

Межрегиональная общественная организация
«Российское общество по изучению боли»

«Российский журнал боли» —
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал
Выходит 4 раза в год
Основан в 2002 году

Журнал включен в Российский индекс
научного цитирования (РИНЦ), Scopus

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ БОЛИ

Том 22

www.painrussia.ru

1'2024



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Издательство «Медиа Сфера»:

127238, Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: +7(495) 482-4329
Факс: +7(495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238, Москва, а/я 54, «Медиа Сфера»
Отдел рекламы: +7(495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: +7(495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:

127238, Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: +7(495) 482-4329, +7(499) 248-5222
E-mail: afanasieva@mediasphera.ru
Зав. редакцией: Л.Н. Афанасьева

Оригинал-макет изготовлен
издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, М.Л. Калужнин
Корректор: О.М. Тарарина, Д.П. Богданова

Решением президиума ВАК РФ журнал включен
в перечень периодических изданий, рекомендованных
для публикации работ соискателей ученых степеней.
Все права защищены. Ни одна часть этого издания
не может быть занесена в память компьютера либо
воспроизведена любым способом без предварительного
письменного разрешения издателя.
Рукописи и иллюстрации не возвращаются.
За содержание рекламных публикаций ответственность
несет рекламодатель.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по
надзору за соблюдением законодательства в сфере мас-
совых коммуникаций и охране культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-4182 от 30
августа 2010 г.

Подписной индекс по каталогу «Почты России» — ПМ046

Формат 60×90 1/8; тираж 3000 экз.
Усл. печ. л. 9. Заказ 2831. Подписано в печать 31.05.2022
Отпечатано в ООО «ПКФ СОЮЗ-ПРЕСС»

Кукушкин Михаил Львович (главный редактор) — д.м.н., профессор, зав. лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
Яхно Николай Николаевич (председатель редакционного совета) — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий научно-исследовательским отделом неврологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», президент Российского общества по изучению боли, Москва
Абузарова Гузель Рафаиловна — д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным Московского научно-исследовательского онкологического института (МНИОИ) имени П.А. Герцена, Москва
Амелин Александр Витальевич — д.м.н., профессор кафедры неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова, Санкт-Петербург
Балазин Виктор Александрович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии Ростовского государственного медицинского университета, вице-президент Российского общества по изучению боли, Ростов-на-Дону
Беляев Анатолий Федорович — д.м.н., профессор Института клинической неврологии и реабилитационной медицины Тихоокеанского государственного медицинского университета, директор Института вертеброневрологии и мануальной медицины, Владивосток
Бухасира Дилье (Didier Bouhassira) — профессор Центра изучения и лечения боли Университета Версаль Сен-Квентин, Франция
Вельтишев Дмитрий Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела стрессовых расстройств Московского НИИ психиатрии — филиал ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва
Давыдов Олег Сергеевич (ответственный секретарь) — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
Древалев Олег Николаевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нейрохирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва
Евзиков Григорий Юльевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», Москва
Еременко Александр Анатольевич — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. отделением кардиореанимации и интенсивной терапии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В. Петровского», Москва
Загорюлько Олег Иванович — д.м.н., профессор, руководитель Клиники изучения и лечения боли ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В. Петровского», Москва
Каратеев Андрей Евгеньевич — д.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва
Крупина Наталья Александровна — д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии нервной системы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
Курушина Ольга Викторовна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики Волгоградского государственного медицинского университета
Майчук Елена Юрьевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1 Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, Москва
Мельведева Людмила Анатольевна (ответств. секретарь) — д.м.н., главный научный сотрудник Клиники изучения и лечения боли ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В. Петровского», Москва
Моро Андре (André Mouraux), профессор Института нейронаук, Научная группа исследования боли, Брюссель, Бельгия
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва
Никола Владимир Владимирович — д.м.н., зав. отделением общей реанимации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В. Петровского», Москва
Новиков Георгий Андреевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой паллиативной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, президент Общероссийского общественного движения «Медицина за качество жизни», Москва
Овечкин Алексей Михайлович — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», Москва
Пернов Сергей Сергеевич — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, директор ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина», заведующий кафедрой нормальной физиологии и медицинской физики лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва
Плаки Леон (Leon Plaghki), почетный профессор Католического Университета Лёвина, Лёвин, Бельгия
Рабинович Соломон Абрамович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой обезболивания в стоматологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, Москва
Стрোক Игорь Алексеевич — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», Москва
Табеева Поэль Рафкатовна — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», Президент Российского общества по изучению головной боли, Москва
Хабиров Фарит Ахатович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой вертеброневрологии и мануальной терапии Казанской государственной медицинской академии, Казань
Чуриканов Максим Валерьевич (ответственный секретарь) — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», старший научный сотрудник Клиники изучения и лечения боли ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В. Петровского», член Правления Европейской федерации боли EFIC, Москва
Шпроков Василий Афанасьевич — д.м.н., профессор, заведующий научным отделом «Неврологическая клиника» ФБУН «Екатеринбургский медицинский — научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий», Екатеринбург
Экклестон Кристофер (Christopher Eccleston) — профессор, директор Центра изучения боли, Университет Бата, Великобритания

Russian Association for the Study of Pain
MEDIA SPHERA Publishing House

RUSSIAN JOURNAL OF PAIN

ROSSIJSKY ZHURNAL BOLI

www.painrussia.ru

1'2024

Russian Journal of Pain is quarterly
peer-reviewed journal. It was established in 2002 and
is published by MEDIA SPHERA Publishing House

Vol. 22



Articles published in The Russian Journal of Pain
are indexed in the following international databases
of references and abstracts: Russian Science Citation
Index — RSCI, Scopus

FUNDAMENTAL AND PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED WITH THE SUPPORT OF THE RUSSIAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN

EDITORIAL BOARD

Mikhail L. Kukushkin (Editor-in-Chief) — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Laboratory of Fundamental and Applied Pain Problems, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

Nikolay N. Yakhno (Chairman of the Editorial Board) — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Research Department of Neurology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), President of the Russian Society for Pain Study, Moscow, Russia

Alexander V. Amelin — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Neurology of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University, Head of the Laboratory of Neurophysiology and Pain Pharmacology of the A.V. Waldman Institute of Pharmacology, St. Petersburg, Russia

Guzel R. Abuzarova — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Head of the Center Palliative Care for Cancer Patients, Herzen Moscow Research Institute of Oncology, Moscow, Russia

Victor A. Balyazin — PhD, Doctor of Medicine, professor, Chair of Neurology and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Vice-President of the Russian Society for the Study of Pain, Rostov-on-Don, Russia

Anatoly F. Belyaev — PhD, Doctor of Medicine, professor, Pacific State Medical University, professor of Institute of Clinical Neurology and Rehabilitation Medicine; Primorsky Institute of Vertebro-neurology and Manual Medicine, Director, Vladivostok, Russia

Didier Bouhassira — Professor, Center for the study and treatment of pain, the University of Versailles Saint-Quentin, Paris, France

Dmitry Y. Veltyshev — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Stress Disorders, Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of the Scientific Center for Mental Health, Moscow, Russia

Oleg S. Davydov (Executive Secretary) — Ph.D, Leading Researcher of the Laboratory of Fundamental and Applied Pain Problems, Scientific Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

Oleg N. Dreval — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Neurosurgery of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Moscow, Russia

Grigory Yu. Evzikov — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Alexander A. Eremenko — PhD, Doctor of Medicine, professor, Corr. member of RAS, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Department of Cardio-Intensive Care and Intensive Therapy of the B.V. Petrovsky Russian State Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

Oleg I. Zagorulko — PhD, Doctor of Medicine, Head of the Clinic for the Study and Treatment of Pain B.V. Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery, Moscow, Russia

Andrey E. Karateev — PhD, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Pathophysiology of Pain and Polymorphism of Musculoskeletal Diseases V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Olga V. Kurushina — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics of the Volgograd State Medical University

Natalia A. Krupina — PhD, Doctor of Biology, Principal Investigator, Laboratory of General Pathology of Nervous System, The Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

Elena Y. Maychuk — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, Moscow, Russia

Lyudmila A. Medvedeva (executive secretary) — PhD, Doctor of Medicine, Principal Investigator, Clinic for the Study and Treatment of Pain B.V. Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery, Moscow, Russia

André Mouraux — professor, Institute of Neuroscience, Scientific Group Pain Research, Brussels, Belgium

Evgeniy L. Nasonov — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific supervisor of the V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Vladimir V. Nikoda — PhD, Doctor of Medicine, Department of General Resuscitation, B.V. Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery, Moscow, Russia

Georgiy A. Novikov — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Palliative Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, President of the All-Russian Public Movement «Medicine for Quality of Life», Moscow, Russia

Alexey M. Ovechkin — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Sergey S. Pertsov — PhD, Doctor of Medicine, Corr. member of RAS, Professor, Director of the P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Head of the Department of Normal Physiology and Medical Physics of the Medical Faculty of the A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, Moscow, Russia

Leon Plaghki — Emeritus Professor, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium

Solomon A. Rabinovich — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Anesthesia in Dentistry of the A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, Moscow, Russia

Igor A. Strokov — PhD, associate professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Gyuzyal R. Tabeeva — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), President of the Russian Society for the Study of Headache, Moscow, Russia

Farit A. Khabirov — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Chair of Vertebro-neurology and Manual Therapy of the Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Maksim V. Churyukanov (executive secretary) — PhD, EPD, associate professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), member of the Board of the European Federation of Pain EFIC, Moscow, Russia

Vasily A. Shirokov — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific Department "Neurological Clinic, Ekaterinburg Medical-Scientific Center for the Prevention and Protection of Health of Industrial Workers, Ekaterinburg, Russia

Christopher Eccleston — Professor, Director of the Center for Pain Study, University of Bath, Bath, UK

MEDIA SPHERA Publishing House

Dmitrovskoe sh. 46/2, 4th Floor,
Moscow 127238, Russia
Tel. +7 (495) 482 4329
Fax: +7 (495) 482 4312
E-mail: info@mediasphera.ru
Website: www.mediasphera.ru

Correspondence:

MEDIA SPHERA
P.O. Box 54, Moscow 127238, Russia
Advertising: +7 (495) 482 0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Subscription: +7 (495) 482 5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Editorial office:

Dmitrovskoe sh. 46/2, 4th Floor,
Moscow 127238, Russia
Tel. +7 (495) 482 4329
E-mail: afanasieva@mediasphera.ru

Managing editor: L.N. Afanasieva

The Russian Journal of Pain is on the official List of leading peer-reviewed scientific journals and publications produced in the Russian Federation and commended by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the publication of the primary results of dissertation research for Candidate of Sciences and Doctor of Sciences degrees.

Only manuscripts complying with the explicit instructions to authors will be accepted for publication. In submitting an article to the Editorial Board, authors agree to the journal's Terms of Service. The instructions to authors and the Terms of Service agreement can be viewed on the journal's website: www.mediasphera.ru. Reproduction of part or all of the contents or materials published in the Russian Journal of Preventive Medicine in any form without the written permission of MEDIA SPHERA Publishing House is prohibited.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Иванова Е.А., Матюшкин А.И., Васильчук А.Г., Воронина Т.А.*
Анальгетический эффект гимантана в сравнении с диклофенаком при наружном применении и внутривенном введении на модели послеоперационной боли у крыс 5
- Максимова М.Ю.*
Синдром «пылающего рта» у женщин в менопаузе 12
- Парсамян Р.Р., Посненкова О.М., Журавлев М.О., Сельский А.О., Киселев А.Р., Фисун А.В., Руннова А.Е.*
Хронизация головной боли: анализ вызванных потенциалов на стимул 18
- Широков В.А., Манько К.С., Терехов Н.Л., Потатурко А.В., Новикова А.В., Одегова А.А., Носков С.М., Хохлов А.Л., Герасимова Ю.А., Попов Д.В., Шохин И.Е.*
Российское мультицентровое исследование эффективности и безопасности циклобензаприна при неспецифической боли в шее и пояснице 27
- Хосе Луис Куэрво Пульгарин, Леонадо Арсе Гальвес, Даниэла Кастьянос Рамелли, Даниэла Акоста Веландия, Кристиан Владимир Гуауке Марсело, Рафаэль Энрико Валенсия Гомес*
Блокада надлопаточного и подмышечного нервов при боли в плече.
Модификации интервенционного метода и клинические исходы 34
- Мухаметзянова А.Х., Парфенов В.А., Исайкин А.И.*
Оптимизация ведения пациентов с неспецифической болью в шее 40

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

- Чурюканов М.В., Кукушкин М.Л.*
Эперизон — эффективный миорелаксант центрального действия
для лечения скелетно-мышечной боли. 47
- Головачева В.А., Головачева А.А.*
Успешные комбинации лекарственной и нелекарственной терапии при болях
в нижней части спины 57

ОБЗОРЫ

- Бофанова Н.С., Самохина И.Д.*
Головная боль напряжения у детей младшего школьного возраста 68

ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Endang Widyastuti, Syahrul Said, Rosyidah Arafat*
Шкала оценки боли в отделении интенсивной терапии: обзор предметного поля 77
- Бахтадзе М.А., Шевченко Э.И.*
Шкала оценки боли в отделении интенсивной терапии: краткое знакомство 84

ORIGINAL ARTICLES

Ivanova E.A., Matyushkin A.I., Vasilchuk A.G., Voronina T.A.
Analgesic effect of externally applied and/or intraperitoneal hemantane and diclofenac in rats with postoperative pain 5

Maksimova M.Yu.
Burning mouth syndrome in menopausal women 12

Parsamyam R.R., Posnenkova O.M., Zhuravlev M.O., Selskii A.O., Kiselev A.R., Fisun A.V., Runnova A.E.
Headache chronification: analysis of evoked potentials for stimulus 18

Shirokov V.A., Manko K.S., Terekhov N.L., Potaturko A.V., Novikova A.V., Odegova A.A., Noskov S.M., Khokhlov A.L., Gerasimova Yu.A., Popov D.V., Shokhin I.E.
Russian multiple-center study of efficacy and safety of cyclobenzaprine for nonspecific neck and low back pain 27

José Luis Cuervo Pulgarín, Leonado Arce Gálvez, Daniela Castellanos Ramelli, Daniela Acosta Velandia, Christian Vladimir Guauque Marcelo, Rafael Enrico Valencia Gómez
Suprascapular and axillary nerve block in painful shoulder. Modifications in intervention and clinical outcomes 34

Mukhametzyanova A.Kh., Parfenov V.A., Isaikin A.I.
Management of patients with nonspecific neck pain. 40

MEDICINES

Churyukanov M.V., Kukushkin M.L.
Eperisone as an effective central muscle relaxant for the treatment of musculoskeletal pain 47

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.
Successful combinations of drug and non-drug therapy for low back pain 57

REVIEW

Bofanova N.S., Samokhina I.D.
Tension headache in children of primary school age. 68

EXPLORATORY REVIEWS

Endang Widyastuti, Syahrul Said, Rosyidah Arafat
Adaptation and validity of the critical care pain observation tool: a scoping review 77

Bakhtadze M.A., Schevchenko E.I.
The intensive care unit pain rating scale: a brief introduction. 84

Анальгетический эффект гимантана в сравнении с диклофенаком при наружном применении и внутривнутрибрюшинном введении на модели послеоперационной боли у крыс

© Е.А. ИВАНОВА, А.И. МАТЮШКИН, А.Г. ВАСИЛЬЧУК, Т.А. ВОРОНИНА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить действие гимантана в лекарственной форме для наружного применения, при внутривнутрибрюшинном введении и при комбинированном применении наружно и внутривнутрибрюшинно на модели послеоперационной боли у крыс в сравнении с диклофенаком.

Материал и методы. Механическую (с использованием нитей фон Фрея) или тепловую (в подошвенном тесте) гипералгезию у крыс регистрировали в течение 4 сут после операции — последовательных продольных разрезов кожи стопы и короткого сгибателя пальцев задней лапы. Гимантан и диклофенак наносили на прооперированную лапу и/или вводили внутривнутрибрюшинно (в виде растворов) дважды в сутки начиная со дня операции и в течение 3 сут после нее.

Результаты. Гимантан в виде 5% геля (наружно), при внутривнутрибрюшинном введении (10 мг/кг) и при комбинированном применении наружно и внутривнутрибрюшинно значительно снижал механическую послеоперационную гипералгезию у крыс во все дни регистрации. При этом эффект гимантана превосходил эффект диклофенака (5 мг/кг, 1% гель) при внутривнутрибрюшинном введении и при комбинированном применении наружно и внутривнутрибрюшинно. Эффективность геля гимантана была сопоставима с эффективностью геля диклофенака. На тепловую послеоперационную гипералгезию изучаемые средства при их наружном применении или внутривнутрибрюшинном введении значимого влияния не оказывали. Однако способность снижать ее выраженность зафиксирована при комбинированном использовании гелей и введении средств внутривнутрибрюшинно.

Заключение. Низкоаффинный неконкурентный блокатор NMDA-рецептора гимантан при наружном применении (5% гель), внутривнутрибрюшинном введении (10 мг/кг) и комбинированном применении наружно и внутривнутрибрюшинно снижает механическую гипералгезию у крыс на модели послеоперационной боли, не уступая в эффективности диклофенаку (5 мг/кг, 1% гель). Гимантан и диклофенак проявляют способность влиять на тепловую гипералгезию только при комбинированном применении в виде гелей и при введении внутривнутрибрюшинно.

Ключевые слова: гимантан, диклофенак, лекарственная форма для наружного применения, послеоперационная боль, крысы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Иванова Е.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4961-2051>

Матюшкин А.И. — <https://orcid.org/0000-0001-7640-0551>

Васильчук А.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-9079-1322>

Воронина Т.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>

Автор, ответственный за переписку: Иванова Елена Анатольевна — e-mail: iwanowaea@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Иванова Е.А., Матюшкин А.И., Васильчук А.Г., Воронина Т.А. Анальгетический эффект гимантана в сравнении с диклофенаком при наружном применении и внутривнутрибрюшинном введении на модели послеоперационной боли у крыс. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):5–11. <https://doi.org/10.17116/pain2024220115>

Analgesic effect of externally applied and/or intraperitoneal hemantane and diclofenac in rats with postoperative pain

© Е.А. IVANOVA, А.И. MATYUSHKIN, А.Г. VASILCHUK, Т.А. VORONINA

Zakusov Research Pharmacology Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To evaluate the effect of hemantane administered by external application, intraperitoneal injection and combined external and intraperitoneal administration in rats with postoperative pain compared to diclofenac.

Material and methods. Mechanical (von Frey test) or thermal (plantar test) hyperalgesia in rats was recorded for 4 days after surgery (longitudinal incisions of skin and flexor digitorum brevis muscle of the hind paw). Hemantane and diclofenac were applied to the paw and/or administered intraperitoneally twice a day on the day of surgery and 3 days after it.

Results. Hemantane administered by external application (5% gel), intraperitoneal injection (10 mg/kg) and combined maneuver significantly reduced mechanical postoperative hyperalgesia. The effect of hemantane was superior the effect of diclofenac (5 mg/kg, 1% gel) when administered intraperitoneally or by combined approach. Effect of hemantane and diclofenac gels was similar. Both drugs had no significant effect on thermal postoperative hyperalgesia when administered via external or intraperitoneal route alone. Hemantane and diclofenac influenced thermal hyperalgesia only after topical application and simultaneous intraperitoneal injection.

Conclusion. Low-affinity non-competitive NMDA receptor antagonist hemantane reduces mechanical hyperalgesia in rats with postoperative pain when applied topically (5% gel), intraperitoneally (10 mg/kg) or via both routes. Its effect is no inferior to diclofenac (5 mg/kg, 1% gel). Hemantane and diclofenac influenced thermal hyperalgesia only after topical application and simultaneous intraperitoneal injection.

Keywords: hemantane, diclofenac, dosage form for external use, postoperative pain, rats.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Ivanova E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4961-2051>

Matyushkin A.I. — <https://orcid.org/0000-0001-7640-0551>

Vasilchuk A.G. — <https://orcid.org/0000-0002-9079-1322>

Voronina T.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>

Corresponding author: Ivanova E.A. — e-mail: iwanowaea@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Ivanova EA, Matyushkin AI, Vasilchuk AG, Voronina TA. Analgesic effect of externally applied and/or intraperitoneal hemantane and diclofenac in rats with postoperative pain. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):5–11. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/pain2024220115>

Введение

Риск нежелательных явлений, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в таблетированной лекарственной форме и капсулах акцентировал значимость их использования в лекарственной форме для наружного применения с целью уменьшения системного действия препаратов за счет снижения их доз при пероральном приеме в комбинации с местными НПВП [1, 2]. Однако и в этом случае необходимо учитывать, что большинство НПВП усиливают дегенерацию хряща, поэтому, оказывая симптоматическое действие при остеоартрозе, негативно влияют на патогенез заболевания [3]. НПВП в лекарственной форме для наружного применения эффективны прежде всего за счет ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) и, как следствие, снижения образования простагландинов в зоне повреждения. Альтернативной мишенью для создания противовоспалительных и противоболевых средств в лекарственной форме для наружного применения могут быть ионотропные глутаматные рецепторы (ИГлур), на периферии локализованные на аксонах, число которых с ИГлур возрастает при воспалении [4], и экспрессируемые иммунными клетками, прежде всего Т-клетками [5].

В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова как противопаркинсонический препарат с поликомпонентным механизмом действия синтезирован и изучен N-(2-адамантил)гексаметиленмина гидрохлорид (гимантан) [6, 7], являющийся низкоаффинным неконкурентным канальным блокатором глутаматного NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецептора [8]. Установлено, что гимантан при наружном применении в виде геля снижает выраженность острой ноцицептивной боли [9], острого экссудативного воспаления [10] и вызванного введением полного адьюванта Фрейнда патологического процесса у крыс, включая воспалительную гипералгезию [11].

В продолжение изучения активности гимантана целью настоящего исследования явилась оценка действия гимантана в лекарственной форме для наружного применения, гимантана при внутрибрюшинном введении (раствора субстанции) и при комбинированном применении наружно и внутрибрюшинно на модели послеоперационной боли

у крыс. Эффективность гимантана сравнивали с эффективностью широко назначаемого НПВП диклофенака в лекарственной форме для наружного применения, при внутрибрюшинном введении и при его комбинированном применении наружно и внутрибрюшинно.

Материал и методы

Исследование выполнено на самцах крыс из питомника филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России». Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к корму и воде при 12-часовом световом режиме. Организацию и проведение работ осуществляли в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, и правилами, утвержденными комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова».

Модель послеоперационной боли [12]. На обработанной асептически подошвенной поверхности задней лапы наркотизированных этаминалом натрия (45 мг/кг, внутрибрюшинно) крыс разрезали кожу в длину на 1 см, затем выделяли короткий сгибатель пальцев и разрезали его в продольном направлении, оставляя связки неповрежденными. После надреза мышцу возвращали в исходное положение и разрез кожи зашивали горизонтальным матрасным швом (нитью 5-0 Polyglactin 910, Ethicon, Somerville, NJ). Место разреза обрабатывали стрептоцидом и раствором бриллиантового зеленого.

Исследуемые средства: субстанция гимантана (синтезирован и предоставлен для исследований химико-технологической лабораторией ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»), 5% гель гимантана серии 190219 (состав: гимантан 2,5 г, гидроксипропилметилцеллюлоза 1,00 г, нипагин 0,075 г, нипазол 0,025 г, диметилсульфоксид 5,00 г, вода очищенная до 50,00 г; разработан и предоставлен для исследований лабораторией гото-

Таблица 1. Влияние гимантана и диклофенака при внутривнутрибрюшинном введении, наружном и комбинированном применении (накожное нанесение гелей и введение внутривнутрибрюшинно) на механическую гипералгезию у крыс с моделью послеоперационной боли
Table 1. Effect of hemantane and diclofenac on mechanical hyperalgesia in rats with postoperative pain after intraperitoneal administration, external and combined application (cutaneous application of gels and intraperitoneal administration)

Группа	Число отдергиваний прооперированной левой задней лапы при воздействии нитью фон Фрея силой на сгибание, равной 10 г				
	до операции	сутки после операции			
		1-е	2-е	3-и	4-е
Контроль (n=8)	0,0 (0,0; 1,0)	7,5 (7,0; 8,3) [#]	8,5 (7,0; 9,3) [#]	8,0 (7,0; 9,0) [#]	8,0 (7,0; 8,0) [#]
Гимантан 10 мг/кг (n=9)	0,0 (0,0; 1,0)	2,0 (0,0; 3,0) [*]	3,0 (1,0; 3,0) [*]	0,0 (0,0; 3,0) [*]	1,0 (0,0; 2,0) [*]
Гимантан 5% гель (n=9)	0,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 1,0) [*]	0,0 (0,0; 0,0) [*]	1,0 (0,0; 2,0) [*]	1,0 (1,0; 2,0) [*]
Гимантан 10 мг/кг + гимантан 5% гель (n=9)	0,0 (0,0; 0,0)	2,0 (1,0; 4,0) ^{**}	1,0 (0,0; 4,0) ^{**}	3,0 (2,0; 4,0) ^{**}	2,0 (2,0; 3,0) ^{**}
Диклофенак 5 мг/кг (n=8)	1,0 (0,0; 2,0)	5,0 (4,0; 6,0) ^{**}	7,5 (5,5; 8,5) [#]	6,0 (4,8; 6,3) ^{**}	4,5 (3,0; 7,3) [#]
Диклофенак 1% гель (n=9)	2,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0) [*]	1,0 (0,0; 2,0) ^{**}	2,0 (1,0; 4,0) [*]	2,0 (2,0; 3,0) [*]
Диклофенак 5 мг/кг + диклофенак 1% гель (n=8)	0,0 (0,0; 0,0)	5,5 (4,3; 6,3) ^{**}	3,0 (2,0; 5,5) ^{**}	3,5 (2,3; 4,0) ^{**}	3 (2,3; 4,0) ^{**}

Примечание. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей; n — число крыс в группе; * — $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля, критерий Манна—Уитни; # — $p < 0,05$ по сравнению с показателем в группе до операции, парный критерий Уилкоксона.

вых лекарственных форм ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»); диклофенак натрия, раствор для инъекций 25 мг/мл (Nemofarm, Сербия), 1% гель диклофенака (Nemofarm, Сербия). Гимантан вводили внутривнутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг, диклофенак натрия — в дозе 5 мг/кг в объеме 2 мл/кг. В качестве растворителя использовали физиологический раствор (натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9%; производитель: ОАО НПК «ЭСКОМ»). Гели наносили на прооперированные лапы животных в количестве 0,1 мл.

Исследуемые средства наносили на прооперированную лапу (гели) и вводили внутривнутрибрюшинно (в виде растворов) дважды в сутки (в 9:00 и 16:00) начиная со дня операции (0-е сутки) и в течение 3 дней после нее. Животным, получавшим комбинированную терапию исследуемыми средствами при их введении внутривнутрибрюшинно и при их наружном применении, в утренний сеанс наружно наносили гели, в вечерний сеанс средства в виде растворов вводили внутривнутрибрюшинно. Болевую чувствительность крыс оценивали за сутки до операции, в 1-е, на 2-е, 3-и и 4-е сутки после операции. В эти же дни фиксировали массу тела крыс.

Механическую гипералгезию регистрировали с помощью волосков фон Фрея (Aesthesio Ugo Basile, Италия). Крыс помещали в пластиковые камеры (20×10×14 см) на возвышенной решетчатой платформе с перфорациями размером 1 см². После их адаптации к установке (15 мин) волосок фон Фрея с калиброванной силой на сгибание, равной 10 г, предъявляли перпендикулярно в разных местах подошвенной поверхности задней лапы, исключая область пальцев и скакательного сустава, 10 раз (длительность воздействия 1 с). Регистрировали число отдергиваний задних лап в ответ на их стимуляцию [13].

Тепловую гипералгезию оценивали в подошвенном тесте на установке Plantar Test (Hargreave's Method, Ugo Basile, Италия). Крыс помещали в пластиковые камеры (20×10×14 см) на стеклянной платформе аппарата и в течение 15 мин адаптировали к условиям установки. Луч инфракрасного света предъявляли перпендикулярно и фокусировали на середине подошвенной поверхности задних лап животных. Интенсивность воздействия соответствовала повышению температуры от 40 °С до 50 °С в течение 10 с. Регистрировали латентный период (ЛП) отдергивания задних лап в ответ на подачу сфокусированного луча инфракрасного света в секундах.

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили с помощью языка программирования R версии 3.5.1. Нормальность распределения данных проверяли при помощи критерия Шапиро—Уилка с последующей оценкой межгруппового равенства дисперсий критерием Бартлетта. Так как распределение данных отличалось от нормального, то для дальнейшего анализа использовали непараметрические методы: критерий Краскела—Уоллиса, критерий Манна—Уитни, парный критерий Уилкоксона. Результаты в таблицах представлены как медиана, 1-й и 3-й квартили. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Чувствительность задних лап крыс к механической и тепловой стимуляции, зарегистрированная за сутки до операции, была сопоставима во всех группах. Число отдергиваний задних лап животных в ответ на 10-кратное воздействие волоском фон Фрея с калиброванной силой на сгибание, равной 10 г, соответствовало 0—2; ЛП отдергивания задних лап в ответ на тепловое воздействие составил 9,0—10,6 с.

Модель послеоперационной боли у крыс, вызванной разрезом кожи, фасций и короткого сгибателя пальцев задней лапы, воспроизводит острую ноцицептивную боль при хирургических разрезах. У крыс с этой моделью на протяжении нескольких дней после хирургической манипуляции наблюдается механическая гипералгезия, что свидетельствует о подобии регистрируемых в эксперименте проявлений клинической картине в послеоперационном периоде у людей [12].

Начиная с 1-х суток после операции у крыс контрольной группы, не получавших исследуемых средств, регистрировали механическую и тепловую гипералгезию (табл. 1, 2). Так, число отдергиваний прооперированной задней лапы в ответ на раздражение ее подошвенной поверхности нитью фон Фрея силой на сгибание, равной 10 г, в 1-е сутки после операции повысилось со значения медианы, за день до операции равного 0, до 7,5. На 2-е, 3-и и 4-е сутки после хирургической манипуляции механическая чувствительность этой задней лапы не уменьшалась по сравнению с 1-ми сутками и характеризовалась значениями медианы

Таблица 2. Влияние гимантана и диклофенака при внутрибрюшинном введении, наружном и комбинированном применении (накожное нанесение гелей и введение внутрибрюшинно) на тепловую гипералгезию у крыс с моделью послеоперационной боли**Table 2.** Effect of hemantane and diclofenac on thermal hyperalgesia in rats with postoperative pain after intraperitoneal administration, external and combined application (cutaneous application of gels and intraperitoneal administration)

Группа	Латентный период отдергивания прооперированной левой задней лапы, с				
	до операции	сутки после операции			
		1-е	2-е	3-и	4-е
Контроль, $n=8$	9,8 (8,4; 11,5)	4,6 (3,8; 6,8) [#]	5,9 (5,2; 6,6) [#]	6,5 (5,4; 8,0) [#]	7,3 (6,3; 8,7)
Гимантан 10 мг/кг ($n=9$)	9,2 (8,7; 10,3)	5,1 (4,7; 8,4) [#]	7,1 (5,7; 8,2)	6,1 (5,7; 7,3) [#]	6,7 (5,5; 7,4) [#]
Гимантан 5% гель ($n=9$)	9,0 (8,7; 9,9)	5,8 (5,4; 7,1) [#]	7,2 (5,6; 8,3) [#]	7,2 (7,1; 7,7) [#]	6,6 (5,2; 7,7) [#]
Гимантан 10 мг/кг + гимантан 5% гель ($n=9$)	9,3 (8,9; 10,7)	7,2 (6,7; 7,7) [#]	8,7 (7,3; 8,9) ^{#*}	8,5 (7,4; 10,2)	7,5 (5,1; 8,4)
Диклофенак 5 мг/кг ($n=8$)	10,1 (8,3; 11,6)	5,3 (4,0; 6,6) [#]	6,3 (5,9; 6,8) [#]	7,9 (6,8; 9,7)	8,4 (7,0; 9,1)
Диклофенак 1% гель ($n=9$)	9,2 (8,7; 12,1)	7,2 (5,9; 7,8) [#]	7,6 (5,2; 7,8) [#]	6,9 (6,3; 7,7) [#]	7,4 (6,7; 7,9) [#]
Диклофенак 5 мг/кг + диклофенак 1% гель ($n=8$)	10,6 (9,7; 12,5)	7,8 (6,1; 8,9) ^{#*}	8,5 (7,5; 10,6) [*]	7,8 (7,4; 8,6) [#]	10,0 (7,4; 12,4)

Примечание. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей; n — число крыс в группе; * — $p<0,05$ по сравнению с группой контроля, критерий Манна—Уитни; # — $p<0,05$ по сравнению с показателем в группе до операции, парный критерий Уилкоксона

числа ее отдергиваний в ответ на стимуляцию, соответственно равными 8,5, 8,0 и 8,0 (см. табл. 1).

Тепловая гипералгезия в контрольной группе крыс проявлялась снижением ЛП отдергивания прооперированной лапы в ответ на подачу сфокусированного луча инфракрасного света на ее подошвенную поверхность в 2,1 раза в 1-е сутки после операции по сравнению со значением за сутки до нее. На 2-е, 3-и и 4-е сутки после операции в этой группе ЛП отдергивания поврежденной задней лапы постепенно повышался соответственно до значений медианы, равных 5,9 с, 6,5 с и 7,3 с, при этом значимая разница со значением до операции сохранялась на 2-е и 3-и сутки после операции (см. табл. 2).

Гимантан при двукратном ежедневном применении в виде лекарственной формы для наружного применения, двукратном ежедневном внутрибрюшинном введении в дозе 10 мг/кг и при комбинированном использовании геля и внутрибрюшинного введения значимо снижал выраженность механической послеоперационной гипералгезии у крыс во все дни регистрации по сравнению с выраженностью механической послеоперационной гипералгезии в контрольной группе. Наиболее низкие значения числа отдергиваний прооперированной задней лапы в ответ на механическое воздействие были зарегистрированы при ежедневном двукратном нанесении на поврежденную заднюю конечность 5% геля гимантана: они не превышали значения медианы, равного 1,0 (см. табл. 1). Препарат сравнения диклофенак наиболее выраженно снижал механическую послеоперационную гипералгезию у крыс также при его двукратном наружном нанесении. Значения медианы числа отдергиваний поврежденной задней лапы в ответ на раздражение нитью фон Фрея при применении 1% геля диклофенака соответствовали 1,0—2,0 во все дни регистрации чувствительности крыс. Выраженность действия на механическую гипералгезию 5% геля гимантана при ежедневном двукратном нанесении значимо не отличалась от эффекта 1% геля диклофенака. Однако эффективность гимантана в дозе 10 мг/кг при ежедневном двукратном внутрибрюшинном введении значимо превосходила анальгетический эффект диклофенака в дозе 5 мг/кг при ежедневном двукратном внутрибрюшинном введении на 2-е, 3-и и 4-е сутки после операции ($p<0,05$, критерий Манна—Уитни) (см. табл. 1). Выраженность действия комбинированной терапии ги-

мантаном значимо превышала выраженность анальгетического действия комбинированной терапии диклофенаком в 1-е сутки после операции ($p<0,05$, критерий Манна—Уитни) (см. табл. 1).

Значимое снижение тепловой послеоперационной гипералгезии у крыс зарегистрировано только при комбинированном применении изучаемых средств. Так, использование гимантана при наружном нанесении в виде 5% геля и при внутрибрюшинном введении в дозе 10 мг/кг снижало тепловую гипералгезию у животных на 2-е сутки после операции на 46,6% по сравнению в контрольной группой. Диклофенак натрия значимо уменьшал тепловую гипералгезию по сравнению с контрольной группой на 69,6% и 44,1%, соответственно в 1-е и на 2-е сутки после операции (см. табл. 2). При этом чувствительность контралатеральной прооперированной задней лапы (правой) крыс к механическому и тепловому воздействию значимо не изменялась по сравнению с соответствующими значениями за сутки до операции во всех опытных группах во все дни регистрации (табл. 3, 4). Однако следует отметить, что в контрольной группе значения медианы числа отдергиваний правой задней лапы при ее механической стимуляции на 1—4-е сутки после операции соответствовали 0,5—1,5, а в группах крыс, получавших гимантан при всех изучаемых схемах и диклофенак при наружном и комбинированном применении, они были равны 0.

Масса крыс с моделью послеоперационной боли на 1—4-е сутки после операции во всех опытных группах значимо не отличалась от соответствующих значений, зафиксированных за сутки до нее (значения медианы массы животных за сутки до операции в группах соответствовали 289—316 г). Это характеризует развившуюся послеоперационную боль у животных как боль слабой выраженности, при которой не снижается потребление ими пищи и воды, что наблюдается при более болезненных хирургических манипуляциях, например при лапаротомии, после которой масса тела животных снижается [14].

Обсуждение

Острая послеоперационная боль у крыс вызвана сенситизацией ноцицепторов при нарушении целостности тканей. На первичных афферентных нейронах экспрес-

Таблица 3. Влияние гимантана и диклофенака при внутривнутрибрюшинном введении, наружном и комбинированном применении (накожное нанесение гелей и введение внутривнутрибрюшинно) на механическую чувствительность контралатеральной прооперированной задней лапы крыс с моделью послеоперационной боли

Table 3. Effect of hemantane and diclofenac on mechanical sensitivity of the contralateral hind paw in rats with postoperative pain after intraperitoneal administration, external and combined application (cutaneous application of gels and intraperitoneal administration)

Группа	Число отдергиваний правой задней лапы при воздействии нитью фон Фрея силой на сгибание, равной 10 г				
	до операции	сутки после операции			
		1-е	2-е	3-и	4-е с
Контроль (n=8)	0,0 (0,0; 0,0)	0,5 (0,0; 2,3)	1,0 (0,0; 1,0)	0,5 (0,0; 1,3)	1,5 (0,5; 2,0)
Гимантан 10 мг/кг (n=9)	1,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Гимантан 5% гель (n=9)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)*	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Гимантан 10 мг/кг + гимантан 5% гель (n=9)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Диклофенак 5 мг/кг (n=8)	1,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 1,0)	0,5 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,3)
Диклофенак 1% гель (n=9)	1,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Диклофенак 5 мг/кг + диклофенак 1% гель (n=8)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0; 0,0)

Примечание. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей; n — число крыс в группе. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля, критерий Манна—Уитни.

Таблица 4. Влияние гимантана и диклофенака при внутривнутрибрюшинном введении, наружном и комбинированном применении (накожное нанесение гелей и введение внутривнутрибрюшинно) на тепловую чувствительность контралатеральной прооперированной задней лапы крыс с моделью послеоперационной боли

Table 4. Effect of hemantane and diclofenac on thermal sensitivity of the contralateral hind paw in rats with postoperative pain after intraperitoneal administration, external and combined application (cutaneous application of gels and intraperitoneal administration)

Группа	Латентный период отдергивания правой задней лапы, с				
	до операции	сутки после операции			
		1-е	2-е	3-и	4-е
Контроль (n=8)	9,7 (7,8; 11,6)	11,1 (9,4; 12,8)	10,5 (9,1; 11,8)	8,9 (6,7; 10,1)	11,7 (10,9; 12,5)
Гимантан 10 мг/кг (n=9)	9,3 (8,9; 10,2)	10,2 (8,9; 11,6)	8,8 (8,1; 15,8)	9,9 (9,2; 10,6)	9,1 (8,8; 9,4)
Гимантан 5% гель (n=9)	9,5 (8,3; 10,2)	10,5 (9,2; 13,0)	9,3 (8,8; 11,9)	9,3 (8,1; 12,1)	8,9 (7,4; 10,8)
Гимантан 10 мг/кг + гимантан 5% гель (n=9)	9,5 (8,9; 10,2)	8,4 (7,8; 11,4)	8,9 (8,5; 10,7)	9,1 (7,9; 11,6)	7,7 (7,5; 9,1)
Диклофенак 5 мг/кг (n=8)	9,8 (9,1; 11,1)	10,1 (9,2; 11,3)	10,1 (9,4; 11,4)	10,0 (9,2; 12,3)	10,2 (8,7; 11,3)
Диклофенак 1% гель (n=9)	10,4 (9,2; 12,5)	11,4 (10,2; 12,1)	9,9 (8,7; 10,5)	8,6 (8,2; 10,9)	8,2 (7,7; 8,9)
Диклофенак 5 мг/кг + диклофенак 1% гель (n=8)	10,5 (9,1; 13,8)	11,6 (10,9; 12,2)	10,6 (8,3; 11,0)	11,5 (10,8; 12,1)	12,3 (10,3; 16,5)

Примечание. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей; n — количество животных в группе

сируется TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1), ионный канал, который рассматривается интегратором болевых стимулов. Его стимуляция агонистами, теплом и протонами приводит к выделению провоспалительных нейропептидов, в том числе вещества P и кальцитонин-ген-связанного пептида, что запускает каскад нейрогенного воспаления [15]. Медиаторы, выделяемые поврежденными тканями и участвующими в развитии воспаления клетками, снижают порог чувствительности ионного канала TRPV1 путем разных посттрансляционных механизмов, и за счет этого усиливают боль [16].

На периферии глутаматный NMDA-рецептор способен взаимодействовать с ионным каналом TRPV1 в каскадах кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы типа II (CaMKII) и протеинкиназы C (PKC), а введение AMG9810, антагониста ионного канала TRPV1, подавляет вызванную NMDA (N-метил-D-аспарагиновой кислотой) механическую гипералгезию у крыс [17]. Известно, что блокаторы NMDA-рецептора гимантан и МК-801 при накожной аппликации, системном (внутрибрюшинном для гимантана и подкожном для МК-801) и подкожном интраплантарном введении снижают длительность реакции у мышей, вызванной стимуляцией ионного кана-

ла TRPV1 подкожным введением его экзогенного агониста капсаицина [18]. Блокаторы ионотропных NMDA и AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропиононовой кислоты) и metabotropicных mGluR1 глутаматных рецепторов при введении в плантарную область крыс снижают вызванную капсаицином термическую гипералгезию [19]. Однако в отсутствие действия экзогенного агониста ионного канала TRPV1 неконкурентный блокатор NMDA-рецептора МК-801 и конкурентный блокатор NMDA-рецептора AP-5 при интрастекальном введении крысам оказывают дозозависимый анальгетический эффект в отношении механической гипералгезии (метод Randall-Selitto), и только AP-5 способен снижать выраженность термической гипералгезии, вызванной введением полного адьюванта Фрейнда в заднюю лапу крыс [20]; блокатор NMDA-рецептора [Ser¹]histogranin подавляет механическую гипералгезию (метод Randall-Selitto), но не термическую гипералгезию при вызванном полным адьювантом Фрейнда воспалении [21].

Диклофенак натрия при пероральном введении в дозе 10 мг/кг, но не 1 мг/кг способен подавлять формалиновую боль у крыс в обусловленную действием альгогена на ионный канал TRPA1 острую фазу [22] за счет влияния на ион-

ный канал TRPV1, так как известно, что данный НПВП снижает выраженность механической и тепловой гипералгезии, вызванной активацией этого канала [23]. Ионный канал TRPA1 соэкспрессирован с ионным каналом TRPV1 [24], и антагонисты ионного канала TRPV1 могут угнетать выраженность болевого поведения крыс в острую фазу формалиновой боли [25].

Диклофенак натрия ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, экспрессия которой возрастает при воспалении, за счет чего снижает продукцию простагландинов в очаге воспаления и вызываемую ими сенсибилизацию ноцицепторов. Гимантан при остром эксудативном воспалении не влияет на повышенную экспрессию ЦОГ-2, но снижает повышенную активность фосфолипазы A2 [26], а следовательно, продукцию субстрата ЦОГ, арахидоновой кислоты, и, соответственно, обеспечивающих развитие воспалительной реакции простагландинов и лейкотриенов [27].

В проведенном нами исследовании гимантан и диклофенак при применении только в виде гелей или только при внутривенном введении значительно снижали выраженность механической гипералгезии, развившейся за счет стимуляции низкороговых механорецепторов кожи, но не тепловой гипералгезии. Возможно, для проявления анальгетического эффекта гимантана и диклофенака при их использовании в виде гелей или при введении внутривенно в подошвенном тесте у крыс с моделью по-

слеоперационной боли требуется их большая концентрация в поврежденных тканях. Подобные результаты описаны для НПВП мелоксикама с замедленным высвобождением при подкожном введении и капрофена при наружном применении в виде геля на этой же модели послеоперационной боли у крыс [13]. В проведенном исследовании способность влиять на тепловую гипералгезию зафиксирована только при комбинированном использовании гимантана и диклофенака при их наружном применении и внутривенном введении. Вероятно, этот эффект при комбинированном применении средств развивается за счет их комплексного воздействия, локализованного как в зоне повреждения тканей, так и в вышележащей области.

