.А.</p>	12:30-13:30	<p>Современные терапевтические стратегии управления хронической болью в спине: интеграция междисциплинарного подхода. Данилов Ал.Б., Ших Е.В., Филатова Е.С.</p>	13:40-14:00	<p>Специальная лекция*При поддержке компании ООО «Эбви» Пациент-ориентированная терапия мигрени. В фокусе-Атогенант. Табеева Г.Р.</p>
Зал 3 Дофамин									
10:45-11:45	<p>Высокотехнологические методы управления болью. Яковлев А.А., Котляров С.В., Кульнева Т.В., Строков Р.А.</p>								
12:30-13:30	<p>Современные терапевтические стратегии управления хронической болью в спине: интеграция междисциплинарного подхода. Данилов Ал.Б., Ших Е.В., Филатова Е.С.</p>								
13:40-14:00	<p>Специальная лекция*При поддержке компании ООО «Эбви» Пациент-ориентированная терапия мигрени. В фокусе-Атогенант. Табеева Г.Р.</p>								
12:30-14:00	<table border="1"> <thead> <tr> <th align="center" colspan="2">Зал 3 Дофамин</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12:30-13:30</td> <td> <p>Симпозиум Специальная лекция Прикладные и концептуальные аспекты базовой и дифференцированной терапии тревожных расстройств в психоневрологической практике. Дороженков И.Ю.</p> </td> </tr> <tr> <td>13:40-14:00</td> <td> <p>Симпозиум*при поддержке ООО Гринвекс Рус Счастье – это чувство свободы от боли: прежние цели и новые подходы к лечению от дорсалгии до полинейропатии. Модератор: Данилов Ан.Б. Меркулов Ю.А., Меркулова Д.М., Камчатнов П.Р.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Зал 3 Дофамин		12:30-13:30	<p>Симпозиум Специальная лекция Прикладные и концептуальные аспекты базовой и дифференцированной терапии тревожных расстройств в психоневрологической практике. Дороженков И.Ю.</p>	13:40-14:00	<p>Симпозиум*при поддержке ООО Гринвекс Рус Счастье – это чувство свободы от боли: прежние цели и новые подходы к лечению от дорсалгии до полинейропатии. Модератор: Данилов Ан.Б. Меркулов Ю.А., Меркулова Д.М., Камчатнов П.Р.</p>		
Зал 3 Дофамин									
12:30-13:30	<p>Симпозиум Специальная лекция Прикладные и концептуальные аспекты базовой и дифференцированной терапии тревожных расстройств в психоневрологической практике. Дороженков И.Ю.</p>								
13:40-14:00	<p>Симпозиум*при поддержке ООО Гринвекс Рус Счастье – это чувство свободы от боли: прежние цели и новые подходы к лечению от дорсалгии до полинейропатии. Модератор: Данилов Ан.Б. Меркулов Ю.А., Меркулова Д.М., Камчатнов П.Р.</p>								
14:00-14:30	Перерыв								
14:30-16:00	<table border="1"> <thead> <tr> <th align="center" colspan="2">Зал 3 Дофамин</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>14:30-15:30</td> <td> <p>Разбор терапевтических подходов к ведению пациентов с болезнями синдромами в неврологической практике Климов Л.В., Якулов Э.З., Федин А.И.</p> </td> </tr> <tr> <td>15:40-16:00</td> <td> <p>Совет экспертов</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Зал 3 Дофамин		14:30-15:30	<p>Разбор терапевтических подходов к ведению пациентов с болезнями синдромами в неврологической практике Климов Л.В., Якулов Э.З., Федин А.И.</p>	15:40-16:00	<p>Совет экспертов</p>		
Зал 3 Дофамин									
14:30-15:30	<p>Разбор терапевтических подходов к ведению пациентов с болезнями синдромами в неврологической практике Климов Л.В., Якулов Э.З., Федин А.И.</p>								
15:40-16:00	<p>Совет экспертов</p>								
16:00-16:15	Перерыв								
16:15-17:15	<table border="1"> <thead> <tr> <th align="center" colspan="2">Зал 3 Дофамин</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>16:15-17:15</td> <td> <p>Генальная легкая неврология и педиатрия. Междисциплинарный подход. Рохина Н.А. Мальчук В.А., Белыев А.Ф.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Зал 3 Дофамин		16:15-17:15	<p>Генальная легкая неврология и педиатрия. Междисциплинарный подход. Рохина Н.А. Мальчук В.А., Белыев А.Ф.</p>				
Зал 3 Дофамин									
16:15-17:15	<p>Генальная легкая неврология и педиатрия. Междисциплинарный подход. Рохина Н.А. Мальчук В.А., Белыев А.Ф.</p>								
17:15-17:30	Перерыв								
17:30-19:00	<table border="1"> <thead> <tr> <th align="center" colspan="2">Зал 3 Дофамин</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>17:30-19:00</td> <td> <p align="center">...../..... /.....</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Зал 3 Дофамин		17:30-19:00	<p align="center">...../..... /.....</p>				
Зал 3 Дофамин									
17:30-19:00	<p align="center">...../..... /.....</p>								