Заключение

Низкоаффинный неконкурентный блокатор глутаматного NMDA-рецептора гимантан снижает механическую послеоперационную гипералгезию у крыс при наружном применении (5% гель), внутривенном введении (10 мг/кг) и комбинированном применении наружно (5% гель) и внутривенно (10 мг/кг), по эффективности он не уступает диклофенаку (5 мг/кг, 1% гель).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, Kraus VB, Lohmander LS, Abbott JH, Bhandari M, Blanco FJ, Espinosa R, Haugen IK, Lin J, Mandl LA, Moilanen E, Nakamura N, Snyder-Mackler L, Trojian T, Underwood M, McAlindon TE. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27(11):1578-1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, Callahan L, Copenaver C, Dodge C, Felson D, Gellar K, Harvey WF, Hawker G, Herzig E, Kwoh CK, Nelson AE, Samuels J, Scanzello C, White D, Wise B, Altman RD, DiRenzo D, Fontanarosa J, Giradi G, Ishimori M, Misra D, Shah AA, Shmagel AK, Thoma LM, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research*. 2020;72(2):149-162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>
- Бадюкин В.В. Мультифакторность механизмов действия нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрозе. *Современная ревматология*. 2009;3(4):81-88.
- Badokin VV. Multifactoriness of the mechanisms of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya*. 2009;3(4):81-88. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2009-578>
- Carlton SM, Coggeshall RE. Inflammation-induced changes in peripheral glutamate receptor populations. *Brain Research*. 1999;820(1-2):63-70. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)01328-6](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)01328-6)
- Ganor Y, Levite M. Glutamate in the immune system: glutamate receptors in immune cells, potent effects, endogenous production and involvement in disease. In: Levite M, ed. *Nerve-Driven Immunity*. Vienna: Springer-Verlag; 2012;122-162. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0888-8_4
- Середин С.Б., Вальдман Е.А., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Пятин Б.М., Авдюнина Н.И., Алексеев К.В., Грушевская Л.Н., Большакова Р.Ф., Волкова М.Ю., Сергеева М.С., Блынская Е.В., Авакян Г.Н., Катунина Е.А. *Фармацевтическая композиция для лечения болезни Паркинсона*. Патент РФ на изобретение №2423981С2/20.07.2011. Бюлл. №20. Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова РАМН. Ссылка активна на 22.09.23.
- Seredenin SB, Val'dman EA, Voronina TA, Nerobkova LN, Pyatin BM, Avdyunina NI, Alekseev KV, Grushevskaya LN, Bol'shakova RF, Volkova MJ, Sergeeva MS, Blynskaya EV, Avakyan GN, Katunina EA. *Pharmaceutical composition for treating Parkinson's disease*. RF patent for invention No. 2423981C2/20.07.2011. Byull. No. 20. Institution of the Russian Academy of Medical Sciences V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology of the Russian Academy of Medical Sciences. (In Russ.). Accessed September 22, 2023. <https://www.freepatent.ru/patents/2423981#>
- Середин С.Б., Воронина Т.А., Пятин Б.М., Капица И.Г., Вальдман Е.А., Неробкова Л.Н., Авдюнина Н.И., Алексеев К.В., Грушевская Л.Н., Блынская Е.В., Сергеева М.С. *Инъекционная лекарственная форма для лечения болезни Паркинсона, способ ее приготовления и применение*. Патент РФ на изобретение №2520758С2/27.06.2014 Бюлл. №18. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова» Российской академии медицинских наук. Ссылка активна на 22.09.23.
- Seredenin SB, Voronina TA, Pjatin BM, Kapitsa IG, Val'dman EA, Nerobkova LN, Avdyunina NI, Alekseev KV, Grushevskaya LN, Blynskaya EV, Sergeeva MS. Injectable dosage form for treatment of Parkinson's disease, method for preparing and using it. RF patent for invention No. 2520758C2/27.06.2014. Byull. No. 18. Federal State Budgetary Institution «V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology» of the Russian Academy of Medical Sciences. (In Russ.). Accessed September 22, 2023. <https://www.freepatent.ru/patents/2520758#>
- Елшанская М.В., Соболевский А.И., Вальдман Е.А., Ходоров Б.И. Взаимодействие потенциального противопаркинсонического средства производного адамантана с ионными каналами глутаматных рецепторов NMDA подтипа. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001;64(1):18-21.
- Elshanskaya MV, Sobolevskiy AI, Val'dman EA, Khodorov BI. Interaction of the new adamantane derivative A-7 a potential antiparkinsonian drug with NMDA receptor channels. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2001;64(1):18-21. (In Russ.).
- Иванова Е.А., Матюшкин А.И., Блынская Е.В., Воронина Т.А. Оценка анальгетической активности гелевых форм гимантана для местного применения в формалиновом тесте у крыс. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(8):51-55.

- Ivanova EA, Matyushkin AI, Blynskaya EV, Voronina TA. Local analgesic activity of hemantane gel dosage forms evaluated using the formalin test in rats. *Pharmaceutical chemistry journal*. 2018;52(8):740-743. (In Russ.).
10. Матюшкин А.И., Иванова Е.А., Золотов Н.Н., Воронина Т.А. Противовоспалительные свойства гимантана в лекарственной форме для наружного применения на моделях каррагенанового и декстрансульфатного отека у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83(5):47-50. Matyushkin AI, Ivanova EA, Zolotov NN, Voronina TA. Anti-inflammatory properties of hemantane topical formulation on the models of carrageenan and dextran sulfate edema in rats. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2020;83(5):47-50. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-5-29-32>
 11. Ivanova E, Matyushkin A, Sorokina A, Alexeeva S, Kachalov K, Miroshkina I, Voronina T, Durnev A. Low-affinity NMDA receptor antagonist hemantane in a topical formulation attenuates arthritis induced by Freund's Complete Adjuvant in rats. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2023;epublished: July 19, 2023. <https://doi.org/10.34172/apb.2024.002>
 12. Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF. Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain*. 1996;64(3):493-502. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)01441-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)01441-1)
 13. Seymour TL, Adams SC, Felt SA, Jampachaisri K, Yeomans DC, Pacharinsak C. Postoperative analgesia due to sustained-release buprenorphine, sustained-release meloxicam, and carprofen gel in a model of incisional pain in rats (*rattus norvegicus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2016;55(3):300-305.
 14. Flecknell PA, Orr HE, Roughan JV, Stewart R. Comparison of the effects of oral or subcutaneous carprofen or ketoprofen in rats undergoing laparotomy. *Veterinary Record*. 1999;144(3):65-67. <https://doi.org/10.1136/vr.144.3.65>
 15. Koivisto A-P, Belvisi MG, Gaudet R, Szallasi A. Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2022;21(1):41-59. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00268-4>
 16. Ibi M, Matsuno K, Shiba D, Katsuyama M, Iwata K, Kakehi T, Nakagawa T, Sango K, Shirai Y, Yokoyama T, Kaneko S, Saito N, Yabe-Nishimura C. Reactive oxygen species derived from NOX1/NADPH oxidase enhance inflammatory pain. *The Journal of Neuroscience*. 2008;28(38):9486-9494. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1857-08.2008>
 17. Lee J, Saloman JL, Weiland G, Auh QS, Chung M-K, Ro JY. Functional interactions between NMDA receptors and TRPV1 in trigeminal sensory neurons mediate mechanical hyperalgesia in the rat masseter muscle. *Pain*. 2012;153(7):1514-1524. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.04.015>
 18. Иванова Е.А., Матюшкин А.И., Воронина Т.А. Антагонисты NMDA-рецепторов снижают чувствительность кожи при воздействии агониста TRPV1-рецепторов капсаицина. *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;55(9):3-6.
 - Ivanova EA, Matyushkin AI, Voronina TA. NMDA-receptor antagonists reduce skin sensitivity to the TRPV1-receptor agonist capsaicin. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55(9):857-859. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-9-3-6>
 19. Jin Y-H, Yamaki F, Takemura M, Koike Y, Furuyama A, Yonehara N. Capsaicin-induced glutamate release is implicated in nociceptive processing through activation of ionotropic glutamate receptors and group I metabotropic glutamate receptor in primary afferent fibers. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2009;109(2):233-241. <https://doi.org/10.1254/jphs.08262FP>
 20. Hama A, Woon Lee J, Sagen J. Differential efficacy of intrathecal NMDA receptor antagonists on inflammatory mechanical and thermal hyperalgesia in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2003;459(1):49-58. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)02828-5](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)02828-5)
 21. Hama A, Sagen J. Selective antihyperalgesic effect of [Ser1] histogranin on complete Freund's adjuvant-induced hyperalgesia in rats. *Pain*. 2002;95(1-2):15-21. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(01\)00368-2](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(01)00368-2)
 22. McNamara CR, Mandel-Brehm J, Bautista DM, Siemens J, Deranian KL, Zhao M, Hayward NJ, Chong JA, Julius D, Moran MM, Fanger CM. TRPA1 mediates formalin-induced pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(33):13525-13530. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705924104>
 23. Nozadze I, Tsiklauri N, Gurtskaia G, Tsigareli MG. NSAIDs attenuate hyperalgesia induced by TRP channel activation. *Data in Brief*. 2016;6:668-673. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2015.12.055>
 24. Gouin O, L'Herondelle K, Lebonvallet N, Le Gall-Ianotto C, Sakka M, Buhé V, Plée-Gautier E, Carré JL, Lefeuvre L, Misery L, Le Garrec R. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. *Protein & Cell*. 2017;8(9):644-661. <https://doi.org/10.1007/s13238-017-0395-5>
 25. Kanai Y, Hara T, Imai A. Participation of the spinal TRPV1 receptors in formalin-evoked pain transduction: A study using a selective TRPV1 antagonist, iodo-resiniferatoxin. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2006;58(4):489-493. <https://doi.org/10.1211/jpp.58.4.0008>
 26. Иванова Е.А., Золотов Н.Н., Матюшкин А.И., Воронина Т.А. Влияние гимантана на активность фосфолипазы А2 и уровень циклооксигеназы-2 при экссудативном воспалении. *Биологические мембраны*. 2022;39(6):474-481. Ivanova EA, Zolotov NN, Matyushkin AI, Voronina TA. Effect of hemantane on phospholipase A2 activity and cyclooxygenase-2 level in exudative inflammation. *Biologicheskie membrany*. 2022;39(6):474-481. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0233475522060068>
 27. Murakami M, Nakatani Y, Atsumi GI, Inoue K, Kudo I. Regulatory Functions of Phospholipase A2. *Critical Reviews in Immunology*. 2017;37(2-6):127-195. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.v37.i2-6.20>

Поступила 29.09.2023

Received 29.09.2023

Принята к печати 08.11.2023

Accepted 08.11.2023

Синдром «пылающего рта» у женщин в менопаузе

© М.Ю. МАКСИМОВА^{1,2}

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Синдром «пылающего рта» характеризуется наличием жжения или парестезий в полости рта при отсутствии патологических изменений при клиническом обследовании.

Цель исследования. Выявить особенности клинических проявлений синдрома «пылающего рта» у женщин в менопаузе.

Материал и методы. Работа представляет собой сравнительное одномоментное исследование. Первоначально были обследованы 33 женщины в возрасте 54,4±4,9 года с синдромом «пылающего рта» в период менопаузы. В последующем была набрана группа сравнения — 15 здоровых женщин (средний возраст 53,5±5,4 года) в менопаузе. Общее клиническое обследование включало изучение социально-демографических факторов, оценку неврологического статуса, оценку интенсивности боли с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), осмотр врачом-стоматологом, исследование общего и биохимического анализов крови. Диагноз синдрома «пылающего рта» был установлен в соответствии с рекомендациями Международной ассоциации по изучению боли (IASP). Для выявления нейропатического компонента боли использовался опросник Pain DETECT. Выраженность депрессии и тревоги определяли по шкале Гамильтона. Проводилось также исследование качества жизни с помощью опросника SF-36.

Результаты. Все (33; 100%) пациентки с синдромом «пылающего рта» сообщили о наличии у них ощущения жжения и «пищевой доминанты». Другими частыми признаками были ксеростомия (25; 75,8%), лингвоканцерофобия (29; 87,9%), шажение языка (25; 75,8%), дисгевзия (16; 48,5%). Преобладающей локализацией жжения/боли был язык (31; 93,9%), далее в порядке убывания частоты следуют губы (27; 81,8%), десны (22; 66,7%) и твердое небо (20; 60,6%). При анализе результатов стоматологического осмотра женщин с синдромом «пылающего рта» были отмечены следующие особенности состояния зубочелюстной системы: в 27 (81,8%) случаях выявлены заболевания пародонта, в 24 (72,7%) случаях — разрушенные зубы и корни, в 27 (81,8%) случаях — зубные отложения, в 9 (27,3%) случаях — острые края эмали, дентина и пломб. У женщин с синдромом «пылающего рта» медиана интенсивности болевых ощущений по ВАШ составила 9 [7–9] баллов и соответствовала высокой степени. Средний уровень боли, определяемый посредством опросника Pain DETECT, 19 [10,5–27,9] баллов свидетельствует в пользу возможного нейропатического механизма формирования болевого синдрома. При оценке по шкале Гамильтона у значительного числа обследованных женщин с синдромом «пылающего рта» была обнаружена резко выраженная депрессия (15; 45,5%), легкая и умеренная тревога (соответственно 17; 51,5% и 14; 42,4%). Анкетирование с использованием опросника SF-36 выявило более низкое качество жизни у пациенток с синдромом «пылающего рта» по сравнению с женщинами контрольной группы.

Заключение. К потенциальным причинам возникновения синдрома «пылающего рта» относятся менопауза и местные факторы раздражения слизистой оболочки рта. Практикующие врачи должны знать об оральных проявлениях менопаузального периода жизни женщин, чтобы обеспечить профилактические и терапевтические меры, направленные на улучшение их общего самочувствия, комфорта и функционирования.

Ключевые слова: синдром «пылающего рта», менопауза, оральные проявления менопаузального периода.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Максимова М.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Автор, ответственный за переписку: Максимова Марина Юрьевна — e-mail: ncnmaximova@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Максимова М.Ю. Синдром «пылающего рта» у женщин в менопаузе. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):12–17.

<https://doi.org/10.17116/pain20242201112>

Burning mouth syndrome in menopausal women

© M.Yu. MAKSIMOVA^{1,2}

¹Neurology Research Center, Moscow, Russia;

²Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To analyze clinical manifestations of burning mouth syndrome in menopausal women.

Material and methods. A comparative cross-sectional trial enrolled the experimental group of 33 menopausal women aged 54.4±4.9 years with burning mouth syndrome. The control group included 15 healthy menopausal women (mean age 53.5±5.4 years). Clinical examination included assessment of socio-demographic factors, neurological status, VAS score of pain, dental examination, complete blood count and biochemical blood test. The Pain DETECT questionnaire was used to identify neuropathic pain. Depression and anxiety were estimated using the Hamilton scale. Quality of life was assessed according to the SF-36 questionnaire.

Results. All (33; 100%) patients with burning mouth syndrome reported burning sensation and «food dominance». Other common signs were xerostomia (25; 75.8%), cancerophobia (29; 87.9%), tongue sparing (25; 75.8%), dysgeusia (16; 48.5%). Predominant localization of burning/pain was the tongue (31; 93.9%), lips (27; 81.8%), gums (22; 66.7%) and hard palate (20; 60.6%). Dental examination revealed periodontal diseases in 27 (81.8%) cases, destroyed teeth and roots in 24 (72.7%), dental plaque in 27 (81.8%), sharp tooth edges in 9 (27.3%) cases. Mean VAS score was 9 [7–9] (severe pain). Mean DETECT score (19 [10.5–27.9]) indicated possible neuropathic pain. Many women had severe depression (15; 45.5%), mild and moderate anxiety (17; 51.5% and 14; 42.4%, respectively). The SF-36 questionnaire revealed a lower quality of life in women with burning mouth syndrome compared to the control group.

Conclusion. Potential causes of burning mouth syndrome are menopause and oral local mucosal lesions. Practitioners should be aware of oral manifestations of menopausal women to provide preventive and therapeutic measures, as well as to improve well-being, comfort and functioning.

Keywords: burning mouth syndrome, menopause, oral manifestations in menopausal women.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Maksimova M.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Corresponding author: Maksimova M.Yu. —e-mail: ncnmaximova@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Maksimova MYu. Burning mouth syndrome in menopausal women. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):12–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain2024220112>

Синдром «пылающего рта» или «горящего рта» (глоссодиния) — ощущение покалывания, пощипывания вплоть до жгучей, труднопереносимой боли в области слизистой оболочки рта, чаще языка, без видимой причины. Обычно парестезии локализируются в передних двух третях языка. Иными участками парестезий (в порядке убывания частоты) являются боковые края языка, передняя часть твердого неба и слизистая оболочка губ [1]. Заболевание имеет хроническое течение и встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста. Женщины болеют чаще, чем мужчины (соотношение 3:1). Распространенность синдрома «пылающего рта» у женщин в период менопаузы составляет от 0,7 до 4,6% [2–4].

Установленного набора клинических симптомов, диагностических тестов, методов визуализации, стандартизированных для пациентов с синдромом «пылающего рта», не существует [1, 5, 6].

Понимание патофизиологического генеза этого страдания на основе клинических проявлений невозможно.

Роль пусковых факторов могут играть различные психогенные стрессорные ситуации, многократно отмечающиеся в анамнезе пациентов, или гормональные изменения в менопаузе [7]. Имеются противоречивые данные о сочетании синдрома «пылающего» рта с соматическими заболеваниями [1, 5, 6].

В отдельных работах было обращено внимание на значение вегетативных нарушений в возникновении синдрома «пылающего» рта [8].

Некоторые авторы указывают на значение местных факторов, таких как травматизация языка острыми краями разрушенных зубов, в качестве одной из причин синдрома «пылающего» рта [1].

G. Lauria и соавт. (2005) были одними из первых исследователей, которые провели биопсию в области передних двух третей языка пациентов с синдромом «пылающего рта» и обнаружили сенсорную нейропатию мелких волокон. Они сообщили также о наличии аксональной дегенерации в эпителиальных и субпапиллярных нервных волокнах языка [9].

В последние годы развитие синдрома «пылающего рта» связывают с раздражением периферических С-ноцицепторов и/или сенсорных волокон тройничного

нерва, вовлечением центральных структур и инициацией нейропластических процессов, приводящих к межнейронным взаимодействиям [10].

Группа экспертов по изучению орофациальной боли выработала следующее определение глоссодинии: «Синдром жжения в полости рта — это вид хронической нейропатической боли, которая характеризуется локальным или генерализованным жжением/дисестезией в области слизистой оболочки рта без внешних и/или лабораторных признаков патологических процессов. Боль и ощущение жжения в языке и слизистой рта обычно наблюдаются в течение более 2 ч в сутки на протяжении 4–6 месяцев» [11].

Цель исследования — выявить особенности клинических проявлений синдрома «пылающего рта» у женщин в менопаузе.

Материал и методы

Работа представляет собой сравнительное одномоментное исследование. Все включенные в исследование пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в основную группу:

- жжение в полости рта в течение >2 ч в день на протяжении >3 мес без каких-либо изменений слизистой оболочки;
- естественная менопауза;
- возраст от 49 до 60 лет;
- нормальные показатели клинического анализа крови, глюкозы крови, гликированного гемоглобина, сывороточного железа.

Критерии невключения в основную группу:

- «конкурентные» заболевания и состояния, которые могут быть причинами синдрома «пылающего рта»;
- возраст менее 49 лет и более 60 лет;
- заместительная гормональная терапия;
- хирургическая менопауза;
- сахарный диабет;
- психические расстройства, органические поражения головного мозга;
- злоупотребление алкоголем;
- злоупотребление психотропными препаратами;

— употребление наркотиков.

Критерии включения в группу сравнения:

- отсутствие изменений слизистой оболочки полости рта;
- естественная менопауза;
- возраст от 49 до 60 лет;
- отсутствие в анамнезе синдрома «пылающего рта»;
- санация полости рта;
- нормальные показатели клинического анализа крови, глюкозы крови, гликированного гемоглобина, сывороточного железа.

Критерии исключения в группу сравнения:

- пациенты с синдромом «пылающего рта»;
- «конкурентные» заболевания и состояния, которые могут быть причинами синдрома «пылающего рта»;
- возраст менее 49 лет и более 60 лет;
- заместительная гормональная терапия;
- хирургическая менопауза;
- сахарный диабет;
- психические расстройства, органические поражения головного мозга;
- злоупотребление алкоголем
- злоупотребление психотропными препаратами;
- употребление наркотиков.

Первоначально были обследованы 33 женщины в возрасте 54,4±4,9 года с синдромом «пылающего рта» в период менопаузы. Длительность заболевания у них составляла от 2 до 5 лет. Пациентки предъявляли жалобы на жжение языка («ощущение обожженной слизистой»). Во время приема пищи и сна пациентки отмечали отсутствие боли. При стоматологическом обследовании никаких видимых патологических изменений слизистой оболочки рта на момент обследования не обнаруживалось. В анамнезе имелись указания на тяжело протекающую менопаузу. Определялись повышенная возбудимость, раздражительность, быстрая утомляемость, плаксивость, мнительность, нарушение сна. Отмечены тяжелые психоэмоциональные стрессы в прошлом и канцерофобия в настоящем.

В последующем была набрана группа сравнения — 15 здоровых женщин (средний возраст 53,5±5,4 года) в менопаузе.

Диагноз синдрома «пылающего рта» ставился согласно критериям Международной классификации орофациальной боли 2020 г. [11]. Для исключения органических поражений головного мозга всем пациенткам проводилась магнитно-резонансная томография (Magnetom Symphony 1,5 Тл, Siemens, Германия) в режимах T2, T1 и T2-FLAIR по стандартному протоколу.

Общее клиническое обследование включало изучение социально-демографических факторов, оценку неврологического статуса, оценку интенсивности боли с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) [12], осмотр врачом-стоматологом, исследование клинического и биохимического анализов крови. Для выявления нейропатического компонента боли использовали опросник Pain DETECT [13]. Выраженность депрессии и тревоги определяли по шкале Гамильтона [14, 15]. Проводилось также исследование качества жизни с помощью опросника SF-36 [16—18].

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета программного обеспечения Statistica 20.0 (StatSoft, США). Использовали параметрические и непараметрические методики описательной статистики.

При сравнении выборок применяли *t*-критерий Стьюдента (для данных с нормальным распределением) и *U*-критерий Манна—Уитни (для данных с отличным от нормального распределением). Качественные данные анализировали путем вычисления абсолютных частот и процентных долей. Оценку статистической значимости номинальных и порядковых данных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. Все сравнения проведены при уровне значимости (*p*) 0,05.

Исследование было одобрено этическим комитетом при ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Результаты

Социально-демографические характеристики, индекс массы тела, продолжительность сна и привычки у женщин с синдромом «пылающего рта» и группы сравнения обобщены в **табл. 1**.

Статистически значимые различия были обнаружены в продолжительности сна и физической активности: женщины с синдромом «пылающего рта» имели более короткую продолжительность сна (6,2±1,5 ч; *p*=0,036) и большинство из них (25; 75,8%) вели малоподвижный образ жизни (*p*=0,016).

Результаты оценки распространенности оральных симптомов и локализации жжения/боли представлены в **табл. 2**.

Все (33; 100%) пациентки с синдромом «пылающего рта» сообщили о наличии у них ощущения жжения и «пищевой доминанты». Другими частыми признаками были ксеростомия (25; 75,8%), лингвоканцерофобия (29; 87,9%), шажение языка (25; 75,8%), дисгевзия (16; 48,5%). Преобладающей локализацией жжения/боли был язык (31; 93,9%), далее в порядке убывания частоты следуют губы (27; 81,8%), десны (22; 66,7%) и твердое небо (20; 60,6%).

При анализе результатов стоматологического осмотра женщин с синдромом «пылающего рта» были отмечены следующие особенности состояния зубочелюстной системы: в 27 (81,8%) случаях выявлены заболевания пародонта, в 24 (72,7%) случаях — разрушенные зубы и корни, в 27 (81,8%) случаях — зубные отложения, в 9 (27,3%) случаях — острые края эмали, дентина и пломб.

Результаты оценки боли, депрессии, тревоги, качества жизни представлены в **табл. 3**.

У женщин с синдромом «пылающего рта» медиана интенсивности болевых ощущений по ВАШ составила 9 [7—9] баллов и соответствовала высокой степени. Средний уровень боли, определяемый посредством опросника Pain DETECT, 19 [10,5—27,9] баллов свидетельствует в пользу возможного нейропатического механизма формирования болевого синдрома. При оценке по шкале Гамильтона у значительного числа обследованных женщин с синдромом «пылающего рта» была обнаружена резко выраженная депрессия (15; 45,5%), легкая и умеренная тревога (соответственно 17; 51,5% и 14; 42,4%). Анкетирование с использованием опросника SF-36 выявило более низкое качество жизни у женщин с синдромом «пылающего рта».

Обсуждение

Менопауза — физиологическое состояние, характеризующееся недостаточностью фолликулярной функции яичников. Слизистая оболочка полости рта, остеобласты и фибробласты тканей пародонта содержат рецепто-

Таблица 1. Основные характеристики обследованных пациенток

Table 1. Characteristics of patients

Характеристика	Группа женщин с синдромом «пылающего рта» (n=33)	Группа здоровых женщин (n=15)	p
Семейная ситуация, n (%)			
одинокая	4 (12,1%)	0 (0%)	0,171
замужем	24 (72,7%)	11 (73,3%)	
в разводе	3 (9,1%)	2 (13,3%)	
вдова	2 (6,1%)	2 (13,3%)	
Работа, n (%)			
трудоустроена	11 (33,3%)	6 (40,0%)	0,654
пенсионерка	22 (66,7%)	9 (60,0%)	
Индекс массы тела	25,5±3,4	24,7±3,8	0,544
Продолжительность сна, ч	6,2±1,5	6,9±1,2	0,036
Табакокурение, n (%)			
никогда не курила	22 (66,7%)	10 (66,7%)	1,000
легкая курильщица (1—9 сигарет в сутки)	5 (15,1%)	2 (13,3%)	
умеренная курильщица (10—15 сигарет в сутки)	4 (12,1%)	3 (20,0%)	
заядлая курильщица (более 15 сигарет в сутки)	2 (6,1%)	0 (0%)	
Алкоголь, n (%)			
умеренно пьющая (менее 14 единиц в неделю)	7 (21,2%)	2 (13,3%)	0,517
не употребляющая алкоголь	26 (78,8%)	13 (86,7%)	
Физическая активность, n (%)			
ведет малоподвижный образ жизни	25 (75,8%)	6 (40,0%)	0,016
занимается фитнесом	8 (24,2%)	9 (60,0%)	

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных частот и процентных долей: n (%). Оценку статистической значимости между средними значениями проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. Оценку статистической значимости номинальных и порядковых данных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона.

Note. The data is presented in the form of absolute frequencies and percentages: n (%). A significance difference between the means were measured by the Student's *t*-test. A significant difference of nominal and ordinal data was measured by the Pearson Chi-Squared test.

Таблица 2. Распространенность оральных симптомов и локализация жжения/боли

Table 2. Prevalence of oral symptoms and location of burning/pain

Показатель	Группа женщин с синдромом «пылающего рта» (n=33)	Группа здоровых женщин (n=15)	p
Оральный симптом, n (%)			
Жжение	33 (100%)	0 (0%)	<0,001
Ксеростомия	25 (75,8%)	0 (0%)	<0,001
Дисгевзия	16 (48,5%)	0 (0%)	0,001
Сиалорея	8 (24,2%)	0 (0%)	0,037
Ощущение кома в горле	9 (27,3%)	0 (0%)	0,025
Ощущение инородного тела	7 (21,2%)	0 (0%)	0,054
Ощущение покалывания	9 (27,3%)	0 (0%)	0,025
Окклюзионная дизестезия	5 (15,2%)	0 (0%)	0,111
Дискинезии	2 (6,1%)	0 (0%)	0,330
Симптом «пищевой доминанты»	33 (100%)	0 (0%)	<0,001
Щажение языка	25 (75,8%)	0 (0%)	<0,001
Лингвоканцерофобия	29 (87,9%)	0 (0%)	<0,001
Локализация жжения/боли, n (%)			
Десны	22 (66,7%)	0 (0%)	<0,001
Губы	27 (81,8%)	0 (0%)	<0,001
Язык	31 (93,9%)	0 (0%)	<0,001
Дно полости рта	19 (57,6%)	0 (0%)	<0,001
Твердое небо	20 (60,6%)	0 (0%)	<0,001
Мягкое небо	15 (45,5%)	0 (0%)	<0,001

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных частот и процентных долей: n (%). Оценку статистической значимости номинальных и порядковых данных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона.

Note. The data is presented in the form of absolute frequencies and percentages: n (%). A significant difference of nominal and ordinal data was measured by the Pearson Chi-Squared test.

Таблица 3. Оценка боли, депрессии, тревоги, качества жизни

Table 3. Assessment of pain, depression, anxiety, quality of life

Показатель	Группа женщин с синдромом «пылающего рта» (n=33)	Группа здоровых женщин (n=15)	p
Визуально-аналоговая шкала, баллы	9 [7–9]	0 [0–0]	<0,001
Опросник для диагностики нейропатической боли Pain DETECT, баллы	19 [10,5–27,9]	0 [0–0]	<0,001
Выраженность депрессии по шкале Гамильтона, баллы	19 [13–28]	3 [2–4]	<0,001
легкая (10–17 баллов)	8 (24,2%)	1 (6,7%)	0,148
умеренная (18–24 балла)	10 (30,3%)	0	0,017
резко выраженная (>24 баллов)	15 (45,5%)	0	0,002
Выраженность тревоги по шкале Гамильтона, баллы	18 [15–22]	3 [3–4]	<0,001
легкая (7–17 баллов)	17 (51,5%)	2 (13,3%)	0,012
умеренная (18–24 балла)	14 (42,4%)	0 (0%)	0,003
резко выраженная (25–30 баллов)	2 (6,1%)	0 (0%)	0,330
Качество жизни по шкале SF-36, баллы			
Физическая активность	60 [40–100]	90 [80–100]	<0,001
Влияние физического состояния на повседневную деятельность	70 [0–100]	100 [60–100]	0,030
Интенсивность болевых ощущений	50 [40–60]	75 [50–100]	<0,001
Общее состояние здоровья	48 [36–60]	70 [55–82]	0,009
Жизненный тонус	45 [40–50]	60 [45–80]	0,001
Социальная активность	65 [40–70]	85 [75–95]	<0,001
Влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность	67 [0–100]	100 [65–100]	0,004
Психическое здоровье	47 [35–59]	71 [66–85]	<0,001

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала: Me [Q1–Q3] или в виде абсолютных частот и процентных долей: n (%). Оценку статистической значимости между медианами проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни.

Note. The data is presented in the form of a median and an interquartile range: Me [Q1–Q3] or in the form of absolute frequencies and percentages: n (%). A significant difference between medians was measured by the Mann–Whitney U test.

ры эстрогенов и прогестерона. Снижение секреции эстрогенов ведет к ксеростомии, атрофии и воспалительным изменениям пародонта [19, 20].

Исследование, проведенное R. Leimola-Virtanen и соавт. (2000), обнаружило наличие рецепторов эстрогена в биоптатах нормальных тканей, взятых из щеки, околоушной железы, подчелюстной железы и малых губных слюнных желез. Это предполагает, что эстроген играет биологическую роль в гомеостазе и нормальном функционировании слюнных желез и слизистой оболочки полости рта [21]. Было показано, что бета-рецептор эстрогена является преобладающим подтипом рецептора эстрогена в слюнных железах и слизистой оболочке полости рта [22].

В исследовании I. Mirzaei-Dizgah и F. Agha-Hosseini (2010) было выявлено, что сухость полости рта связана со снижением уровня прогестерона [23]. Обнаружена отрицательная корреляция между уровнями 17β-эстрадиола в слюне и сыворотке крови и симптомами сухости полости рта у женщин в период менопаузы [24].

Другое объяснение синдрома «пылающего рта» заключается в том, что его развитию способствуют изменение pH и снижение функциональной активности слюнных желез в менопаузе (количества и вязкости слюны) [25].

Анализ полученных результатов исследования женщин с синдромом «пылающего рта» в менопаузе пока-

зал, что наиболее часто наблюдались жжение языка, губ и десен, симптом «пищевой доминанты», щажение языка, лингвоканцерофобия, ксеростомия, дисгевзия. Хроническое орофациальное болевое расстройство сопровождалось развитием резко выраженной депрессии, легкой/умеренной тревоги и расстройств сна.

При стоматологическом осмотре у пациенток с синдромом «пылающего рта» были выявлены местные факторы раздражения слизистой оболочки рта (заболевания пародонта, разрушенные зубы и корни, зубные отложения, острые края эмали, дентина и пломб).

Заключение

К потенциальным причинам возникновения синдрома «пылающего рта» относятся менопауза и местные факторы раздражения слизистой оболочки рта. Практикующие врачи должны знать об оральных проявлениях менопаузального периода жизни женщин, чтобы обеспечить профилактические и терапевтические меры, направленные на улучшение их общего самочувствия, комфорта и функционирования.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome and other oral sensory disorders: A unifying hypothesis. *Pain Res Manag.* 2003;8(3):133-135. <https://doi.org/10.1155/2003/654735>
- Kohorst JJ, Bruce AJ, Torgerson RR, Schenck LA, Davis MDP. The prevalence of burning mouth syndrome: A population-based study. *Br J Dermatol.* 2015;172(6):1654-1656. <https://doi.org/10.1111/bjd.13613>
- Wu S, Zhang W, Yan J, Noma N, Young A, Yan Z. Worldwide prevalence estimates of burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2022;28(6):1431-1440. <https://doi.org/10.1111/odi.13868>
- Ashraf M, Kamp E, Musbahi E, DeGiovanni C. Menopause, skin and common dermatoses. Part 4: oral disorders. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(12):2130-2135. <https://doi.org/10.1111/ced.15341>
- Яхно Н.Н. *Боль. Практическое руководство.* М.: МЕДпресс-информ; 2022;416. Yakhno NN. *Pain. Practical guide.* М.: MEDpress-inform; 2022;416. (In Russ.).
- Максимова М.Ю., Синева Н.А., Водопьянов Н.П., Суанова Е.Т. Синдром жжения полости рта (глоссалгия). *Терапевтический архив.* 2014;86(1):107-110. Maksimova MYu, Sineva NA, Vodopyanov NP, Suanova ET. Burning mouth syndrome (glossalgia). *Terapevticheskij arkhiv.* 2014;86(1):107-110. (In Russ.).
- Galli F, Lodi G, Sardella A, Vegni E. Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2017;37(3):265-277. <https://doi.org/10.1177/0333102416646769>
- Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(1):71-77. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.07.054>
- Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, Sappelli P. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain.* 2005;115(3):332-337. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.028>
- Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, López-Jornet P. Burning mouth syndrome: A review and update. *Rev Neurol.* 2015;60(10):457-463. PMID: 25952601.
- The Orofacial Pain Classification Committee. International classification of orofacial pain. 1st edition (ICOP). *Cephalalgia.* 2020;40(2):129-221. <https://doi.org/10.1177/0333102419893823>
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(suppl 11):S240-S252. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>
- Migliore A, Gigliucci G, Moretti A, Pietrella A, Peresson M, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Bazzichi L, Liguori S, Iolascon G. Cross Cultural Adaptation and Validation of Italian Version of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Scale and Pain DETECT Questionnaire for the Distinction between Nociceptive and Neuropathic Pain. *Pain Res Manag.* 2021;2021:6623651. <https://doi.org/10.1155/2021/6623651>
- Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 1967;6(4):278-296. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x>
- Morriss R, Leese M, Chatwin J, Baldwin D; THREAD Study Group. Inter-rater reliability of the Hamilton Depression Rating Scale as a diagnostic and outcome measure of depression in primary care. *J Affect Disord.* 2008;111(2-3):204-213. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.02.013>
- Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(11):903-912. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00081-x](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00081-x)
- Jenkinson C, Stewart-Brown S, Petersen S, Paice C. Assessment of the SF-36 version 2 in the United Kingdom. *J Epidemiol Community Health.* 1999;53(1):46-50. <https://doi.org/10.1136/jech.53.1.46>
- Laucis NC, Hays RD, Bhattacharyya T. Scoring the SF-36 in Orthopaedics: A Brief Guide. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(19):1628-1634. <https://doi.org/10.2106/JBJS.O.00030>
- Alves RC, Félix SA, Rodriguez-Archilla A, Oliveira P, Brito J, Dos Santos JM. Relationship between menopause and periodontal disease: A cross-sectional study in a Portuguese population. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):11412-11419. PMID: 26379957; PMCID: PMC4565340.
- Sen S, Sen S, Dutta A, Abhinandan, Kumar V, Singh AK. Oral manifestation and its management in postmenopausal women: an integrated review. *Prz Menopauzalny.* 2020;19(2):101-103. <https://doi.org/10.5114/pm.2020.97867>
- Leimola-Virtanen R, Salo T, Toikkanen S, Pulkkinen J, Syrjänen S. Expression of estrogen receptor (ER) in oral mucosa and salivary glands. *Maturitas.* 2000;36(2):131-137. PMID: 11006500. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(00\)00138-9](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(00)00138-9)
- Välilä H, Savolainen S, Soukka T, Silvoniemi P, Mäkelä S, Kujari H, Gustafsson JA, Laine M. Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. *J Endocrinol.* 2004;180(1):55-62. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1800055>
- Mirzaii-Dizgah I, Agha-Hosseini F. Stimulated and unstimulated saliva progesterone in menopausal women with oral dryness feeling. *Clin Oral Investig.* 2011;15(6):859-862. Epub 2010 July 21. <https://doi.org/10.1007/s00784-010-0449-z>
- Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mansourian A, Khayamzadeh M. Relationship of stimulated saliva 17beta-estradiol and oral dryness feeling in menopause. *Maturitas.* 2009;62(2):197-199. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.10.016>
- Minicucci EM, Pires RB, Vieira RA, Miot HA, Spoto MR. Assessing the impact of menopause on salivary flow and xerostomia. *Aust Dent J.* 2013;58(2):230-234. <https://doi.org/10.1111/adj.12057>

Поступила 22.09.2023

Received 22.09.2023

Принята к печати 08.11.2023

Accepted 08.11.2023

Хронизация головной боли: анализ вызванных потенциалов на стимул

© Р.Р. ПАРСАМЯН¹, О.М. ПОСНЕНКОВА¹, М.О. ЖУРАВЛЕВ^{2,3}, А.О. СЕЛЬСКИЙ^{1,2}, А.Р. КИСЕЛЕВ³,
А.В. ФИСУН¹, А.Е. РУННОВА^{1,2,3}

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;
²ФГБУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Саратов, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящей работе мы исследуем возможность классификации отклика головного мозга пациентов при сравнении среднего количества приступов мигрени в месяц. Такой подход хотя и является определенно новаторским среди литературы, но расширяет понимание значимых изменений в когнитивных функциях и потенциалах у пациентов с мигренью.

Цель исследования. Классификация пациентов на базе автоматического анализа вызванных зрительным стимулом потенциалов, связанных с событием, для выявления маркеров хронизации мигрени.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 24 человека с мигренью без ауры. Все исследуемые проходили специальный электроэнцефалографический мониторинг, позволяющий выделить и проанализировать вызванные потенциалы на стимулы.

Результаты. В используемой парадигме мы видим, что пространственное распределение качества наблюдаемых вызванных потенциалов оказывается скорее индивидуальной характеристикой каждого испытуемого, однако сравнительное исследование скальповых зон низкого и высокого качества вызванных потенциалов позволяет достоверно определить различия между пациентами с редкой эпизодической и более частой мигренью. Возможно, хронизация болевого процесса здесь приводит к нейрофизиологическим изменениям в активности головного мозга. При этом отсутствие разницы между пациентами с хронической и частой мигренью вызывает некоторые опасения в плане потенциальной возможности перехода у части пациентов частой мигрени в хроническую, что может быть связано именно с развитием некоего нейрофизиологического механизма хронизации.

Заключение. Представленный метод в своем дальнейшем развитии может позволить на ранней стадии выявлять тенденцию к хронизации боли, что будет способствовать ранней терапевтической профилактике хронического мигренозного расстройства.

Ключевые слова: мигрень, головная боль, вызванные потенциалы, диагностика, хронизация головной боли.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Парсамян Р.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-6509-5958>

Посненкова О.М. — <https://orcid.org/0000-0001-5311-005X>

Журавлев М.О. — <https://orcid.org/0000-0002-8620-1609>

Сельский А.О. — <https://orcid.org/0000-0003-3175-895X>

Киселев А.Р. — <https://orcid.org/0000-0003-3967-3950>

Фисун А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1967-1803>

Руннова А.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-2102-164X>

Автор, ответственный за переписку: Парсамян Рузанна Робертовна — e-mail: kvl.prt@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Парсамян Р.Р., Посненкова О.М., Журавлев М.О., Сельский А.О., Киселев А.Р., Фисун А.В., Руннова А.Е. Хронизация головной боли: анализ вызванных потенциалов на стимул. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):18–26. <https://doi.org/10.17116/pain20242201118>

Headache chronification: analysis of evoked potentials for stimulus

© R.R. PARSAMYAN¹, O.M. POSNENKOVA¹, M.O. ZHURAVLEV^{2,3}, A.O. SELSKII^{1,2}, A.R. KISELEV², A.V. FISUN¹,
A.E. RUNNOVA^{1,2,3}

¹Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

²Saratov State University, Saratov, Russia;

³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To identify the markers of migraine chronification using automatic analysis of evoked potentials.

Material and methods. The study involved 24 persons with migraine without aura. Special EEG monitoring was made in all patients to identify and analyze the stimulated evoked potentials.

Results. Spatial distribution of the quality of evoked potentials turns out to be more as an individual characteristic of each patient. However, comparison of scalp zones of low and high quality evoked potentials revealed significant differences between patients with rare episodic and frequent migraine attacks. Perhaps, migraine chronification in this case leads to neurophysiological cere-

bral changes. At the same time, no difference between patients with chronic and frequent migraine causes some concerns regarding potential transformation of frequent migraines to chronic pain in certain patients. This may be due to some neurophysiological mechanism of chronification process.

Conclusion. The presented method in further development can reveal a tendency towards pain chronification and contribute to early therapeutic prevention of chronic migraine.

Keywords: migraine, headache, evoked potentials, diagnosis, headache chronification.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Parsamyan R.R. — <https://orcid.org/0000-0002-6509-5958>

Posnenkova O.M. — <https://orcid.org/0000-0001-5311-005X>

Zhuravlev M.O. — <https://orcid.org/0000-0002-8620-1609>

Selskii A.O. — <https://orcid.org/0000-0003-3175-895X>

Kiselev A.R. — <https://orcid.org/0000-0003-3967-3950>

Fisun A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1967-1803>

Runnova A.E. — <https://orcid.org/0000-0002-2102-164X>

Corresponding author: Parsamyan R.R. — e-mail: kvl.prr@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Parsamyan RR, Posnenkova OM, Zhuravlev MO, Selskii AO, Kiselev AR, Fisun AV, Runnova AE. Headache chronification: analysis of evoked potentials for stimulus. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):18–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain2024220118>

Введение

Работы по исследованию динамики вызванных потенциалов у пациентов с мигренью активно ведутся уже более 20 лет. В обзоре A. Raggi и R. Ferri (2020) приводятся, в частности, результаты оценок различий когнитивных вызванных потенциалов между пациентами с мигренью и здоровыми участниками группы контроля [1]. Например, удается продемонстрировать некоторые снижения когнитивных функций, коррелирующие с изменением латентности компонента P300. В работе M. Titlic и соавт. (2015) изменение основных компонентов когнитивного вызванного потенциала напрямую связывается с когнитивными дисфункциями, возникшими по причине мигренозных нарушений функционирования головного мозга, однако наблюдаемые изменения весьма неоднородны [2]. Кроме того, достаточно часто возникает вопрос, насколько контрольные группы для таких исследований могут считаться контрольными в связи с широкой распространенностью коморбидных диагнозов у пациентов с мигренью, а также большими охватами наблюдаемых острых и хронических болевых синдромов у населения. Во многом именно с этой ситуацией может быть связана наблюдаемая некоторая противоречивость результатов подобных исследований. В частности, ряд работ свидетельствуют о повышении латентности P300 в области сенсомоторной коры [3], другие же говорят об отсутствии значительных изменений данного компонента у пациентов с мигренью [4].

В частности, применение вызванных потенциалов может быть направлено на объединение клинических характеристик и нейрофизиологических биомаркеров. Например, в работе M. Lisicki и соавт. (2017) было показано достоверное отличие структурных характеристик зрительных вызванных потенциалов у пациентов со стрессовым триггером мигрени [5]; работа В. Zhu и соавт. (2019) продемонстрировала возможность машинного обучения для определения наличия/отсутствия клинического диагноза мигрени у пациента и даже статуса пациента в случае данного диагноза [6]. Отдельной важной задачей стоит исследование нейрофизиологических особенностей, возникающих

при диагнозе мигрени с аурой [7, 8]. Сегодня в большинстве работ, направленных на исследования состояния пациентов при мигрени, успешно применяется анализ соматосенсорных вызванных потенциалов. В то же время хорошо известна достаточно устойчивая связь длительной хронической мигрени и развития нарушений когнитивных функций у пациентов [9]. В настоящей работе мы представляем результаты объективной детекции электрофизиологических характеристик в контексте изменений когнитивных вызванных потенциалов у пациентов с различными типами мигрени.

Объективная детекция, проведенная в рамках данного исследования пациентов, страдающих мигренью, основана на расчете специальной характеристики для каждого компонента вызванных потенциалов, включающей в себя оценки относительной амплитуды, латентности и ценности компонента для проводимой работы. Полученные результаты объективных различий в электрофизиологических характеристиках головного мозга, возникающих у пациентов с различными статусами, могут быть полезны в персонализации подходов к лечению мигрени и для контроля данного процесса. Стратегия лечения хронической головной боли основывается на подключении адъювантных болеутоляющих лекарственных средств лишь при синдромах головной боли с высокой степенью хронизации, превышающей 14 приступов в месяц, и стратегия оказания специализированной помощи может опираться лишь на субъективные ощущения, выявляемые при опросах пациента. Отсутствие четких прогностических маркеров эффективности лечения и объективных предикторов выбора терапии косвенно способствует плохой приверженности пациентов достаточно длительной терапии и общей неудовлетворенности пациентов процессом и результатами лечения.

Цель представленной работы — классификация пациентов на базе автоматического анализа вызванных зрительным стимулом потенциалов, связанных с событием, для выявления маркеров хронизации мигрени. Мы предполагаем, что пациенты, страдающие мигренью, могут быть объективно разделены на основе нейрокогнитивного тестирования согласно выраженности болевого процесса,

Таблица 1. Сводные данные об испытуемых на основе анкетирования

Table 1. Data on subjects scheduled for survey

№	Пол	Возраст	ИМТ	Тип мигрени	Количество приступов за последний месяц
1	Жен.	38	18,71	ХМ	15–17
2	Жен.	44	23,42	ЭМ	0–1
3	Жен.	60	25,10	ЭМ	0–1
4	Жен.	41	22,76	ЭМ	6–8
5	Жен.	45	24,80	ЭМ	6–8
6	Жен.	65	25,65	ЭМ	6–8
7	Муж.	27	24,48	ЭМ	4–6
8	Жен.	66	24,21	ЭМ	0–1
9	Жен.	32	20,86	ЭМ	10–12
10	Жен.	60	24,80	ЭМ	6–8
11	Жен.	62	31,24	ЭМ	4–7
12	Муж.	39	24,75	ЭМ	6–8
13	Жен.	58	23,12	ЭМ	0–1
14	Муж.	60	24,67	ЭМ	0–1
15	Жен.	59	32,39	ЭМ	4–6
16	Жен.	48	20,57	ЭМ	4–6
17	Жен.	37	30,07	ЭМ	4–6
18	Муж.	64	29,98	ЭМ	0–1
19	Муж.	57	30,47	ЭМ	0–1
20	Жен.	52	22,09	ЭМ	0–1
21	Жен.	47	19,13	ЭМ	4–6
22	Жен.	43	20,04	ХМ	Ежедневно
23	Муж.	62	24,93	ХМ	Ежедневно
24	Жен.	50	22,58	ХМ	20–25

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ЭМ — эпизодическая мигрень без ауры; ХМ — хроническая мигрень без ауры.

а их терапия может корректироваться и контролироваться с использованием данной классификации.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 24 человека обоих полов (6 мужчин и 18 женщин) в возрасте 27–66 лет (средний возраст 44,8 года) с мигренью без ауры: 20 пациентов с эпизодической мигренью и 4 пациента с хронической мигренью. Исследование проводилось на базе Клиники лечения боли (Саратов, Россия, <https://болит-голова.рф>). Диагноз мигрени устанавливали согласно Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3) (2018) [10] и российским клиническим рекомендациям «Мигрень» (2021) [11]. Всем пациентам было проведено клиническое и неврологическое обследование для исключения вторичной природы головной боли. Пациентов обследовали в период отсутствия или наименьшей выраженности боли для минимизации влияния боли на показатели нейropsychологического тестирования (интенсивность боли во время обследования составила 0–3 балла по 10-балльной визуально-аналоговой шкале).

Критерии исключения из исследования: оценка более 13 баллов по шкале депрессии Бека (BDI), более 7 баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), более 5 баллов индекса апноэ/гипопноэ (АНИ) или индекса периодических движений конечностей во время ночной полисомнографии; применение психотропных препаратов в течение последнего месяца; любое заболевание, которое может помешать участникам выполнить всю экспериментальную работу (например, слепота, глухота и тяжелые

языковые трудности); текущее медицинское или неврологическое состояние, которое может повлиять на когнитивные способности (например, деменция, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Лайма, шизофрения, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство, множественные черепно-мозговые травмы в анамнезе, алкогольная/наркотическая зависимость в настоящее время или в течение последних 3 лет); прогрессирующее или нестабильное тяжелое заболевание, которое может повлиять на безопасность, переносимость и оценки исследования или подвергнуть участника особому риску (например, активный гепатит, ВИЧ-инфекция, тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, неконтролируемое или серьезное сердечное заболевание, включая недавний (в течение 6 мес) инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность (3–4-й функциональный класс) или нестабильная стенокардия).

Все участники являлись добровольцами, подписали информированное добровольное согласие на участие в экспериментальной работе и получили все необходимые объяснения касательно процесса проведения исследования, также все участники дали свое согласие на дальнейшую публикацию результатов. Полученные экспериментальные данные обрабатывались с соблюдением конфиденциальности и анонимности респондентов исследования. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, его проведение одобрено локальным этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

Таблица 2. Результаты дисперсионного анализа возраста испытуемых в группах с хронической и эпизодической мигренью
Table 2. Variance analysis of age in groups with chronic and episodic migraine

Дисперсионный анализ, одномерный критерий	Сумма квадратов	Степени свободы	Средний квадрат	F	p-value
Эффект	28,03	1	28,03	0,2116	0,650068
Ошибка	2915,30	22	132,51		

Основные данные о пациентах представлены в **табл. 1**. В зависимости от частоты приступов мигрени в месяц все исследуемые были условно разделены на три подгруппы: с редкой эпизодической мигренью без ауры (до 1 приступа в месяц; раздел 2.1 МКГБ-3) — 8 пациентов; с частой эпизодической мигренью без ауры (2—14 приступов в месяц; раздел 2.2 МКГБ-3) — 12 пациентов; с хронической мигренью без ауры (от 15 приступов в месяц; раздел 1.3 МКГБ-3) — 4 пациента. Анализ возрастных различий между пациентами был выполнен на основе дисперсионного анализа, результаты которого приведены в **табл. 2**. Явных межгрупповых различий по возрасту не наблюдается, *p*-value существенно превосходит уровень 0,005.

Все участники исследования прошли специальный электроэнцефалографический (ЭЭГ) мониторинг, позволяющий выделить и проанализировать вызванные потенциалы на стимулы. Мониторинг проходил в первой половине дня в помещении с приглушенным освещением (мягкий, теплый свет) и низким уровнем посторонних шумов. Ни у одного из испытуемых не наблюдалось недосыпания в предыдущие дни. Каждый участник соблюдал нормальный цикл работы и отдыха с достаточной продолжительностью сна (приблизительно 7—8 ч сна каждую ночь) в течение недели перед экспериментом. Кроме того, участники не употребляли алкоголь или напитки с кофеином и не выполняли никаких физических упражнений за день до эксперимента.

ЭЭГ-сигналы были получены с использованием метода монополярной регистрации и классической расщипленной системы расстановки электродов 10—10. Электрическая активность регистрировалась с помощью 31 электрода, два электрода были референтными и располагались на мочках ушей. Заземляющий электрод был расположен чуть выше лба. В эксперименте использовались чашечковые адгезивные электроды Ag/AgCl, помещенные на пасту Tien-20 (Weaver and Company, Колорадо, США), при этом в ходе эксперимента значение подэлектродного импеданса не превышало 20 кОм. Непосредственно перед началом эксперимента были проведены все необходимые процедуры для повышения проводимости кожи с помощью абразивного геля NuPrep (Weaver and Company, Колорадо, США). Для усиления и аналого-цифрового преобразования ЭЭГ-сигналов использовался серийный сертифицированный многоканальный регистратор биопотенциалов «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» (ООО НПКФ «Медиком МТД», Россия), который осуществлял запись зарегистрированных сигналов с частотой дискретизации 250 Гц при разрядности квантования 16 бит на канал. ЭЭГ-сигналы фильтровались полосовым фильтром с точками отсечения 0,016 и 70 Гц и режекторным фильтром (50 Гц) с помощью встроенного аппаратно-программного обеспечения. Отдельно для регистрации обратной связи от испытуемого использовался беспроводной отмет-

чик событий (пульс), полностью синхронизированный с электроэнцефалографом «Энцефалан-ЭЭГР-19/26». Фильтрация глазодвигательных артефактов была выполнена на основе описанного ранее метода с использованием окулографии [12].

Стимулы были продемонстрированы на 24-дюймовом ЖК-мониторе с пространственным разрешением 1920×1080 пикселей и частотой обновления 60 Гц. Яркость монитора составляла 185 кд/м² (для белого) и 0,2 кд/м² (для черного), статическая контрастность составляла 919:1. Участники эксперимента располагались на расстоянии 125—135 см от монитора, угол обзора составлял примерно 0,25 рад. Размер стимула на мониторе составлял 14,2 см, угловой размер стимула составлял примерно 0,1 рад. Испытуемые были проконсультированы находиться в максимально расслабленном состоянии и постараться избежать какой-либо произвольной мышечной активности.

В начале и конце мониторинга (по 10 мин) была проведена запись пассивного бодрствования, когда пациент отдыхал с закрытыми глазами (показано белым цветом на схеме на **рис. 1, а**). Активная часть исследования включала в себя предъявление 350 визуальных стимулов (изображений, примеры которых представлены на **рис. 1, б**). Общая длительность нейропсихологического мониторинга составила около 1 ч 20 мин.

Предъявление стимулов осуществлялось с помощью специальной компьютерной программы [13], автоматически записывающей протокол прохождения тестирования испытуемым, синхронный с ЭЭГ-мониторингом. В качестве визуальных стимулов были выбраны изображения с различным числом (от 2 до 6) квадратов, продемонстрированных на **рис. 1, б**. Длительность предъявления стимулов составляла 0,12 с, затем следовала пауза длительностью 2,5—3,5 с, во время которой на мониторе демонстрировался серый фон. Порядок предъявления стимулов и длительность пауз между их предъявлениями были заранее сгенерированы в псевдослучайном порядке. Таким образом, для всех испытуемых протокол экспериментальной работы являлся полностью идентичным. Испытуемые были проинструктированы оценить, наблюдают ли они четное или нечетное количество квадратов при каждом предъявлении визуального стимула, при этом участникам было предложено нажать либо левую клавишу пульта левой рукой, в том случае если участник увидел четное количество объектов, либо правую клавишу пульта правой рукой, в том случае если участник увидел нечетное количество объектов. Данный дизайн экспериментальной работы в рамках нейропсихологического тестирования предоставил возможность оценки вызванного потенциала на стимул для участников работы в несколько необычной парадигме для оценки когнитивных функций, когда каждый предъявляемый стимул является для испытуемого значимым. В этом случае предъявление каждого стимула было

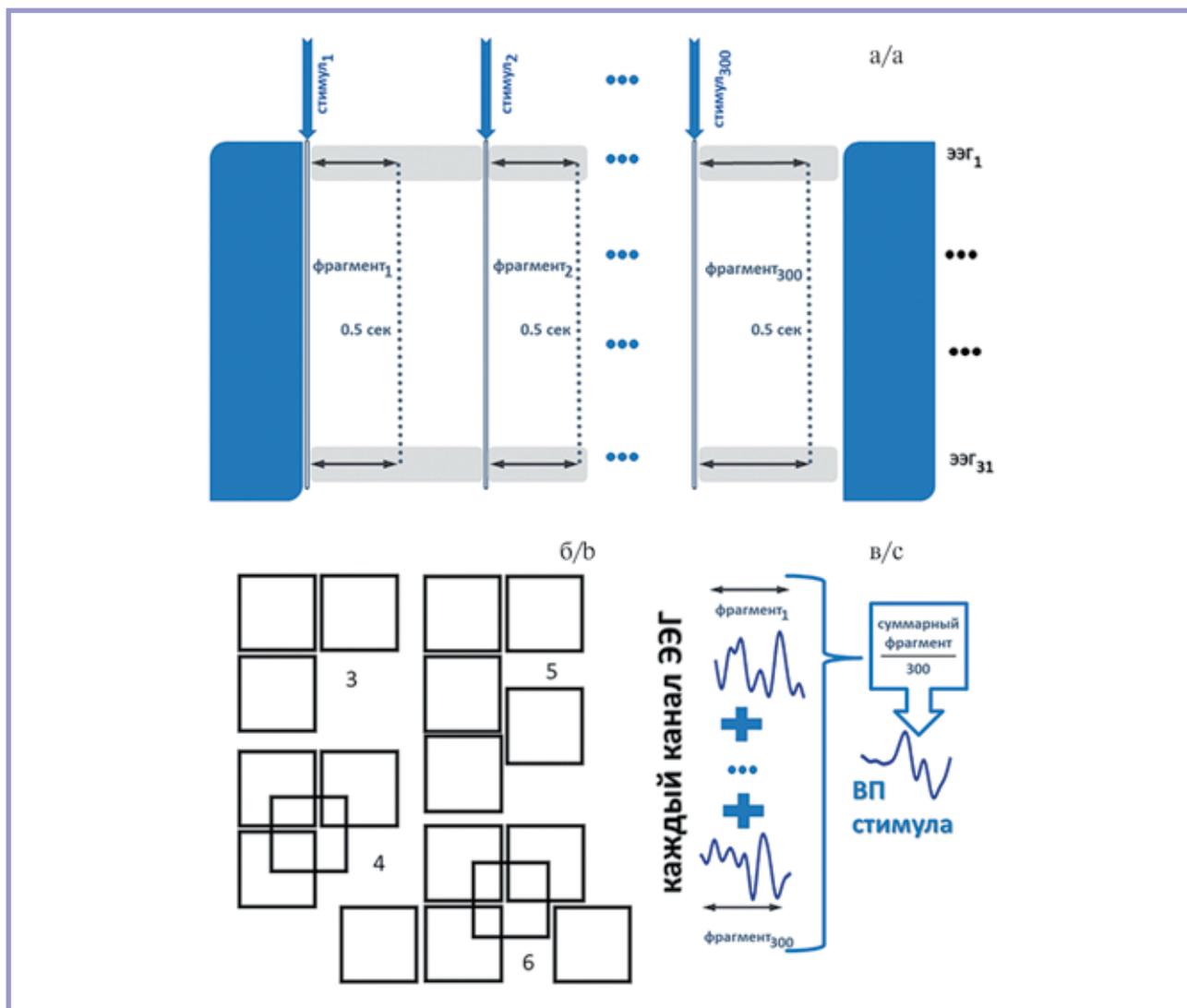


Рис. 1. Структура эксперимента.

а — схема проведения эксперимента. Серым цветом показаны паузы после предъявления визуальных стимулов, черными стрелками продемонстрированы фрагменты ЭЭГ-записи, которые используются для дальнейшего построения вызванных потенциалов на стимул, цифрами от 1 до 31 около ЭЭГ в нижнем индексе обозначены каналы ЭЭГ-записи; б — примеры визуальных стимулов; в — иллюстрация построения вызванных потенциалов на стимул из ЭЭГ-сигнала одного из каналов мониторинга.

Fig. 1. Scheme of experiment.

а — scheme of the experiment. Pauses after presentation of visual stimuli — gray; EEG fragments for further construction of evoked potentials to stimulus — black arrows; numbers 1—31 near the EEG in the subscript — EEG recording channels; б — examples of visual stimuli; в — evoked potentials to stimulus for one EEG channel.

условно неожиданным и привыкания к данным объектам не возникало.

На сегодня общая методика нахождения вызванных потенциалов хорошо освещена в литературе [14—20]. Мы использовали стандартную методику, а именно: (1) для каждого предъявления визуального стимула был выделен фрагмент длительностью 0,5 с из записи каждого ЭЭГ-канала по всей длительности ЭЭГ-мониторинга (см. рис. 1, а), (2) было проведено сглаживающее усреднение по всем выделенным тремстам фрагментам каждого канала ЭЭГ, как показано на рис. 1, в. Таким образом, была произведена оценка реакции отклика на биопотенциалах в ответ на повторяющиеся стимулы. После каждого предъявления стимула первые 0,5 с записи каждого ЭЭГ-канала были использованы для построения

вызванных потенциалов. Далее на каждом вызванном потенциале автоматически были детектированы экстремумы (точки максимумов и минимумов) на базе численного анализа первой производной от рассчитанной зависимости. Далее производилась оценка попадания всех обнаруженных максимумов и минимумов в «обычные» интервалы латентности для каждого компонента стандартного вызванного потенциала. Средняя латентность и стандартные отклонения для большого числа компонентов вызванных потенциалов были взяты из значительных выборок, приводимых в [21—25], значения приводятся в табл. 3.

Далее для каждого вызванного потенциала была произведена оценка условного качества вызванных потенциалов согласно следующей методике [26]:

Таблица 3. Средняя латентность и стандартное отклонение для большого числа компонентов вызванных потенциалов, согласно обзору статей [21—25]

Table 3. Mean latency and standard deviation for various evoked potential components [21—25]

Компонент	Средняя латентность (L), мс	Стандартное отклонение (ΔL), мс
P1	58	6
N1	100	9
P2	179	26
N2	258	36
P3	336	73
N3	405	87

$$\varepsilon = \sum_{i=1}^N M g_i \Delta L_i / (50 \cdot |L_i - L_j|), \quad (1)$$

где N — число выделенных компонентов в данном вызванном потенциале; $M_i = |A_i - A_{i-1}| + |A_i - A_{i+1}|$ — относительная амплитуда i -го компонента из числа N , зависящая от значений данного и соседних экстремумов; в случае, когда соседние экстремумы не определены, их амплитуда принимается нулевой, т.е. $A_{i-1} = A_{i+1} = 0$; g_i — коэффициент важности данного компонента, подбираемый для конкретной задачи, дизайна эксперимента и типа стимула; L_i — латентность данного экстремума из числа N ; L_j , ΔL_i — соответственно средняя латентность и стандартное отклонение для данного компонента, взятые из табл. 2. Время латентности, средняя латентность и стандартное отклоне-

ние латентности оценивались в отсчетах сигнала (например, в данном эксперименте частота дискретизации ЭЭГ была 250 Гц, один отсчет сигнала был равен 4 мс), и, таким образом, разница ($L_i - L_j$) всегда является целым числом. Если латентность выделенного максимума совпадает со средней, то $|L_i - L_j|$ принимается равной 1, давая предел для максимального параметра ε при данной магнитуде и коэффициенте важности данного компонента.

Коэффициент ε из формулы (1) характеризует вызванный потенциал целиком, он основывается на расчете относительных амплитуд компонентов, их нахождения в заданной области латентности и их важности для исследователя. Все значения коэффициентов важности компонентов были выбраны равными 1, кроме компонента P3, для которого коэффициент важности был принят равным 2. Особое внимание к компоненте P3 обусловлено наличием ряда свидетельств об изменениях в его латентности у пациентов с хронической мигренью и мигренью с аурой [1—4].

Среднее значение, медиана, отклонение диапазона, отклонение квартиля и стандартное отклонение использовались в описательной статистике данных. Для сравнения количественных данных использовали критерий Уилкоксона—Манна—Уитни для независимых выборок [27]. Результаты со значениями $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica версии 10.0 для Windows (StatSoft Inc.).

Результаты

Предложенный метод расчета коэффициента ε был использован для оценки когнитивных вызванных

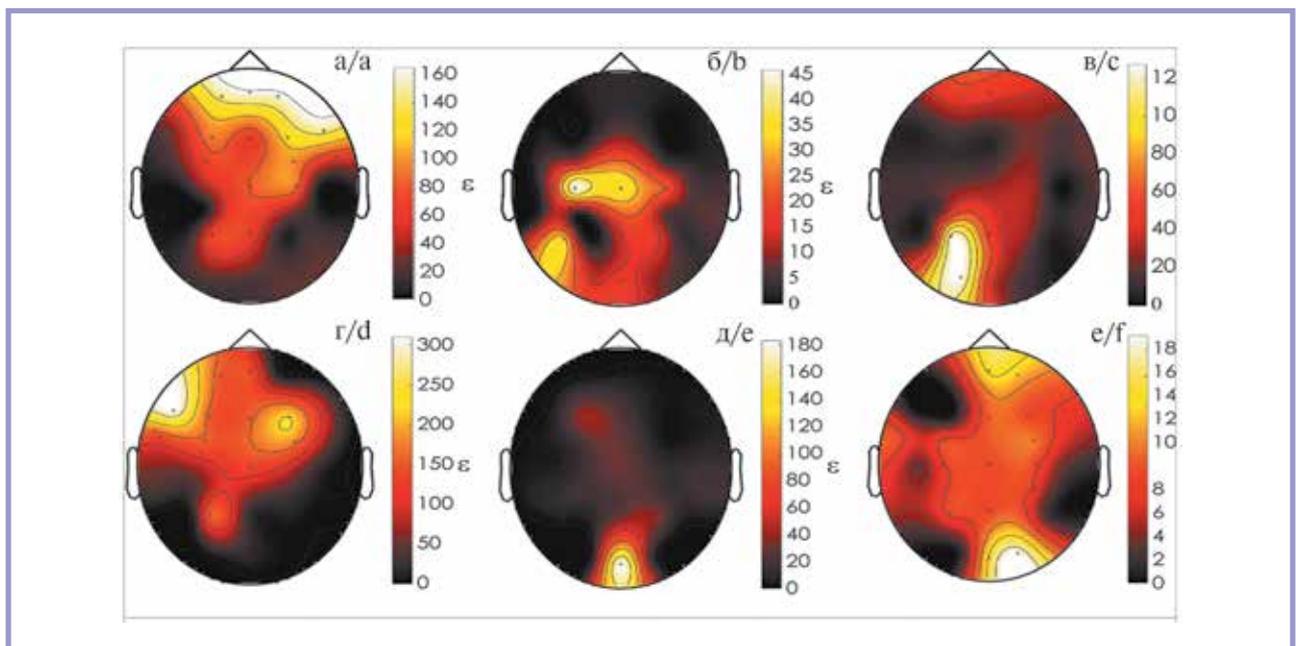


Рис. 2. Пространственные карты значений коэффициента ε .

Справа от каждой пространственной карты представлена цветовая шкала демонстрации значений коэффициента ε . а—е — пространственные карты значений коэффициента ε для шести участников, указанных в табл. 1 под номерами соответственно 2, 10, 3, 5, 17, 6. Построения выполнены с помощью свободно распространяемого модуля FieldTrip (MatLab, <http://www.fieldtriptoolbox.org>).

Fig. 2. Spatial maps of coefficient ε .

Color scale of appropriate values is to the right of each spatial map. а—е—spatial maps of coefficient ε for 6 participants (No. 2, 10, 3, 5, 17, 6). Calculations were made using free FieldTrip module (MatLab, <http://www.fieldtriptoolbox.org>).

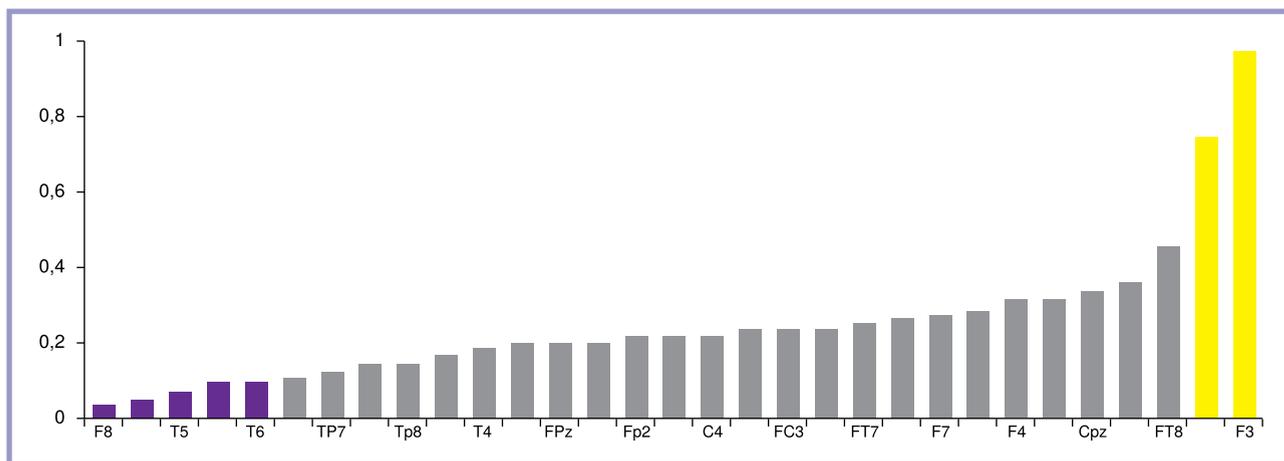


Рис. 3. Ранжировка ЭЭГ-каналов по величине коэффициента ε условного качества вызванных потенциалов, выполненная для участника с порядковым номером 1.

Fig. 3. Ranking of EEG channels according to coefficient ε of evoked potential quality for the participant No. 1.

потенциалов по 31 каналу регистрации ЭЭГ, зарегистрированных у группы пациентов. Такая оценка позволила автоматически очертить скальповые области, в которых наблюдаемые компоненты вызванных потенциалов наиболее точно соответствуют статистически стандартным когнитивным вызванным потенциалам, и, соответственно, предположить, какие области мозга демонстрируют выраженный ответ на представленный стимул. Визуализация карт пространственной плотности значений коэффициента ε продемонстрирована на **рис. 2** для нескольких испытуемых.

В целом подобная численная оценка демонстрирует, что в данной парадигме пространственное изменение биоэлектрической активности коры головного мозга происходит весьма индивидуально в ответ на визуальный стимул. Однако общим свойством является наличие выраженных минимальных и максимальных величин условного качества вызванных потенциалов. Для каждого испытуемого была произведена сортировка каналов регистрации ЭЭГ по величинам коэффициента ε , как показано на **рис. 3**.

Мы автоматически выделяли группы каналов с минимальными значениями оценки качества вызванных потенциалов ($\varepsilon_{\min} \leq 0,1$, показаны фиолетовым (темно-серым) цветом на **рис. 3**) и максимальными значениями ($\varepsilon_{\max} \geq 0,7$, показаны желтым (светло-серым) цветом на **рис. 3**), после чего рассчитывали соотношение суммарных значений по каналам с ε_{\min} и ε_{\max} , то есть оценивали величину $E\Sigma = (\Sigma \varepsilon_{\min}) / (\Sigma \varepsilon_{\max})$ для каждого испытуемого. Отметим, что для случаев редкой мигрени значения суммарных коэффициентов $\Sigma \varepsilon_{\min}$ и $\Sigma \varepsilon_{\max}$ находились в границах [0,17; 0,50] и [1,47; 4,14] соответственно, для случаев частой мигрени суммарные коэффициенты $\Sigma \varepsilon_{\min}$ и $\Sigma \varepsilon_{\max}$ принимали значения [0,38; 1,41] и [1,75; 6,27] соответственно, а для случаев хронической мигрени — [0,44; 1,25] и [1,70; 3,67] соответственно. На **рис. 4, а** приведены относительные значения $E\Sigma$ для всех испытуемых.

На **рис. 4, б** продемонстрированы диаграммы размаха, изображающие распределение величин относительной оценки качества вызванных потенциалов, для каждой из подгрупп. Мы можем наблюдать, что группа с редкой

эпизодической мигренью без ауры существенно отличается от двух других групп пациентов — страдающих частой эпизодической мигренью без ауры и хронической мигренью без ауры. Статистический критерий значимости Уилкоксона—Манна—Уитни для данных, рассчитанных для пациентов в группах с редкой эпизодической мигренью без ауры и хронической мигренью без ауры, продемонстрировал наличие значимых различий. В то же время количественные показатели вызванных потенциалов характеристик для групп с частой эпизодической и хронической мигренью без ауры статистически значимо не различаются, следовательно, динамика ЭЭГ мозга весьма схожа.

Обсуждение

В настоящей работе исследуется возможность классификации отклика головного мозга пациентов при сравнении среднего количества приступов мигрени в месяц. Такой подход расширяет понимание значимых изменений в когнитивных функциях и потенциалах у пациентов с мигренью.

Продemonстрированные нами изменения в потенциалах, вызванных зрительным стимулом, касаются комплексной оценки, объединяющей как соответствие амплитуд и латентности отдельных компонентов стандартным, так и саму пространственную локализацию вызванных потенциалов с компонентами, наиболее близкими к нормальным. В используемой парадигме мы видим, что пространственное распределение качества наблюдаемых вызванных потенциалов оказывается скорее индивидуальной характеристикой каждого испытуемого, однако сравнительное исследование скальповых зон низкого и высокого качества вызванных потенциалов позволяет достоверно определить различия между пациентами с редкой эпизодической и более частой мигренью. Возможно, хронизация болевого процесса здесь приводит к нейрофизиологическим изменениям в активности головного мозга. При этом отсутствие разницы между пациентами с хронической и частой мигренью вызывает некоторые опасения в плане потенциальной возможности перехода у части пациентов частой мигрени в хроническую, что может быть связано именно с разви-

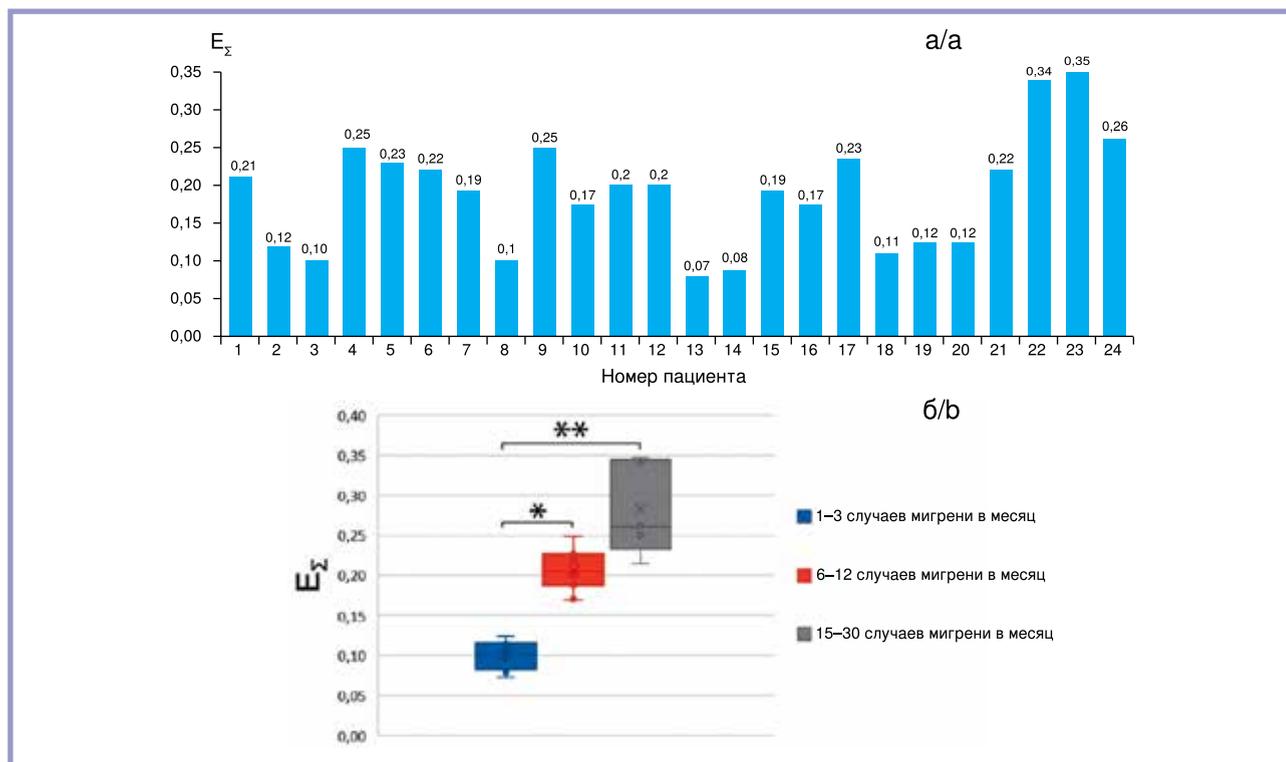


Рис. 4. Оценка относительных значений E_z .

а — оценка относительных значений E_z для группы пациентов; б — оценка относительных значений E_z для подгрупп пациентов, разделенных по количеству приступов мигрени за месяц. Цветной ящик демонстрирует значения, входящие в 25% и 75% данных по подгруппе, концы усов — минимальное и максимальное значения данных, внутри ящика крестом показано среднее значение по подгруппе, линией — медиана. Сверху линия с двумя звездочками и одной звездочкой выделяет пары значений, соответствующих критерию Уилкоксона—Манна—Уитни с $p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно.

Fig. 4. Relative values E_z .

а — assessment of relative values E_z for a group of patients; б — assessment of the relative values of E_z for subgroups of patients divided by the number of migraine attacks per a month (* and ** — Wilcoxon-Mann-Whitney test $p < 0,001$ and $p < 0,05$, respectively).

ем некоего нейрофизиологического механизма процесса хронизации. Известно, что головной мозг при мигрени отличается непрерывными и повторяющимися пластическими изменениями функциональной активности оси «ствол мозга — таламус — кора». Данные структуры играют центральную роль в отборе, обработке и усвоении сенсорной информации, следовательно, эти функциональные изменения могут быть признаком лежащих в основе хронических дисфункций синоптических механизмов краткосрочного и долгосрочного процесса, которые физиологически лежат в основе феномена сенсibilизации. Однако, на рассматриваемые нами характеристики могут влиять и длительности интериктальных и иктальных периодов, которые в данном исследовании пока не были учтены.

В целом мы полагаем, что представленный метод в своем дальнейшем развитии может позволить на ранней стадии выявлять тенденцию к хронизации боли, что будет способствовать ранней терапевтической профилактики хронического мигренозного расстройства.

Заключение

В работе представлены результаты объективного автоматического анализа вызванных потенциалов у пациентов с редкой, частой и хронической мигренью без ауры. Разработан и описан автоматический метод оценки качества вызванных потенциалов. Пациенты с редкими приступами мигрени без ауры демонстрируют достоверные отличия по предложенной численной характеристике от пациентов с частой и хронической мигренью без ауры.

Информация о финансовой поддержке. Исследование поддержано проектом Российского научного фонда, № 22-72-10061.

Information about financial support. The study was conducted with the financial support of the Russian Science Foundation (Project No. 22-72-10061).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Raggi A, Ferri R. Information Processing in Migraine: A Review of Studies on P300. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2020;45(3):131-144. <https://doi.org/10.1007/s10484-020-09469-w>
- Titlic M, Mise NI, Pintaric I, Rogosic V, Vanjaka-Rogosic L, Mihalj M, Jurinovic P, Katic AC, Andjelinovic M. The Event-related Potential P300 in Patients with Migraine. *Acta Inform Med*. 2015;23(6):339-342. <https://doi.org/10.5455/aim.2015.23.339-342>

3. Zohsel K, Hohmeister J, Flor H, Hermann C. Altered pain processing in children with migraine: An evoked potential study. *European Journal of Pain*. 2008;12:1090-1101. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.02.001>
4. Frese A, Frese K, Ringelstein EB, Husstedt IW, Evers S. Cognitive processing in headache associated with sexual activity. *Cephalalgia*. 2003;23:545-551. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00579.x>
5. Lisicki M, Ruiz-Romagnoli E, Piedrabuena R, Giobellina R, Schoenen J, Magis D. Migraine triggers and habituation of visual evoked potentials. *Cephalalgia*. 2018;38(5):988-992. Epub 2017 July 10. <https://doi.org/10.1177/0333102417720217>
6. Zhu B, Coppola G, Shoaran M. Migraine classification using somatosensory evoked potentials. *Cephalalgia*. 2019;39(9):1143-1155. <https://doi.org/10.1177/0333102419839975>
7. Hansen JM, Charles A. Differences in treatment response between migraine with aura and migraine without aura: lessons from clinical practice and RCTs. *J Headache Pain*. 2019;20(1):96. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1046-4>
8. Coppola G, Di Lorenzo C, Parisi V, Lisicki M, Serrao M, Pierelli F. Clinical neurophysiology of migraine with aura. *J Headache Pain*. 2019;20(1):42. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0997-9>
9. Vuralli D, Ayata C, Bolay H. Cognitive dysfunction and migraine. *J Headache Pain*. 2018;19(1):109. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0933-4>
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
11. *Клинические рекомендации «Мигрень»*. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Разработано Всероссийским обществом неврологов, Российским обществом по изучению головной боли. 2021. Ссылка активна на 04.04.23. <https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%9A%D0%A0%20%D0%9C%D0%B8%D0%B3%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%8C%202021.pdf>
12. Руннова А.Е., Журавлев М.О., Ситникова Е.Ю., Короновский А.А., Храмов А.Е. Метод удаления глазодвигательных артефактов на ЭЭГ человека при распознавании неоднозначного зрительного образа. *Информационно-управляющие системы*. 2017;5(90):105-112. Runnova AE, Zhuravlev MO, Sitnikova EYu, Koronovskii AA, Khratov AE. A method for removing oculomotor artifacts on the human EEG when recognizing an ambiguous visual image. *Information and Control Systems*. 2017;5(90):105-112. (In Russ.). <https://doi.org/10.15217/issn1684-8853.2017.5.105>
13. Руннова А.Е., Журавлев М.О., Уколов Р.В., Попова М.А. *Программа для проведения экспериментальных работ по изучению активности головного мозга во время предъявления различных визуальных стимулов*. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020664680/16.11.2020. Ссылка активна на 04.04.23. Runnova AE, Zhuravlev MO, Ukolov RV, Popova MA. *Programma dlya provedeniya eksperimental'nykh rabot po izucheniyu aktivnosti golovnoy mozga vo vremya pred'yavleniya razlichnykh vizual'nykh stimulov*. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programmy dlya EVM №2020664680/16.11.2020. Accessed April 04, 2023. <https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=c3139d93d4060b32a4d1e5268d88d6fb>
14. Wang Y, Gao X, Hong B, Jia C, Gao S. Brain-computer interfaces based on visual evoked potentials. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 2008;27(5):64-71. <https://doi.org/10.1109/EMEMB.2008.923958>
15. Kidmose P, Looney D, Ungstrup M, Rank ML, Mandic DP. A study of evoked potentials from ear-EEG. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2013;60(10):2824-2830. <https://doi.org/10.1109/TBME.2013.2264956>
16. Friman O, Volosyak I, Graser A. Multiple channel detection of steady-state visual evoked potentials for brain-computer interfaces. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2007;54(4):742-750. <https://doi.org/10.1109/TBME.2006.889160>
17. Hillyard SA, Hinrichs H, Tempelmann C, Morgan ST, Hansen JC, Scheich H, Heinze HJ. Combining steady-state visual evoked potentials and fMRI to localize brain activity during selective attention. *Hum Brain Mapp*. 1997;5:287-292. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1997\)5:4<287::AID-HBM14>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1997)5:4<287::AID-HBM14>3.0.CO;2-B)
18. Makeig S, Westerfield M, Jung TP, Enghoff S, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ. Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science*. 2002;295:690-694. <https://doi.org/10.1126/science.1066168>
19. Mast J, Victor JD. Fluctuations of steady-state VEPs: interaction of driven evoked potentials and the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;78:389-401. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(91\)90100-i](https://doi.org/10.1016/0013-4694(91)90100-i)
20. Schack B, Klimesch W. Frequency characteristic of evoked and oscillatory electroencephalographic activity in a human memory scanning task. *Neurosci Lett*. 2002;331:107-110. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)00846-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)00846-7)
21. Sur S, Sinha VK. Event-related potential: An overview. *Industrial Psychiatry Journal*. 2009;18(1):70-73. <https://doi.org/10.4103/0972-6748.57865>
22. Fazel-Rezai R, Allison BZ, Guger C, Sellers EW, Kleih SC, Kübler A. P300 brain computer interface: current challenges and emerging trends. *Frontiers in Neuroengineering*. 2012;5:14. <https://doi.org/10.3389/fneng.2012.00014>
23. Huang M-W, Chou FH-C, Lo P-Y, Cheng K-S. A comparative study on long-term evoked auditory and visual potential responses between Schizophrenic patients and normal subjects. *BMC Psychiatry*. 2011;11:74. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-74>
24. Levichkina EV, Kaplan AY. Unconscious Context Control of Visual Perception of Simple Stimuli: A Study Using Evoked Potentials. *Human Physiology*. 2009;35(2):74. <https://doi.org/10.1134/S0362119709020030>
25. Steffensen SC, Ohran AJ, Shipp DN, Hales K, Stobbs SH, Fleming DE. Gender-selective effects of the P300 and N400 components of the visual evoked potential. *Vision research*. 2008;48(7):917-925. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2008.01.005>
26. Zhuravlev M, Novikov M, Parsamyan R, Selskii A, Runnova A. The Objective Assessment of Event-Related Potentials: An Influence of Chronic Pain on ERP Parameters. *Neurosci Bull*. 2023;39:1105-1116. <https://doi.org/10.1007/s12264-023-01035-8>
27. Woolson RF, William RC. *Statistical methods for the analysis of biomedical data*. Wiley in Probability and Statistics: Wiley; 2011.

Поступила 02.05.2023

Received 02.05.2023

Принята к печати 16.11.2023

Accepted 16.11.2023

Российское мультицентровое исследование эффективности и безопасности циклобензаприна при неспецифической боли в шее и пояснице

© В.А. ШИРОКОВ^{1,3}, К.С. МАНЬКО², Н.Л. ТЕРЕХОВ³, А.В. ПОТАТУРКО³, А.В. НОВИКОВА¹,
А.А. ОДЕГОВА⁴, С.М. НОСКОВ⁵, А.А. ХОХЛОВ⁶, Ю.А. ГЕРАСИМОВА⁷, Д.В. ПОПОВ⁸, И.Е. ШОХИН⁹

¹ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Мытищи, Россия;

²АО «Акрихин», Старая Купавна, Богородский городской округ Московской области, Россия;

³ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Екатеринбург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия;

⁵ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница №3», Ярославль, Россия;

⁶ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница №2», Ярославль, Россия;

⁷ГБУЗ Владимирской области «Областная клиническая больница», Владимир, Россия;

⁸ГАУЗ «Областная клиническая больница №3», Челябинск, Россия;

⁹Биоаналитическая лаборатория ООО «Центр фармацевтической аналитики», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка эффективности, безопасности, переносимости и фармакокинетики циклобензаприна в терапии пациентов с патологически повышенным мышечным тонусом на фоне неспецифической боли в шее и пояснице.

Материал и методы. Дизайн исследования: простое слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование эффективности, безопасности, переносимости и фармакокинетики циклобензаприна. В исследование включены 240 пациентов, которые составили две группы по 120 человек: пациенты основной группы получали циклобензаприн по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в день в течение 14 дней; пациенты группы сравнения получали плацебо по 1 таблетке 3 раза в день. В качестве терапии «по требованию» пациенты могли принимать ибупрофен в дозе не более 1200 мг в сутки. У 18 пациентов основной группы проводилось исследование стационарных фармакокинетических показателей циклобензаприна.

Результаты. На основании оценки выраженности интенсивности боли, мышечного спазма, болезненности, оценки нарушений жизнедеятельности по опроснику Освестри получены данные о более высокой эффективности лечения в группе пациентов, получавших циклобензаприн по 1 табл (10 мг) 3 раза в сутки, по сравнению с группой плацебо. Использование препарата существенно уменьшает потребность в дополнительном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Определены стационарные показатели фармакокинетики циклобензаприна $S_{max,ss}$, $T_{max,ss}$, $AUC_{0-t,ss}$. Нежелательные явления в группе пациентов, получавших исследуемый препарат, были легкой и умеренной степени тяжести и завершались выздоровлением без последствий в 72,50% случаев. При этом не было выявлено значимых различий между группами по степени тяжести нежелательных явлений.

Заключение. В результате проведенного исследования показана эффективность и безопасность использования циклобензаприна для лечения неспецифической боли в шее и пояснице, сопровождающейся повышенным мышечным тонусом.

Ключевые слова: циклобензаприн, центральный миорелаксант, лечение, скелетно-мышечная боль, патологический мышечный гипертонус.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Широков В.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1461-1761>

Манько К.С. — <https://orcid.org/0000-0003-0072-6330>

Терехов Н.Л. — <https://orcid.org/0000-0001-7527-8099>

Потатурко А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4457-7093>

Новикова А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6915-0355>

Одегова А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9691-6969>

Носков С.М. — <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>

Хохлов А.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Герасимова Ю.А. — <https://orcid.org/0009-0004-6466-5201>

Попов Д.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4009-0701>

Шохин И.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>

Автор, ответственный за переписку: Широков Василий Афонасьевич — e-mail: vashirokov@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Широков В.А., Манько К.С., Терехов Н.Л., Потатурко А.В., Новикова А.В., Одегова А.А., Носков С.М., Хохлов А.Л., Герасимова Ю.А., Попов Д.В., Шохин И.Е. Российское мультицентровое исследование эффективности и безопасности циклобензаприна при неспецифической боли в шее и пояснице. *Российский журнал боли.* 2024;22(1):27–33. <https://doi.org/10.17116/pain20242201127>

Russian multiple-center study of efficacy and safety of cyclobenzaprine for nonspecific neck and low back pain

© V.A. SHIROKOV^{1,3}, K.S. MANKO², N.L. TEREKHOV³, A.V. POTATURKO³, A.V. NOVIKOVA¹, A.A. ODEGOVA⁴, S.M. NOSKOV⁵, A.L. KHOKHLOV⁶, YU.A. GERASIMOVA⁷, D.V. POPOV⁸, I.E. SHOKHIN⁹

¹Erisman Federal Research Center of Hygiene, Mytishchi, Russia;

²Akrikhin JSC, Staraya Kupavna, Russia;

³Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Ekaterinburg, Russia;

⁴Kirov State Medical University, Kirov, Russia;

⁵Clinical Hospital No. 3, Yaroslavl, Russia;

⁶Clinical Hospital No. 2, Yaroslavl, Russia;

⁷Regional Clinical Hospital, Vladimir, Russia;

⁸Regional Clinical Hospital No. 3, Chelyabinsk, Russia;

⁹Bioanalytical Laboratory, Center for Pharmaceutical Analytics LLC, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of cyclobenzaprine in patients with abnormal muscle hypertonicity following nonspecific neck and lower back pain.

Material and methods. A single-blind placebo-controlled multiple-center randomized study included 240 patients randomized into 2 groups by 120 people: the main group — cyclobenzaprine 10 mg 3 times a day for 14 days; the control group — placebo (1 tablet 3 times a day). Patients could take ibuprofen at a dose not exceeding 1200 mg daily as on-demand therapy. Steady-state cyclobenzaprine pharmacokinetics parameters were assessed in 18 patients of the main group.

Results. Considering pain intensity, muscle spasm, soreness and ODI score, we can conclude higher efficiency of treatment in the main group compared to placebo. Cyclobenzaprine significantly reduces the need for additional intake of NSAIDs. Steady-state cyclobenzaprine C_{max,ss}, T_{max,ss}, AUC_{0-t,ss} were analyzed. There were mild-to-moderate adverse events in the main group with subsequent recovery in 72.50% of cases. There were no significant between-group differences in severity of adverse events.