09:00-11:00	<p>Пленарная сессия №2 1. Якулов Э.З. Три важных компонента здоровья врача. Как найти баланс? 2. Амелин А.В. Способны ли НПВП уменьшить риск хронизации боли. *при поддержке «Верофарм», баллы НМО не начисляются 3. Данилов Ан.Б. Нейровоспаление и боль. 4. Шишкова В.Н. Современные акцентры для ноотропной терапии. 5. Табева Г.Р. Прозопалтин: дифференциальный диагноз и дифференцированная терапия. *при поддержке ООО "ДР. РЕДДИ С.ЛАБОРАТОРИС", баллы НМО не начисляются 6. Наумов А.В. Демонтаж боли: магия без волшебства. *при поддержке компании АО "Нижфарм"</p>	
	<p>Зал 1 Нейрон Симпозиум Полиморфизм когнитивных нарушений. Индивидуальный выбор терапевтической стратегии. Захаров В.В., Соловьева Э.Ю., Шишкова В.Н.</p>	
11:00-11:15	<p>Зал 2 Эндорфин Симпозиум Конслюм: пациент с хронической болью в спине. Модератор: Данилов Ан.Б. Якулов Э.З., Сиволап Ю.П., Козлов И.Г.</p>	
12:15-12:30	<p>Зал 3 Дофамин Специальная Секция Междисциплинарная кардиология. Диалог Экспертов: игра на опережение. Часть 1. Беленков Ю.Н., Кожевникова М.В.</p>	
12:30-14:00	<p>Зал 1 Нейрон Симпозиум*при поддержке ООО «ЭЛС-РФС» Почему болит спина? Дебаты невролога и психиатра. Председатель: Латышева Н.В. Петелин Д.С., Титова Н.В.</p>	<p>Зал 2 Эндорфин Симпозиум*при поддержке компании АО «Акрихин», баллы НМО не начисляются Интегративный подход в терапии боли: принципы и правила. Данилов Ан.Б., Рачин А.П. Концепция медицины сна: значение для практикующих врачей. Данилов Ан.Б.</p>
14:00-14:30	<p>Зал 2 Эндорфин Симпозиум Искусство против боли и страданий. Соколова Л.П., Левин О.С., Данилов Ан.Б.</p>	
14:30-15:30	<p>Зал 1 Нейрон Симпозиум Частные вопросы медицины боли и тревожных расстройств. Латышева Н.В., Супонева Н.А., Сиволап Ю.П.</p>	
15:30-15:45	<p>Зал 3 Дофамин Специальная Секция Междисциплинарная кардиология. Диалог Экспертов: игра на опережение. Часть 3. Пономаренко Г.Н., Данилов Ан.Б.</p>	
15:45-16:45	<p>Зал 1 Нейрон Специальная лекция*при поддержке ООО "Новалейс" Ризатриптан в таблетках (Релонова): результаты первой российской наблюдательной программы. Латышева Н.В. Роль биомеханики и стресса в формировании болевого синдрома. Барулин А.Е., Горбачёв А.В.</p>	<p>Зал 2 Эндорфин Симпозиум Выбор препарата для терапии боли: взгляд эксперта. Данилов Ан.Б., Рачин А.П.</p>
16:45-17:00	<p>Зал 3 Дофамин Специальная Секция Междисциплинарная кардиология. Диалог Экспертов: игра на опережение. Часть 4. Халмов Ю.Ш., Полякова Е.А., Ахмеджанов Н.М.</p>	
17:00-18:00	<p>Зал 2 Эндорфин Мастер-класс Орорациональная боль. Междисциплинарный подход. От биомеханики до психологии. Барулин А.Е., Курушина О.В.</p>	
	<p>Зал 3 Дофамин Специальная Секция Междисциплинарная кардиология. Диалог Экспертов: игра на опережение. Часть 5* Гусакова Е.В., Скоромец Т.А., Кожевнич А.А., Бутакова И.В., Бахарева О.Н. *окончание секции 19.00</p>	