Conclusion. Cyclobenzaprine is effective and safe for nonspecific neck and lower back pain accompanied by muscle hypertonicity.

Keywords: cyclobenzaprine, acute nonspecific neck and low back pain, muscle relaxant, abnormal hypertonicity.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Shirokov V.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1461-1761>

Manko K.S. — <https://orcid.org/0000-0003-0072-6330>

Terekhov N.L. — <https://orcid.org/0000-0001-7527-8099>

Potaturko A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4457-7093>

Novikova A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6915-0355>

Odegova A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9691-6969>

Noskov S.M. — <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>

Khokhlov A.L. — <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Gerasimova Yu.A. — <https://orcid.org/0009-0004-6466-5201>

Popov D.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4009-0701>

Shokhin I.E. — <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>

Corresponding author: Shirokov V.A. — e-mail: vashirokov@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Shirokov VA, Manko KS, Terekhov NL, Potaturko AV, Novikova AV, Odegova AA, Noskov SM, Khokhlov AL, Gerasimova YuA, Popov DV, Shokhin IE. Russian multiple-center study of efficacy and safety of cyclobenzaprine for nonspecific neck and low back pain. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):27–33. <https://doi.org/10.17116/pain20242201127>

Введение

Боль в шее и пояснице ухудшает физическое и эмоциональное состояние пациентов, влияет на производительность труда и социальные обязанности, такие как семейная жизнь, и становится все более важным фактором роста расходов на здравоохранение.

В последние годы достигнут определенный прогресс в понимании проблемы боли в спине, были сделаны важные шаги в понимании психологических и социальных факторов риска боли в спине, ее генетики и центральных механизмов. Однако, несмотря на достижения в области диагностики и методов лечения, лечение боли в пояснице остается проблемой как для исследователей, так и для клиницистов. Одной из причин ограниченного успеха в опре-

делении эффективных методов лечения боли в шее и пояснице является большая вариабельность ее проявлений, возможных причин, провоцирующих и поддерживающих факторов, течения, прогноза и последствий с точки зрения вмешательства в деятельность и качества жизни пациентов.

Несомненно, диагноз неспецифической боли в шее и нижней части спины носит обобщающий характер и является гетерогенным состоянием со многими причинами и диагнозами, которые требуют дифференцированного подхода. Особую актуальность приобретает выделение клинических фенотипов, которые отличаются по механизмам развития и выбору лечебной тактики. Повышенный мышечный тонус паравертебральных мышц в клинической практике квалифицируется как мышечно-тонический синдром и миофасциальный болевой синдром (МФБС), клиническими про-

Побочные реакции по данным РКИ и реальной клинической практики

Adverse reactions in RCTs and real clinical practice

Побочные реакции	РКИ циклобензаприн 10 мг (473 пациента)	Наблюдательное исследование (7607 пациентов)
Сонливость	39%	16%
Сухость во рту	27%	7%
Головокружение	11%	3%

явлениями которых является региональный или локальный мышечный гипертонус, сопровождающийся болью. Следует отметить, что мышечно-тонический синдром в отличие от МФБС может не сопровождаться болевым синдромом. В зарубежной литературе наиболее часто используется дефиниция «спазм». В издаваемом IASP руководстве «Энциклопедия боли» указывается что «мышечные спазмы — это болезненные непроизвольные сокращения скелетных мышц, которые могут возникать в любой мышце тела» [1].

При спондилогенных болевых синдромах ноцицептивный характер боли преимущественно связан с перегрузкой межпозвонковых суставов из-за ослабления фиксирующей функции дегенеративно измененного диска и формирования его нестабильности и с компенсаторным напряжением паравертебральных мышц и мышц проксимальных отделов конечностей, которые в результате страдают от чрезмерного напряжения. Отмечаются нарушения системы контроля движений ключевых стабилизирующих мышц поясничного отдела позвоночника, особенно многораздельной мышцы поясницы [2]. Для оценки повышенного мышечного тонуса используется визуальная и пальпаторная оценка, миоэлектромиография, поверхностная электромиография [3].

Использование миорелаксантов в лечении скелетно-мышечной боли и неспецифической боли в спине внедрено в российскую и международную клиническую практику и закреплено в ряде согласительных документов. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов центрального действия рекомендуется Американской коллегией терапевтов и Европейской рабочей группой в качестве средств первой и второй линии терапии острой неспецифической боли в спине [8, 9]. Аналогичных позиций придерживаются отечественные исследователи, рекомендуемые НПВП и миорелаксанты центрального действия пациентам с острой неспецифической болью в спине [10, 11].

В связи с этим клинический интерес представляет оценка эффективности и безопасности использования циклобензаприна — препарата с центральным миорелаксирующим эффектом. Основной клинический миорелаксирующий эффект препарата, являющегося антагонистом 5-HT₂-рецепторов, реализуется через подавление нисходящих серотонинергических путей. При этом он не оказывает прямого воздействия на тонус поперечно-скелетной мускулатуры и в отличие от нервно-мышечных блокирующих агентов не угнетает нейронную проводимость, нервно-мышечную передачу или мышечную возбудимость [12].

Следует отметить, что для краткосрочного (до 2–3 нед) применения в комплексной терапии мышечного спазма при острой боли скелетно-мышечной системы циклобензаприн используется в США с 1977 г. [13]. До этого препарат использовался как антидепрессант с клиническим эффектом, схожим с трициклическими антидепрессантами, но при назначении меньших терапевтических доз у него был обнаружен миорелаксирующий эффект. В настоящее

время этот препарат занимает лидирующее место по продажам в США.

Также в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продемонстрирована эффективность циклобензаприна при лечении фибромиалгии в дозах от 10 до 40 мг в сутки, которая выражалась в значительном снижении выраженности боли и улучшении качества сна, уменьшении усталости. Облегчение симптомов фибромиалгии характеризовалось значительным снижением общего количества болезненных точек и напряженности мышц. Указывается, что не отмечалось влияния на утреннюю скованность [14]. Представляет интерес успешное применение циклобензаприна в дозах от 2,8 до 5,6 мг у 503 пациентов с фибромиалгией в виде снижения выраженности боли и улучшения качества сна, а также улучшения функциональной активности пациентов [15]. Полученные данные послужили основанием для включения циклобензаприна в рекомендации Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) по лечению фибромиалгии с умеренным уровнем доказательности [16].

Имеются отдельные работы по использованию циклобензаприна при МФБС. Показано, что циклобензаприн лучше, чем клоназепам и плацебо, уменьшал боль, но не улучшал качество сна. Из-за небольшого количества наблюдений делается вывод о необходимости дальнейшего проведения высококачественных РКИ циклобензаприна для оценки его эффективности и безопасности в лечении МФБС [17].

Цель настоящего исследования — оценка эффективности, безопасности, переносимости и фармакокинетики циклобензаприна (торговое наименование — «Релоприм», производитель АО «Акрихин»), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, в терапии пациентов с патологически повышенным тонусом и спазмом поперечно-полосатой мускулатуры на фоне неспецифической боли в шее и нижней части спины.

Материал и методы

Дизайн исследования: простое слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование эффективности, безопасности, переносимости и фармакокинетики циклобензаприна в терапии пациентов с патологически повышенным тонусом и спазмом поперечно-полосатой мускулатуры на фоне неспецифической боли в шее и нижней части спины. Исследование проводилось с 2019 по 2021 г. в городах Киров, Ярославль, Владимир, Челябинск, Екатеринбург, Архангельск. Проведение клинического исследования было одобрено Министерством здравоохранения РФ (разрешение на проведение КИ №84 от 25.02.19) и разрешено Советом по этике Министерства здравоохранения РФ и независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований. Спонсором исследования является

ся АО «Акрихин», организация и мониторинг исследования производились КИО ООО «Регэксперт».

Всего в исследование включены 240 пациентов с патологически повышенным тонусом и спазмом поперечно-полосатой мускулатуры на фоне неспецифической боли в шее и нижней части спины, рандомизированных на две группы по 120 человек. Пациенты обеих групп сопоставимы по возрасту, полу, росту-весовым показателям. Пациенты первой (основной) группы получали циклобензаприн («Релоприм», производитель АО «Акрихин») по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в день в течение 14 дней; пациенты второй группы (сравнения) получали плацебо, по 1 таблетке 3 раза в день в течение 14 дней. В качестве терапии «по требованию» пациенты могли принимать НПВП ибупрофен в дозе не более 1200 мг в сутки. Прием препарата отменялся за 24 ч до визита в исследовательский центр.

У 18 пациентов 1-й группы, получавших терапию препаратом циклобензаприн, проводилось исследование фармакокинетики (ФК) в условиях стационара (24 ч) для мониторинга показателей крови. Оценивались индивидуальные профили изменения во времени концентрации циклобензаприна в плазме крови пациентов, зарегистрированные после приема препарата циклобензаприн. Рассчитывались следующие показатели: максимальная концентрация лекарственного вещества ($C_{max,ss}$, наибольшее из измеренных значений), время ее достижения ($T_{max,ss}$), площадь под кривой «концентрация — время» с момента приема до последней определяемой концентрации во временной точке t ($AUC_{0-t,ss}$).

Также пациентам было рекомендовано по возможности сохранять обычную физическую активность и избегать постельного режима.

После проведения скрининга и рандомизации состояние пациентов оценивалось на трех визитах: двух промежуточных (4-й и 8-й день) и заключительном (15-й день). На этапе скрининга оценивались критерии включения и исключения в исследование. В течение клинического исследования регистрировались согласно критериям оценки безопасности нежелательные явления с общей оценкой переносимости.

У всех пациентов использовался единый протокол обследования и оценки эффективности и безопасности проводимой терапии, проводился неврологический и краткий невроортопедический осмотр с оценкой выраженности гипертонуса паравerteбральных мышц шейного и поясничного отделов.

В качестве первичной конечной точки в исследовании рассматривалась доля пациентов с ответом на терапию к визиту 3. Ответ на терапию определялся как оценка пациентом эффективности терапии «очень хорошо» или «отлично» в сочетании с «умеренным» или «заметным» улучшением по оценке врачом-исследователем эффективности терапии. В качестве вторичных конечных точек определялись: доля пациентов с ответом на терапию к визиту 4; оценка пациентом эффективности терапии по 5-балльной шкале оценки; оценка врачом-исследователем эффективности терапии по 5-балльной шкале оценки; оценка врачом-исследователем выраженности клинических симптомов заболевания (мышечного спазма, болезненности, ограничений в движении и повседневной активности); оценка влияния боли на повседневную активность по опроснику Освестри; динамика суточной потребности (мг) в приеме препарата ибупрофен. Оценка выраженности клинических симптомов заболевания (мышечного спазма,

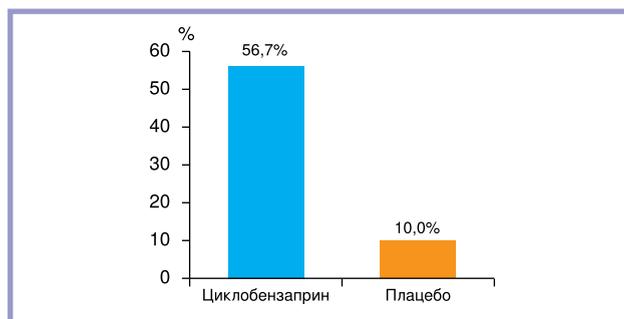


Рис. 1. Доля пациентов с ответом на терапию к визиту 3 (1-я неделя).

Fig. 1. Patients responding to therapy at the 3rd visit (week 1).

болезненности, ограничений в движении и повседневной активности) проводилась по 5-балльной шкале, где минимальному значению (1 балл) соответствует отсутствие симптомов, а максимальному значению (5 баллов) — максимальная выраженность симптомов.

Статистическая обработка данных по окончании исследования проводилась сотрудниками, не связанными с ведением пациентов, участвующих в исследовании, для создания условий независимой оценки полученных результатов. Обработка созданной базы первичных данных проводилась с использованием статистических пакетов Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA), IBM SPSS Statistics v. 22. Уровни значимости и доверительные интервалы рассчитывались как двусторонние, и статистическая значимость различий по умолчанию двусторонняя и относится к уровню значимости 0,05. Для проверки гипотезы об однородности групп исследования в исходном периоде проведено тестирование нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами при помощи t -критерия Стьюдента (для интервальных показателей с нормальным распределением в исследуемой популяции), критерия Манна—Уитни (для ординальных показателей или для интервальных показателей с распределением, отличающимся от нормального) или критерия χ^2 (для качественных признаков). Проверка на нормальность распределения проводилась одним из общепринятых методов (критерий Шапиро—Уилка, критерий Колмогорова—Смирнова). В случае негауссовского распределения для сравнения показателей эффективности и безопасности использовались непараметрические методы оценки.

В период проведения исследования были исключены 4 пациента: 3 пациента по причине несоответствия критериям включения и 1 пациент по причине его отказа от участия в исследовании.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования получены данные, что ответ на терапию циклобензаприном к концу первой недели (визит 3) был получен у 56,7% пациентов, а к концу второй недели лечения (визит 4) — у 90% пациентов. Для сравнения в группе плацебо этот показатель составил 10 и 20% соответственно (рис. 1, 2).

Доля пациентов с самооценкой эффективности лечения по 5-балльной шкале как «отлично», «очень хорошо» и «хорошо» к концу первой и второй недели в группе циклобензаприна составила 93,3 и 96,7%, а в группе плацебо этот показатель составил 55 и 62,5% соответственно.

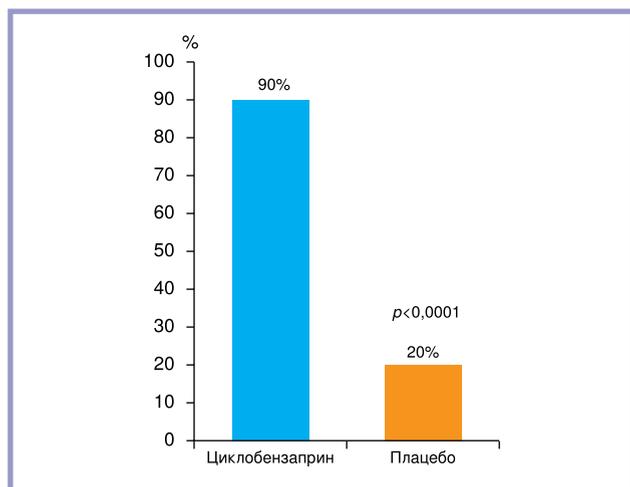


Рис. 2. Доля пациентов с ответом на терапию к визиту 4 (2-я неделя).
Fig. 2. Patients responding to therapy at the 4th visit (week 2).

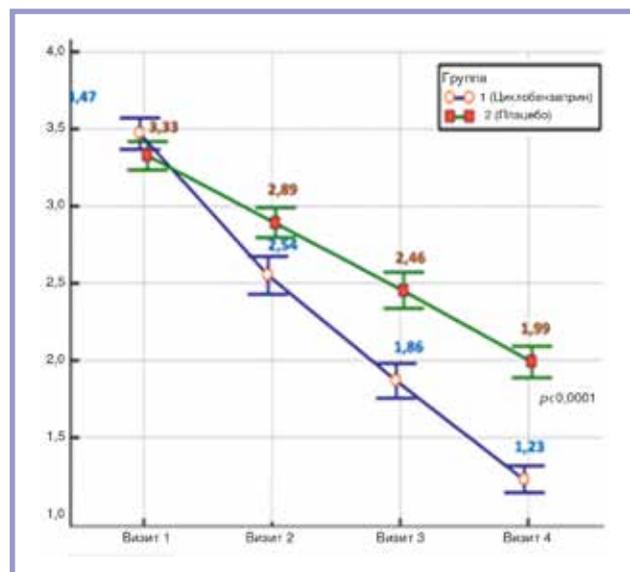


Рис. 4. Динамика выраженность болезненности (5-балльная шкала).
Fig. 4. Soreness severity (five-point scale).

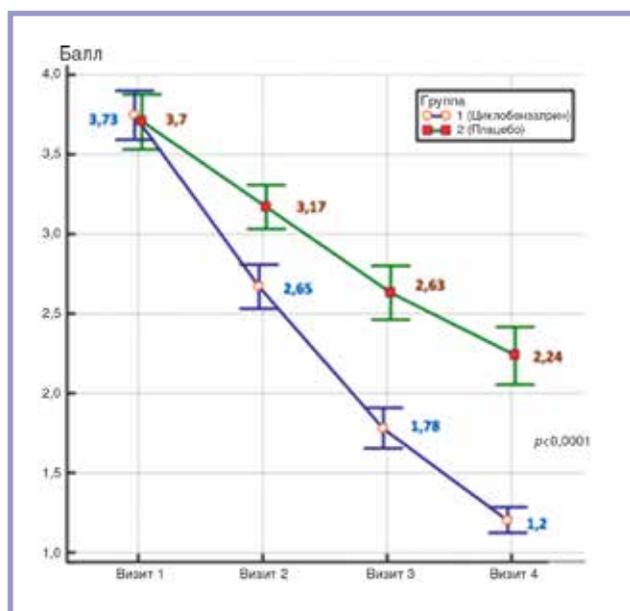


Рис. 3. Динамика выраженности мышечного спазма (5-балльная шкала).
Fig. 3. Muscle spasm severity (five-point scale).

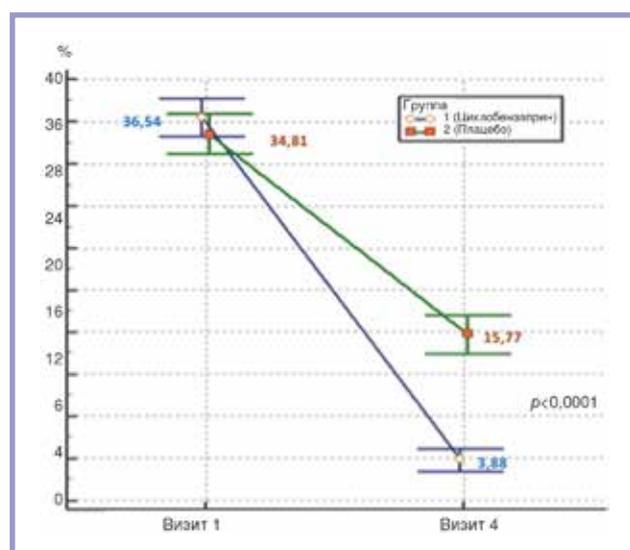


Рис. 5. Оценка болевого синдрома по опроснику Освестри
Fig. 5. Oswestry Low Back Pain Disability score of pain syndrome.

Во всех случаях различия между циклобензаприном и плацебо были статистически значимы ($p < 0,0001$).

Объективная оценка эффективности лечения, проводимая врачом-исследователем по 5-балльной шкале (эффективность, оцененная как «заметное улучшение» и «умеренное улучшение»), в группе циклобензаприна к концу второй и третьей недели составила 86,6 и 95% соответственно. В группе плацебо этот показатель составил 27,5 и 50% соответственно. Во всех случаях различия между циклобензаприном и плацебо также были статистически значимы ($p < 0,0001$).

При оценке динамики выраженности мышечного спазма по 5-балльной шкале и по динамике выраженности

боли болезненности получены данные о существенном преобладании эффективности в группе пациентов, получавших циклобензаприн ($p < 0,0001$) (рис. 3, 4).

В результате внутригрупповых сравнений влияния боли на повседневную активность по опроснику Освестри отмечено снижение этого показателя с $36,54 \pm 9,91$ балла в начале лечения до $3,88 \pm 5,89$ балла к 14 дню лечения, что соответствует критериям «хорошего клинического ответа» (снижение оценки боли $\geq 50\%$) (рис. 5).

В качестве терапии «по требованию» с целью снижения интенсивности болевого синдрома пациентам разрешалось принимать НПВП ибупрофен в дозе не более 1200 мг в сутки. При сравнительной оценке суточная потребность (мг)

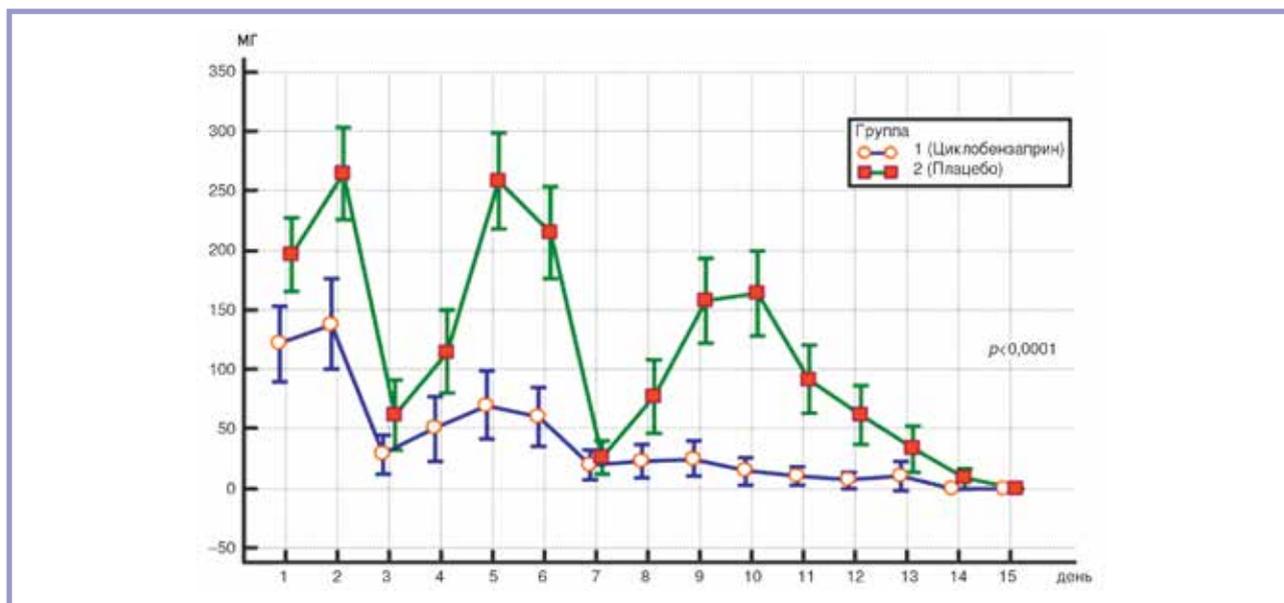


Рис. 6. Динамика суточной потребности в приеме препарата ибупрофена

Fig. 6. Daily intake of ibuprofen.

в приеме препарата ибупрофен в группе пациентов, получавших циклобензаприн, оказалась существенно ниже по сравнению с группой сравнения ($p < 0,0001$) (рис. 6).

У 18 пациентов 1-й группы, получавших терапию циклобензаприном, проводилось исследование фармакокинетики в равновесном состоянии. Максимальная концентрация циклобензаприна составила: $C_{max,ss} = 38,67 \pm 12,52$ нг/мл; время ее достижения составило: $T_{max,ss} = 23,28 \pm 28,64$ ч; площадь под кривой «концентрация — время» с момента приема циклобензаприна до последней его определяемой концентрации во временной точке t составила: $AUC_{0-t,ss} = 2157,514 \pm 840,05$ нг·ч/мл.

Наиболее типичными (частота $\geq 3\%$ при приеме циклобензаприна 5 мг) побочными реакциями, зарегистрированными при проведении клинических исследований циклобензаприна в дозировке 5 мг и 10 мг, являлись сонливость, сухость во рту, утомляемость, головная боль. Нежелательные явления в группе пациентов, получавших исследуемый препарат циклобензаприн, были легкой и умеренной степени тяжести и завершались выздоровлением без последствий в 72,50% случаев. При этом не было выявлено значимых различий между группами по степени тяжести нежелательных явлений.

Частота развития нежелательных явлений носит дозозависимый характер. Седативный эффект является наиболее частым побочным эффектом, связанным с применением циклобензаприна в обычной дозе 10 мг 3 раза в день. Исследования на здоровых взрослых показывают, что более низкая доза может вызывать меньший седативный эффект. Частота развития сонливости на фоне применения циклобензаприна в дозе 5 мг 3 раза в день значительно снижалась по сравнению с приемом циклобензаприна в дозе 10 мг 3 раза в день. Рассматривается альтернативная дозировка — 2,5 мг 3 раза в день [21]. Частота нежелательных реакций в пострегистрационном исследовании применения циклобензаприна (в реальной клинической практике) была значительно ниже частоты нежелательных реакций, зарегистрированной в рам-

ках рандомизированных клинических исследований [18, 19] (см. таблицу). Обращается внимание на максимальный эффект терапии в первые 4 дня лечения [20].

Структурное сходство циклобензаприна с трициклическими антидепрессантами обуславливает его антидепрессивный эффект. В связи с этим противопоказан одновременный прием циклобензаприна с ингибиторами моноаминоксидаз из-за существующего риска развития серотонинового синдрома. Также следует соблюдать осторожность при одновременном приеме циклобензаприна с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклическими антидепрессантами [18].

Заключение

Миорелаксант центрального действия циклобензаприн широко применяется в мире для лечения мышечного спазма, связанного с острой скелетно-мышечной болью, имеет длительную историю применения, обширную доказательную базу клинической эффективности и хорошую переносимость. На основании проведенного исследования получены данные о более высокой эффективности лечения в группе пациентов, получавших циклобензаприн («Релоприм», АО «Акрихин») 3 раза в сутки по 1 таблетке (10 мг) в течение 2 нед, по сравнению с группой плацебо по выраженности мышечного спазма, болезненности, ограничению объема движений и повседневной активности по опроснику Освестри. Учитывая клинический опыт использования, возможно назначение меньших доз препарата циклобензаприн — 2,5—5 мг 3 раза в день. Использование циклобензаприна существенно уменьшает потребность в дополнительных приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Нежелательные явления в группе пациентов, получавших исследуемый препарат циклобензаприн («Релоприм»), были легкой и умеренной степени тяжести и завершались выздоровлением без последствий в 72,50% слу-

чаев. При этом не было выявлено значимых различий между группами по степени тяжести нежелательных явлений.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Яхно Н.Н., Амелин А.В., Ахмадеева Л.Р., Баранцевич Е.Р., Быков Ю.Н., Воробьева О.В., Волкова Л.И., Давыдов О.С., Данилов А.Б., Девликамова Ф.И., Доронина О.В., Искра Д.А., Камчатнов П., Каракулова Ю.В., Кукушкин М.Л., Курушина О.В., Парфенов В.А., Повереннова И., Рачин А.П., Чурыканов М.В., Широков В.А., Якупов Э.З. Циклобензаприн: новые возможности фармакотерапии боли в спине. Заключение Совета экспертов. *Российский журнал боли*. 2023;21(1):88-94. <https://doi.org/10.17116/pain20232101188>.
Yakhno NN, Amelin AV, Akhmadeeva LR, Barantsevich YR, Bykov YuN, Vorobieva OV, Volkova LI, Davydov OS, Danilov AB, Devlikamova FI, Doronina OV, Iskra DA, Kamchatnov PR, Karakulova YuV, Kukushkin ML, Kurushina OV, Parfenov VA, Poverennova IE, Rachin AP, Churyukanov MV, Shirokov VA, Yakupov EZ. Cyclobenzaprine: new option for pharmacological therapy of back pain. Expert panel opinion. *Russian Journal of Pain*. 2023;21(1):88-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20232101188>
2. Широков В.А., Юн О.П., Бахтерева Е.В. Эффективность локальной инъекционной терапии препаратом миодкалм при миофасциальных болевых синдромах шейноплечевой области. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109:6:78-81.
Shirokov VA, Yun OP, Bahtereva EV. Efficiency local injection therapy with preparation mydocalm in myofascial painful syndromes cervicobrachial region. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2009;109:6:78-81. (In Russ.).
3. Широков В.А., Потатурко А.В., Терехов Н.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты и витамины группы В в лечении лумбоишалгии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):71-76. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-71-76>
Shirokov VA, Potaturko AV, Terekhov NL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, and B-group vitamins in the treatment of lumbar ischi-
algia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):71-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-71-76>
4. Амелин А.В., Баязин В.А., Давыдов О.С., Зырянов С.К., Киселев Д.В., Курушина О.В., Медведева Л.А., Терешенко Н.М., Широков В.А., Кукушкин М.Л., Яхно Н.Н. Российское мультицентровое исследование эффективности и переносимости фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина при острой неспецифической боли и радикулопатии шейного и поясничного отделов позвоночника. *Российский журнал боли*. 2022;20(1):33-41. <https://doi.org/10.17116/pain2022001133>.
Amelin AV, Balyazin VA, Davydov OS, Zyryanov SK, Kiselev DV, Kurushina OV, Medvedeva LA, Tereshchenko NM, Shirokov VA, Kukushkin ML, Yakhno NN. Russian multicenter study of fixed combination of diclofenac and orphenadrine its efficacy and tolerance of in acute non-specific pain and radiculopathy relief. *Russian Journal of Pain*. 2022;20(1):33-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain2022001133>
5. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forcica MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, Denberg TD, Barry MJ, Boyd C, Chow RD, Fitterman N, Harris RP, Humphrey LL, Vijan S. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514-530. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>.
6. van Tulder M, Becker A, Bekkering T, Breen A, del Real MT, Hutchinson A, Koes B, Laerum E, Malmivaara A; COST B13 Working Group on Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain in Primary Care. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006;15(suppl 2):S169-191. <https://doi.org/10.1007/s00586-006-1071-2>.
7. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Барин А.Н., Барулин А.Е., Давыдов О.С., Данилов А.Б., Журавлева М.В., Заводовский Б.В., Копенкин С.С., Кукушкин М.Л., Парфенов В.А., Страхов М.А., Тюрин В.П., Чичасова Н.В., Чорбинская С.А. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247-265. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>.
Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, Alekseeva LI, Barin AN, Barulin AE, Davydov OS, Danilov AB, Zhuravleva MV, Zavadovsky BV, Kopenkin SS, Kukishkin ML, Parfenov VA, Strakhov MA, Tyurin VP, Chichasova NV, Chorbinskaya SA. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-265. (In Russ.).
8. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины. Российское межрегиональное общество по изучению боли. 2021. Дата обращения 14.04.23. Доступ: https://painrussia/КР_БС_РОИБ_2020.финал.pdf
Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of skeletal-muscular (nonspecific) pains in the lower back. Russian Interregional Society for the Study of Pain. 2021. Date of circulation 04/14/23. Access: https://painrussia/kr_bs_roib_2020.final.pdf
9. Hiroyuki Kobayashi, Yutaka Hasegawa, Hideki Ono Cyclobenzaprine, a centrally acting muscle relaxant, acts on descending serotonergic systems. *European Journal of Pharmacology*. 1996;311:1:29-35. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(96\)00402-5](https://doi.org/10.1016/0014-2999(96)00402-5)
10. Label FLEXERIL (Cyclobenzaprine HCL) Tablets. Дата обращения 14.04.23. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/017821s0511bl.pdf
11. Bennett RM, Gatter RA, Campbell SM, Andrews RP, Clark SR, Scarola JA. A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study. *Arthritis Rheum*. 1988;31(12):1535-1542. PMID: 3058130. <https://doi.org/10.1002/art.1780311210>
12. Sullivan G, Kelley M, Iserson A, Peters P, Peters A, Flint C, Gendreau J, Harris H, Vaughn B, Lederman S. Efficacy and Safety of TNX-102 SL (Sublingual Cyclobenzaprine) for the Treatment of Fibromyalgia in the RELIEF Study: Positive Results of a Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial Presented at the American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP) 2021 Annual Meeting Virtual Conference. June 01-04, 2021; Virtual Poster Session I, Wednesday, June 2, 11:00AM-11:00AM EDT. Дата обращения 14.04.23. <https://www.tonixpharma.com/wp-content/uploads/2021/11/Efficacy-and-Safety-of-TNX-102-SL-Sublingual-Cyclobenzaprine-for-the-Treatment-of-Fibromyalgia-in-the-RELIEF-Study.pdf>
13. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, Mc-Carthy GM, Makri S, Perrot S, Sarzi-Puttini P, Taylor A, Jones GT. EU-LAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-328. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>
14. Leite FM, Atallah AN, El Dib R, Grossmann E, Januzzi E, Andriolo RB, da Silva EM. Cyclobenzaprine for the treatment of myofascial pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(3):CD006830. <https://doi.org/10.1002/14651858>.
15. Общая характеристика лекарственного препарата «Релоприм», регистрационное удостоверение ЛП-№(000677)-(РГ-РУ) от 11.04.22. Дата обращения 14.04.23. <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-lp-000677-rg-ru.html>
The general characteristics of the drug "Reloprim", registration certificate of LP-NO (000677)-(RG-RU) dated 04.22. The date of appeal 04/14/23. <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-lp-000677-rg-ru.html>
16. Label FLEXERIL (CYCLOBENZAPRINE HCL) TABLETS. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/017821s0511bl.pdf
17. Browning R, Jackson JL, O'Malley PG. Cyclobenzaprine and Back Pain: A Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2001;161(13):1613-1620. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.13.1613>
18. David G. Borenstein, Scott Korn, Efficacy of a low-dose regimen of cyclobenzaprine hydrochloride in acute skeletal muscle spasm: Results of two placebo-controlled trials. *Clinical Therapeutics*. 2003;25:4:1056-1073. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(03\)80067-X](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(03)80067-X)

Поступила 18.04.2023

Received 18.04.2023

Принята к печати 06.10.2023

Accepted 06.10.2023

Suprascapular and axillary nerve block in painful shoulder. Modifications in intervention and clinical outcomes

© JOSÉ LUIS CUERVO PULGARÍN, LEONADO ARCE GÁLVEZ, DANIELA CASTELLANOS RAMELLI, DANIELA ACOSTA VELANDIA, CHRISTIAN VLADIMIR GUAUQUE MARCELO, RAFAEL ENRICO VALENCIA GÓMEZ

Hospital de San Jose, Bogota, Colombia

ABSTRACT:

Introduction. Chronic shoulder pain is one of the most frequent reasons for consultation with an approximate prevalence of 55%. There are conservative measures for its management such as physical activity, physiotherapy, and pharmacological management. Perineural infiltration of the articular branches of the suprascapular nerve associated with interfascial block for the axillary nerve emerges as an interventional option for its management.

Objective. To describe the analgesic effectiveness of suprascapular and axillary nerve block using the analog numeric pain scale in patients with chronic shoulder pain.

Materials and methods. Retrospective cohort studies with data from patients between 2019 and 2021 in two high-complexity health institutions in Bogota, Colombia.

Results. Fifty patients with a median age of 54 years were included. Fifty-eight percent used opioids associated with neuromodulators and anti-inflammatory drugs prior to the procedure, with a significant decrease in the use of medications after the intervention. Significant improvement in pain for more than three weeks post-blockade was obtained in 60% of patients.

Conclusions. A striking analgesic efficacy of the combined approach, both posterior (suprascapular in its articular branches) and anterior (subdeltoid fascia) in reducing chronic shoulder pain was evidenced. This suggests this variant of the approach is a technique of interest.

Keywords: Shoulder pain, nerve block, suprascapular nerve, axillary nerve, chronic pain.

Corresponding author: Leonardo Arce Gálvez — e-mail: leonardo.arce@correounivalle.edu.co

TO CITE THIS ARTICLE:

José Luis Cuervo Pulgarín, Leonardo Arce Gálvez, Daniela Castellanos Ramelli, Daniela Acosta Velandia, Christian Vladimir Guauque Marcelo, Rafael Enrico Valencia Gómez. Suprascapular and axillary nerve block in painful shoulder. Modifications in intervention and clinical outcomes. *Russian Journal of Pain.* 2024;22(1):34–39. <https://doi.org/10.17116/pain20242201134>

Блокада надлопаточного и подмышечного нервов при боли в плече. Модификации интервенционного метода и клинические исходы

© ХОСЕ ЛУИС КУЭРВО ПУЛЬГАРИН, ЛЕОНАДО АРСЕ ГАЛЬВЕС, ДАНИЭЛА КАСТЕЛЬЯНОС РАМЕЛЛИ, ДАНИЭЛА АКОСТА ВЕЛАНДИЯ, КРИСТИАН ВЛАДИМИР ГУАУКЕ МАРСЕЛО, РАФАЭЛЬ ЭНРИКО ВАЛЕНСИЯ ГОМЕС

Больница Сан-Хосе, Богота, Колумбия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Охарактеризовать анальгетическую эффективность блокады надлопаточного и подмышечного нерва с использованием цифровой рейтинговой шкалы боли у пациентов с хронической болью в плече.

Материал и методы. Проведены ретроспективные когортные исследования с данными пациентов в период с 2019 по 2021 г. в двух медицинских учреждениях высокотехнологической помощи в Боготе, Колумбия.

Результаты. В исследование были включены 50 пациентов (средний возраст 54 года). Пятьдесят восемь процентов больных использовали опиоиды в сочетании с нейромодуляторами и противовоспалительными препаратами до процедуры, при этом использование лекарств значительно снизилось после вмешательства. Значительное уменьшение боли на протяжении более трех недель после блокады было достигнуто у 60% пациентов.

Вывод. Подтверждена существенная анальгетическая эффективность комбинированного подхода, как заднего (суставных ветвей надлопаточного нерва), так и переднего (поддельтовидной фасции), в уменьшении хронической боли в плече. Полученные данные подтверждают эффективность представленной техники.

Ключевые слова: боль в плече, нервная блокада, надлопаточный нерв, подмышечный нерв, хроническая боль.

Автор, ответственный за переписку: Леонадо Арсе Гальвес — e-mail: leonardo.arce@correounivalle.edu.co

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Хосе Луис Куэрво Пульгарин, Леонадо Арсе Гальвес, Даниэла Кастельянос Рамелли, Даниэла Акроста Веландия, Кристиан Владимир Гуауке Марсело, Рафаэль Энрико Валенсия Гомес. Блокада надлопаточного и подмышечного нервов при боли в плече. Модификации интервенционного метода и клинические исходы. *Российский журнал боли.* 2024;22(1):34–39. <https://doi.org/10.17116/pain20242201134>

Introduction

Chronic shoulder pain is one of the most frequent reasons for consultation, corresponding to the third most common musculoskeletal complaint with a prevalence of up to 55% in the general population [1]. On a socioeconomic level, it represents 4.5 million visits to the doctor with an estimated cost of three billion dollars each year in the United States alone, representing an enormous economic burden and a diagnostic challenge for shoulder surgeons [2, 3].

There are multiple etiologies that produce chronic shoulder pain, and despite the existence of specific tests in the physical examination, diagnostic aids such as ultrasound and MRI, it is difficult to achieve an accurate approach to achieve an unequivocal diagnosis of the cause of pain or motor disability, resulting in persistence of symptoms even after surgical management, which is associated with a substantial decrease in the functional capacity of the glenohumeral joint [4].

In view of this situation, different approaches to pain management based on both pharmacological and non-pharmacological methods have emerged. Within this broad spectrum are included physical rehabilitation, opioid analgesics, non-opioid analgesics, and finally more invasive procedures such as analgesic interventionism, which is useful as a diagnostic procedure or as a differential diagnosis, based on the anatomical accuracy described in the latest available studies [3].

In different cadaveric and ultrasound interventional studies, it has been proposed to divide the innervation of the glenohumeral joint into four quadrants, establishing the suprascapular nerve (SSN) in the posterior portion and the axillary (AN) and lateral pectoral nerves for the anterior portion as the main ones involved [3, 5]. The SSN is the main source of innervation of the shoulder joint; therefore, it is one of the targets of analgesic interventionism [6]. Over time, the approach technique has been modified, with the intention of generating more selective joint sensory interventions. The current approach in medical practice indicates an approach to the nerve through the transverse ligament of the scapula [7], however, there are anatomical studies that suggest a distribution of the articular branch of the SSN above this transverse ligament [8]. Likewise, having an important representation of the articular capsule, the axillary nerve approach is a common practice, having as the therapeutic direction the interfascial infiltration between the deltoid and subscapularis muscles where the articular branches of the nerve run [3, 9].

Considering the current technical description and these two procedures that have proven to be effective in improving pain, an approach that combines the interfascial intervention for the axillary nerve and modifies the usual technique to approach the articular sensory branch of the SSN has become popular in our service. A retrospective study of patients operated between 2019 and 2021 was performed to determine the effectiveness of these interventions.

Methodology

The present study with a historical cohort design was conducted between 2019 and 2021 in two high complexity health institutions in Bogota, Colombia. Data collection was performed from the pain medicine service to those patients who had attended the consultation for chronic shoulder pain and had required for their treatment the SSN and AN block. The ENA (analogue numerical pain scale) was evaluated prior to the procedure (time 0), after the procedure was completed (time 1) and in the outpa-

tient control in the days following the intervention (time 2). In this way, the medical records of the patients who were followed up from time zero to time two were reviewed, with documented ENA measurements.

Fifty patients, adults over 18 years of age, brought to the SSN and AN block with chronic shoulder pain of joint, muscle or ligament origin were included (the etiologies of chronic shoulder pain are the involvement of the rotator cuff muscles without total rupture, glenohumeral changes such as arthrosis, tendinitis and tendinosis). Patients were excluded from the analysis if they had peripheral nerve damage in the operated extremity, chronic regional pain syndrome, were postoperative for shoulder surgery and/or were receiving another type of interventional analgesic therapy.

The patients had undergone a unique time intervention based on the protocol established in the institutions, which included two approaches: the first one under ultrasound guidance via posterior approach in medial to lateral direction, the suprascapular notch is identified, the needle is advanced up to the portion superior to the transverse ligament of the scapula (modification to the classic technique), performing infiltration of 4 ml with 0.2% bupivacaine and corticosteroid, on the articular branches of the suprascapular nerve after identification of vascular structures, having the floor of the scapula as a safety repair to avoid accidental pleural puncture (fig. 1). Secondly, an anterior approach is performed in supine decubitus with the arm in 90 degrees abduction and external rotation, locating the fascia between the deltoid and subscapularis muscles where it was infiltrated with 6 ml of 0.2% bupivacaine and corticosteroid (fig. 2).

Clinical information was obtained from the patients, organizing them according to their sociodemographic characteristics and the outcome of the intervention. Pain control was established as the primary outcome based on its intensity in ENA and using means with confidence intervals to evaluate its statistical significance. Absolute pain control or a score of 0 was taken as a complete improvement. A reduction of pain intensity greater than 50% was taken as successful analgesic treatment, a reduction between 30% and 50% of the pain was described as moderate pain improvement and any reduction less than 30% was taken as no improvement. These values were considered from the numerical results assessed with the numerical analog pain scale (ENA) and taken from the clinical history recorded in the outpatient pain clinic and calculated on the day the block was performed. In addition, variables such as the amount and type of steroid used, and the modification in the requirements of non-opioid and opioid analgesic drugs after the intervention calculated in daily oral morphine equivalent dose (DEMODO) were analyzed. For the above, a $p < 0.05$ was considered significant.

Results

Fifty patients between 18 and 90 years of age were included, with a median age of 54 years, 82% of whom were female. Of all the patients registered, 58% reported previous consumption of opioids, the most frequent being codeine, in combination with acetaminophen in 26%, followed by hydrocodone in 22% and finally tapentadol and Tramadol in 2% and 4% respectively. Regarding non-opioid analgesics, all patients consumed at least one: 90% were under management with acetaminophen, mainly associated with Neuromodulator in 60% and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs 8% (table 1).

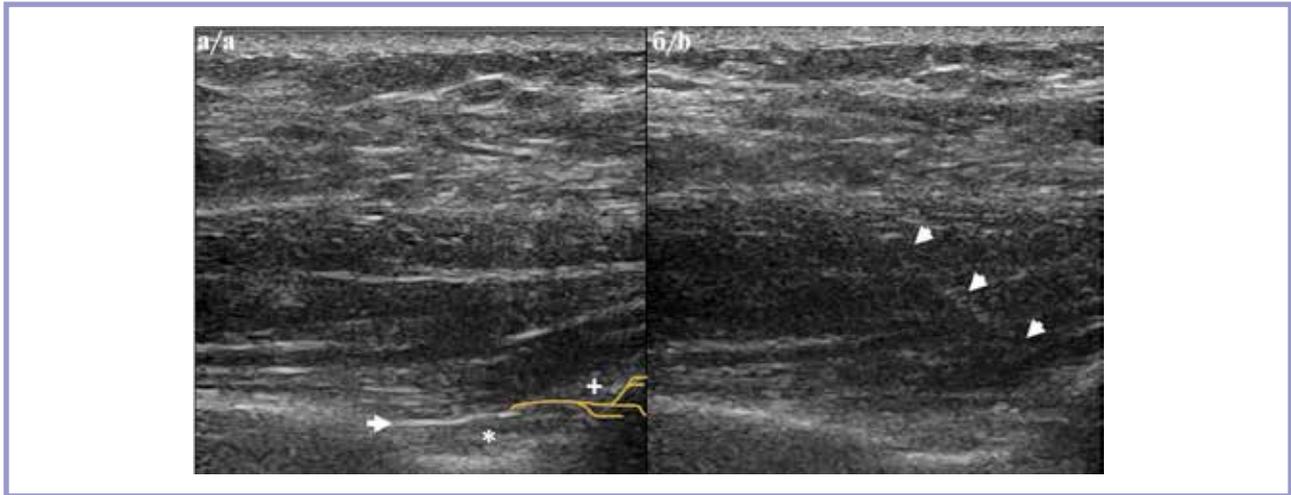


Fig. 1.

a — suprascapular block: * — classical intervention; + — proposal of new intervention. Transversus scapula ligament: arrow. Articular branches in yellow; b — procedure: Intervention above the transversus ligament, Needle: Arrows.

Рис. 1.

а — надлопаточная блокада: * — классическое вмешательство; + — предложение о новом вмешательстве. Поперечная связка лопатки (стрелка). Суставные ветви выделены желтым цветом; б — процедура: интервенция над поперечной связкой, игла (стрелки).

Regarding other pathologies recorded, 34% of the patients did not report any in addition to the intrinsic pathology of the shoulder, 12% had a diagnosis of osteoarthritis, and 16% had fibromyalgia in association with other pathologies (**graph 1**). In 76% of the procedures, equal doses of corticosteroids were used (methylprednisolone 40 mg and betamethasone 6 mg) while in the rest higher doses of corticosteroids were used (betamethasone 9 mg). No adverse events were reported in the reviewed patient records.

For the primary outcome, a mean pre-intervention ENA score of 8/10, immediate post-procedure of 2/10, and ambulatory control of 4/10 were obtained, representing a significant improvement in pain (greater than 50% according to the initial ANS) for more than three weeks in 60% of the patients, an improvement for two weeks in 22%, for 1 week in 10%. However, 8% of patients never achieved a decrease in pain intensity (**graph 2**).

When exploring the paired variables, a statistically significant difference was observed when comparing the ENA prior to the procedure with the ENA immediately after ($p < 0.001$) as well as when compared with the ambulatory control ($p < 0.001$). When assessing the behavior of the daily oral morphine equivalent dose, an average of 16 was observed before the procedure and 15 at the time of outpatient control. When analyzing the variables referring to the DEMOD, there was no statistically significant difference ($p = 0.117$) (**table 2**).

Discussion

Chronic shoulder pain is a painful syndrome of high prevalence that impacts the quality of life and constitutes an important socioeconomic burden for the health system; therefore, its timely diagnosis and management is of vital importance. Despite the difficult etiologic approach and the clinical challenge, it entails due to the poor clinical-imaging correlation, multiple therapeutic approaches have been addressed, among which interventional management is a relevant option in a population

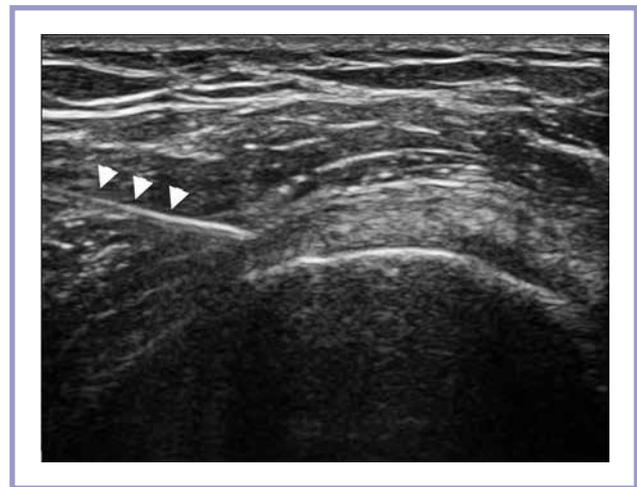


Fig. 2. Axillary block: Interfacial delto-subscapularis, Needle: arrows.

Рис. 2. Блокада подмышечного нерва: межфасциальная (дельто-видно-подлопаточная). Игла (стрелки).

that is not a candidate for surgical management or even as a step prior to such procedure, with the aim of delaying and/or avoiding it as a symptomatic management strategy [2].

Although the suprascapular nerve provides about 70–80% of the innervation of the shoulder, there are other nerve structures that may be the cause of the patient's pain. An example is the subacromial-subdeltoid bursa which plays an important role in chronic shoulder pain and can be clinically confused with tendon or muscle involvement, this structure receives its innervation from C5 and C6 from the SSE and AN, which may explain the clinical improvement in different chronic shoulder pain etiologies with interventions of these peripheral nerves [3, 10].

The approach for the infiltration of the AN was performed through the posterior approach considering the arterial circum-

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics**Таблица 1. Социодемографические и клинические характеристики**

Patients	n 50 (%)
Sex	
Female	82.0%
Male	18.0 %
Provanence	
Rural	10%
Urban	82%
Unknown	8%
Schooling	
Primary	8%
Secondary	14%
Technician	14%
University	10%
Socioeconomic stratum	
Very low	4%
Low	22.0%
Middle	36.0%
Upper middle	28.0%
High	10.0%
Pre-procedure opioid	
Acetaminophen/codeine	26.0 %
Acetaminophen/hydrocodone	22.0 %
None	42.0 %
Another	4.0 %
Tapentadol	2.0 %
Tramadol	4.0 %
Non-opioid analgesic	
Acetaminophen	12.0 %
Acetaminophen, NSAIDs	8.0 %
Acetaminophen, NSAIDs, Neuromodulator	8.0 %
Acetaminophen, Corticosteroids	2.0 %
Acetaminophen, Neuromodulator	60.0 %
Neuromodulator	10.0 %
Analgesic mixture	
Bupivacaine 0.20% + betamethasone 6 mg	8.0 %
Bupivacaine 0.20% + betamethasone 9 mg	24.0 %
Bupivacaine 0.20%+ methylprednisolone 40 mg	68.0 %

flex branches as the main ultrasound repair, which presented variable effectiveness and was accompanied by low reproducibility [11]. The interfascial approach via the anterior approach made it possible to cover a greater number of structures by means of a less complex technique, which is why it was proposed as an analgesic tool, even though to date there are no studies describing transient motor block as an adverse effect as-

sociated with the volumes used [3, 12]. In our study, we sought to avoid the risk by using the combination of SSN block with a modification in a superior lateral approach to the transverse ligament and AN block at the interfascial level by decreasing the volumes, seeking an effective analgesic distribution over the possible nociceptor structures causing chronic shoulder pain and decreasing the possibility of the transient motor block following the procedure [13].

In 2021 a systematic review was performed analyzing which interventional methods and which analgesic mixtures were the most used for the management of chronic shoulder pain in patients who were not candidates for surgical intervention. The most relevant findings establish that the most commonly used mixture involved the joint use of bupivacaine with methylprednisolone, which is comparable to the present study; however, although the main therapeutic objective was SSN, wide heterogeneity was found in the techniques used, which did not allow us to draw a conclusion in this regard, and the alternative proposed in our research is an alternative to be considered in future interventions [10].

In Latin America there is little evidence about the interventional management of chronic shoulder pain, however, there is a retrospective observational study where they determined the effectiveness of the suprascapular nerve block achieving improvement of the symptomatology in a 6-month follow-up, where 43.7% of patients showed no pain, however, there is no clarity of the specific approach used and if this crossed the transverse ligament of the scapula for the infiltration of the analgesic mixture, or if only infiltration was performed on the articular branches [14].

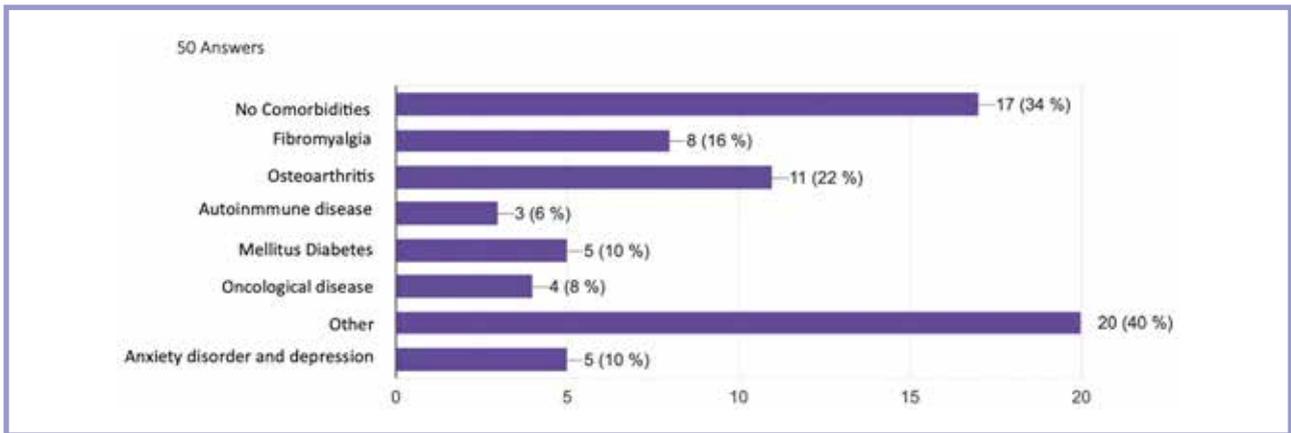
The results of our study reflect a statistically significant difference in the decrease of pain intensity when compared to that assessed prior to the procedure by means of ENA, achieving, in addition, an effective analgesic result that is prolonged beyond three weeks in 60% of the patients. There is a paucity of studies comparing the combination of these blocks with other interventions, only one study was conducted in 2021 where an anterior approach was performed in the direction of the AN; however, they made a substantial modification by depositing the analgesic mixture in the peri-capsular space with favorable short-term results in single intervention or in conjunction with a classic SSN approach, but with the need to perform a second intervention to maintain the results for more than a week, which would limit the long-term benefits [9].

Finally, we consider that the modification of the SSN block provides safety to the intervention since it moves away from the motor branches and intervenes specifically in the articular branch [15], which added to the interfascial intervention is an interesting technique for future studies, being an observational study, its limitations in the follow-up of patients and generalization of results to clinical practice are recognized. Nevertheless, this is the first study that modifies the classic SSN intervention

Table 2. Daily oral morphine equivalent dose and Numerical Analog Scale post intervention changes**Таблица 2. Суточная пероральная эквивалентная доза морфина и динамика показателей цифровой рейтинговой шкалы боли после вмешательства**

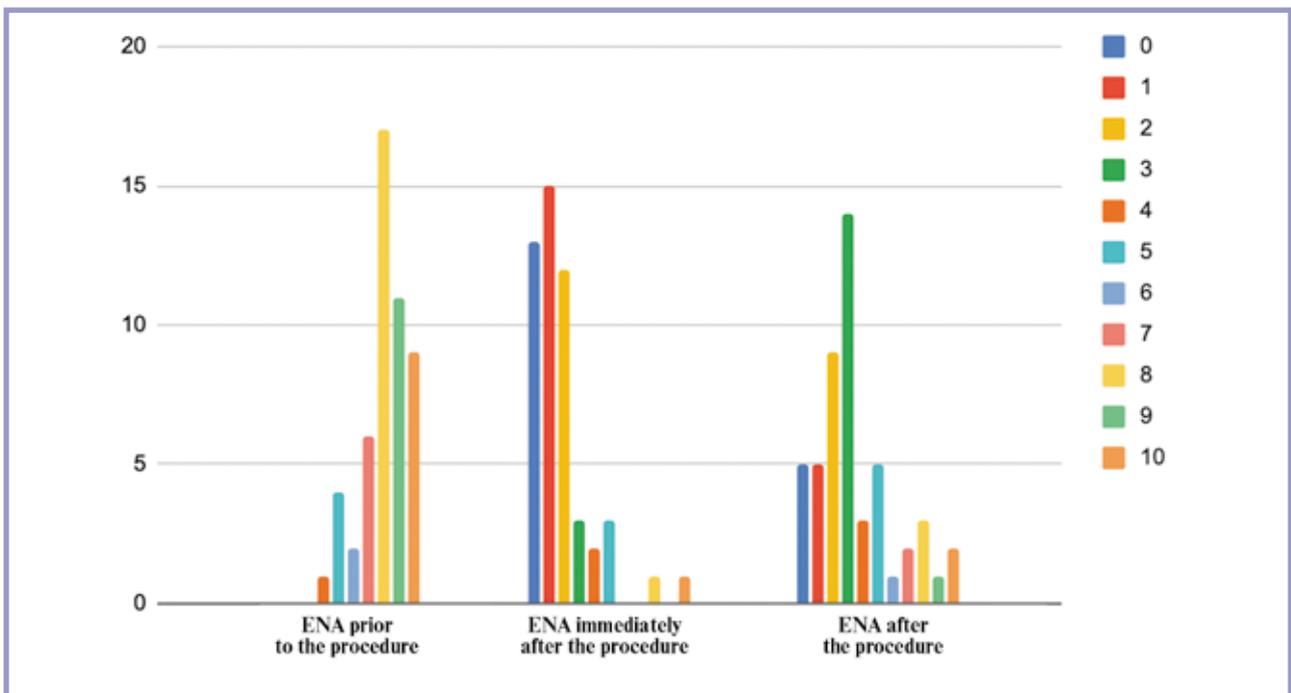
Variables	Mean differences	p-value	Standard error
DEMODO in ambulatory control	0.9	0.117	0.564
ENA immediate post procedure	6.26	< 0.001	0.314
ENA in outpatient control	4.52	< 0.001	0.377

DEMODO: daily oral morphine equivalent dose, ENA: Numerical Analog Scale.



Graph 1. Other pathologies.

График 1. Сопутствующая патология.



Graph 2. Total accumulated ANE in the pre-procedure, immediate procedure, and post-procedure.

График 2. Показатели цифровой рейтинговой шкалы перед, во время и после интервенционного лечения.

and adds the interfacial blockade of AN as a therapeutic intervention in the chronic shoulder pain.

shoulder as an interesting option for the treatment of chronic shoulder pain.

Conclusion

Chronic shoulder pain is a highly prevalent condition. Analgesic interventionism is a strategy that, in many settings, has demonstrated a significant decrease in pain intensity and opioid requirements. In the present study, it was evidenced that after the combined approach both posterior (suprascapular with modification to articular branches) and anterior (axillary in subdeltoid fascia) pain intensity decreased significantly, and this analgesic effect was maintained for more than three weeks, which shows that this medication in the perineural approach of the

The authors did not receive funding to carry out this study.

We declare no conflict of interest.

All authors have accepted responsibility for the entire content of this manuscript and approved its submission.

Informed consent has been obtained from all individuals included in this study.

Research involving human subjects complied with all relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration (as amended in 2013), and has been approved by the authors' Institutional Review Board: Comitè de Ètica Hospital de San Jose, Bogota. 2022.

REFERENCES/ЛИТЕРАТУРА

- Lucas J, van Doorn P, Hegedus E, Lewis J, van der Windt D. A systematic review of the global prevalence and incidence of shoulder pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05973-8>
- Yamak Altinpulluk E, Galluccio F, Salazar C, Olea MS, García Simón D, Espinoza K, et al. A novel technique to Axillary Circumflex Nerve Block: Fajardo approach. *J Clin Anesth.* 2020;64. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.109826>
- Lee MG, Shin YJ, You HS, Lim CH, Chang YJ, Shin HJ. A Comparison of Anesthetic Quality Between Interscalene Block and Superior Trunk Block for Arthroscopic Shoulder Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Pain Physician.* 2021;24(3):235-242.
- Tran J, Peng P, Agur A, Mittal N. Diagnostic block and radiofrequency ablation of the acromial branches of the lateral pectoral and suprascapular nerves for shoulder pain: a 3D cadaveric study. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46(4):305-312. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-102300>
- Eckmann MS, Bickelhaupt B, Fehl J, Benfield JA, Curley J, Rahimi O, et al. Cadaveric Study of the Articular Branches of the Shoulder Joint. *Reg Anesth Pain Med.* 2017;42:564-570. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000652>
- Peng PWH, Cheng P. Ultrasound-guided interventional procedures in pain medicine: A review of anatomy, sonoanatomy, and procedures. part III: Shoulder. *Reg Anesth Pain Med.* 2011;36:592-605. <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e318231e068>
- Vorster W, Lange CPE, Briët RJP, Labuschagne BCJ, du Toit DF, Muller CJF, et al. The sensory branch distribution of the suprascapular nerve: An anatomic study. *J Shoulder Elbow Surg.* 2008;17:500-502. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2007.10.008>
- Galluccio F, Fajardo Perez M, Yamak Altinpulluk E, Hou J De, Lin JA. Evaluation of Interfascial Plane and Pericapsular Nerve Blocks to the Shoulder Joint: A Preliminary Analysis of Shoulder Anterior Capsular Block. *Pain Ther.* 2021;10:1741-1754. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00326-0>
- Smith N, Liew Z, Johnson S, Ellard DR, Underwood M, Kearney R. A systematic review of the methods and drugs used for performing suprascapular nerve block injections for the non-surgical management of chronic shoulder pain. *Br J Pain.* 2021;15:460-473. <https://doi.org/10.1177/2049463721992091>
- Laumonerie P, Dalmás Y, Tibbo ME, Robert S, Faruch M, Chaynes P, et al. Sensory innervation of the human shoulder joint: the three bridges to break. *J Shoulder Elbow Surg.* 2020;29:e499-507. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2020.07.017>
- Bickelhaupt B, Eckmann MS, Brennick C, Rahimi OB. Quantitative analysis of the distal, lateral, and posterior articular branches of the axillary nerve to the shoulder: Implications for intervention. *Reg Anesth Pain Med.* 2019;44:875-880. <https://doi.org/10.1136/rapm-2019-100560>
- Liu Z, Li YB, Wang JH, Wu GH, Shi PC. Efficacy and adverse effects of peripheral nerve blocks and local infiltration anesthesia after arthroscopic shoulder surgery: A Bayesian network meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1032253>
- Sá Malheiro N, Afonso NR, Pereira D, Oliveira B, Ferreira C, Cunha AC. Efficacy of ultrasound guided suprascapular block in patients with chronic shoulder pain: observational, retrospective study. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition).* 2020;70:15-21. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.02.003>
- Laumonerie P, Blasco L, Tibbo ME, Renard Y, Kerezoudis P, Chaynes P, et al. Distal suprascapular nerve block — do it yourself: cadaveric feasibility study. *J Shoulder Elbow Surg.* 2019;28:1291-1297. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2018.11.073>

Поступила 27.09.2023

Received 27.09.2023

Принята к печати 20.11.2023

Accepted 20.11.2023

Оптимизация ведения пациентов с неспецифической болью в шее

© А.Х. МУХАМЕТЗЯНОВА, В.А. ПАРФЕНОВ, А.И. ИСАЙКИН

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Боль в шее является серьезной проблемой современного общества, которая оказывает значимое влияние на экономику здравоохранения за счет снижения производительности труда, увеличения числа пропущенных пациентом рабочих дней, оплаты больничных листов. Рассмотрены факторы риска, связанные с развитием или сохранением боли в шее. Приведены основы диагностики и лечения боли в шее с точки зрения доказательной медицины. Представлены клинические наблюдения пациентов с хронической неспецифической болью в шее, у которых, согласно международным рекомендациям, использовался комплексный подход с применением образовательной беседы, включающей объяснение генеза болей и предоставление научно-обоснованной информации по поводу необходимости сохранения повседневной двигательной активности, с активным включением пациента в процесс принятия решений и подбором оптимальной медикаментозной терапии.

Ключевые слова: хроническая неспецифическая боль в шее, острая неспецифическая боль в шее, мультидисциплинарное лечение, факторы риска.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мухаметзянова А.Х. — <https://orcid.org/0000-0002-0827-9427>; e-mail: albimukhametzyanova@yandex.ru

Парфенов В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>; e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

Исайкин А.И. — <https://orcid.org/0000-0003-4950-144X>; e-mail: alexisa68@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Мухаметзянова Альбина Хамитовна — e-mail: albimukhametzyanova@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мухаметзянова А.Х., Парфенов В.А., Исайкин А.И. Оптимизация ведения пациентов с неспецифической болью в шее. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):40–46. <https://doi.org/10.17116/pain20242201140>

Management of patients with nonspecific neck pain

© A.Kh. MUKHAMETZYANOVA, V.A. PARFENOV, A.I. ISAIKIN

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

Neck pain is a serious problem of modern society and health care economy due to lost productivity, increased number of missed working days and paying sickness certificate. The risk factors associated with development or persistence of neck pain are considered. Modern evidence-based data on diagnosis and treatment of neck pain are given. The authors present patients with chronic nonspecific neck pain. The last ones underwent a comprehensive management including educational conversation about genesis of pain, daily physical activity, active decision-making and optimal drug therapy.

Keywords: chronic nonspecific neck pain, acute nonspecific neck pain, multidisciplinary treatment, risk factors.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Mukhametzyanova A.Kh. — <https://orcid.org/0000-0002-0827-9427>; e-mail: albimukhametzyanova@yandex.ru

Parfenov V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>; e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

Isaikin A.I. — <https://orcid.org/0000-0003-4950-144X>; e-mail: alexisa68@mail.ru

Corresponding author: Mukhametzyanova A.Kh. — e-mail: albimukhametzyanova@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Mukhametzyanova AKh, Parfenov VA, Isaikin AI. Management of patients with nonspecific neck pain. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):40–46. <https://doi.org/10.17116/pain20242201140>

Введение

Рабочая группа по изучению боли в шее и связанных с ней расстройств (Neck Pain Task Force — NPTF) описывает боль в шее как боль, локализирующуюся в анатомической области шеи с вовлечением или без вовле-

чения областей головы, туловища и верхних конечностей [1]. Боль в шее является серьезной проблемой современного общества вследствие снижения производительности труда, увеличения числа пропущенных пациентом рабочих дней, оплаты больничных листов. Экономическое бремя болей в шее огромно:

в 2016 г. самые высокие расходы в здравоохранении занимали боли в шее и спине, они составили \$134,5 млрд [2]. В 2017 г. систематический обзор глобального бремени болезней показал, что распространенность боли в шее и заболеваемость ею составляет 3551,1 и 806,6 на 100 тыс. населения соответственно; боль в шее чаще встречается у женщин. В 2017 г. число случаев болей в шее у женщин составило 166,0 млн (от 118,7 млн до 224,8 млн), а у мужчин — 122,7 млн (от 87,1 млн до 167,5 млн). Кроме того, количество лет, прожитых с ограничением жизнедеятельности из-за боли в шее, было выше у женщин (16,4 млн (от 10,0 млн до 25,1 млн)), чем у мужчин (12,2 млн (от 7,4 млн до 18,9 млн)) [3]. От 50% до 85% пациентов, испытывавших эпизод острой боли в шее, сообщают о ее рецидиве или сохранении через 1—5 лет [4].

Лечение пациентов с неспецифической болью в шее (НБШ) должно быть направлено на уменьшение интенсивности болевого синдрома, скорейшее возвращение пациента к активному образу жизни, предотвращение хронизации и повторных обострений, улучшение качества жизни. Несмотря на то что лекарственная терапия у пациентов с хроническим болевым синдромом в шее или нижней части спины может способствовать облегчению боли, она не устраняет имеющиеся психологические или социальные факторы, которые часто способствуют выраженному ограничению жизнедеятельности [19].

Основные направления лечения острой НБШ: структурированное обучение пациентов в сочетании с комплексом двигательных упражнений, возможно, в комбинации с мануальной терапией, применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов. Не доказана эффективность массажа, шейного ортеза, электроакупунктуры, электротерапии, холодовых/тепловых процедур [18, 21]. Тройное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование OPAL не обнаружило существенной разницы в тяжести боли при применении короткого курса опиоидного обезболивания в отношении острой НБШ и боли в нижней части спины по сравнению с плацебо [22].

Основные направления лечения хронической НБШ: структурированное обучение в сочетании с комплексом упражнений (лечебная физкультура, йога, цигун-терапия), комбинации гимнастики и мануальной терапии, применение массажа, низкоэнергетического лазера, НПВП [18]. Применение антидепрессантов наиболее предпочтительно у пациентов с сопутствующими тревожными или депрессивными расстройствами [23]. Не рекомендовано применение бензодиазепинов, инъекций ботулинического токсина, системных кортикостероидов [19]. Систематический обзор, посвященный эффективности когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) у пациентов с болью в шее, показал, что КПТ статистически значимо более эффективна для кратковременного уменьшения боли по сравнению с отсутствием лечения, но данные эффекты нельзя считать клинически значимыми. Из-за низкого качества доказательств данного обзора нельзя сделать окончательные выводы, необходимы дальнейшие исследования, в том числе с целью оценки долгосрочных преимуществ КПТ, включая различные подгруппы пациентов с болью в шее (например, после хлыстовых травм) [24].

Руководства по интервенционным методам лечения рекомендуют блокаду медиальных ветвей, радиочастотную денервацию и внутрисуставные инъекции при хро-

нической НБШ [25]. Систематический обзор и метаанализ продемонстрировал доказательства II уровня в отношении эффективности радиочастотной денервации при фасеточном синдроме на шейном уровне в долгосрочной перспективе [26]. В то же время другие руководства не поддерживают применение малоинвазивных хирургических методик, а также оперативного лечения при НБШ [21].

К сожалению, в нашей стране пациенты с хронической НБШ сравнительно редко получают эффективное мультидисциплинарное лечение, что во многом связано с отсутствием специализированных центров, высококвалифицированных специалистов (психологов, специалистов по лечебной гимнастике, неврологов, психиатров) в этой области. Вместе с тем использование даже элементов мультидисциплинарного лечения часто помогает пациентам, которые длительно страдают НБШ и не получают эффекта от повторных курсов амбулаторного и стационарного лечения.

В качестве примера приводим три клинических наблюдения пациентов с НБШ, у которых, согласно международным рекомендациям, использовался комплексный подход с применением образовательной беседы, включающей объяснение генеза болей и предоставление научно-обоснованной информации по поводу необходимости сохранения повседневной двигательной активности, с активным включением пациента в процесс принятия решений и подбором оптимальной медикаментозной терапии.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Л., 51 год, поступила в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с жалобами на ноющую боль в шейном отделе позвоночника (8 баллов по числовой рейтинговой шкале — ЧРШ), на постоянные головные боли давящего, ноющего характера (5 баллов по ЧРШ) по типу «каска» без тошноты, рвоты, фото- и фонофобии, не купирующиеся приемом НПВП и усиливающиеся при стрессовых ситуациях. Также выяснилось, что в течение последнего года пациентку беспокоят нарушения сна в виде частых ночных пробуждений, трудностей при засыпании, приступы тревоги, снижение продуктивности на работе.

Боль в шейном отделе позвоночника беспокоит в течение последних 3 лет с периодами обострения и ремиссии, боли усиливаются при статических нагрузках и уменьшаются в покое. По поводу болей в шее обращалась в поликлинику по месту жительства, получала лечение — кратковременный прием НПВП, миорелаксанты, сосудистые препараты, массаж, магнитотерапию. Также из анамнеза известно, что с 24 лет пациентка страдает эпизодической мигренью без ауры, длительность приступов — от нескольких часов до 2 сут, частота — до 2—3 раз в год. Среди провоцирующих факторов — эмоциональное перенапряжение, недостаток сна. Связи с приемом определенных продуктов, менструациями не отмечала. С 47 лет — климакс, после чего характер головных болей изменился: пациентку начали беспокоить преимущественно двусторонние давящие головные боли по типу «каска» с частотой до 2—3 раз в месяц, прием НПВП приводил к регрессу симптоматики. Настоящее обострение — в течение последнего года, когда на фоне длительно сохраняющейся психотравмирующей ситуации пациентка отметила усиление болей в шее, а также уча-

шение вышеописанных головных болей (головные боли стали ежедневными), в связи с чем в течение последних 6 мес принимала от 10 до 17 таблеток НПВП в день (безрецептурные комбинированные анальгетики, ибупрофен, парацетамол) — с кратковременным положительным эффектом, использовала шейный ортез. На фоне длительно сохраняющегося болевого синдрома пациентка ограничила физические нагрузки, отметила нарастание тревоги, нарушение сна в виде частых ночных пробуждений. По месту жительства была консультирована неврологом, был рекомендован прием эсциталопрама 10 мг 1 раз в день утром, на фоне приема эсциталопрама в течение 6 мес пациентка отметила улучшение эмоционального фона, однако головные боли и боли в шее сохранялись.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка работает секретарем, длительное время вынуждена находиться за компьютером, ведет малоактивный образ жизни. Хронические заболевания отрицает. Проживает с супругом, имеет двоих детей. Наследственный анамнез: у матери с подросткового возраста отмечались редкие приступы односторонних пульсирующих головных болей, которые по описанию похожи на мигрень, отец умер в возрасте 46 лет (ДТП). Вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем и сильнодействующими веществами) отрицает.

В неврологическом статусе не обнаружено очаговой неврологической симптоматики. Выявлено ограничение объема движений в шейном отделе позвоночника, мышечно-тонический синдром перикраниальных мышц, паравертебральной мускулатуры на шейном уровне, верхней и средней порции трапециевидных мышц, нижних косых мышц, дисфункция фасеточных суставов C4—C5, C5—C6.

В анализах крови (общем, биохимическом, на инфекции: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), сифилис, гепатит В, гепатит С) патологии не обнаружено. Магнитно-резонансная томография (МРТ) шейного отдела позвоночника — дегенеративно-дистрофические изменения, грыжа диска C5—C6 в пределах 3,9 мм с фораменальным распространением в сторону позвоночного канала. МРТ головного мозга — МРТ-картина единичных супратенториальных очагов глиоза (сосудистого генеза). По данным анамнеза, осмотра, результатам дополнительных исследований сделано заключение, что у пациентки нет «красных флажков» — симптомов, настораживающих в отношении вторичных причин боли в шейном отделе позвоночника и головной боли. Изменения на МРТ не имеют клинического значения для беспокоящей пациентку головной боли и боли в шее. Пациентке было проведено тестирование с использованием психометрических методик. По госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) выявлены субклинически выраженная тревога (9 баллов), отсутствие достоверно выраженных симптомов депрессии (1 балл). Отмечены умеренное (33%) ограничение по шкале NDI (Neck Disability Index), гиподинамия по шкале IPAQ (International Physical Activity Questionnaire).

На основании длительности боли в шее (свыше 3 мес), клинической картины заболевания, наличия вертебрального синдрома, отсутствия очаговой неврологической симптоматики пациентке был поставлен следующий диагноз: «Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в шее (по МКБ-10 M.54.2 — Цервикалгия). Сочетан-

ные заболевания: хроническая головная боль напряжения, лекарственно-индуцированная головная боль, хроническая инсомния, тревожный синдром».

Пациентке было проведено следующее лечение:

- 1) образовательная беседа о причинах боли в шее, головной боли, эпизодов тревоги, нарушений сна, даны рекомендации по гигиене сна;
- 2) дезинтоксикационная терапия;
- 3) венлафаксин 37,5 мг 2 раза в день;
- 4) упражнения по лечебной гимнастике, постизометрической релаксации;
- 5) рекомендации по поводу организации правильной эргономики рабочего пространства.

Дезинтоксикационная терапия включала отмену обезболивающих препаратов, которые способствовали формированию лекарственно-индуцированной головной боли, достаточное потребление жидкости, с целью лечения головной боли отмены и облегчения течения лекарственно-индуцированной головной боли было выполнено 10 внутривенных инфузий, содержащих 8 мг дексаметазона и 500 мл раствора хлорида натрия.

В процессе беседы с пациенткой выявлены неправильные представления о боли в шее, головной боли, эпизодах тревоги, катастрофизация имеющихся симптомов. Пациентка ошибочно считала, что боль в шее связана с грыжей межпозвоночного диска. Больная была сильно обеспокоена тем, что из-за сохраняющегося болевого синдрома теряет работу. Самостоятельно использовала неадаптивные стратегии преодоления боли: избыточно принимала обезболивающие препараты, ограничила физическую и социальную активность, носила шейный ортез, искала ответы на свои вопросы по поводу своего состояния в сети Интернет. Также на фоне трудностей при засыпании пациентка длительно находилась в постели, пыталась «заставить себя уснуть», кроме того, периодически перед сном читала новости, которые ее тревожили. Совместно с пациенткой с применением элементов когнитивно-поведенческой терапии негативные, катастрофичные стили мышления были заменены альтернативными, реалистичными.

После курса лечения в стационаре пациентка продолжила прием венлафаксина, регулярно занималась лечебной гимнастикой, выполняла упражнения по постизометрической релаксации. На фоне лечения спустя 3 мес болевой синдром в шее регрессировал, количество дней с головной болью в месяц снизилось на 70%. Уменьшилась частота приема обезболивающих препаратов до 4 раз в месяц. У пациентки нормализовался сон, увеличилась физическая активность, улучшилось эмоциональное состояние.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Т., 63 года, обратилась в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с жалобами на давящую боль в шее, преимущественно справа (7 баллов по ЧРШ), иррадирующую по наружной поверхности правой руки до локтевого сустава, усиливающуюся при движении. В процессе сбора анамнеза также выяснилось, что пациентку беспокоят эпизодические двусторонние головные боли давящего характера (5 баллов по ЧРШ) без тошноты, рвоты, фото- и фонофобии, эпизоды тревоги, несистемного головокружения.

Боль в шейном отделе позвоночника беспокоит в течение последних 3 лет с периодами обострения и ремиссии.

По поводу болей в шее обращалась в поликлинику по месту жительства, генез болей объяснялся наличием дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике, «остеохондроза». Настоящее обострение — в течение последних 3 мес, после резкого неподготовленного движения отметила вышеописанную боль в шее, в связи с чем была консультирована неврологом, назначался кратковременный курс НПВП, миорелаксантов — с временным положительным эффектом, а также пассивные методы лечения боли: массаж, иглорефлексотерапия, фонофорез с гидрокортизоном.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка в течение 30 лет работала учителем, в настоящее время на пенсии. Пациентка замужем, имеет одну дочь. Страдает артериальной гипертензией 3-й степени, гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Курение, злоупотребление алкоголем и сильнодействующими веществами отрицает. Наследственный анамнез не отягощен.

В неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики нет. Отмечены ограничение объема движения в шейном отделе позвоночника с акцентом справа, мышечно-тонический синдром паравerteбральной мускулатуры на шейном уровне, верхней и средней порции трапециевидных мышц, дисфункция фасеточных суставов C4—C5, C5—C6, C6—C7.

В общем и биохимическом анализах крови отклонений не выявлено. Пациентка до госпитализации в стационар самостоятельно, в связи с боязнью «сдавления сосудов грыжей диска», выполнила МРТ шейного отдела позвоночника — дегенеративно-дистрофические изменения, грыжа диска C6 до 3 мм с сужением субархноидального пространства, а также ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий — нестенозирующий атеросклероз. Анализ крови на инфекции (ВИЧ, сифилис, гепатит В, гепатит С) — не обнаружено. Пациентке было проведено тестирование с использованием психометрических методик. По шкале HADS выявлена субклинически выраженная тревога (9 баллов) и отсутствие достоверно выраженных симптомов депрессии (5 баллов), по шкале NDI — сильное (50%) ограничение, по шкале IPAQ — гиподинамия.

На основании данных анамнеза (длительный характер болей — свыше 3 мес), неврологического осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования, исключения «красных флажков» — симптомов,стораживающих в отношении специфических причин боли, а также ввиду наличия вертебрального синдрома, сопутствующей головной боли и несистемного головокружения, эпизодов тревоги, катастрофизации пациентке был поставлен следующий диагноз: «Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в шее (по МКБ-10 M54.2 — Цервикобрахиалгия). Сочетанные заболевания: головная боль напряжения, персистирующее поструральное перцептивное головокружение, тревожный синдром».

Пациентке было проведено следующее лечение:

- 1) образовательная беседа с элементами когнитивно-поведенческой терапии по поводу генеза болей, эпизодов тревоги, несистемного головокружения, необходимости поддержания физической активности, подробно разъяснена анатомия сосудов шеи, отсутствие их сдавления грыжей диска;
- 2) под руководством врача лечебной физкультуры проведены занятия в течение 2 нед, затем самостоятельные ежедневные занятия в течение 45 мин в день;

- 3) кратковременный курс НПВП №7 совместно с омега-3 жирными кислотами 20 мг;
- 4) венлафаксин 37,5 мг 2 раза в день;
- 5) упражнения по постизометрической релаксации.

В процессе беседы с пациенткой были выявлены негативные автоматические мысли по поводу болей в шее, диагностической ценности МРТ-находок и их связи с клинической картиной, эпизодов тревоги, несистемного головокружения, катастрофизация имеющихся симптомов. Пациентка ошибочно считала, что боль в шее связана с повреждением межпозвоночного диска, а также со сдавлением сосудов шеи грыжей диска, в связи с чем ограничила повседневную физическую активность, применяла пассивные методы лечения боли: массаж, иглорефлексотерапия, фонофорез с гидрокортизоном. Совместно с пациенткой выявленные катастрофические мысли были заменены альтернативными, реалистичными.

После курса лечения в стационаре пациентка продолжила регулярно выполнять упражнения по лечебной гимнастике, постизометрической релаксации, продолжала прием венлафаксина 75 мг в сутки. В результате лечения спустя 2 мес болевой синдром в шейном отделе позвоночника регрессировал, пациентка стала активной, эмоциональный фон стабилизировался.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка *Ш.*, 65 лет, поступила в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с жалобами на постоянные боли в шейном отделе позвоночника (8 баллов по ЧРШ) с иррадиацией в правый плечевой сустав, по наружной поверхности правой руки до локтевого сустава, уменьшающиеся при отведении назад согнутой в локтевом суставе правой руки. В процессе сбора анамнеза выяснилось, что пациентку также беспокоят боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника (6 баллов по ЧРШ) с распространением в ягодичную область, по задней поверхности бедер с двух сторон до коленных суставов, нарушения сна по типу трудностей при засыпании, частых пробуждений, эмоциональные нарушения (сниженный фон настроения, эпизодическая тревога).

Болевой синдром в шейном отделе позвоночника беспокоит в течение последних 4 лет с периодами обострения и ремиссии. Четыре года назад на фоне полного благополучия с нарастанием интенсивности в течение 1 нед развилась боль в шее с иррадиацией в правую руку до локтевого сустава. Пациентка самостоятельно принимала НПВП — без эффекта. Амбулаторно выполнила МРТ шейного отдела позвоночника — дегенеративно-дистрофические изменения, правосторонняя фораминальная грыжа диска C3—C4 до 3 мм, протрузии дисков C4—C4, C5—C6. Консультирована неврологом, рекомендован прием габапентина 900 мг в сутки — с положительным эффектом. Настоящее обострение — в течение последнего месяца, когда после неподготовленного движения вновь отметила выраженную боль в шейном отделе позвоночника, самостоятельно повторно выполнила МРТ шейного отдела позвоночника — дегенеративно-дистрофические изменения, в сравнении с исследованием 4-летней давности без признаков прогрессии размеров грыжи. Самостоятельно возобновила прием габапентина с увеличением дозы до 1800 мг в сутки — с положительным эффектом, при попытке снизить дозу болевой синдром вновь прогрессировал.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка работает медицинским регистратором в психиатрической больнице. В разводе, есть двое детей. Страдает артериальной гипертензией 2-й степени, пароксизмальной формой мерцательной аритмии, аутоиммунным тиреоидитом в стадии медикаментозной компенсации. Наследственный анамнез не отягощен. Вредные привычки отрицает.

В неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики нет. Обнаружены мышечно-тонический синдром лестничных мышц, верхней и средней порции трапециевидных мышц, дисфункция фасеточных суставов C5—C6, C6—C7 и L4—L5, L5—S1, крестцово-подвздошных сочленений с двух сторон. Симптомы натяжения отрицательные.

В общем и биохимическом анализах крови показатели в пределах референсных значений. Анализ крови на инфекции (ВИЧ, сифилис, гепатит В, гепатит С) — не обнаружено. По шкале HADS выявлены субклинически выраженная тревога (8 баллов) и клинически выраженная депрессия (11 баллов), по шкале NDI — сильное (50%) ограничение, по шкале IPAQ — гиподинамия.

На основании клинико-анамнестических данных, данных неврологического и нейроортопедического осмотра, результатов инструментального обследования, исключения «красных флажков» — симптомов,стораживающих в отношении специфических причин болевого синдрома, пациентке был поставлен следующий диагноз: «Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в шее (по МКБ-10 M54.2 — Цервикобрахиалгия). Сочетанные заболевания: хроническая неспецифическая боль в нижней части спины (по МКБ-10 M54.4 — Люмбаишалгия), хроническая инсомния, тревожный синдром, депрессивный синдром».

Пациентке было проведено следующее лечение:

- 1) образовательная беседа с объяснением генеза болей, доброкачественности имеющегося болевого синдрома в шейном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника, необходимости поддержания физической активности, даны рекомендации по гигиене сна;
- 2) упражнения по лечебной гимнастике, постизометрической релаксации с ежедневным выполнением 45 мин в день;
- 3) кратковременный курс НПВП №7 совместно с омега-3 20 мг;
- 4) венлафаксин 37,5 мг 2 раза в день;
- 5) габапентин 300 мг по 1 капсуле 3 раза в день.

Образовательные беседы были посвящены причинам и механизмам боли в шее и спине, нормальному сну, необходимости поддержания повседневной физической активности, причинам и механизмам тревоги и депрессии. Совместно с психологическими методами лечения были подобраны рациональный комплекс упражнений и оптимальная фармакотерапия, учитывая наличие сопутствующего тревожного и депрессивного синдрома, болей в нижней части спины.

После курса лечения в стационаре пациентка продолжила прием венлафаксина 75 мг в сутки, габапентина 900 мг в сутки, регулярно выполняла упражнения по лечебной гимнастике. На фоне лечения болевой синдром в шее постепенно полностью регрессировал, сохраняется незначительная болезненность в пояснично-крестцовом отделе позвоночника — до 3 баллов по ЧРШ, пациентка оставлена под динамическим наблюдением в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

Обсуждение

В первом клиническом наблюдении пациентка с хронической скелетно-мышечной болью в шее на догоспитальном этапе имела неправильные представления о характере своего заболевания с развитием катастрофизации, кинезиофобии, применяла пассивные стратегии преодоления боли и неэффективное физиотерапевтическое лечение. Также особенностью данного случая является трансформация эпизодической головной боли напряжения в хроническую, присоединение лекарственно-индуцированной головной боли, хронической инсомнии. Хроническое течение инсомнии поддерживали тревожные мысли и неправильные стратегии в отношении ночного сна и дневного функционирования [27—29]. Для лечения пациентки, согласно международным рекомендациям, применялось структурированное обучение в сочетании с комплексом упражнений (лечебная гимнастика, постизометрическая релаксация), были даны рекомендации по гигиене сна и организации правильной эргономики рабочего пространства. Предварительные результаты кластерного рандомизированного исследования продемонстрировали целесообразность правильной эргономики и физических упражнений в отношении предотвращения болей в шее у офисных работников [30].

Второе клиническое наблюдение демонстрирует сочетание хронической НБШ с головной болью напряжения, персистирующим постуральным перцептивным головокружением, тревожным синдромом, кинезиофобией, выраженным нарушением жизнедеятельности по шкале NDI. Совместное применение физических (лечебная гимнастика, постизометрическая релаксация), психологических (образовательная беседа с обсуждением причин боли, важности поддержания повседневной физической активности) и медикаментозных методов лечения (НПВП, антидепрессанты) позволило значимо уменьшить боль и повысить качество жизни пациентки.

В третьем клиническом наблюдении представлен случай хронической НБШ в сочетании с хронической неспецифической болью в нижней части спины, хронической инсомнией, тревожным и депрессивным расстройством, выраженным ограничением жизнедеятельности по шкале NDI. На догоспитальном этапе пациентке подбиралась фармакотерапия хронического болевого синдрома, однако не были учтены психологические и социальные факторы, которые часто способствуют выраженному ограничению жизнедеятельности. Подобранное комплексное лечение позволило значимо уменьшить интенсивность боли, улучшить сон и эмоциональный фон.

Представленные клинические наблюдения продемонстрировали, что пациенты с хронической НБШ имеют высокую частоту пессимистических, неправильных представлений о причинах и прогнозе своего заболевания, клинической значимости выявленных изменений на МРТ, а также о поведении при боли в шее. Представления пациентов о неизлечимости боли в шее приводят к катастрофизации, ограничению физической активности и использованию преимущественно пассивных методов лечения боли из-за страха «защемления грыжей» спинномозгового корешка. Образовательные беседы позволили значимо повысить приверженность к ежедневной двигательной активности, улучшить сон и снизить уровень тревоги.

В отличие от концепции поясничной боли концепция дискогенной боли на шейном уровне в настоящее время не имеет клинического применения [31]. Анатомические источники НБШ определить сложно, и в большинстве случаев это не имеет значения для дальнейшего лечения. В трех представленных наблюдениях отмечалась дисфункция фасеточных суставов, что согласуется с данными литературы и является наиболее частой (36–67% случаев) анатомической причиной неспецифической боли в шее [32, 33].

Лечение пациентов с НБШ должно включать выявление неправильных автоматических мыслей с заменой их альтернативными, разъяснение истинных причин и механизмов формирования болевого синдрома в шее, важности сохранения физической и социальной активности, регулярного выполнения лечебной гимнастики. Во всех трех клинических наблюдениях у пациентов до госпитализации в стационар отмечалась гиподинамия по шкале IPAQ. Ежедневные занятия лечебной гимнастикой во время госпитализации, а также после выписки из стационара позволили значительно повысить повседневную активность пациентов и уменьшить интенсивность боли.

Результаты представленных наблюдений свидетельствуют об эффективности комплексного подхода с применением образовательной беседы с элементами когнитивно-поведенческой терапии, выявлением и коррекцией сопутствующих заболеваний и состояний. Была обнаружена высокая частота сочетанных заболеваний, таких как тре-

вожное расстройство, депрессивное расстройство, нарушения сна, головная боль напряжения, неспецифическая боль в нижней части спины, что согласуется с данными других авторов [34–36]. Диагностика и своевременное лечение этих заболеваний, способствующих утяжелению НБШ, являются важным направлением ведения пациентов и обосновывают мультидисциплинарный подход к терапии хронической НБШ.