Время			
09:30-11:15	<p>Пленарная сессия №3 1. Рожков Д.О. Тема уточняется. 2. Насонова Т.И. Боль, тревога, катастрофизация: как не допустить хронизации. 3. Васенина Е.Е. Между Сциллой и Харидой: от боли к когнитивным расстройствам. *при поддержке «Верофарм», баллы ИМО не начисляются 4. Рачин А.П. Фенотипы (этиотипы) боли в спине в позиции концепции D-TIMEK. *при поддержке компании АО "Нижфарм" 5. Артеменко А.Р. Эволюция бутулинотерапии мигрени: от случайного наблюдения до открытий в нейробиологии и всеобщего признания.</p>	<p style="text-align: center;">Перерыв</p> <p style="text-align: center;">Зал 2 Эндорфин <i>Мастер-класс</i> Туннельная нейропатия. Синдром многоуровневой компрессии. Диагностика и лечение. Часть 1. <i>Субботин Ф.А.</i></p>	<p style="text-align: center;">Перерыв</p> <p style="text-align: center;">Зал 3 Дофамин <i>Мастер-класс</i> Групповая цветотерапия "Научись счастью". (Школа цвета Маши Гусевой). <i>Гусева М.Е.</i></p>
11:15-11:30			
11:30-12:30	<p style="text-align: center;">Зал 1 Нейрон <i>Специальная секция</i> В поисках противобольевой терапии оро-фациальной и головной боли: возможности интервенционных методов. <i>Модераторы: Мингазова Л.Р., Орлова О.Р., Исагулян Э.Д.</i> <i>Мингазова Л.Р., Орлова О.Р.</i> <i>Григорян Г.Ю.</i> <i>Поштаев В.К.</i> <i>Исагулян Э.Д.</i> <i>Портиягин И.В.</i> <i>Мойсак Г.И.</i> <i>Григорян Ю.А.</i> <i>Мингазова Л.Р.</i> <i>Артеменко А.Р.</i> <i>Орлова О.Р.</i></p>	<p style="text-align: center;">Перерыв</p> <p style="text-align: center;">Зал 2 Эндорфин <i>Мастер-класс</i> Туннельная нейропатия. Синдром многоуровневой компрессии. Диагностика и лечение. Часть 2. <i>Субботин Ф.А.</i></p>	<p style="text-align: center;">Перерыв</p> <p style="text-align: center;">Зал 3 Дофамин <i>Консилиум Экспертов.</i> Болевой синдром как межличностная проблема. <i>Антпенко Е.А.</i> <i>Картавенко С.С.</i> <i>Шабалев С.В.</i> <i>Руденко Ю.Н.</i> <i>Бежина Е.Н.</i> <i>Елисеева Л.Н.</i> <i>Беляев А.Ф., Хохлов В.Ю., Елисеева И.В.</i> <i>Чутко Л.С.</i></p>
12:30-12:45			
12:45-13:45			
13:45-14:00			
14:00-15:00			
15:00-15:15			
15:15-16:15	<p style="text-align: center;">Перерыв</p> <p style="text-align: center;">Зал 1 Нейрон <i>Международный симпозиум</i> Нейротрициология в управлении болью. <i>Модераторы: Данилов Ал.Б., Бадаева А.В.</i> <i>Витторрио Калабресе (Италия)</i> <i>Панатотис Зис (Кипр)</i></p>	<p style="text-align: center;">Перерыв</p> <p style="text-align: center;">Зал 2 Эндорфин <i>Специальная секция</i> СХТБ: подходы мультидисциплинарной команды. <i>Модератор: Дилаян О.Э.</i> <i>Дилаян О.Э.</i> <i>Слободянок Б.А.</i> <i>Извозчиков С.Б.</i> <i>Морозова Е.А.</i> <i>Хачимов Л.Х.</i> <i>Самойлова Н.В.</i> <i>Дилаян О.Э.</i> <i>Исагулян Э.Д.</i></p>	<p style="text-align: center;">Перерыв</p> <p style="text-align: center;">Зал 3 Дофамин Сессия Молодых Учёных. <i>Модератор: Бердникова А.В.</i></p>
16:15-16:30			
16:30-17:30			



НЕЙРОБИОН®

Витамины В1+В6+В12

НЕЙРОБИОН® – оригинальный лекарственный препарат, применяется в 75 странах мира¹

- ✓ Первый нейротропный комплекс в мире¹
- ✓ Более 60 лет клинического применения¹
- ✓ Оригинальный комплекс витаминов В1+В6+В12¹
- ✓ Терапевтические дозировки витаминов В1+В6+В12²
- ✓ Липофильный тиамин в составе лекарственного препарата НЕЙРОБИОН® таблетки покрытые оболочкой



1. Первый зарегистрированный в мире лекарственный препарат с комбинацией витаминов В₁, В₆ и В₁₂. Оригинальная разработка компании Мерк, на рынке с 1962 года
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нейробион® таблетки покрытые оболочкой ЛС-001540 от 30.11.2023
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нейробион® раствор для внутримышечного введения ЛСР-004589/08 от 14.11.2023