Заключение

Таким образом, ведение пациентом с болью в шее является актуальной проблемой. Представленные клинические случаи с применением комплексного подхода к лечению хронической неспецифической боли в шее продемонстрировали эффективный метод помощи таким пациентам. У большинства пациентов имеются ошибочные представления о причинах своего заболевания, что приводит к развитию тревоги, депрессии, катастрофизации боли, укреплению ошибочного мнения о неизлечимости и неблагоприятном прогнозе болезни. Оптимизация ведения пациентов, основанная на использовании мультидисциплинарного подхода, позволяет помочь значительной части пациентов с хронической неспецифической болью в шее.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Guzman J, Hurwitz EL, Carroll LJ, Haldeman S, Côté P, Carragee EJ, Peloso PM, van der Velde G, Holm LW, Hogg-Johnson S, Nordin M, Cassidy JD; Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. A new conceptual model of neck pain: linking onset, course, and care: the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(4 suppl):S14–S23. PMID: 18204387. <https://doi.org/10.1097/brs.0b013e3181643efb>
- Dieleman JL, Cao J, Chapin A, Chen C, Li Z, Liu A, Horst C, Kaldjian A, Matyasz T, Scott KW, Bui AL, Campbell M, Duber HC, Dunn AC, Flaxman AD, Fitzmaurice C, Naghavi M, Sadat N, Shieh P, Squires E, Yeung K, Murray CJL. US Health Care Spending by Payer and Health Condition, 1996–2016. *JAMA*. 2020;323(9):863–884. PMID: 32125402; PMCID: PMC7054840. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0734>
- Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Buchbinder R, Mansournia MA, Bettampadi D, Ashrafi-Asgarabad A, Almasi-Hashiani A, Smith E, Sepidarkish M, Cross M, Qorbani M, Moradi-Lakeh M, Woolf AD, March L, Collins G, Ferreira ML. Global, regional, and national burden of neck pain in the general population, 1990–2017: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ*. 2020;368:m791. PMID: 32217608; PMCID: PMC7249252. <https://doi.org/10.1136/bmj.m791>
- Carroll LJ, Holm LW, Hogg-Johnson S, Côté P, Cassidy JD, Haldeman S, Nordin M, Hurwitz EL, Carragee EJ, van der Velde G, Peloso PM, Guzman J; Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. Course and prognostic factors for neck pain in whiplash-associated disorders (WAD): results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(4 suppl):S83–S92. PMID: 18204405. <https://doi.org/10.1097/brs.0b013e3181643eb8>
- Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Amiri P, Pourfathi H, Araj-Khodaei M, Sullman MJM, Kolahi AA, Safiri S. Neck pain: global epidemiology, trends and risk factors. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):26. PMID: 34980079; PMCID: PMC8725362. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04957-4>
- Strine TW, Hootman JM. US national prevalence and correlates of low back and neck pain among adults. *Arthritis Rheum*. 2007;57(4):656–665. PMID: 17471542. <https://doi.org/10.1002/art.22684>
- Son KM, Cho NH, Lim SH, Kim HA. Prevalence and risk factor of neck pain in elderly Korean community residents. *J Korean Med Sci*. 2013;28(5):680–686. Epub 2013 May 2. PMID: 23678258; PMCID: PMC3653079. <https://doi.org/10.3346/jkms.2013.28.5.680>
- Nilsen TI, Holtermann A, Mork PJ. Physical exercise, body mass index, and risk of chronic pain in the low back and neck/shoulders: longitudinal data from the Nord-Trøndelag Health Study. *Am J Epidemiol*. 2011;174(3):267–273. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr087>
- Kääriä S, Laaksonen M, Rahkonen O, Lahelma E, Leino-Arjas P. Risk factors of chronic neck pain: A prospective study among middle-aged employees. *Eur J Pain*. 2012;16(6):911–920. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2011.00065.x>
- Vincent HK, Adams MC, Vincent KR, Hurley RW. Musculoskeletal pain, fear avoidance behaviors, and functional decline in obesity: potential interventions to manage pain and maintain function. *Reg Anesth Pain Med*. 2013;38(6):481–489. <https://doi.org/10.1097/aap.000000000000013>
- Kim R, Wiest C, Clark K, Cook C, Horn M. Identifying risk factors for first-episode neck pain: A systematic review. *Musculoskelet Sci Pract*. 2018;33:77–83. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2017.11.007>
- Côté P, van der Velde G, Cassidy JD, Carroll LJ, Hogg-Johnson S, Holm LW, Carragee EJ, Haldeman S, Nordin M, Hurwitz EL, Guzman J, Peloso PM. The Burden and Determinants of Neck Pain in Workers. *Spine*. 2008;33:60–74. <https://doi.org/10.1097/brs.0b013e3181643ee4>
- Исайкин А.И., Мисюреева Е.В., Голенкова С.С. Хлыстовая травма. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(43):84–89. Ссылка активна на 28.08.23. https://umedp.ru/articles/khlystovaya_travma.html

14. Xu Y, Wang Y, Chen J, He Y, Zeng Q, Huang Y, Xu X, Lu J, Wang Z, Sun X, Chen J, Yan F, Li T, Guo W, Xu G, Tian H, Xu X, Ma Y, Wang L, Li G. The comorbidity of mental and physical disorders with self-reported chronic back or neck pain: Results from the China Mental Health Survey. *Journal of Affective Disorders*. 2020;260:334-341. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.089>
15. Vos CJ, Verhagen AP, Passchier J, Koes BW. Clinical Course and Prognostic Factors in Acute Neck Pain: An Inception Cohort Study in General Practice. *Pain Medicine*. 2008;9(5):572-580. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00456.x>
16. Guzman J, Haldeman S, Carroll LJ, Carragee EJ, Hurwitz EL, Peloso P, Nordin M, Cassidy JD, Holm LW, Côté P, van der Velde G, Hogg-Johnson S. Clinical Practice Implications of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine*. 2008;33:199-213. <https://doi.org/10.1097/brs.0b013e3181644641>
17. Исайкин А.И., Акарачкова Е.А., Ахунов А.Н. Диагностика и лечение острой неспецифической боли в шейном отделе у лиц молодого возраста. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(29):22-30. Ссылка активна на 28.08.23. Isaikin AI, Akarachkova EA, Akhunov AN. Diagnosis and treatment of acute nonspecific pain in the cervical region in young people. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(29):22-30. (In Russ.). Accessed August 28, 2023. https://umedp.ru/articles/diagnostika_i_lechenie_ostroy_nespetsificheskoy_boli_v_sheyenom_otdele_u_lits_molodogo_vozrasta.html
18. Côté P, Wong J, Sutton D, Shearer HM, Mior S, Randhawa K, Ameis A, Carroll L, Nordin M, Yu H, Lindsay GM, Southerst D, Varatharajan S, Jacobs C, Stupar M, Taylor-Vaisey A, van der Velde G, Gross DP, Brisson RJ, Paulden M, Salhani R. Management of neck pain and associated disorders: A clinical practice guideline from the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *European Spine Journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2016;25(7):2000-2022. <https://doi.org/10.1007/s00586-016-4467-7>
19. Chou R, Côté P, Randhawa K, Torres P, Yu H, Nordin M, Hurwitz EL, Haldeman S, Cedraschi C. The Global Spine Care Initiative: applying evidence-based guidelines on the non-invasive management of back and neck pain to low- and middle-income communities. *European Spine Journal*. 2018;27(suppl 6):851-860. PMID: 29460009. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5433-8>
20. Childs JD, Cleland JA, Elliott JM, Teyhen DS, Wainner RS, Whitman JM, Sopyk BJ, Godges JJ, Flynn TW; American Physical Therapy Association. Neck pain: Clinical practice guidelines linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopedic Section of the American Physical Therapy Association. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2008 Sept;38(9):A1-A34. Epub 2008 Sept 01. Erratum in: *J Orthop Sports Phys Ther*. 2009;39(4):297. PMID: 18758050. <https://doi.org/10.2519/jospt.2008.0303>
21. Parikh P, Santaguida P, Macdermid J, Gross A, Eshtiaghi A. Comparison of CPG's for the diagnosis, prognosis and management of non-specific neck pain: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):81. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2441-3>
22. Jones CMP, Day RO, Koes BW, Latimer J, Maher CG, McLachlan AJ, Billoot L, Shan S, Lin C-WC, McLachlan H, Webb M, Hamilton M, Ahedi H, Barber A, Mak W, Mathieson S, Petrova V, Bompoint S, Shan S, Yang SC. Opioid analgesia for acute low back pain and neck pain (the OPAL trial): A randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2023;402(10398):304-312. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00404-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00404-x)
23. Исайкин А.И., Насонова Т.И., Мухаметзянова А.Х. Эмоциональные нарушения и их терапия при хронической поясничной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):90-95. Isaikin AI, Nasonova TI, Mukhametzyanova AKh. Emotional disorders and their therapy in chronic low back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):90-95. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-90-95>
24. Monticone M, Cedraschi C, Ambrosini E, Rocca B, Fiorentini R, Restelli M, Gianola S, Ferrante S, Zanolli G, Moja L. Cognitive-behavioural treatment for subacute and chronic neck pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(5):CD010664. PMID: 26006174; PMCID: PMC8922276. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010664.pub2>
25. Hurley RW, Adams MCB, Barad M, Bhaskar A, Bhatia A, Chadwick A, Deer TR, Hah J, Hooten WM, Kissoon NR, Lee DW, McCormick Z, Moon JY, Narouze S, Provenzano DA, Schneider BJ, vanEerd M, VanZundert J, Wallace MS, Wilson SM, Zhao Z, Cohen SP. Consensus practice guidelines on interventions for cervical spine (facet) joint pain from a multispecialty international working group. *Reg Anesth Pain Med*. 2022;47(1):3-59. <https://doi.org/10.1136/rapm-2021-103031>
26. Manchikanti L, Knezevic NN, Knezevic E, Abdi S, Sanapati MR, Soin A, Wargo BW, Navani A, Atluri S, Gharibo CG, Simopoulos TT, Kosanovic R, Abd-Elsayed A, Kaye AD, Hirsch JA. A Systematic Review and Meta-analysis of the Effectiveness of Radiofrequency Neurotomy in Managing Chronic Neck Pain. *Painand Therapy*. 2023;12(1):19-66. <https://doi.org/10.1007/s40122-022-00455-0>
27. Spielman AJ, Nunes J, Glovinsky PB. Insomnia. *Neurol Clin*. 1996;14(3):513-543. PMID: 8871975. [https://doi.org/10.1016/s0733-8619\(05\)70272-3](https://doi.org/10.1016/s0733-8619(05)70272-3)
28. Ламкова И.А., Парфенов В.А. Инсомния при хронической неспецифической люмбагии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):62-67. Lamkova IA, Parfenov VA. Insomnia in chronic non-specific low back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):62-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-62-67>
29. Ловчев И.М., Шмидт Д.А., Сорокина Д.А., Чурюканов М.В. Катастрофизация и хроническая боль: современный взгляд на проблему. *Российский журнал боли*. 2023;21(1):60-72. Lovchev IM, Shmidt DA, Sorokina DA, Churyukanov MV. Catastrophization and chronic pain: a modern view of the problem. *Russian Journal of Pain*. 2023;21(1):60-72. <https://doi.org/10.17116/pain20232101160>
30. Johnston V, Jackson K, Welch A, Sjøgaard G, Comans TA, Straker L, Melloh M, Gane E, Bowe S, O'Leary S. Evaluation of an exercise and ergonomics intervention for the prevention of neck pain in office workers: exploratory analysis of a cluster randomised trial. *Occupational and Environmental Medicine*. 2022;79(11):767-774. <https://doi.org/10.1136/oemed-2022-108275>
31. Peng B, Bogduk N. Cervical Discs as a Source of Neck Pain. An Analysis of the Evidence. *Pain Med*. 2019;20(3):446-455. PMID: 30520967. <https://doi.org/10.1093/pm/pny249>
32. Cohen SP, Huang JH, Brummett C. Facet joint pain — advances in patient selection and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(2):101-116. Epub 2012 Nov 20. PMID: 23165358. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.198>
33. Исайкин А.И., Мухаметзянова А.Х., Ахмеджанова Л.Т., Романова А.С. Лечение острой и хронической шейной скелетно-мышечной боли. *Медицинский совет*. 2023;17(10):55-62. Isaikin AI, Mukhametzyanova AKh, Akhmedzhanova LT, Romanova AS. Treatment of acute and chronic cervical musculoskeletal pain. *Medical Council*. 2023;17(10):55-62. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2023-188>
34. Cohen SP. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Neck Pain. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015;90(2):284-299. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.09.008>
35. Головачева В.А., Головачева А.А., Парфенов В.А. Ведение пациентов с подострой болью в спине: как эффективно предупредить хронизацию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):62-67. Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Management of patients with subacute back pain: how to effectively prevent chronicity. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):62-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-62-67>
36. Бахтадзе М.А., Кукушкин М.Л., Филатова Е.Г., Латышева Н.В., Прокурязов К.В., Бердникова А.В. Русскоязычная версия опросника для оценки центральной сенситизации: оценка валидности и надежности при неспецифической боли в шее, сочетающейся с головными болями. *Российский журнал боли*. 2022;20(1):12-20. Bakhtadze MA, Kukushkin ML, Filatova EG, Latysheva NV, Proskuryakov KV, Berdnikova AV. Russian language version of the Central Sensitization Inventory: A study of validity and reliability in nonspecific neck pain, accompanied by headaches. *Russian Journal of Pain*. 2022;20(1):12-20. (In Russ., In Engl.). <https://doi.org/10.17116/pain2022200112>

Поступила 12.09.2023

Received 12.09.2023

Принята к печати 08.11.2023

Accepted 08.11.2023

Эперизон — эффективный миорелаксант центрального действия для лечения скелетно-мышечной боли

© М.В. ЧУРЮКАНОВ^{1, 2}, М.Л. КУКУШКИН³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²ГНЦ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Скелетно-мышечная боль, прежде всего неспецифическая боль в спине (НБС), является одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем. Это обусловлено широкой распространенностью данной патологии, уровнем страданий пациентов, высокой долей нарушений трудовой функции и снижения качества жизни в связи с хронической болью в нижней части спины (БНЧС). Для лечения скелетно-мышечной боли (в том числе НБС) применяют различные нелекарственные и фармакотерапевтические методы. Наиболее эффективными и часто назначаемыми являются нестероидные противовоспалительные препараты и миорелаксанты центрального действия. К последним относится новый в России препарат эперизон («Стезиум», таблетки с пролонгированным высвобождением, 75 мг¹). Эперизон обладает многофакторным действием. Основными фармакологическими эффектами эперизона являются расслабление скелетной мускулатуры, анальгетический, сосудистый спазмолитический эффект (с увеличением объема кровотока в мышцах) и подавление нейрогенного воспаления. В многочисленных клинических исследованиях показана высокая эффективность препарата эперизон при БНЧС и ряде других видов скелетно-мышечной боли. По выраженности этого свойства эперизон сопоставим с другими препаратами данной группы, в ряде случаев превосходит их. Отличительной особенностью препарата эперизон («Стезиум») является его относительно высокий профиль безопасности и переносимости (с нечастыми и невыраженными нежелательными явлениями, в том числе со слабым седативным действием), что, безусловно, расценивают как положительное свойство.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль, боль в спине, миорелаксанты, эперизон, «Стезиум».

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Чурюканов М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6542-1963>

Кукушкин М.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Автор, ответственный за переписку: Чурюканов Максим Валерьевич — e-mail: mchurukanov@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Чурюканов М.В., Кукушкин М.Л. Эперизон — эффективный миорелаксант центрального действия для лечения скелетно-мышечной боли. *Российский журнал боли.* 2024;22(1):47–56. <https://doi.org/10.17116/pain20242201147>

Eperisone is an effective central muscle relaxant for the treatment of musculoskeletal pain

© M.V. CHURYUKANOV^{1, 2}, M.L. KUKUSHKIN³

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia;

³Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Diseases of the musculoskeletal system, musculoskeletal pain, primarily nonspecific back pain (NSBP), are one of the most significant medical and social problems in the world. This is due to the widespread prevalence of this pathology, the level of suffering of patients, a high proportion of violations of labor function and a decrease in quality of life due to chronic pain in the lower back (LBP). To treat diseases of the musculoskeletal system (including NSBP), various non-drug and pharmacotherapeutic methods are used. The most effective and frequently prescribed are nonsteroidal anti-inflammatory drugs and centrally acting muscle relaxants. The latter includes a new drug in Russia, eperisone (Stezium, extended-release tablets, 75 mg¹). Eperisone has a multifactorial effect, its main pharmacological effects are relaxation of skeletal muscles, analgesic, vascular antispasmodic effect (with an increase in blood flow in the muscles) and suppression of neurogenic inflammation. Numerous clinical studies have shown the high effectiveness of the drug for LBP and a number of other types of musculoskeletal pain. In terms of the severity of this property, eperisone is comparable to other drugs in this group, and in some cases surpasses them. A distinctive feature of eperisone (Stezium) is a relatively high safety and tolerability profile, with infrequent and mild adverse events (including weak sedative effects), which is regarded as a positive property.

Keywords: musculoskeletal pain, back pain, muscle relaxants, eperisone, Stezium.

¹Препарат эперизон зарегистрирован в Российской Федерации 02.06.23, номер ЛП-№(002455)-(РГ-РУ), под торговым названием Стезиум в лекарственной форме: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг. Trade name of eperisone — Stezium. Stezium (eperisone) prolonged-release tablets 75 mg. Marketing authorization number: ЛП-№(002455)-(РГ-РУ), registration date 02.06.23.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Churyukanov M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6542-1963>

Kukushkin M.L. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Corresponding author: Churyukanov M.V. — e-mail: mchurukanov@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Churyukanov MV, Kukushkin ML. Eperisone is an effective central muscle relaxant for the treatment of musculoskeletal pain. *Russian journal of pain*. 2024;22(1):47–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20242201147>

Введение

Согласно оценкам экспертных сообществ, скелетно-мышечная боль (СМБ) является одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем во всех странах мира [1, 2].

Основными заболеваниями, проявляющимися СМБ, являются неспецифическая боль в спине (НБС), остеоартрит (ОА) и ревматологическая патология околосуставных мягких тканей [3]. По данным масштабного эпидемиологического исследования, включающего 46 тыс. человек, в 16 странах Европы каждый пятый взрослый житель страдает хронической болью. Наиболее частыми причинами болевого синдрома являются артралгии и артриты (35%) и боль в спине (24%). Среди пациентов со СМБ 60% обращались к врачу по поводу боли 2–9 раз за последние 6 мес [4].

НБС является основной причиной потери трудоспособности — с выраженными нарушениями повседневной, профессиональной и социальной активности [5]. Анализ данных Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease) за 2019 г. показал, что примерно у 1,71 млрд человек во всем мире имеются заболевания опорно-двигательного аппарата, включая боли в пояснице, боли в шее, переломы, другие травмы, остеоартрит и ревматоидный артрит. Заболевания опорно-двигательного аппарата вносят наибольший негативный вклад в величину показателя, отражающего количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья (Years Lived with Disability — YLDs): на таких пациентов приходится примерно 149 млн YLDs, что составляет 17% всех YLDs [6, 7]. Основной причиной общего бремени заболеваний опорно-двигательного аппарата является боль в пояснице (570 млн распространенных случаев, что составляет 7,4% глобальных случаев YLDs). Другие нозологии включают переломы (440 млн человек, 26 млн YLDs), остеоартрит (528 млн человек, 19 млн YLDs), боли в шее (222 млн человек, 22 млн YLDs), ампутации (180 млн человек, 5,5 млн YLDs), ревматоидный артрит (18 млн человек, 2,4 млн YLDs), подагру (54 млн человек, 1,7 млн YLDs) другие заболевания опорно-двигательного аппарата (453 млн человек, 38 млн YLDs) [7, 8].

В исследовании «МЕРИДИАН», изучавшем эпидемиологию болевых синдромов у пациентов в амбулаторной практике, показано, что наиболее часто среди болевых синдромов врачи различных специальностей диагностируют боль в спине (48,0%) и остеоартроз (20,8%). В 54,8% случаев боль в спине чаще характеризовалась пояснично-крестцовой локализацией, в 26,2% случаев это была боль в шее и в 19,3% случаев — в грудном отделе [9].

Для купирования острого состояния и систематического лечения скелетно-мышечной боли в спине применяют методы нелекарственной терапии (такие как иглореф-

лексотерапия, мануальная терапия, когнитивно-поведенческая терапия, кинезиотерапия и др.) и различные группы фармакологических средств, обладающих разной направленностью и механизмами действия. В некоторых случаях назначают антидепрессанты, опиоиды, однако наиболее эффективными и, соответственно, часто используемыми являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты центрального действия [1]. В терапии СМБ миорелаксанты центрального действия являются средствами выбора, доказавшими свою эффективность (в снижении боли, повышении возможности к физической активности и сокращении сроков потери трудоспособности). Кроме этого, хорошо изучены уровень, выраженность и переносимость их побочных эффектов (профиль безопасности) — как в контролируемых клинических исследованиях (КИ) (в том числе двойных слепых сравнительных плацебо-контролируемых), так и при применении методов статистического анализа КИ в метаанализах и систематических обзорах [10–15]. В 2023 г. к группе миорелаксантов центрального действия, зарегистрированных в Российской Федерации для лечения СМБ, добавился эперизона гидрохлорид («Стезиум»).

Фармакология

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры эперизона изучались в разных дозах и разными исследователями. Так, например, в работе В. Melilli и соавт. [16] изучали фармакокинетику эперизона в таблетках с немедленным высвобождением действующего вещества после однократного и многократного приема (100 мг/сут и 100 мг 3 раза в сутки) в течение 3 дней. После однократного приема препарата площадь под кривой «плазменная концентрация — время» от начального времени приема (AUC_{0-t}), через 6 ч после приема препарата (AUC_{0-6}) и до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) составила $2,74 \pm 2,13$ нг·ч/мл, $2,41 \pm 1,8$ нг·ч/мл и $2,80 \pm 2,12$ нг·ч/мл соответственно, максимальная концентрация (C_{max}) эперизона после однократного приема в 1-й день составила $1,61 \pm 1,17$ нг/мл, после приема первой или третьей дозы на 4-й день — $1,64 \pm 1,30$ нг/мл и $1,72 \pm 1,47$ нг/мл соответственно, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) эперизона после однократного приема составило $1,67 \pm 0,49$ ч, после приема первой или третьей дозы в 4-й день — $1,75 \pm 0,45$ ч и $1,67 \pm 0,39$ ч соответственно.

Целью специального клинического исследования являлось изучение фармакокинетики эперизона в форме таблеток немедленного высвобождения у здоровых добровольцев [17]. Исследовано возможное влияние тридцати демографических и патофизиологических характеристик на кинетику препарата в дозе 50 мг. На основании анали-

за средний период полувыведения ($T_{1/2}$), общий клиренс (CL_r/F) и кажущийся объем распределения (V_z/F) эперизона составили соответственно $3,81 \pm 1,14$ ч, $39,24 \pm 32,52 \cdot 10^3$ л/ч и $197,23 \pm 142,47 \cdot 10^3$ л. Изучено связывание препарата с белками плазмы; согласно некоторым источникам, эперизон связывается с белками плазмы на 95,8%. Можно отметить, что важнейшим фармакокинетическим аспектом благоприятного профиля безопасности эперизона является маловероятный риск накопления (кумуляции) препарата при длительном приеме, что практически исключает потенциальный риск передозировки и интоксикации. Согласно доступным исследованиям, эперизон сравнительно быстро выводится из организма [18, 19]. Это подтверждено в исследовании фармакокинетики и возможной кумуляции препарата (в 1-й день 100 мг внутрь однократно и в течение 2–4 дней по 100 мг 3 раза в день). У 12 здоровых добровольцев выявлено быстрое всасывание ($T_{max} = 1,67 \pm 0,49$ ч), что коррелирует с быстро проявляющейся миорелаксирующей активностью [16]. Кроме этого, эперизон при приеме в форме таблеток немедленного высвобождения подвергался быстрой элиминации из организма (период полувыведения $T_{1/2} = 1,87 \pm 0,73$ ч), которая не изменялась при повторных приемах, о чем свидетельствует отсутствие увеличения экспозиции препарата (аналогичные и незначительные значения средней площади под фармакокинетической кривой «концентрация — время» и почти неизменные средние значения C_{max} в плазме, измеренные в 1-й и 4-й день приема препарата), что, соответственно, исключает риск кумуляции препарата. Авторы заключают, что, таким образом, фармакокинетические характеристики эперизона обеспечивают дополнительное обоснование хорошей переносимости препарата у пациентов, которым препарат назначают в течение периодов от нескольких дней до нескольких месяцев [16].

В начале 2000-х годов в Южной Корее разработан и выведен на рынок эперизон в форме таблеток с пролонгированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 75 мг (eperisone HCl sustained-release (SR) tablet 75 mg). Препарат прошел полный цикл регистрационных исследований. В исследовании фазы I изучались и сравнивались фармакокинетические параметры и безопасность препарата эперизон («Стезиум»), таблетки с пролонгированным высвобождением, 75 мг (eperisone HCl sustained-release (SR) tablet 75 mg) и эперизона в форме таблеток немедленного высвобождения — препарата «Мионал», таблетки 50 мг (Myonal tablet 50 mg) у 33 здоровых взрослых добровольцев мужского пола в возрасте от 20 до 55 лет (протокол NVP-EPT-PK-01, 2013) [20]. Установлены фармакокинетические параметры и характеристики исследуемого препарата эперизон («Стезиум»), таблетки с пролонгированным высвобождением, 75 мг после однократного приема в дозе 75 мг или многократного (5 дней) приема в дозе 75 мг 2 раза в сутки в сравнении с референтным препаратом «Мионал» после однократного приема в дозе 50 мг или многократного (5 дней) приема в дозе 50 мг 3 раза в сутки. Определен оптимальный режим дозирования препарата «Стезиум» для взрослых — 1 таблетка 75 мг 2 раза в сутки после еды, доза может быть скорректирована в зависимости от возраста и симптомов пациента. Кроме этого, на основании полученных результатов авторы сделали выводы о пролонгированном профиле высвобождения препарата «Стезиум». Определен аналогичный референтному препарату («Мионал», таблетки

50 мг) уровень нежелательных явлений (НЯ) и профиль безопасности препарата «Стезиум» [20].

В рандомизированном открытом с однократным приемом перекрестном КИ (NVP-EPT-PK-02, 2013) у 28 здоровых добровольцев мужского пола изучено влияние приема пищи на фармакокинетику препарата эперизон («Стезиум»), таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг (eperisone HCl sustained-release (SR) tablet 75 mg) после перорального приема натощак или после приема пищи в дозе 75 мг и определен оптимальный способ применения препарата — после еды [21]. На основании этих исследований установлены фармакокинетические параметры, режим дозирования и способ применения препарата эперизон («Стезиум»), таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг вошли в инструкцию препарата, одобренную Министерством здравоохранения Российской Федерации [20–22].

Согласно проведенным клиническим исследованиям, эперизон всасывается в желудочно-кишечном тракте. Средняя C_{max} эперизона при приеме одной таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытой пленочной оболочкой, составляет $1,82 \pm 2,93$ нг/мл, T_{max} — $6,20 \pm 4,95$ ч. Средняя площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» ($AUC_{0-\infty}$) для эперизона составляет ($M \pm SD$) $18,73 \pm 41,61$ ч·нг/мл. В доклинических исследованиях показано, что после перорального введения эперизона его распределение в седалищном нерве, спинном мозге, головном мозге и мышцах аналогично распределению в крови. Предполагается, что эперизон метаболизируется до метаболита карбоновой кислоты через диоловую форму после ω -1-гидроксирования цитохромом P-450 печени. Эперизон выводится преимущественно с мочой в виде метаболита; небольшое его количество выводится в неизменном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) эперизона составляет $5,05 \pm 1,73$ ч [22].

Фармакодинамика

Эперизон — миорелаксант центрального действия, его химическое наименование: 1-(4-этилфенил)-2-метил-3-(1-пиперидинил)-1-пропанола гидрохлорид. Основной фармакологический эффект эперизона — расслабление скелетной мускулатуры за счет действия на уровне центральной нервной системы (ЦНС). Эперизон угнетает спинномозговые рефлексы, влияя в основном на систему так называемых нижних мотонейронов, а именно гамма-моторных нейронов. В условиях эксперимента эперизон подавляет спонтанные разряды гамма-моторных нейронов, при этом не оказывает непосредственного действия на нервно-мышечное веретено. Приблизительно в одинаковой степени эперизон снижает моносинаптические и полисинаптические потенциалы, вызванные стимулирующей эфферентных корешков спинномозговых нервов. Указанные феномены объясняют блокадой потенциал-зависимых натриевых каналов.

Помимо расслабления скелетных мышц эперизон вызывает расширение кровеносных сосудов, демонстрируя антагонизм в отношении действия ионов Ca^{2+} на гладкие мышцы сосудов, тем самым увеличивает объем кровотока в мышцах, позвоночных артериях, наружных и внутренних сонных артериях, коже [18, 23, 24]. Работа Y. Sakai и соавт. представляет собой рандомизированное контролируемое

исследование по оценке влияния эперизона на кровоток в спинальных мышцах у мужчин с хронической неспецифической болью в нижней части спины (БНЧС) (продолжительностью более 6 мес) [24]. Пациентов разделили на три группы. В зависимости от результата рандомизации пациенты получали только физиотерапию, принимали внутрь эперизон (50 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед) или получали лечение по методике Маккензи (McKenzie). Регулярно оценивали выраженность боли в спине по шкале Японской ортопедической ассоциации и по другим шкалам, а также использовали краткую форму опросника для оценки качества жизни. Неинвазивным способом, с помощью спектрометра, измеряли внутримышечную оксигенацию. На 4-й неделе на фоне применения эперизона по сравнению с пациентами из других групп наблюдалось заметное изменение внутримышечной оксигенации — во время разгибания поясницы относительное содержание оксигемоглобина было выше, а время до пика повышения уровня оксигемоглобина было меньше. Через 4 нед в группе эперизона выявлено статистически значимое снижение концентрации дезоксигемоглобина во время поясничного сгибания. Приведенные результаты свидетельствуют о том, что эперизон изменяет гемодинамику в параспинальных мышцах, тем самым улучшая внутримышечную оксигенацию у пациентов с хронической неспецифической БНЧС.

Модулирующее действие эперизона на симпатическую нервную систему у здоровых добровольцев обнаружено в работе S. Iwase и соавт. [19]. Участники эксперимента принимали внутрь однократно препарат в дозе 300 мг. После приема эперизона у добровольцев активность симпатических волокон, иннервирующих скелетные мышцы, снижалась в состоянии покоя, но не изменялась в сокращающихся мышцах.

Кроме этого, эперизон обладает анальгетическим действием, связанным с подавлением высвобождения болевой субстанции P (ключевого нейропептида многих тканей, реализующего процессы формирования и поддержания острой и хронической боли, а также нейрогенного воспаления) [22, 25, 26].

Исследование эффективности

Эперизон является хорошо изученным в КИ препаратом, в Кокрановскую базу (Cochrane Library) входят 76 КИ, 116 КИ — в PubMed, также КИ эперизона имеются в базах MEDLINE, EMBASE, Scopus [27, 28]. Продемонстрирована клиническая эффективность и безопасность (профиль и степень выраженности НЯ) эперизона в лечении различных типов скелетно-мышечной боли при разнообразных состояниях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата, в том числе возникших при патологическом напряжении мышц с острой и хронической болью в спине, патологической мышечной контрактуре, шейном (цервикалгия), плечевом, лопаточном и других болевых синдромах, плечелопаточном периартрите, шейном спондилезе, цереброваскулярных заболеваниях, спастическом параличе, спастичности, послеоперационных и травматических последствиях, боковом амиотрофическом склерозе, детском церебральном параличе, спинно-мозжечковой дегенерации, сосудистых заболеваниях позвоночника и других энцефаломиелопатиях, головной боли напряжения [23, 27–34].

Терапия эперизоном доказала превосходство по сравнению с плацебо. Так, в проспективном рандомизиро-

ванном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом (пять клинических баз) КИ оценили эффективность и переносимость эперизона у 240 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с острым скелетно-мышечным спазмом, связанным с болью в пояснице, обусловленной деформирующим спондилезом, грыжей межпозвоночного диска или растяжением мышц [35]. В течение 14 дней проводилась терапия эперизоном 150 мг/сут (по 50 мг в 3 приема) ($n=120$) или плацебо ($n=120$). Эффективность терапии оценивали по измерению расстояния от кончика среднего пальца кисти до пола при максимально возможном наклоне вниз (Fingertips to Floor Distance — FFD), изменению боли в пояснице по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), динамике симптома Ласега, напряжению в паравертебральных мышцах, поясничной и дорсальной гипермиотонии, сухожильным рефлексам с ног, потребности в экстренном дополнительном обезболивании. Анализовалась переносимость и безопасность проводимого курса. Завершили исследование 93,8% ($n=225$) пациентов (в группе приема эперизона — 112 пациентов, в группе плацебо — 113 пациентов). По сравнению с исходным уровнем на 14-й день при приеме эперизона наблюдалось статистически значимое улучшение и преимущество по сравнению с плацебо по всем оцениваемым параметрам: уменьшилось расстояние от пальца до пола (по FFD) в группе эперизона на 72,53% ($p<0,001$), в группе плацебо — на 21,62% ($p=0,143$) (разница между группами $p<0,001$), снизилась интенсивность боли по ВАШ в группе эперизона на 68,88% ($p<0,001$), в группе плацебо — на 33,47% (разница между группами $p<0,001$), регресс симптома Ласега в группе эперизона составил 39,3% ($n=44$), в группе плацебо — 15,9% ($n=18$) ($p<0,002$), уменьшилось напряжение в паравертебральных мышцах спины в группе эперизона на 62,5% ($n=70$), в группе плацебо — на 35,4% ($n=40$) ($p<0,001$), снизилась поясничная и дорсальная гипермиотония в группе эперизона на 75,2%, в группе плацебо — на 29,5% ($p<0,001$), улучшились сухожильные рефлексы с ног в группе эперизона на 24,3%, в группе плацебо — на 6,7% ($p<0,001$). Общая оценка показала, что 79,56% ($n=89$) пациентов расценивают терапию препаратом эперизон как «отличную» и «хорошую» — по сравнению с 38,05% ($n=43$) пациентов, принимавших плацебо ($p<0,001$). В сопутствующем анальгетике нуждались 35,71% ($n=40$) пациентов в группе эперизона и 73,45% ($n=83$) пациентов в группе плацебо ($p<0,001$). Сделаны выводы, что эперизон по всем параметрам оценки более эффективен, чем плацебо [35].

Эффективность эперизона при лечении пациентов с острой БНЧС (продолжительность синдрома менее 24 ч) изучена в работе S. Sartini и L. Guerra [36]. В исследовании участвовали 100 пациентов (41 мужчина и 59 женщин, средний возраст $47,62\pm 1,16$ года). Эперизон назначался в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Выраженность боли в покое и во время движения оценивали с помощью ВАШ. Сопrotивление пассивным движениям, ригидность и мышечную контрактуру определяли по балльной шкале (0–4 балла). Функциональные нарушения со стороны спины оценивали посредством полуколичественной шкалы. Измеряли расстояние при максимально возможном наклоне вниз от пальца до пола. Выраженность боли на 3-й и 10-й день лечения в покое уменьшилась на 17 и 46% соответственно, интенсивность боли во время движения — на 16 и 44% соответственно. Сопrotивление пассивным

движениям, анталгическая ригидность, мышечная контрактура на 3-й день снизилась соответственно на 18, 19 и 19% и соответственно на 45, 48 и 49% на 10-й день терапии. Функциональные нарушения уменьшились с 2,74 балла до 2,24 балла (на 18%) на 3-й день терапии и до 1,54 балла на 10-й день терапии. FFD уменьшилось на 16% от исходных значений на 3-й день и на 47% на 10-й день по сравнению со значениями на 3-й день. Авторы делают вывод, что эперизон снижает интенсивность БНЧС и оказывает мышечно-расслабляющее действие [36].

Эффективность эперизона (50 мг каждые 8 ч в течение 10 дней) оценивали при лечении острой БНЧС у 38 мужчин и 62 женщин. Отмечено выраженное уменьшение интенсивности спонтанной и спровоцированной боли, а также снижение напряжения мышц спины [37].

Изучению эффективности и безопасности эперизона при лечении БНЧС и повышенном тонусе мышц спины посвящено двойное слепое сравнительное рандомизированное исследование [38]. В одной группе пациенты принимали эперизон 100 мг 3 раза в сутки ($n=80$), в другой группе — тиоколькозид 8 мг 2 раза в сутки ($n=80$) в течение 12 дней. Обезболивающий эффект оценивали посредством ВАШ, 4-балльной шкалы интенсивности боли, вызванной движением/давлением. Мышечно-расслабляющее действие фиксировали по изменению FFD и приему Ласега. Все измерения проводились в день включения в КИ и через 3 дня, 7 дней и 12 дней лечения. Оказалось, что эперизон и тиоколькозид сопоставимы по выраженности болеутоляющего и мышечно-расслабляющего действия. Среди пациентов, принимавших эперизон, наблюдалась большая доля участников исследования, избавившихся от боли при движении [38].

В работе М. Rossi и соавт. (2012) сравнивали эффективность эперизона и тизанидина у 60 пациентов с хронической БНЧС с напряжением паравертебральных мышц. Эперизон назначался по 100 мг 3 раза в день, тизанидин — по 2 мг 3 раза в день. Пациенты обеих групп дополнительно получали трамадол ретард (100 мг/сут) [39]. Проводили оценку по ВАШ в покое (rest, -г) и по ВАШ при нагрузке (with effort, -е) исходно, через 5 дней, 10 дней, 15 дней и 30 дней терапии. Рассчитывали суммарную разницу интенсивности боли, процент и общее облегчение боли в состоянии покоя (-г) и при усилении (-е). В обеих группах в результате лечения отмечено статистически значимое снижение показателей ВАШ-г и ВАШ-е. Сходные изменения наблюдали в обеих группах в каждый момент времени. Установлено, что эперизон и тизанидин демонстрируют сходный результат по снижению интенсивности боли, однако схема лечения «эперизон и трамадол ретард» характеризуется меньшей частотой седативного эффекта, что уменьшает вероятность прекращения терапии и может рассматриваться как более приемлемый вариант лечения хронической БНЧС, сочетающейся с напряжением паравертебральных мышц [39].

В другом сравнительном КИ оценивали эффективность и безопасность таблеток эперизона 150 мг/сут (по 50 мг в 3 приема) и тизанидина 6 мг/сут (по 2 мг в 3 приема) для лечения боли в пояснице с мышечным спазмом у 50 пациентов [40]. У пациентов, получавших эперизон, в 1-й день среднее значение по оценке влияния боли в поясничной области на нарушение жизнедеятельности по опроснику Роланда—Морриса (Roland-Morris Disability Questionnaire) составило $16,48 \pm 1,15$, на 7-й день показа-

тель улучшился на 51,94% ($7,92 \pm 1,15$), на 14-й день — на 84,46% ($2,56 \pm 1,53$). Сопоставимые с группой эперизона изменения произошли у пациентов в группе получавших тизанидин: в 1-й день средняя оценка по опроснику Роланда—Морриса составила $15,96 \pm 1,62$, на 7-й день она улучшилась на 57,64% ($6,76 \pm 1,66$), на 14-й день — на 81,95% ($2,88 \pm 1,92$). Между двумя группами не наблюдалось статистически значимой разницы ($p > 0,05$) в отношении боли в покое, боли в ночное время, ограничения движений, изменений скованности, изменений онемения и изменений болезненности. Тем не менее установлена статистически значимая разница ($p < 0,05$) между двумя группами в отношении боли при движении и кинезиалгии. При субъективной оценке пациентами эперизон показал преимущество перед тизанидином по эффективности ($p < 0,05$). Согласно оценке эффективности препарата врачами-исследователями, при применении эперизона у 62,5% ($n=15$) пациентов наблюдалось «отличное» улучшение, а у 37,5% ($n=9$) пациентов — «хорошее». В группе тизанидина только у 29,16% ($n=7$) от общего числа пациентов наблюдалось «отличное» улучшение, у 66,66% ($n=16$) пациентов — «хорошее» и у 4,16% ($n=1$) пациентов — «плохое». Результаты показывают, что эперизон является эффективным миорелаксантом, сопоставимым по величине эффекта с другими молекулами, такими как тизанидин, которые в настоящее время используются для лечения болей в пояснице, вызванных болезненным спазмом мышц. Эперизон сравним с тизанидином в улучшении симптомов и признаков изменения боли при самооценке пациента по различным параметрам. Терапия эперизоном как повлияла на уменьшение или купирование боли, так и улучшила другие физиологические показатели пациентов [40].

Эперизон значительно усиливает эффект НПВП. По данным Р.Т. Pinzon и соавт. (2020) терапия эперизоном (50 мг 3 раза в сутки) и ибупрофеном (400 мг 2 раза в сутки) в течение 4 нед в большей степени снижала выраженность болевого синдрома и улучшала функциональное состояние скелетно-мышечной системы у пациентов с острой неспецифической БНЧС, чем лечение только ибупрофеном в указанной выше дозе [41].

В Кокрановском систематическом обзоре проведен анализ результатов исследований эффективности и безопасности эперизона при лечении БНЧС. Авторы проанализировали данные 5 рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ) и 2 неконтролируемых КИ с участием 801 пациента [34]. В КИ сравнивали эффективность эперизона в сравнении с плацебо, тиоколькозидом, диазепамом. Два КИ включали терапию Маккензи (McKenzie) и тизанидин в качестве препарата сравнения. Сопоставляли эффекты эперизона с результатом применения тизанидина в комбинации с трамадолом. Установлено, что эперизон (100 мг 3 раза в сутки в течение 12 дней) снижал выраженность болевого синдрома в состоянии покоя по 100-миллиметровой ВАШ на 30,54%, тиоколькозид (8 мг 2 раза в сутки) — на 31,32% у пациентов с БНЧС. Доля пациентов без болевого синдрома оказалась значительно выше в условиях приема эперизона, чем тиоколькозида. Эперизон (100 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней) уступал диазепаму (5 мг 3 раза в сутки) по эффективности при купировании спонтанной и спровоцированной боли. По эффективности эперизон был сопоставим с тизанидином в уменьшении болевого синдрома на 5-й, 10-й, 15-й и 30-й день лечения. Авторы сделали

вывод о том, это эперизон превосходит плацебо по основному показателю эффективности (тест расстояния от пальцев до пола), сопоставим с тизанидином при неспецифической БНЧС, показано, что эперизон улучшает кровоток в паравертебральных мышцах. По сравнению с другими исследованными препаратами у эперизона наблюдалось меньше побочных эффектов [35, 38, 40, 42–44].

В другом систематическом обзоре проведена аналогичная оценка результатов исследований эффективности и безопасности терапии эперизоном больных с БНЧС [23]. Согласно результатам 1389 цитирований из PubMed и Cochrane, качество КИ оценивалось при помощи шкалы Джадада, а выбранные исследования анализировались с использованием контрольного списка. Авторы проанализировали 6 РКИ (все КИ имели отличное качество), включающих 753 пациента. Эперизон продемонстрировал значимую эффективность и сравним с тизанидином и тиоколхикозидом [23].

Эперизон изучен и при других болевых синдромах. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [32] оценили эффективность и безопасность эперизона (50 мг 3 раза в сутки) у пациентов ($n=157$) с цервикальным спондилезом. Препарат значительно снижал интенсивность боли в шее, спине, плечах, руках, уменьшал скованность и другие симптомы заболевания.

Авторы другой работы сравнили эффективность и безопасность эперизона (300 мг/сут) и баклофена (60 мг/сут) у пациентов (мужчины и женщины), страдающих спастическим параличом, в течение 6 нед [25]. Функциональную оценку проводили, используя шкалу Педерсена. При оценке функции верхних конечностей статистически значимыми изменения были только на фоне приема эперизона ($p<0,01$). Подвижность суставов уменьшалась только при лечении эперизоном. Оба препарата снижали выраженность мышечного тонуса. Эффективность терапии по другим параметрам была сходной [25, 31].

Потребность в длительном стабильном миорелаксирующем и анальгетическом эффектах продиктовала необходимость создания пролонгированных форм эперизона, в частности была разработана форма sustained-release tablet 75 mg («Стезиум», таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг). С целью сравнения эффективности и безопасности двух лекарственных форм (таблеток с пролонгированным высвобождением и таблеток немедленного высвобождения) в дизайне non-inferiority trial (исследуемый препарат не уступает ни по эффективности, ни по безопасности, потенциально может быть лучше) было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое КИ фазы III (идентификатор clinicaltrials.gov NCT02040415). Сравнивали применение в двух группах препарата DW-1030 («Стезиум», таблетки с пролонгированным высвобождением, 75 мг) и эперизона в форме таблеток немедленного высвобождения («Мионал», таблетки 50 мг, Myonal immediate-release tablet 50 mg) у пациентов с острой болью в спине (протокол DW-1030_301, 2014, спонсор — компания Daewon Pharmaceutical Co., Ltd. (Дэвон Фармасьютикал Ко. Лтд.)) [45]. Эффективность оценивалась по динамике показателя FFD, степени субъективного восприятия пациентами боли в пояснице по ВАШ и индекса инвалидизации Освестри (Oswestry Disability Index — ODI) версии 2.0 (оценка эффективности лечения по 10 пунктам).

Исследование доказало эффективность применения новой формы препарата с пролонгированным высвобождением (DW-1030 — «Стезиум») (150 мг в сутки, по 1 таблетке 2 раза в день) ($n=113$) в терапии боли в нижней части спины, препарат не уступал препарату эперизон в форме немедленного высвобождения («Мионал», таблетки 50 мг) (150 мг в сутки, по 1 таблетке 3 раза в день) ($n=117$) по всем перечисленным показателям. В частности, разница динамики FFD у пациентов на 7-й день терапии относительно исходного уровня на фоне применения DW-1030 («Стезиум») по сравнению с применением эперизона («Мионала») была удовлетворительной: нижний предел 97,5% одностороннего доверительного интервала (ДИ) составил $-1,17$ см, что было выше, чем предел не меньшей эффективности, равный $-5,37$ см. Среднее значение показателя FFD по сравнению с исходным уровнем (до терапии) $21,10\pm 10,20$ см на 7-й день лечения препаратом DW-1030 («Стезиум») составило $9,35\pm 6,72$ см, уменьшение произошло в среднем на $11,75\pm 9,33$ см ($p<0,0001$ по сравнению с исходным значением); в контрольной группе — группе препарата сравнения («Мионал») значение показателя FFD исходно и на 7-й день лечения составило $21,63\pm 13,47$ см и $11,25\pm 8,84$ см, уменьшение произошло в среднем на $10,38\pm 10,13$ см ($p<0,0001$ по сравнению с исходным значением). Регресс среднего балла по ВАШ на 7-й день терапии по сравнению с исходным значением на фоне приема препарата DW-1030 («Стезиум») составил в среднем $30,98\pm 23,48$ мм ($p<0,0001$ по сравнению с исходным), на фоне приема препарата «Мионал» — $27,81\pm 21,65$ мм ($p<0,0001$ по сравнению с исходным значением). Индекс инвалидизации Освестри (ODI) (средний балл) на 7-й день терапии по сравнению с исходным значением на фоне приема препарата DW-1030 («Стезиум») уменьшился в среднем на $17,13\pm 16,59$ ($p<0,0001$ по сравнению с исходным значением), на фоне приема препарата контроля («Мионал») — на $15,95\pm 15,79$ ($p<0,0001$ по сравнению с исходным значением). Аналогичные результаты показаны по каждому из 9 пунктов ODI ($p<0,0001$ в каждом случае при сравнении показателя до и после терапии). Кроме этого, полученные данные свидетельствуют о быстром клиническом эффекте препарата DW-1030 («Стезиум») и препарата сравнения («Мионал») [45].

Исследование безопасности

Анализ многочисленных КИ фаз I—III установил высокий профиль безопасности и переносимости терапии эперизоном. Исходя из данных КИ, можно сделать заключение, что частота зарегистрированных НЯ на фоне терапии препаратом эперизон приближается к уровню групп плацебо. Например, в статье M.J. Kim и соавт. (2013) приводятся данные, что побочные реакции были зарегистрированы у 3,38% пациентов [46].

В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании оценили переносимость эперизона у 240 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с острым скелетно-мышечным спазмом, связанным с болью в пояснице, обусловленной деформирующим спондилезом, грыжей диска или растяжением мышц [35]. В течение 14 дней пациенты получали эперизон 150 мг/сут в 3 приема ($n=120$) или плацебо ($n=120$). Завершили исследование 93,8% ($n=225$) пациентов: в группе эперизона — 93,3% ($n=112$) пациентов, в группе плацебо —

94,2% ($n=113$) пациентов. Один пациент из группы эперизона (из-за тошноты легкой степени) и два пациента из группы плацебо (экхимоз и крапивница легкой степени) были из КИ. Общее количество НЯ на 3-й, 7-й и 14-й день составило при приеме эперизона соответственно 6, 14 и 5, при приеме плацебо — соответственно 10, 13 и 7. По степени выраженности все НЯ были легкими. Наблюдались общие НЯ в группах эперизона и плацебо: тошнота ($n=8$ и $n=10$), боль в животе ($n=4$ и $n=7$), головная боль ($n=3$ и $n=3$) и головокружение ($n=7$ и $n=2$). На основании глобальной оценки сделан вывод, что эперизон более эффективен, чем плацебо, а терапия хорошо переносилась в обеих группах, однако лучше в группе эперизона, чем в группе плацебо ($p<0,001$) [35].

В фармакокинетических и терапевтических КИ было установлено, что у эперизона меньше НЯ по сравнению с другими препаратами, в том числе того же фармакологического класса (такими как тизанидин, тиаколхикозид, циклобензаприн, диазепам). Не было зарегистрировано клинически значимых отклонений от нормы при оценке жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела). Например, Y. Sakai и соавт. (2008) в РКИ при использовании эперизона (150 мг/сут) в течение 4 нед у 25 мужчин с хронической болью в нижней части спины не регистрировали типичных для миорелаксантов НЯ, таких как седативное действие, сонливость, головокружение, атаксия, тремор, раздражительность, тошнота, головная боль, а также злоупотребления и зависимости от препарата [24].

В двойном слепом рандомизированном исследовании ($n=160$) [37] показано статистически значимое преимущество переносимости в пользу эперизона по сравнению с тиаколхикозидом. Только у 5% ($n=4$) из 80 пациентов на фоне терапии эперизоном (300 мг/сут) в течение 12 дней наблюдались незначительные желудочно-кишечные побочные эффекты (тошнота, дискомфорт в эпигастрии и рвота). При этом их частота в группе тиаколхикозида ($n=80$) (16 мг/сут) составляла 21,3% ($n=17$), где отмечалась также диарея, достигающая в ряде случаев умеренной интенсивности. При лабораторном обследовании в конце КИ не было выявлено негативных изменений. Подводя итоги, авторы сделали вывод, что эперизон представляет собой ценную и более безопасную альтернативу другим миорелаксантам для лечения БНЧС [38].

В другом КИ у пациентов с хронической БНЧС с напряжением паравертебральных мышц сравнивали эперизон (100 мг 3 раза в день) и тизанидин (2 мг 3 раза в день) [39]. В обеих группах пациенты дополнительно получали трамадол ретард (100 мг/сут). Отмечена существенная разница между препаратами по частоте возникновения сонливости: 16,7% в группе эперизона и 43,3% в группе тизанидина. Меньшее количество пациентов выбыли из КИ из-за НЯ при приеме эперизона (лучшая приверженность терапии) по сравнению с тизанидином — 16,6 и 30,0% соответственно. Авторы пришли к выводу, что схема лечения «эперизон и трамадол ретард» характеризуется меньшей частотой седативного эффекта и в связи с этим уменьшается вероятность прекращения терапии (сохранение комплаенса), что может быть более приемлемым вариантом лечения [39].

В сравнительном КИ эперизона и тизанидина изучали безопасность таблеток эперизона 150 мг/сут (по 50 мг в 3 приема) и тизанидина 6 мг/сут (по 2 мг в 3 приема) для лечения боли в пояснице с мышечным спазмом у 50 пациентов. В группах эперизона и тизанидина не было выбывших

из КИ. Установлена разница между группами при оценке переносимости врачами и пациентами ($p<0,05$). По данным врачей-исследователей, переносимость эперизона была «великолепная» в 70,83% случаев, «хорошая» — в 20,83% случаев, «неудовлетворительная» — в 8,33% случаев; тизанидина: «великолепная» — в 20,83% случаев, «хорошая» — в 58,33% случаев, «неудовлетворительная» — в 20,83% случаев. Согласно оценке пациентов, переносимость эперизона была «великолепная» в 70,83% случаев, «хорошая» — в 20,83% случаев, «неудовлетворительная» — в 8,33% случаев; тизанидина: «великолепная» — в 25,0% случаев, «хорошая» — в 45,83% случаев, «неудовлетворительная» — в 29,16% случаев [40].

В открытом несравнительном КИ у 100 пациентов с БНЧС на фоне использования эперизона в дозе 300 мг/сут в течение 10 дней выявлено только 7 НЯ, включая головокружение ($n=1$), периодическое головокружение и/или потерю равновесия ($n=3$), легкую сонливость ($n=2$) и боль в эпигастрии ($n=1$). Серьезные НЯ не зарегистрированы. Специальной терапии НЯ не требовали. Клинически значимых изменений лабораторных показателей не наблюдалось. Прием препарата был прекращен только в одном случае — при развитии боли в эпигастрии, в других случаях отсутствовала необходимость прерывать лечение и НЯ разрешились спонтанно [36]. В другом исследовании из 100 пациентов с острой болью в спине и умеренным спазмом мышц спины, принимавших эперизон (150 мг/сут в течение 10 дней), только 4 (4%) пациента прекратили лечение препаратом — из-за тошноты и сонливости, других НЯ не выявлено [37].

Частота развития НЯ в КИ фазы III терапии болевого синдрома при БНЧС на фоне приема эперизона (sustained-release tablet 75 мг или препарат «Стезиум», таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг, 150 мг/сут 7 дней) составила 5,26% (у 6 пациентов из 114; 6 случаев), при приеме эперизона в форме таблеток немедленного высвобождения (Myonal, immediate-release tablet 50 mg, «Мионал», таблетки 50 мг, 150 мг в сутки 7 дней) — 4,84% (у 6 пациентов из 124; 6 случаев). Таким образом, показана сопоставимая ($p>0,05$) с препаратом «Мионал» безопасность новой формы препарата эперизон («Стезиум») [45]. Все НЯ были легкой степени. На фоне приема препарата эперизон в форме таблеток с пролонгированным высвобождением 75 мг («Стезиум») выявили три случая развития головокружения и по одному случаю диспепсии, диареи и локального отека. У пациентов, принимавших эперизон («Мионал»), зарегистрировали по одному случаю головной боли, диспепсии, назофарингита, инфекции верхних дыхательных путей, растяжения связок и сонливости. Не было зафиксировано прекращения приема препарата из-за развития НЯ, не выявили значимых изменений в клиническом анализе крови (в том числе динамика уровней АСТ, аланинаминотрансферазы, креатинина находилась в пределах референсных значений), данных физикального осмотра и параметрах электрокардиограммы [45].

В большинстве КИ, в том числе в сравнительных, показано, что эперизон либо не проявляет седативного действия, либо имеет слабовыраженное седативное действие [23—25, 31, 34—39, 42, 43, 45]. В РКИ эперизона (150 мг/сут в течение 4 нед) у пациентов с хронической БНЧС не регистрировали типичных для миорелаксантов НЯ, таких как седативное действие и сонливость, а так-

же головокружения, атаксии, тремора, тошноты, головной боли, раздражительности [24]. В открытом несравнительном КИ у 100 пациентов с БНЧС при приеме эпери佐на в дозе 300 мг/сут в течение 10 дней выявлена легкая сонливость только у двух пациентов, при этом не возникло необходимости прерывать лечение [36]. Из 100 пациентов с острой болью в спине и умеренным спазмом мышц спины, принимавших эпери佐на (150 мг/сут в течение 10 дней), только 4 (4%) пациента прекратили лечение препаратом — из-за незначительных НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Исследователи констатируют как главное свойство эпери佐на низкий риск негативного воздействия на ЦНС, в частности сонливости, свойственной другим миорелаксантам [37]. В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании не выявлена сонливость (седация) как НЯ у пациентов с БНЧС, принимавших эпери佐на в дозе 150 мг/сут в течение 14 дней [35]. В КИ у 60 пациентов с хронической БНЧС на фоне применения эпери佐на (100 мг/сут) или тизанидина (6 мг/сут) к препаратам добавлялся трамадол ретард (100 мг/сут). Отмечена существенная разница между препаратами по частоте возникновения сонливости: 16,7% — на фоне применения эпери佐на и 43,3% — на фоне применения тизанидина. Меньшее количество пациентов выбыли из КИ вследствие НЯ при приеме эпери佐на по сравнению с приемом тизанидина: 16,6 и 30,0% соответственно. Авторы связывают данный факт с меньшей частотой седативного эффекта у эпери佐на [39]. В плацебо-контролируемом двойном слепом трехстороннем перекрестном КИ у пациентов со спастическим параличом применение эпери佐на (150 мг/сут и 300 мг/сут в течение 8 нед) не вызывало седативного действия и сонливости в спектре наблюдавшихся НЯ (всего в группе эпери佐на 150 мг/сут наблюдали 5 случаев НЯ, в группе эпери佐на 300 мг/сут — 2 НЯ, в группе плацебо — 3 НЯ, без статистических различий во всех группах) [31]. В двойном слепом РКИ ($n=160$) в группе эпери佐на (300 мг/сут) ($n=80$) в течение 12 дней побочные эффекты ограничились только незначительными проявлениями со стороны ЖКТ [38]. В проспективном открытом сравнительном исследовании эпери佐на в дозе 300 мг/сут ($n=50$), в анализе $n=48$) и тиокопхикозида в дозе 16 мг/сут ($n=50$, в анализе $n=48$) в течение 7 дней исследователи выявили лучший профиль безопасности у эпери佐на, чем у тиокопхикозида. В группе эпери佐на у 4 пациентов наблюдались побочные эффекты со стороны ЖКТ, ни один из пациентов не сообщил о седативном эффекте. По мнению 67% пациентов, переносимость эпери佐на была «отличной», 28% пациентов — «хорошей», 4% пациентов — «удовлетворительной», 1% пациентов — «неудовлетворительной» [43]. В сравнительном РКИ с диазепамом (15 мг/сут) среди пациентов с болью в пояснице, принимавших эпери佐на в дозе 150 мг/сут в течение 7 дней, сонливость умеренной интенсивности наблюдали у 1 пациента из 30, на фоне суточной дозы 300 мг у 2 пациентов отмечалась сонливость легкой интенсивности. При приеме диазепамы среднетяжелая сонливость установлена у 63,3% пациентов [42]. В КИ фазы III терапии боли при БНЧС на фоне приема эпери佐на (sustained-release tablet 75 мг или «Стезиум», таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг, 150 мг/сут 7 дней) не зарегистрирована сонливость (избыточная седация). При применении эпери佐на в форме таблеток немедленного высвобождения

(Муонал, «Мионал», таблетки 50 мг, 150 мг/сут 7 дней) установлен один случай сонливости (легкой степени) [45].

Анализ сравнительных данных 7 исследований (5 РКИ и 2 неконтролируемых КИ) по НЯ и безопасности в Кокрановском систематическом обзоре у 801 пациента с болью в пояснице показал, что при приеме эпери佐на НЯ возникали чаще, чем в группах плацебо. Наиболее распространенными из НЯ были невыраженные и, как правило, нечастые желудочно-кишечные НЯ (тошнота, боль в эпигастрии и рвота). Также выявлены легкое головокружение (и/или нарушение равновесия), сонливость и тремор. Кроме того, безопасность эпери佐на была подтверждена отсутствием отклонений от нормы при осмотре, а также при анализе лабораторных показателей (гематологических, биохимических исследований крови и мочи). Авторы также обратили внимание, что повторные приемы эпери佐на не изменяют выведение препарата, что исключает любой потенциальный риск накопления (кумуляции) эпери佐на, это свидетельствует о хорошей переносимости эпери佐на при применении у пациентов в течение длительного времени. При терапии эпери佐ном не выявлен потенциал злоупотребления и зависимости у всех субъектов в КИ. Метаанализ НЯ эпери佐на показал статистически значимую (ОР 0,25; 95% ДИ 0,15—0,41; $p<0,0001$) лучшую переносимость по сравнению с тиокопхикозидом и диазепамом (ОР 0,25; 95% ДИ 0,15—0,41; $p<0,0001$) [34]. Аналогичные результаты — эпери佐на имеет лучшую, чем тизанидин, тиокопхикозид и диазепам переносимость и меньший риск желудочно-кишечных НЯ — были показаны в другом систематическом обзоре 6 РКИ, включающем 753 пациента с БНЧС [23].

Эксперты разделяют точку зрения, что по причине отсутствия значительных побочных эффектов (в том числе седации), улучшенного профиля переносимости по сравнению с НПВП, анальгетиками, бензодиазепинами и некоторыми центральными миорелаксантами эпери佐на представляет собой эффективное и безопасное лекарственное средство для лечения БНЧС [36, 38, 46, 47].

Фармакокинетическое взаимодействие

В ряде работ исследовали возможности взаимодействия эпери佐на с принимаемыми совместно другими препаратами. Так, в рандомизированном открытом перекрестном исследовании изучили возможность фармакокинетического взаимодействия эпери佐на с ацеклофенаком у здоровых мужчин. Участники исследования принимали внутрь однократно эпери佐на (150 мг, 3 таблетки по 50 мг) или ацеклофенак (200 мг, 2 таблетки по 100 мг) или два препарата совместно в аналогичных дозах. Образцы крови отбирали непосредственно до приема и через определенные промежутки в течение 24 ч. В КИ показано, что не существует клинически значимых фармакокинетических различий между схемами лечения эпери佐ном в дозе 150 мг и ацеклофенаком в дозе 200 мг при монотерапии или в комбинации. Таким образом, не выявлено клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между эпери佐ном и ацеклофенаком [46]. Следует отметить, что исследованная в работе комбинация миорелаксанта и НПВП часто используется в реальной клинической практике.

В другой работе изучали возможность взаимодействия между пелубипрофеном и эпери佐ном у здоровых лиц мужского пола [48]. Добровольцы принимали однократно пелубипрофен (45 мг в лекарственной форме с медленным

высвобождением) или эперизон (75 мг в форме таблеток с пролонгированным высвобождением) или эперизон в сочетании с пелубипрофеном в аналогичных дозах. Концентрацию пелубипрофена, его активного метаболита и эперилона определяли с помощью высокоэффективной хроматографии. Полученные цифровые характеристики C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ изученных субстанций позволили авторам сделать вывод об отсутствии клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между эперизоном и пелубипрофеном.

Заключение

Неспецифическая боль в спине — одно из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, она увеличивается по частоте с возрастом и остается ведущей причиной потери трудоспособности, значительно снижает качество жизни. Для лекарственного лечения неспецифической боли в спине часто назначают анальгетики (парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты). Однако, назначение парацетамола во многих случаях малоэффективно. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов связано с повышенным риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек и др. В связи с этим внимание специалистов привлекает группа миорелаксантов центрального действия. Препараты этой группы демонстрируют достаточную эффективность при купировании острых состояний и, по данным ряда исследований, при систематическом лечении хронической неспецифической боли в спине. При этом они лишены ряда серьезных побочных эффектов, характерных для нестероидных противовоспалительных препаратов или опиоидов. Эперизон («Стезиум») в группе центральных миорелаксантов выделяется хорошим профилем переносимости и безопасности (с относительно нечастыми и невыражен-

ными нежелательными явлениями, в том числе слабывраженным седативным действием), что является немаловажным фактором, способствующим приверженности пациентов лечению. Клинические исследования высокой степени убедительности подтвердили достаточную эффективность эперилона для лечения неспецифической боли в спине и других нозологий, сопровождающихся спазмом скелетных мышц и скелетно-мышечной болью. Данные реальной клинической практики также подтвердили хорошую клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности эперилона, изученный в ходе рандомизированных контролируемых клинических исследований и обобщенный в систематических обзорах. Таким образом, появление нового препарата — эперизон («Стезиум»), таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг в группе миорелаксантов обогащает арсенал врача и позволяет сделать выбор средства более целенаправленным. Препарат может быть широко рекомендован для лечения скелетно-мышечной боли при заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Валента Фарм». Конфликт интересов не повлиял на информацию, изложенную в статье. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article is sponsored by Valenta Pharm. Conflict of interest did not influence the information presented in the article. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All authors took part in developing the concept of the article and writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Van Veldien M, Koes B. *Low Back Pain*. Wall and Melzack's Textbook of pain, Sixth edition, Elsevier, 2013.
2. GBD 2021 Low Back Pain Collaborators. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990–2020, its attributable risk factors, and projections to 2050: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(6):e316–e329. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00098-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00098-X)
3. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247–265. Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–265. (In Russ.).
4. 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;10:287–333. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
5. Safiri S, Kolahi AA, Cross M, et al. Prevalence, deaths, and disability-adjusted life years due to musculoskeletal disorders for 195 countries and territories 1990–2017. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:702–714. <https://doi.org/10.1002/art.41571>
6. Cieza A, Causey K, Kamenov K, Hanson SW, Chatterji S, Vos T. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021;396(10267):2006–2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32340-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32340-0)
7. World Health Organization. *Musculoskeletal health*. 14 July 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>
8. Data from Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) VizHub and WHO Rehabilitation Needs Estimator.
9. 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(36–37):10–14. Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Syrovegin AV. The results of open multicenter study «Meridian» for assessment of pain syndromes prevalence in ambulatory and therapeutic preferences of physicians. *Russian Journal of Pain*. 2012;3(36–37):10–14. (In Russ.).
10. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Muscle relaxants for non-specific low back pain (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;4:CD004252. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004252>
11. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: A systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28(2):140–175. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2004.05.002>
12. Shaheed AC, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017;21(2):228–237. <https://doi.org/10.1002/ejp.907>

13. Chang WJ. Muscle Relaxants for Acute and Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2020;31(2):245-254. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2020.01.005>
14. Cashin AG, Folly T, Bagg MK, Wewege MA, Jones MD, Ferraro MC, Leake HB, Rizzo RRN, Schabrun SM, Gustin SM, Day R, Williams CM, McAuley JH. Efficacy, acceptability, and safety of muscle relaxants for adults with non-specific low back pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021;374:n1446. PMID: 34233900; PMCID: PMC8262447. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1446>
15. Gianola S, Barger S, Del Castillo G, Corbetta D, Turolla A, Andreano A, Moja L, Castellini G. Effectiveness of treatments for acute and subacute mechanical non-specific low back pain: A systematic review with network meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2022;56(1):41-50. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-103596>
16. Melilli B, Piazza C, Vitale DC, Marano MR, Pecori A, Mattana P, Volsi VL, Iuculano C, Cardì F, Drago F. Human pharmacokinetics of the muscle relaxant, eperisone hydrochloride by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;36(2):71-78. Epub 2011 Mar 30. PMID: 21448778. <https://doi.org/10.1007/s13318-011-0034-0>
17. Baek IH, Back HM, Chae JW, Ha ES, Park H, Choi DH, Staats CE, Kim MS. Pharmacokinetics of eperisone following oral administration in healthy Korean volunteers. *Biopharm Drug Dispos*. 2021;42(2-3):94-102. <https://doi.org/10.1002/bdd.2264>
18. Inoue S, Bian K, Okamura T, Okunishi H, Toda N. Mechanisms of action of eperisone on isolated dog saphenous arteries and veins. *Jpn J Pharmacol*. 1989;50(3):271-282. PMID: 2761129. <https://doi.org/10.1254/jjp.50.271>
19. Iwase S, Mano T, Saito M, Ishida G. Effect of a centrally-acting muscle relaxant, eperisone hydrochloride, on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Funct Neurol*. 1992;7(6):459-470.
20. A phase I clinical trial to compare the pharmacokinetics and safety of eperisone HCl SR 75 mg and Myonal tablet 50 mg after oral administration in healthy adult male subjects. 2013.
21. A randomized, open-label, single-dose, crossover clinical trial to evaluate the food effect on the pharmacokinetics of eperisone HCl SR tablet 75 mg after oral administration in healthy adult male subjects (Phase I). 2013.
22. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Общая характеристика лекарственного препарата) Эперизон (Стезиум), 75 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. Instructions for medical use of the medicinal product (General characteristics of the medicinal product) Eperisone (Stezium), 75 mg, extended-release, film-coated tablets. (In Russ).
23. Pinzon RT, Sanyasi RDe LR. Systematic Review of Eperisone for Low Back Pain. *Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2018;4(2):140-146. <https://doi.org/10.31024/ajpp.2018.4.2.7>
24. Sakai Y, Matsuyama Y, Nakamura H, Katayama Y, Imagama S, Ito Z, Okamoto A, Ishiguro N. The effect of muscle relaxant on the paraspinal muscle blood flow: A randomized controlled trial in patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(6):581-587. PMID: 18344850. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318166e051>
25. Bresolin N, Zucca C, Pecori A. Efficacy and tolerability of eperisone and baclofen in spastic palsy: A double-blind randomized trial. *Adv Ther*. 2009;26:563-573. <https://doi.org/10.1007/s12325-009-0031-8>
26. Park KH, Lee SC, Yuk JE, Kim S-R, Lee J-H, Park J-W. Eperisone-Induced Anaphylaxis: Pharmacovigilance Data and Results of Allergy Testing. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(2):231-240. <https://doi.org/10.4168/aaar.2019.11.2.231>
27. Cochrane Library. <https://www.cochranelibrary.com/search>
28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=eperisone>
29. Myonal Basic prescribing info. <https://www.mims.com/philippines/drug/info/myonal?type=full>
30. Kalofonos I, Stahly GP, Martin-Doyle W, et al. *Novel form of eperisone*. Patent Application Publication. Pub. No. US 2011/0281911A1. Pub. Date: Nov 17, 2011. <https://patentimages.storage.googleapis.com/6c/7a/4a/31483b7d6a8e2b/US20110281911A1.pdf>
31. Bresolin N, Zucca C, Pecori A. Efficacy and tolerability of eperisone in patients with spastic palsy: A cross-over, placebo-controlled dose-ranging trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13(5):365-370.
32. Bose K. The efficacy and safety of eperisone in patients with cervical spondylosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Trial Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1999;21(3):209-213. <https://doi.org/10.1358/mf.1999.21.3.534831>
33. Asaro C, Scaturro D, Tomasello S, Tumminelli LG, Letizia Mauro G. Synergistic Effect of Physical Therapy Plus Pharmacological Therapy with Eperisone in Tension-Type Cervicalgia. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*. 2019;9(4):635-641.
34. Bavage S, Durg S, Ali Kareem S, Dhadde SB. Clinical efficacy and safety of eperisone for low back pain: A systematic literature review. *Pharmacol Rep*. 2016;68(5):903-912. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.05.003>
35. Chandanwale AS, Chopra A, Goregaonkar A, Medhi B, Shah V, Gaikwad S, Langade DG, Maroli S, Mehta SC, Naikwadi A, Pawar DR. Evaluation of eperisone hydrochloride in the treatment of acute musculoskeletal spasm associated with low back pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Postgrad Med*. 2011;57(4):278-285. PMID: 22120855. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.90076>
36. Sartini S, Guerra L. Open experience with a new myorelaxant agent for low back pain. *Adv Ther*. 2008;25(10):1010-1018. <https://doi.org/10.1007/s12325-008-0108-9>
37. Beltrame A, Grangiè S, Guerra L. Clinical experience with eperisone in the treatment of acute low back pain. *Minerva Med*. 2008;99(4):347-352.
38. Cabitza P, Randelli P. Efficacy and safety of eperisone in patients with low back pain: A double blind randomized study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008;12(4):229-235.
39. Rossi M, Ianigro G, Liberatoscioli G, Di Castelnuovo A, Grimani V, Garofano A, Camposarcone N, Nardi LF. Eperisone versus tizanidine for treatment of chronic low back pain. *Minerva Med*. 2012;103(3):143-149. PMID: 22653094.
40. Khan AF, Parveen K, Khan AS. Efficacy and tolerability of eperisone versus tizanidine in patients suffering from low back pain with muscle spasm. *Int J Res Med Sci*. 2017;5(6):2694-2700. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20172472>
41. Pinzon RT, Wijaya VO, Paramitha D, Bagaskara RR. Effects of eperisone hydrochloride and non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for acute non-specific back pain with muscle spasm: A prospective, open-label study. *Drug Healthc Patient Saf*. 2020;12:221-228. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S278467>
42. Rusinyol FC, Pericé RV, Boronat ER, Bosch FF. Effects of two different doses of eperisone in the treatment of acute low back pain. *The Journal of Applied Research*. 2009;9:23-29.
43. Rani S, Kumar S, Joyti, Vaerma PK, Lamba D, Saini R. To compare the efficacy and safety of eperisone with thiocholchicoside in patients with acute lower backache associated with muscle spasm. *Indian J Pharm Pharmacol*. 2016;3(2):79-83.
44. Maaz SH, Khandelwal PN, Baig SM, Doifode SM, Ghotkar UM. Evaluation of efficacy and tolerability of eperisone and thiocholchicoside in treatment of low back pain associated with muscle spasm: An open label, prospective, randomized controlled trial. *International Journal of Basic and Clinical Pharmacology*. 2016;5(6):2669-2674. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20164144>
45. A multicenter, randomized, double-blinded, parallel, activecontrolled, phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of DW-1030 and Eperisone HCl in acute back pain patients. 2014.
46. Kim MJ, Lim H-S, Noh Y-H, Kim YH, Choi HY, Park K-M, Kim S-E, Bae K-S. Pharmacokinetic interactions between eperisone hydrochloride and aceclofenac: A randomized, open-label, crossover study of healthy Korean men. *Clin Ther*. 2013;35(10):1528-35. Epub 2013 Sept 16. PMID: 24050970. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.08.012>
47. Eisai Co. myonal drug information. 2012. Accessed June 24, 2013. https://www.eisai.jp/medical/products/di/EPI/MYO_T-G_EPI.pdf
48. Ryu J-H, Kim J-I, Kim HS, Noh G-J, Lee K-T, Chung EK. Pharmacokinetic interactions between pelubiprofen and eperisone hydrochloride: A randomized, open-label, crossover study of healthy Korean men. *Clin Ther*. 2017;39(1):138-149.

Поступила 10.01.2024

Received 10.01.2024

Принята к печати 19.01.2024

Accepted 19.01.2024

Успешные комбинации лекарственной и нелекарственной терапии при болях в нижней части спины

© В.А. ГОЛОВАЧЕВА, А.А. ГОЛОВАЧЕВА

Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Боль в нижней части спины (БНЧС) — одна из самых распространенных жалоб, с которой ежедневно обращаются пациенты к неврологам и терапевтам. Поэтому знание и умение грамотно диагностировать и лечить пациентов с БНЧС являются неотъемлемыми профессиональными навыками невролога и терапевта. В данной работе описаны клинические случаи ведения пациентов с БНЧС. Представлен современный и эффективный подход к диагностике и лечению БНЧС, связанной со скелетно-мышечными нарушениями и дискогенной радикулопатией. Показаны типичные, наиболее распространенные красные и желтые флаги, встречающиеся среди пациентов с БНЧС. Продемонстрированы типичные коморбидные нарушения при БНЧС и важность их своевременной диагностики и лечения. Для лечения пациентов с хронической скелетно-мышечной БНЧС применялся комплексный подход, включающий образовательные беседы о заболевании, кинезиотерапию, а также курс фармакотерапии нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) и миорелаксантом в течение 14 дней. Препаратами выбора стали ацеклофенак и толперизон пролонгированного действия. Для лечения пациента с острой люмбаишалгией и дискогенной радикулопатией применялся многоэтапный комплексный подход. С первых дней лечения проведена образовательная беседа о заболевании, даны рекомендации по двигательной активности, назначены ацеклофенак и толперизон пролонгированного действия на 14 дней. Со второй недели лечения из-за сохранения интенсивной боли, связанной с радикулопатией, был назначен габапентин. Через 14 дней, после ослабления боли, к лечению была добавлена кинезиотерапия. У всех описанных пациентов к 3-му месяцу лечения боль регрессировала и нормализовалась повседневная активность. К 6-му месяцу наблюдения достигнутые результаты сохранились.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, люмбаишалгия, скелетно-мышечная боль, дискогенная радикулопатия, диагностика, лечение, кинезиотерапия, лечебная гимнастика, фармакотерапия, ацеклофенак, толперизон, габапентин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Головачева В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>

Головачева А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

Автор, ответственный за переписку: Головачева Вероника Александровна — e-mail: xoho.veronica@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Головачева В.А., Головачева А.А. Успешные комбинации лекарственной и нелекарственной терапии при болях в нижней части спины. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):57–67. <https://doi.org/10.17116/pain20242201157>

Successful combinations of drug and non-drug therapy for low back pain

© V.A. GOLOVACHEVA, A.A. GOLOVACHEVA

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Moscow, Russia

ABSTRACT

Low back pain (LBP) is one of the most common complaints with which patients are consulted by neurologists and therapists every day. Therefore, knowledge and ability to correctly diagnose and treat patients with LBP are integral professional skills of a neurologist and therapist. Clinical cases of management of patients with LBP are described. A modern and effective approach to the diagnosis and treatment of LBP associated with musculoskeletal disorders and discogenic radiculopathy is presented. Shown are the typical, most common red and yellow flags found among patients with LBP. Typical comorbid disorders in LBP and the importance of their timely diagnosis and treatment are demonstrated.

To treat patients with chronic musculoskeletal LBP, a comprehensive approach was used, including educational conversations about the disease, kinesiotherapy, and a course of pharmacotherapy with a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) and a muscle relaxant for 14 days. The drugs of choice were aceclofenac and long-acting tolperisone. A comprehensive, multi-stage approach was used to treat a patient with acute lumbar ischialgia and discogenic radiculopathy. From the first days of treatment, an educational conversation was held about the disease, recommendations were given on physical activity, and aceclofenac and long-acting tolperisone were prescribed for 14 days. From the second week of treatment, due to persistence of intense pain associated with radiculopathy, gabapentin was prescribed. After 14 days, after the pain subsided, kinesiotherapy was added to the treatment. In all of the described patients, by the 3rd month of treatment, pain regressed and daily activity returned to normal. By the 6th month of observation, the achieved results were maintained.

Keywords: low back pain, lumbar ischialgia, musculoskeletal pain, discogenic radiculopathy, diagnosis, treatment, kinesiotherapy, therapeutic exercises, pharmacotherapy, aceclofenac, tolperisone, gabapentin.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Golovacheva V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>

Golovacheva A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

Corresponding author: Golovacheva V.A. — e-mail: xoxo.veronica@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Golovacheva VA, Golovacheva AA. Successful combinations of drug and non-drug therapy for low back pain. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):57–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20242201157>

Введение

К самым распространенным видам болевого синдрома среди взрослого населения относится боль в нижней части спины (БНЧС). До 80% людей хотя бы один раз в жизни испытывали эпизод БНЧС [1]. В московских поликлиниках четверть пациентов, обращающихся за медицинской помощью, жалуются на БНЧС, а за последний год БНЧС возникла у 52,9% пациентов [2]. БНЧС — это вторая по частоте причина преждевременного ухода с работы вследствие потери трудоспособности [3]. Среди неинфекционных заболеваний БНЧС занимает первое место по количеству лет, прожитых со стойким ухудшением состояния здоровья и сниженной трудоспособностью [4]. В связи с этим грамотная диагностика и эффективное, безопасное лечение пациентов с БНЧС является актуальной практической задачей.

Представляем собственные клинические случаи ведения пациентов с БНЧС, обращающихся в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова за медицинской помощью.

Клинические наблюдения

Пациентка К., 37 лет, обратилась с жалобами на ежедневную ноющую, тянущую боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника интенсивностью от 3 до 7 баллов по числовой рейтинговой шкале, на эпизодическую головную боль.

Из анамнеза известно, что боли в нижней части спины, головные боли по типу головной боли напряжения беспокоили эпизодически с 25 лет. Ранее эпизоды боли в спине возникали с частотой 1–2 раза в год продолжительностью от нескольких дней до 2 нед, разрешались самостоятельно или на фоне терапии нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП). Также ранее головные боли возникали с частотой 1–2 раза в месяц, купировались самостоятельно или на фоне однократного приема НПВП. Пациентка занималась фитнесом, спортивными танцами на регулярной основе. Последнее обострение боли в спине возникло 1,5 года назад, в третьем триместре беременности. За время беременности масса тела пациентки увеличилась на 17 кг. После рождения здорового ребенка через естественные родовые пути боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника сохранялась. Пациентке не удалось снизить вес, индекс массы тела увеличился с нормального значения (до беременности) до значения предожирения (после беременности). На фоне нарушения ночного сна (из-за кормления ребенка в ночные часы), подъема и ношения тяжестей (ребенка, коляски, сумок с продуктами), гиподинамии (пациентка не возобновила занятия фитнесом, танцами после рождения ребенка,

значимо снизила физическую активности, много сидела дома за телефоном или перед телевизором) увеличилась интенсивность боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Головные боли, соответствующие головной боли напряжения, после беременности участились до 4–5 раз в месяц. Пациентка обеспокоена неблагоприятным прогнозом заболевания и тем, что боль в спине может быть связана с серьезной органической патологией позвоночника, требующей хирургического лечения.

При осмотре в соматическом и неврологическом статусе пациентки патологии не обнаружено. При нейроортопедическом осмотре выявлены напряжение и болезненность при пальпации перикраниальных мышц, длинных мышц спины на поясничном уровне, дисфункция крестцово-подвздошных сочленений с двух сторон, более выраженная справа. Уровень инвалидизации из-за БНЧС по опроснику Освестри составлял 57%. У пациентки были неправильные, катастрофические представления о БНЧС, страх движений и выполнения упражнений по лечебной гимнастике (кинезиофобия), повышенный уровень тревоги (27 баллов по шкале тревоги Бека).

Так как течение болевого синдрома имело хронический характер, для исключения специфических причин боли в спине были проведены дополнительные обследования. С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника выявлены дегенеративно-дистрофические изменения, протрузии межпозвонковых дисков, экструзия межпозвонкового диска L5–S1, ретролистез L5, изменения замыкательных пластинок тел позвонков L5, S1 по типу Modic I (зоны низкой интенсивности сигнала на T1 и высокой интенсивности сигнала на T2), соответствующие гиперваскуляризации фиброзной ткани, воспалению и отеку (рис. 1). Компрессий невралгических структур и стеноза позвоночного канала нет. На рентгенограммах пояснично-крестцового отдела позвоночника с функциональными пробами нестабильности позвонков не выявлено. По результатам общего анализа крови, анализа крови на С-реактивный белок, ревматоидный фактор патологических изменений не выявлено.

У пациентки отсутствовали красные флаги по головной боли, поэтому дополнительных методов исследования для установления диагноза головной боли не требовалось. В соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головной боли 3-го пересмотра головная боль пациентки соответствовала диагнозу «эпизодическая головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц» [5].

На основании жалоб, клинической картины заболевания, данных осмотра, после исключения специфических причин боли в спине, на основании российских рекомендаций по боли в нижней части спины [6] пациентке поставлен диагноз «хроническая неспецифическая (скелетно-мы-



Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма пояснично-крестцового отдела позвоночника пациентки К. 37 лет с хронической скелетно-мышечной болью в нижней части спины. Экструзия межпозвоночного диска L5–S1, ретролистез L5, изменения замыкательных пластинок тел позвонков L5, S1 по типу Modic 1 (обозначено стрелками).

Fig. 1. MRI of the lumbosacral spine in a 37-year-old patient with chronic lower back pain. L5-S1 disc extrusion, L5 retrolisthesis, L5 and S1 endplate lesions Modic type 1 (arrows).

шечная) боль в нижней части спины». Клинический диагноз пациентки К.: «Основное заболевание: хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в нижней части спины. Сочетанные заболевания: эпизодическая головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц; тревожно-астенический синдром».

На основании российских рекомендаций по боли в нижней части спины [6] и с учетом рекомендаций по головной боли напряжения [7] был составлен план лечения пациентки, включающий лекарственные и нелекарственные методы:

- 1) образовательная беседа о причинах боли, факторах хронизации боли, методах лечения и прогнозе;
- 2) лекарственная терапия в течение 14 дней, включающая ацеклофенак («Аэртал») по 100 мг 2 раза в день и толперизон в пролонгированной форме («Мидокалм Лонг») по 450 мг 1 раз в день;
- 3) индивидуальные занятия по кинезиотерапии, включающие рекомендации по физической активности, тренинг правильных поз, лечебную гимнастику, кинезиотейпирование. Занятия по кинезиотерапии проводились со специалистом в клинике с частотой 1 раз в неделю в течение 10 нед. Между занятиями со специалистом пациентка занималась лечебной гимнастикой самостоятельно (по 15 мин 2 раза в день) и придерживалась рекомендаций по физической активности, соблюдала правильные позы при ходьбе, в положении сидя, при работе за компьютером и при использовании гаджетов.

Все вышеперечисленные методы лечения использовались одновременно и с первого дня лечения. Назначение лекарственной терапии (препаратов «Аэртал» и «Мидокалм Лонг») позволило уже в первые дни лечения уменьшить интенсивность боли в покое и при движении, повысить функциональную активность. Пациентка получила правильные представления о причинах БНЧС, была мотивирована к выполнению врачебных рекомендаций.

Через 14 дней курсового приема НПВП, миорелаксанта и занятий по кинезиотерапии у пациентки уменьшилась интенсивность БНЧС и улучшилась функциональная активность: наблюдалось снижение средней интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале с 7 до 4 баллов, снижение уровня инвалидизации из-за БНЧС по опроснику Освестри с 57 до 34%. Благодаря снижению болевого синдрома на фоне терапии НПВП, миорелаксантом пациентке стало легче заниматься лечебной гимнастикой, выполнять медицинские рекомендации по двигательной активности. Через 3 мес лечения у пациентки регрессировали БНЧС и головная боль напряжения, не было ограничений в повседневной жизни, связанных с БНЧС (по данным опросника Освестри), нормализовалось эмоциональное состояние (по данным шкалы тревоги Бека). Достигнутые улучшения сохранились к 6-му месяцу наблюдения, пациентка продолжала ежедневно выполнять упражнения по лечебной гимнастике.

Пациент Д., 52 года, обратился с жалобами на ежедневную тянущую БНЧС, преимущественно справа, интенсивностью до 8 баллов по числовой рейтинговой шка-



Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма пояснично-крестцового отдела позвоночника пациента Д. 52 лет с хронической скелетно-мышечной болью в нижней части спины.

Дегенеративно-дистрофические изменения, протрузии межпозвонковых дисков, срединно расположенная грыжа межпозвонкового диска L5—S1, изменения замыкательных пластинок тел позвонков L5, S1 по типу Modic 1 (обозначено стрелками).

Fig. 2. MRI of the lumbosacral spine in a 52-year-old patient with lower back pain. Degenerative lesions, disc protrusion, midline L5-S1 herniation, L5 and S1 endplate lesions Modic type 1 (arrows).

ле, распространяющуюся иногда вдоль правой ноги до области колена, эпизодическую головную боль, выраженные ограничения в профессиональной деятельности из-за боли, нарушения ночного сна.

Из анамнеза известно, что БНЧС эпизодически беспокоила пациента в течение последних 15 лет. Ранее продолжительность БНЧС составляла от 4 до 14 дней. Последнее обострение БНЧС возникло 10 мес назад, во время катания на лыжах. В связи с одновременно возникшей стрессовой ситуацией на работе у пациента повысился уровень тревоги, нарушился ночной сон, появились симптомы бессонницы (трудности засыпания, ночные пробуждения, отсутствие ощущения отдыха после сна). Пациент лечился с помощью нелекарственных методов: посещал сеансы массажа и физиотерапии, носил на поясничной области шерстяной пояс. Пациент консультировался у невролога в частной клинике, была рекомендована лечебная гимнастика и выданы на руки брошюры с примерами выполнения упражнений. Пациент дважды пытался заниматься гимнастикой самостоятельно, но упражнения приводили к усилению боли. В связи с этим пациент сделал ошибочные выводы о вреде лечебной гимнастики при его заболевании и прекратил занятия. При этом пациент продолжал поднимать и носить тяжести в повседневной жизни. На фоне болевого синдрома, тревоги, нарушений ночного сна у пациента стали отмечаться подъемы артериального давления до 150/90 мм рт.ст. Был консультирован кардиологом, диагностирована гипертоническая болезнь 1-й степени. В Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова обратился в связи усилением БНЧС на фоне изменения погодных условий (резких похолоданий) и очередного подъема тяжести (своего 10-летнего ребенка).

При осмотре в соматическом и неврологическом статусе пациента патологии не обнаружено. При нейроортопедическом осмотре выявлены напряжение и болезненность при пальпации перикраниальных мышц, длинных мышц спины на поясничном уровне, дисфункция крест-

цово-подвздошных сочленений с двух сторон, более выраженная справа. Уровень инвалидизации из-за БНЧС по опроснику Освестри составлял 65%. У пациента были неадекватные, катастрофические представления о БНЧС, страх движений и выполнения упражнений по лечебной гимнастике (кинезиофобия), повышенный уровень тревоги (25 баллов по шкале тревоги Бека), умеренные нарушения сна (15 баллов по индексу тяжести инсомнии).

Так как течение болевого синдрома имело хронический характер, для исключения специфических причин боли в спине были проведены дополнительные обследования. С помощью МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника выявлены дегенеративно-дистрофические изменения, протрузии межпозвонковых дисков, срединно расположенная грыжа межпозвонкового диска L5—S1, изменения замыкательных пластинок тел позвонков L5, S1 по типу Modic1 (зоны низкой интенсивности сигнала на T1 и высокой интенсивности сигнала на T2), соответствующие гиперваскуляризации фиброзной ткани, воспалению и отеку (рис. 2).

У пациента отсутствовали красные флаги по головной боли, поэтому дополнительных методов исследования для установления диагноза головной боли не требовалось. В соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головной боли 3-го пересмотра головная боль пациента соответствовала диагнозу «эпизодическая головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц» [5].

На основании жалоб, клинической картины заболевания, данных осмотра, после исключения специфических причин боли в спине, на основании российских рекомендаций по БНЧС [6] пациенту поставлен диагноз «хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в нижней части спины». На основании жалоб, клинической картины заболевания, российских рекомендаций по инсомнии пациенту диагностирована хроническая бессонница.

Клинический диагноз пациента Д.: «Основное заболевание: хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в нижней части спины. Сочетанные заболевания: эпизодическая головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц; хроническая бессонница; тревожно-астенический синдром; гипертоническая болезнь 1-й степени».

На основании российских рекомендаций по боли в нижней части спины [6] и с учетом рекомендаций по головной боли напряжения [7], по инсомнии [8] был составлен план лечения пациента, включающий лекарственные и нелекарственные методы:

- 1) образовательная беседа о причинах боли, факторах хронизации боли, методах лечения и прогнозе;
- 2) образовательная беседа о гигиене сна, рекомендации по гигиене сна;
- 3) лекарственная терапия в течение 14 дней, включающая ацеклофенак («Аэртал») по 100 мг 2 раза в день и толперизон в пролонгированной форме («Мидокалм Лонг») по 450 мг 1 раз в день;
- 4) индивидуальные занятия по кинезиотерапии, включающие рекомендации по физической активности, тренинг правильных поз, лечебную гимнастику, кинезиотейпирование. Занятия по кинезиотерапии проводились со специалистом в клинике с частотой 1 раз в неделю в течение 10 нед. Между занятиями со специалистом пациент занимался лечебной гимнастикой самостоятельно (по 15 мин 2 раза в день) и придерживался рекомендаций по физической активности, соблюдал правильные позы при ходьбе, в положении сидя, за рулем автомобиля, при работе за компьютером и при использовании гаджетов.

Все вышеперечисленные методы лечения использовались одновременно и с первого дня лечения. Назначение лекарственной терапии (препаратов «Аэртал» и «Мидокалм Лонг») позволило, так же как и в случае с пациенткой К., в первые дни лечения уменьшить интенсивность боли в покое и при движении, повысить функциональную активность, что способствовало повышению приверженности пациента лечебной гимнастике и физической активности в течение дня.

Через 14 дней курсового приема НПВП, миорелаксанта и занятий по кинезиотерапии у пациента уменьшилась интенсивность БНЧС и улучшилась функциональная активность: наблюдалось снижение средней интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале с 8 до 4 баллов, снижение уровня инвалидизации из-за БНЧС по опроснику Освестри с 65 до 34%. Через 3 мес лечения у пациента регрессировали БНЧС и головная боль напряжения, нормализовались сон (0 баллов по индексу тяжести инсомнии) и эмоциональное состояние (отсутствовали симптомы тревоги по шкале тревоги Бека), не было ограничений в повседневной жизни, связанных с БНЧС (по данным опросника Освестри). Достигнутые улучшения сохранились к 6-му месяцу наблюдения, пациент продолжает ежедневно выполнять упражнения по лечебной гимнастике.

Пациент Р., 25 лет, обратился с жалобами на тянущую, ноющую БНЧС интенсивностью от 3 до 8 баллов по числовой рейтинговой шкале, иррадиирующую вдоль левой ноги до стопы.

Из анамнеза известно, что эпизоды болей в спине беспокоят с 20 лет. Ранее боль в спине локализовывалась толь-

ко в области поясницы, без иррадиации в ногу, данные боли возникали от 2 до 4 раз в год продолжительностью около 5–7 дней, разрешались самостоятельно. В течение последних 5 лет пациент занимался мотоспортом — с интенсивными физическими нагрузками и поднятием тяжестей. Последний эпизод БНЧС, описанный в жалобах, возник 3 нед назад, после очередного подъема тяжести. У пациента наблюдается сочетанное заболевание — хронический гастрит, в связи с чем пациент опасался принимать какие-либо обезболивающие препараты.

При осмотре в соматическом статусе патологии не обнаружено. В неврологическом статусе выявлены симптом Ласега слева, снижение болевой чувствительности по сегментарно-корешковому типу в проекции дерматома S1 в левой ноге, снижение ахиллова рефлекса слева. При нейроортопедическом осмотре выявлены напряжение и болезненность при пальпации длинных мышц спины на поясничном уровне, дисфункция фасеточного сустава L5—S1 слева и крестцово-подвздошного сочленения слева. Уровень инвалидизации из-за БНЧС по опроснику Освестри составлял 74%.

У пациента были красные флаги — наличие очаговой неврологической симптоматики. В связи с этим была проведена МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и выявлена межпозвонковая грыжа на уровне L5—S1 позвонков, латерализованная влево и компримирующая левый спинномозговой корешок S1 (рис. 3).

На основании жалоб, клинической картины заболевания, данных осмотра и МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника поставлен диагноз «Острая БНЧС. Дискогенная радикулопатия S1 слева. Дисфункция фасеточного сустава L5—S1 слева и крестцово-подвздошного сочленения слева». На момент обращения в клинику хронический гастрит был в стадии ремиссии.

На основании российских рекомендаций по дискогенной радикулопатии [9], с учетом наличия у пациента смешанной боли (нейропатической, ноцицептивной) был составлен план лечения пациента, включающий лекарственные и нелекарственные методы.

С первой недели было назначено лечение, направленное на снижение боли и уменьшение отека, воспаления в зоне компрессии спинномозгового корешка межпозвонковой грыжей:

- а) образовательная беседа о причинах БНЧС, прогнозе и методах лечения;
- б) ацеклофенак («Аэртал») по 100 мг 2 раза в день в течение 14 дней;
- в) толперизон в пролонгированной форме («Мидокалм Лонг») по 450 мг 1 раз в день в течение 14 дней;
- г) рекомендации поддерживать умеренную физическую активность в течение дня и прекратить занятия мотоспортом на все время лечения.

В связи с интенсивной болью, наличием нейропатического компонента боли со второй недели был добавлен лекарственный препарат габапентин («Тебантин») по схеме: 300 мг вечером с 1-го по 3-й день; 300 мг утром и 300 мг вечером с 4-го по 6-й день; 300 мг 3 раза в день с 7-го дня и длительно. К 14-му дню лечения пациент отметил снижение интенсивности боли на 40% и уменьшение уровня инвалидизации с 74 до 49%. В связи с уменьшением боли и наличием скелетно-мышечного компонента БНЧС пациенту были назначены занятия по кинезиотерапии, включающие тренинг правильных поз и лечебную

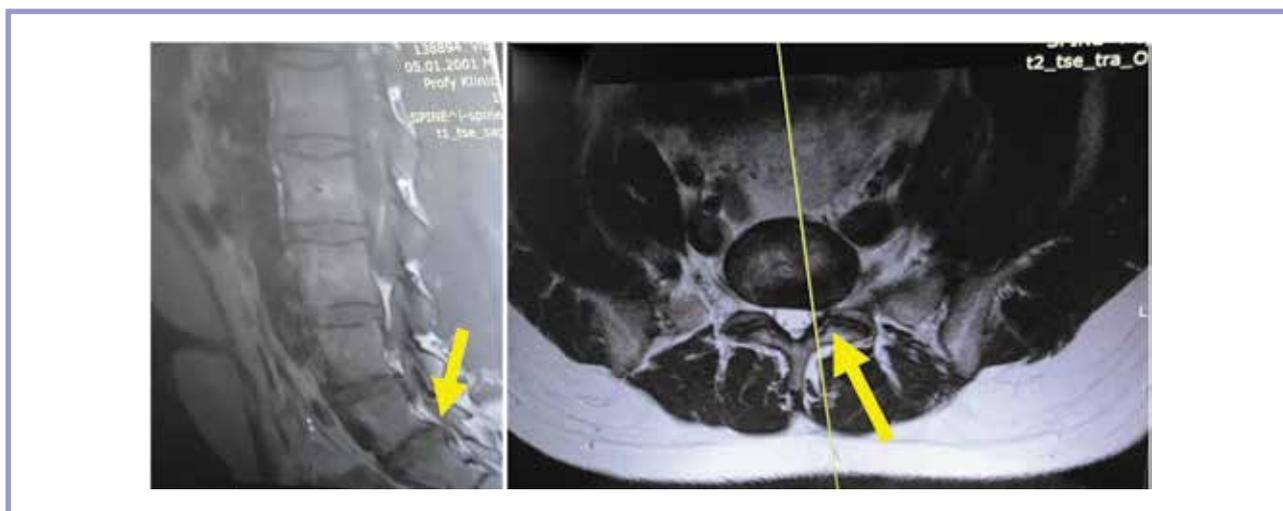


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма пояснично-крестцового отдела позвоночника пациента *P.* 25 лет с острой болью в нижней части спины и дискогенной радикулопатией.

Межпозвоночная грыжа диска L5—S1 со сдавлением левого спинномозгового корешка S1 (обозначено стрелками).

Fig. 3. MRI of the lumbosacral spine in a 25-year-old patient with acute lower back pain and discogenic radiculopathy. L5-S1 disc herniation with left S1 root compression (arrows).

гимнастику. Занятия по лечебной гимнастике проводились в форме индивидуальных занятий со специалистом с частотой 1 раз в неделю в течение 8 нед. Между занятиями со специалистом пациент выполнял упражнения по лечебной гимнастике самостоятельно (по 15 мин 2 раза в день). Через 1 мес лечения интенсивность боли уменьшилась на 65%, уровень инвалидизации снизился до 35%, пациент продолжал прием габапентина в дозе 900 мг/сут. Через 3 мес лечения у пациента регрессировала боль, очаговая неврологическая симптоматика и не было ограничений в повседневной активности из-за БНЧС (по данным опросника Освестри), прием габапентина был завершён. Через 6 мес и 12 мес достигнутые результаты сохранялись, пациент возобновил занятия мотоспортом, но при этом ограничил подъем тяжестей и оптимизировал физические нагрузки.

Обсуждение

Представлены клинические случаи эффективного ведения пациентов с БНЧС с помощью комплексного подхода, включающего лекарственную терапию, кинезиотерапию и образовательные беседы. Данный подход является патогенетически обоснованным и поддерживается рекомендациями российских и зарубежных экспертов [6, 9, 10].

Диагностика БНЧС основывалась на жалобах, клинической картине заболевания, данных осмотра, что соответствует современному подходу к ведению пациентов с болью в спине [6, 9]. Все пациенты исследовались на предмет наличия красных флагов при БНЧС — симптомов и признаков,стораживающих врача в отношении симптоматического, специфического генеза боли [6]. В случае обнаружения красных флагов пациентам проводились дополнительные исследования, при этом использовали методы визуализации пояснично-крестцового отдела позвоночника, брали анализы крови.

Продемонстрировано, что в случаях хронического течения БНЧС пациенты имели желтые флаги — факто-

ры хронизации боли. Все пациенты с хронической БНЧС должны быть исследованы на предмет наличия желтых флагов, но в реальной практике в большинстве случаев им не уделяется особого внимания и не проводится их коррекция. Игнорирование желтых флагов, отсутствие их коррекции и лечения — причины неэффективного лечения пациентов с хронической БНЧС [11–15]. У представленных больных *K.* и *D.* желтыми флагами были катастрофизация боли, тревожность, кинезиофобия, нарушения сна, стрессовые ситуации в повседневной жизни. Известно, что среди пациентов с хронической БНЧС распространены коморбидные заболевания, которые отягощают течение боли в спине [11, 16]. Так, у представленных пациентов были такие коморбидные заболевания, как головная боль напряжения, инсомния, ухудшающие течение БНЧС. Так как сохранялись желтые флаги, неправильные стереотипы двигательной активности, коморбидные заболевания, то БНЧС не разрешалась и продолжала беспокоить пациентов. В Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова для пациентов были составлены планы лечения, учитывающие желтые флаги, коморбидные заболевания, сопутствующие соматические нарушения и современные рекомендации по лечению БНЧС [6, 9].

Со всеми пациентами были проведены образовательные беседы, которые представляют собой информирование пациента о причинах и факторах хронизации боли, о прогнозе и методах лечения. С помощью образовательных бесед у пациента формируются правильные представления о боли, снижается уровень катастрофизации боли, тревоги, кинезиофобии, повышается приверженность выполнению врачебных рекомендаций [6, 11, 15].

Кинезиотерапия относится к эффективным методам лечения и профилактики БНЧС [6, 17]. У больных *K.* и *D.*, имеющих хроническую скелетно-мышечную БНЧС, кинезиотерапия проводилась с первого дня лечения, что согласуется с рекомендациями по ведению пациентов с соответствующим заболеванием [6]. Для пациента *P.*, страдающего острой люмбаишалгией и дискогенной радикулопати-

ей, была разработана многоступенчатая тактика лечения, при которой кинезиотерапия стала проводиться при ослаблении БНЧС, что также согласуется с рекомендациями по ведению пациентов с дискогенной радикулопатией [9]. Важно отметить, что кинезиотерапия — это гораздо более широкое понятие, чем лечебная гимнастика. Занятия по кинезиотерапии включают в себя информирование пациента о боли в спине и пользе физической активности, тренинг правильных поз, лечебную гимнастику, кинезиотейпирование. На примере ведения пациентов показано, что для достижения эффективности лечения занятия по кинезиотерапии должны проводиться специалистом, при этом на регулярной основе и с учетом индивидуальных особенностей пациента. Высокая эффективность кинезиотерапии у описанных пациентов была сопряжена с их высокой приверженностью лечению: с выполнением рекомендаций по физической активности и позам в течение дня, с ежедневным самостоятельным выполнением лечебной гимнастики, с еженедельным посещением занятий по кинезиотерапии со специалистом.

В первые 2 нед лечения с помощью кинезиотерапии пациенты с хронической неспецифической БНЧС могут жаловаться на усиление боли во время лечебной гимнастики, на физические ограничения в движениях, что снижает приверженность пациентов кинезиотерапии и лечебной гимнастике [11, 12, 16]. Назначение НПВП в комбинации с миорелаксантом при хронической неспецифической БНЧС играет важную роль, так как на фоне данной терапии быстро снижается интенсивность боли, улучшается подвижность, пациенты не испытывают значимого дискомфорта во время лечебной гимнастики и физической активности. При дискогенной радикулопатии, описанной у пациента Р., также рекомендуется назначение НПВП. Так как у пациента Р. дискогенная радикулопатия сочеталась со скелетно-мышечной люмбаго, то НПВП был назначен в комбинации с миорелаксантом. Поскольку имели место интенсивная боль и нейропатический компонент боли, к лекарственной терапии был добавлен антиконвульсант габапентин, что согласуется с рекомендациями по дискогенной радикулопатии. В представленных клинических примерах препаратами выбора стали ацеклофенак («Аэртал»), толперизон пролонгированной формы («Мидокалм Лонг») и габапентин («Тебантин»). Перечисленные препараты обладают рядом преимуществ перед другими препаратами из соответствующих фармакологических групп.

На сегодняшний день нет достоверных данных о превосходстве одного НПВП над другим по обезболивающему эффекту. Однако различные НПВП значимо отличаются друг от друга по второму параметру — по безопасности [18]. Особого внимания заслуживает ацеклофенак, так как в клинических исследованиях и метаанализах отмечено его превосходство по переносимости и безопасности над другими НПВП.

Ацеклофенак более селективен в отношении циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), чем другие представители неселективных НПВП [19]. Ацеклофенак обладает высокой биодоступностью — почти 100%, после приема внутрь быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1,25–3 ч после приема [20].

В сравнении с другими неселективными НПВП при использовании ацеклофенака наблюдается наименьший риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Именно поэтому пациенту Р.,

имеющему сопутствующий хронический гастрит, был назначен ацеклофенак, при этом в течение всего периода терапии наблюдались хорошая переносимость данного препарата и отсутствие побочных эффектов. Безопасность препарата ацеклофенак для ЖКТ подтверждена результатами крупных клинических и эпидемиологических исследований. Так, А. Lanas и соавт. провели эпидемиологическое исследование по типу «случай — контроль», в рамках которого проанализировали случаи госпитализации по поводу язвенных гастродуоденальных кровотечений (ЯГК) на основании данных из базы Национальной системы здравоохранения Испании [21]. В исследование вошли 2777 пациентов с эндоскопически подтвержденным ЯГК и 5532 участника группы контроля. Авторы сделали следующие выводы: 1) прием неселективных НПВП повышает риск развития ЯГК (скорректированный относительный риск (ОР) 5,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 4,5–6,2); 2) среди всех неселективных НПВП ацеклофенак имеет самый низкий риск развития ЯГК (скорректированный ОР 3,1; 95% ДИ 2,3–4,2), а кеторолак имеет самый высокий риск ЯГК (скорректированный ОР 14,4; 95% ДИ 5,2–39,9); 3) терапия рофекоксибом повышает риск ЯГК (скорректированный ОР 2,1; 95% ДИ 1,1–4,0), в том время как терапия целекоксибом не повышает риска ЯГК.

J.R. Laporte и соавт. проанализировали данные 10 734 897 пациентов, госпитализированных в 38 больниц Италии и Испании за год [22]. У 38% пациентов кровотечение из верхнего отдела ЖКТ было ассоциировано с приемом НПВП, причем четко наблюдался дозозависимый эффект: чем выше дозы и дольше прием НПВП, тем выше риск развития кровотечения. Среди неселективных НПВП наибольший риск развития кровотечения из верхнего отдела ЖКТ выявлен при приеме кеторолака (ОР=24,7; 95% ДИ 8,0–77,0), а самый низкий риск — при приеме ацеклофенака (ОР=1,4; 95% ДИ 0,6–3,3).

По данным крупного проекта SOS (Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Project — «Проект по безопасности НПВП»), ацеклофенак обладает наименьшим относительным риском развития осложнений со стороны ЖКТ в сравнении с 16 другими исследованными НПВП: совокупный ОР=1,43 (95% ДИ 0,65–3,15) для ацеклофенака, что схоже с ОР=1,45 (95% ДИ 1,17–1,81) для целекоксиба [23].

Сердечно-сосудистые осложнения на фоне приема неселективных НПВП встречаются значимо реже, чем осложнения со стороны ЖКТ. Сердечно-сосудистые риски ассоциированы с приемом коксибов. В целом ацеклофенак не отличается от других неселективных НПВП по профилю безопасности в отношении класс-специфических сердечно-сосудистых осложнений [24]. Хорошая переносимость ацеклофенака и отсутствие побочных эффектов у пациента с артериальной гипертензией продемонстрированы в вышеописанном клиническом примере пациента Д. с БНЧС и гипертонической болезнью 1-й степени.

Оригинальный препарат ацеклофенака — «Аэртал», он выпускается в форме таблеток для приема внутрь, порошка для приготовления суспензии для приема внутрь, крема для наружного применения [24]. Терапевтическая эффективность препарата ацеклофенака «Аэртал» при скелетно-мышечной БНЧС продемонстрирована в российских и зарубежных исследованиях [25–28]. По данным масштабной европейской программы по оценке удовлетворенности врачей и пациентов результатами обезболивающей терапии, ацеклофенаком были удовлетворены 93,5%

пациентов [29]. Для лечения скелетно-мышечной БНЧС рекомендуется принимать «Аэртал» по 100 мг 2 раза в день на протяжении до 10–14 дней [2, 6].

Толперизон — миорелаксант центрального действия. Толперизон облегчает скелетно-мышечную боль за счет ингибирования проведения афферентных ноцицептивных сигналов в спинной мозг, подавления спинномозговых рефлексов и ингибирования нисходящих ретикуло-спинальных импульсов [30]. Препарат подавляет болевые импульсы за счет блокады вольтаж-зависимых натриевых каналов, расположенных на А-волоках и С-волоках. Толперизон препятствует активации кальциевых каналов, ограничивая поступление кальция в нейрон и препятствуя высвобождению возбуждающих нейромедиаторов. С помощью функциональной МРТ показано, что миорелаксирующее действие толперизона реализуется на нескольких уровнях: это периферический нерв, спинной мозг, ствол головного мозга [31]. Препарат обладает собственным противоболевым действием, уменьшая передачу болевых импульсов в центральную нервную систему, и повышает эффективность других обезболивающих средств, улучшает микроциркуляцию в мышце [32]. «Мидокалм» — препарат толперизона, который широко и успешно применяется в российской медицинской практике.

R. Prabhu и соавт. провели многоцентровое исследование, включившее 920 пациентов со скелетно-мышечными болями на фоне дегенеративных или воспалительных заболеваний позвоночника и суставов [33]. Авторы показали эффективность и хорошую переносимость терапии толперизоном в дозе по 150 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Побочные эффекты в виде тошноты и неприятных ощущений в эпигастральной области наблюдались только у 2% пациентов. Эффективность монотерапии толперизоном и монотерапии НПВП, согласно данным шкалы Ликерта, статистически не различалась. Авторы предположили, что толперизон может применяться для альтернативной фармакотерапии при наличии непереносимости НПВП или противопоказаний к НПВП у пациентов с болью в спине.

В сравнительном исследовании эффективности толперизона (в дозе 50 мг 3 раза в день в течение 7 дней) и тиакоколизиды, миорелаксанта, который зарегистрирован в странах Европы (в дозе 8 мг 2 раза в день в течение 7 дней), показано, что терапия толперизоном эффективнее и лучше переносится, чем терапия тиакоколизидом [34].

В 2018 г. был опубликован систематический обзор по применению миорелаксантов при острой неспецифической БНЧС, который включает 17 рандомизированных исследований эффективности и переносимости миорелаксантов, применяемых в России, Беларуси и Казахстане, — толперизона, тизанидина, баклофена, тиакоколизиды [35]. Авторы сделали следующие выводы:

- 1) миорелаксанты могут быть рекомендованы в виде монотерапии или в комбинации с анальгетиками или НПВП для облегчения боли и увеличения двигательной активности у пациентов с острой неспецифической БНЧС;
- 2) разные миорелаксанты имеют различный профиль нежелательных явлений, что следует учитывать при выборе препарата для конкретного пациента;
- 3) для лечения острой неспецифической БНЧС во избежание развития седативного эффекта предпочтительно использование тиакоколизиды и толперизона.

Известно, что миорелаксанты могут вызывать сонливость, снижать психомоторные реакции у пациентов. Выяснено, что толперизон отличается от других миорелаксантов. Толперизон не оказывает седативного эффекта и не замедляет скорость психомоторной реакции, что особенно важно для пациентов, которые водят автомобиль и продолжают работать, вести активный образ жизни [36].

В 2015 г. были опубликованы результаты проспективного многоцентрового открытого несравнительного фармакоэпидемиологического наблюдательного проекта по изучению применения толперизона в реальной клинической практике [37]. Проект проводился на базе 2090 лечебно-профилактических учреждений в 284 городах 13 стран. В проекте были использованы данные о 35 383 пациентах, которые страдали болевыми мышечными спазмами и принимали по этому поводу толперизон. Почти две трети пациентов оценили проведенное лечение толперизоном как «отличное» и «очень хорошее». Более трети всех пациентов — 13 021 (37,13%) — оценили проведенный курс терапии как «хороший». Менее 3% пациентов не были удовлетворены лечением. Установлена достаточно высокая эффективность толперизона при терапии болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом, подтверждены высокий уровень безопасности применения толперизона, отсутствие клинически значимого увеличения числа нежелательных явлений при комбинации толперизона с НПВП.

Синтезирована новая форма препарата толперизона — толперизон пролонгированного высвобождения («Мидокалм Лонг»). В 1 таблетке толперизона пролонгированного высвобождения содержится суточная терапевтическая доза — 450 мг действующего вещества. Благодаря тому, что в пролонгированном препарате толперизон высвобождается медленно и равномерно с отсутствием пиков концентрации действующего вещества, терапия препаратом «Мидокалм Лонг» позволяет обеспечить необходимую терапевтическую концентрацию препарата в течение всего дня. Поэтому препарат «Мидокалм Лонг» принимается 1 раз в день, что способствует приверженности пациентов лечению. Эквивалентность эффективности и безопасности терапии препаратом «Мидокалм» по 150 мг 3 раза в день и терапии препаратом «Мидокалм Лонг» по 450 мг 1 раз в день клинически доказана [38].

Габапентин («Тебантин») — препарат из группы антиконвульсантов, назначаемый для лечения нейропатической боли [39]. У пациентов с дискогенной радикулопатией боль является смешанной по своему патогенезу — нейропатической и ноцицептивной. Для эффективного воздействия на нейропатический компонент боли показано назначение габапентина [39]. В клинических исследованиях и наблюдениях продемонстрирована хорошая переносимость пациентами с БНЧС габапентина, а также комбинации из НПВП, миорелаксанта и габапентина [40–44]. Препарат «Тебантин» (габапентин) выпускается в форме капсул, его эффективная терапевтическая доза при нейропатической боли начинается от 900 мг/сут и подбирается индивидуально.

Заключение

Таким образом, успешное ведение пациентов с болью в нижней части спины заключается в грамотном установ-

лени диагноза на основании жалоб, анамнеза, клинической картины, данных осмотра. Все пациенты с болью в нижней части спины должны быть исследованы на предмет наличия красных и желтых флагов. Эффективный подход к лечению боли в нижней части спины должен быть комплексным и включать образовательные беседы о заболевании, информирование о благоприятном прогнозе, рекомендации по двигательной активности, кинезиоте-

рапию, комбинированную фармакотерапию (миорелаксант, нестероидный противовоспалительный препарат — при наличии скелетно-мышечной, ноцицептивной боли, габапентин — при наличии радикулопатической, нейропатической боли).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Walker BF. The prevalence of low back pain: A systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord.* 2000;13(3):205-217. [10.1097/00002517-200006000-00003](https://doi.org/10.1097/00002517-200006000-00003)
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурыканов М.В., Давыдов О.С., Головачева В.А., Исайкин А.И., Ачкасов Е.Е., Евзиков Г.Ю., Каратеев А.Е., Хабиров Ф.А., Широков В.А. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(2):4-11. Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Davydov OS, Golovacheva VA, Isaikin AI, Achkasov EE, Evzikov GYu, Karateev AE, Khabirov FA, Shirokov VA. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(2):4-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>
- Chenot JF, Greitemann B, Kladny B, Petzke F, Pflingsten M, Schorr SG. Non-Specific Low Back Pain. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(51-52):883-890. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0883>
- Maher C, Ferreira G. Time to reconsider what Global Burden of Disease studies really tell us about low back pain. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):306-308. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221173>
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalgia.* 2018;38(1):1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурыканов М.В., Головачева В.А., Исайкин А.И., Ачкасов Е.Е., Евзиков Г.Ю., Каратеев А.Е., Хабиров Ф.А., Широков В.А., Якупов Э.З. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(25):7-16. Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Golovacheva VA, Isaikin AI, Achkasov EE, Evzikov GYu, Karateev AE, Khabirov FA, Shirokov VA, Yakupov EZ. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(25):7-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>
- Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J; EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache — report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2010;17(11):1318-1325. PMID: 20482606. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x>
- Полужтов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., Вербицкий Е.В., Захаров А.В., Кельмансон И.А., Корабельникова Е.А., Литвин А.Ю., Пальман А.Д., Русецкий Ю.Ю., Стрыгин К.Н., Якупов Э.З. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.).* 2016;2:41-51. Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, Verbitsky EV, Zakharov AV, Kelmanson IA, Korabelnikova EA, Litvin AYU, Palman AD, Rusetsky YuYu, Strygin KN, Yakupov EZ. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.).* 2016;2:41-51. (In Russ.). <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2020/RNMOT/%D0%9A%D0%B%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8%20%D0%BF%D0%BE%20%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BE%D0%BC%D0%BD%D0%B8%D0%B8.pdf>
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурыканов М.В., Головачева В.А., Евзиков Г.В., Исайкин А.И., Иванова М.А., Каратеев А.Е., Амелин А.В., Ачкасов Е.Е., Ахмадеева Л.Р., Бахтатдзе М.А., Баранцевич Е.Р., Барулин А.Е., Белова А.Н., Бельская Г.Н., Быченко В.Г., Дороница О.Б., Древаль О.Н., Загорюлько О.И., Исагулян Э.Д., Искра Д.А., Калинин П.П., Каракулова Ю.В., Курушина О.В., Медведева Л.А., Меркулова Д.М., Рачин А.П., Сергиенко Д.А., Строчков И.А., Хабиров Ф.А., Широков В.А., Якупов Э.З. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):15-24. Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Golovacheva VA, Evzikov GYu, Isaikin AI, Ivanova MA, Karateev AE, Amelin AV, Achkasov EE, Akhmadeeva LR, Bakhtatdze MA, Barantsevich ER, Barulin AE, Belova AN, Belskaya GN, Bychenko VG, Doronina OB, Dreval ON, Zagorulko OI, Isagulyan ED, Iskra DA, Kalinsky PP, Karakulova YuV, Kurushina OV, Medvedeva LA, Merkulova DM, Rachin AP, Sergienko DA, Strokov IA, Khabirov FA, Shirokov VA, Yakupov EZ. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):15-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-15-24>
- Kreiner DS, Matz P, Bono CM, Cho CH, Easa JE, Ghiselli G, Ghogawala Z, Reitman CA, Resnick DK, Watters WC 3rd, Annaswamy TM, Baisden J, Bartynski WS, Bess S, Brewer RP, Cassidy RC, Cheng DS, Christie SD, Chutkan NB, Cohen BA, Dagenais S, Enix DE, Dougherty P, Golish SR, Gulur P, Hwang SW, Kilincer C, King JA, Lipson AC, Lisi AJ, Meagher RJ, O'Toole JE, Park P, Pekmezci M, Perry DR, Prasad R, Provenzano DA, Radcliff KE, Rahmathulla G, Reinsel TE, Rich RL Jr, Robbins DS, Rosolowski KA, Sembrano JN, Sharma AK, Stout AA, Taleghani CK, Tauzell RA, Trammell T, Vorobeychik Y, Yahiro AM. Guideline summary review: An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of low back pain. *Spine J.* 2020;20(7):998-1024. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2020.04.006>
- Головачева В.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г. Клинические принципы диагностики и лечения скелетно-мышечной (неспецифической) боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(3):107-112. Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG. Clinical principles for the diagnosis and treatment of musculoskeletal (non-specific) lower back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(3):107-112. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-107-112>
- Головачева А.А., Головачева В.А., Парфенов В.А. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбагии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(1):89-96. Golovacheva AA, Golovacheva VA, Parfenov VA. Kinesiotherapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs for nonspecific lumbago. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(1):89-96. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-89-96>
- Зиновьева О.Е., Головачева А.А. Когнитивно-функциональная терапия и нестероидные противовоспалительные средства в лечении боли в нижней части спины. *Медицинский совет.* 2022;23:78-85. Zinoyeva OE, Golovacheva AA. Cognitive functional therapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2022;23:78-85. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-78-85>
- Исайкин А.И., Насонова Т.И. Мышечный фактор в развитии скелетно-мышечной боли. Возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(2):98-104. Isaikin AI, Nasonova TI. Muscular factor in the development of musculoskeletal pain. Treatment options. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(2):98-104. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-2-98-104>

15. Головачева В.А., Табеева Г.Р., Головачева А.А. Неспецифическая боль в нижней части спины: принципы и алгоритмы успешного ведения пациентов в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):85-94. Golovacheva VA, Tabeeva GR, Golovacheva AA. Non-specific low back pain: principles and algorithms for successful management of patients in real clinical practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):85-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-3-85-94>
16. Головачева В.А., Табеева Г.Р., Фатеева Т.Г. Ведение пациентов со скелетно-мышечной болью в спине и коморбидной тревогой. *Медицинский совет*. 2022;23:60-66. Golovacheva VA, Tabeeva GR, Fateeva TG. Management of patients with musculoskeletal back pain and comorbid anxiety. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;23:60-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66>
17. Головачева А.А., Головачева В.А. Кинезиотерапия при хронической боли в спине и сочетанной головной боли напряжения. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(3):61-68. Golovacheva AA, Golovacheva VA. Kinesiotherapy in chronic back pain and combined tension type headache. *Russian Neurological Journal*. 2023;28(3):61-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-3-61-68>
18. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., Алексеева Л.И., Абузарова Г.Р., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Копенкин С.С., Лила А.М., Лапина Т.Л., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Ребров А.П., Скоробогатых К.В., Чичасова Н.В. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29. Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP, Alekseeva LI, Abuzarova GR, Evseev MA, Kukushkin ML, Kopnenkin SS, Lila AM, Lapina TL, Novikova DS, Popkova TV, Rebrov AP, Skorobogatikh KV, Chichasova NV. Rational Use Of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Clinical Guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>
19. Hinz B, Rau T, Auge D, Werner U, Ramer R, Rietbrock S, Brune K. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(3):222-235. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(03\)00167-X](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(03)00167-X)
20. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(6):1347-1357. <https://doi.org/10.1517/14656566.5.6.1347>
21. Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, Zapata E, Bástida G, Rodrigo L, Santolaria S, Güell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Piqué JM; Asociación Española de Gastroenterología. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55(12):1731-1738. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.080754>
22. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411-420. <https://doi.org/10.2165/00002018-200427060-00005>
23. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: A systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127-1146. <https://doi.org/10.2165/11633470-000000000-00000>
24. Каратеев А.Е. Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина». *Современная ревматология*. 2013;7(2):88-94. Karateev AE. Aceclofenac in rheumatology: The golden mean. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(2):88-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2389>
25. Гонтаренко Н.В., Цурган А.В., Каратеев А.Е. Лечение острой/подострой скелетно-мышечной боли с использованием алгоритма пошагового выбора назначения и контроля эффективности анальгетических средств. Предварительные данные программы АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Использованием Системного Алгоритма). *Современная ревматология*. 2016;10(4):35-40. Gontarenko NV, Tsurgan AV, Karateev AE. Treatment for acute/subacute musculoskeletal pain, by using an algorithm for stepwise choice of analgesic drugs and for monitoring their efficacy: Preliminary data of the Analgesic Treatment Using Systemic Algorithm (ATUSA) program. *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):35-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-35-40>
26. Каратеев А.Е., Цурган А.В. Ацеклофенак: опыт российских исследований. *Современная ревматология*. 2017;11(4):89-94. Karateev AE, Tsurgan AV. Aceclofenac: the experience of Russian studies. *Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):89-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-4-89-94>
27. Yang JH, Suk KS, Lee BH, Jung WC, Kang YM, Kim JH, Kim HS, Lee HM, Moon SH. Efficacy and Safety of Different Aceclofenac Treatments for Chronic Lower Back Pain: Prospective, Randomized, Single Center, Open-Label Clinical Trials. *Yonsei Med J*. 2017;58(3):637-643. PMID: 28332372 PMCID: PMC5368152. <https://doi.org/10.3349/ymj.2017.58.3.637>
28. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*. 2003;22(2):127-135. <https://doi.org/10.1007/s10067-003-0710-9>
29. Lemmel EM, Leeb B, De Bast J, Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(3):146-53. <https://doi.org/10.1185/030079902125000507>
30. Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. *Open Med Chem J*. 2014;8:17-22. <https://doi.org/10.2174/1874104501408010017>
31. Исайкин А.И., Насонова Т.И. Мышечный фактор в развитии скелетно-мышечной боли. Возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):98-104. Isaikin AI, Nasonova TI. Muscular factor in the development of musculoskeletal pain. Treatment options. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):98-104. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-2-98-104>
32. Caron J, Kaye R, Wessel T, Halseth A, Kay G. An assessment of the centrally acting muscle relaxant tolperisone on driving ability and cognitive effects compared to placebo and cyclobenzaprine. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(4):774-782. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13165>
33. Prabhu R, Keny S, Prabhu T, Singh A, Rana R. A phase IV observational multi-centre, open-label study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *J Assoc Physicians India*. 2011;59:33-37. PMID: 21751662. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21751662>
34. Rao R, Panghate A, Chandanwale A, Sardar I, Ghosh M, Roy M, Banerjee B, Goswami A, Kotwal PP. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocholchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J*. 2012;6(2):115-122. <https://doi.org/10.4184/asj.2012.6.2.115>
35. Чибя Л., Жусупова А.С., Лихачев С.А., Парфенов В.А., Чурюканов М.В., Гехт А.Б. Систематический обзор по применению миорелаксантов при боли в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12):100-113. Csiba L, Zhussupova AS, Likhachev SA, Parfenov VA, Churyukanov MV, Guekht AB. A systematic review of using myorelaxants in treatment of low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(12):100-113. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118121100>
36. Dulin J, Kovács L, Ramm S, Horvath F, Ebeling L, Kohnen R. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31(4):137-142. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979315>
37. Скоромец А.А., Гехт А.Б., Галанов Д.В., Даниленко О.А., Баранцевич Е.Р., Лебедева А.В., Белова А.Н., Шпрах В.В., Богданов Э.И., Прокopenko С.В., Хабиров Ф.А., Спиринов Н.Н., Бализин В.А., Мякотных В.С., Волкова Л.И., Гафуров Б.Г., Мищенко Т.С., Токтомушев Ч.Т., Ширалиева Р.К., Мусаев С.К., Гусейнов С.Г. Результаты международного фармако-эпидемиологического наблюдательного проекта по применению миодакала для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(12):104-109. Skoromets AA, Guekht AB, Galanov DV, Danilenko OA, Barantsevich ER, Lebedeva AV, Belova AN, Shprakh VV, Bogdanov EI, Prokopenko SV, Khabirov FA, Spirin NN, Baliazin VA, Miakotnykh VS, Volkova LI, Gafu-

- rov BG, Mishchenko TS, Toktomushev ChT, Shiraliev RK, Musaev SK, Guseinov SG. The results of the multicenter pharmaco-epidemiological observational project on the use of mydocalm in the treatment of pain syndromes with the muscle spasm. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(12):104-109. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro2015115112104-109>
38. Парфенов В.А., Богданов Э.И., Ласков В.Б., Макаров Н.С., Пизова Н.В., Салина Е.А., Чефранова Ж.Ю., Чичановская Л.В. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения 450 мг (прием один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида (Мидокалм®) 150 мг (прием три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):14-22.
Parfenov VA, Bogdanov EI, Laskov VB, Makarov NS, Pisova NV, Salina EA, Chefranova ZYu, Chichanovskaya LV. Multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (Mydocalm® Long, once daily) and tolperisone hydrochloride 150 mg (three times daily) for acute non-specific lower back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):14-22. (In Russ.).
<https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/1658>
39. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, Lanteri-Minet M, Lefaucheur JP, Mick G, Piano V, Pickering G, Piquet E, Regis C, Salvat E, Attal N. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(5):325-352. Epub 2020 Apr 07. PMID: 32276788.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.361>
40. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-e88.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x>
41. Герасимова О.Н., Парфенов В.А. Ведение пациентов с болью в спине в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;2(4):65-71.
Gerasimova ON, Parfenov VA. Management of patients with back pain in outpatient practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(4):65-71. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2010-120>
42. Yildirim K, Deniz O, Gureser G, Karatay S, Ugur M, Erdal A, Senel K. Gabapentin monotherapy in patients with chronic radiculopathy: The efficacy and impact on life quality. *J Back Musculoskeletal Rehabil*. 2009;22(1):17-20. PMID: 20023359.
<https://doi.org/10.3233/BMR-2009-0210>
43. Kasimcan O, Kaptan H. Efficacy of gabapentin for radiculopathy caused by lumbar spinal stenosis and lumbar disk hernia. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50(12):1070-1073. PMID: 21206180.
<https://doi.org/10.2176/nmc.50.1070>
44. Левин ОС, Мосейкин И.А. Эффективность габапентина при дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(12):60-65.
Levin OS, Moseikin IA. Efficacy of gabapentin in patients with discogenic lumbosacral radiculopathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;109(12):60-65. PMID: 20037523. (In Russ.).

Поступила 25.01.2024

Received 25.01.2024

Принята к печати 30.01.2024

Accepted 30.01.2024

Головная боль напряжения у детей младшего школьного возраста

© Н.С. БОФАНОВА, И.Д. САМОХИНА

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Головная боль напряжения является одной из распространенных жалоб у детей младшего школьного возраста: она встречается в 26—82% случаев, до 12% учащихся по этой причине пропускают занятия.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь эмоциональных нарушений, расстройств поведения и головной боли напряжения, определить ведущие предикторы головной боли напряжения среди детей младшего школьного возраста.

Материал и методы. Для литературного обзора использованы работы, опубликованные в базах данных PubMed и eLibrary на русском и английском языках, включающие систематические обзоры, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования, когортные и перекрестные исследования в период с 2001 по 2023 г.

Результаты. Доказана взаимосвязь эмоциональных нарушений, расстройств поведения и головной боли напряжения. Ведущие предикторы головной боли у детей младшего школьного возраста: тревожность, сложности в социально-психологической адаптации, неблагоприятная семейная ситуация, высокие требования к академической успеваемости учащихся со стороны родителей, нарушение сна, когнитивные нарушения, проявляющиеся в снижении внимания, гиперреактивности, медленном темпе когнитивной деятельности, а также отсутствие навыков психологического расслабления и мышечной релаксации.

Заключение. Для предотвращения формирования головной боли напряжения у детей младшего школьного возраста необходимо своевременно выявлять предикторы формирования головной боли напряжения, с профилактической целью проводить нейropsихологические обследования детей, информировать родителей школьников о данном вопросе с помощью обучающих семинаров, проводить обучающие занятия со школьниками по навыкам психологического расслабления, обучать методикам мышечной релаксации.

Ключевые слова: головная боль напряжения, младший школьный возраст, психоэмоциональные расстройства.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бофанова Н.С. — <https://orcid.org/0000-0002-5455-4987>; e-mail: neurology-pgu@mail.ru

Самохина И.Д. — <https://orcid.org/0009-0006-1394-9460>; e-mail: yazankhanfar36@yahoo.com

Автор, ответственный за переписку: Бофанова Наталия Сергеевна — e-mail: neurology-pgu@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бофанова Н.С., Самохина И.Д. Головная боль напряжения у детей младшего школьного возраста. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):68–76. <https://doi.org/10.17116/pain20242201168>

Tension headache in children of primary school age

© N.S. BOFANOVA, I.D. SAMOKHINA

Penza State University, Penza, Russia

ABSTRACT

Objective. To study the relationship between emotional disorders, behavioral disorders and tension headache, as well as the main predictors of tension headache among children of primary school age.

Material and methods. We reviewed appropriate systematic reviews, randomized controlled trials, cohort and cross-sectional studies between 2001 and 2023 in the PubMed and eLibrary databases.

Results. The relationship between emotional disturbances, behavioral disorders and tension headache was proven. The main predictors of tension headache in children of primary school age are anxiety, sleep disturbance, difficulties in social and psychological adaptation, unfavorable family situation, high demands on academic performance from parents, cognitive impairment followed by decreased attention, hyperreactivity and slow cognitive activity, lack of psychological and muscle relaxation.

Conclusion. Prevention of tension headache in children of primary school age requires analysis of predisposing psychogenic factors, neuropsychological examinations of children and informing the parents of schoolchildren about this issue through training seminars.

Keywords: tension headache, primary school age, psycho-emotional disorders.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Bofanova N.S. — <https://orcid.org/0000-0002-5455-4987>; e-mail: neurology-pgu@mail.ru

Samokhina I.D. — <https://orcid.org/0009-0006-1394-9460>; e-mail: yazankhanfar36@yahoo.com

Corresponding author: Bofanova N.S. — tel.: +7(902)209-5494; e-mail: neurology-pgu@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Bofanova NS, Samokhina ID. Tension headache in children of primary school age. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):68–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20242201168>

Введение

Головная боль является одной из распространенных жалоб у детей младшего школьного возраста: она встречается в 26–82% случаев, до 12% учащихся по этой причине пропускают занятия. Для клинической картины головной боли напряжения характерна боль сжимающего, ноющего или давящего характера двусторонней локализации продолжительностью от 30 мин до 7 дней, не сопровождающаяся тошнотой и рвотой, физическая активность не оказывает влияние на интенсивность боли. Классифицируется головная боль напряжения по частоте возникновения приступов на нечастую эпизодическую (менее 12 дней в году), частую эпизодическую (от 12 до 180 дней в году), хроническую (более 180 дней в году) [1].

Первичная головная боль редко встречается у детей младше 4 лет, ее распространенность в дошкольном возрасте составляет 5,9–37,7%, в школьном возрасте — 38–50%, в подростковом возрасте — 75% [2]. Доля школьников, страдающих головной болью напряжения, варьирует от 26 до 82%, до 10% случаев неправильно диагностируются [1, 3].

В связи с актуальностью проблемы в последние годы большое внимание уделяется изучению патогенеза головной боли у детей младшего школьного возраста. В патогенезе головной боли напряжения у детей младшего школьного возраста выделяются психогенные механизмы, когда вследствие незрелости психологической защиты под воздействием различных стрессовых ситуаций формируются эмоциональные нарушения, расстройства поведения. Нарушается состояние лимбико-ретикулярного комплекса, что приводит к дисбалансу между ноцицептивной и антиноцицептивной системами, к формированию мышечного напряжения перикраниальных мышц [4].

Цель исследования — изучить взаимосвязь эмоциональных нарушений, расстройств поведения и головной боли напряжения, определить ведущие предикторы головной боли напряжения среди детей младшего школьного возраста.

Материал и методы

Для обзора были использованы работы, опубликованные в базах данных PubMed, eLibrary на русском и английском языках, включающие систематические обзоры, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), когортные и перекрестные исследования в период с 2001 по 2023 г.

Результаты

Первоначально база данных состояла из 334 статей, посвященных вопросу головной боли напряжения у детей. На основании возрастного критерия (старше 11 лет) были исключены 230 работ. В ходе дальнейшего анализа было определено, что в 62 статьях описывается вторичная головная боль. Таким образом, для обзора литературы отобра-

ны 42 работы, многие из которых имеют высокую доказательную базу. Полученные данные представлены в **таблице**.

Обсуждение

Анализ 42 статей позволил сделать вывод о том, что существует значимая взаимосвязь между психогенными нарушениями и головной болью у детей младшего школьного возраста.

Большинство авторов отмечают, что младший школьный возраст является очень сложным этапом в жизни ребенка. В первую очередь это связано с большой эмоциональной неустойчивостью младшего школьника, высокими требованиями к его академической успеваемости, каждое событие вызывает у ребенка выраженный эмоциональный ответ. Особую тревогу порождает отрицательное или слишком требовательное отношение со стороны родителей. Дети опасаются порицания со стороны родителей и учителей из-за несоответствия своих возможностей предъявляемым требованиям, начинают испытывать чувство вины. У младшего школьника появляется страх оказаться плохим учеником, возникает «синдром отличника». Большую роль играет позиция и стиль общения со сверстниками, которые зачастую являются конфликтными. Цель неудач формирует устойчивый аффективный комплекс, включающий чувство неполноценности, унижения, собственной значимости [1, 5, 6, 10, 12, 16, 18].

Из-за неблагоприятных детско-родительских отношений, сложной семейной ситуации, сопровождающейся внутрисемейными конфликтами, повышенной нагрузкой, неблагоприятных взаимоотношений со сверстниками дети скрывают тревогу, которая проявляется или в отрицании благополучия, или в специфических формах поведения. Дети с головной болью напряжения, как правило, обладают «неадекватным спокойствием». Ребенок скрывает тревогу в этих случаях и от окружающих, и от самого себя, вырабатывает различные способы защиты от нее, которые препятствуют осознанию угроз и переживаний [1, 8, 10].

Рядом авторов отмечаются как предрасполагающие факторы к развитию головной боли напряжения особенности личности ребенка: это отсутствие мотивации к преодолению сложностей, демонстративные проявления, ипохондрический синдром, проявляющийся в фиксации на чувстве боли, или склонность к аффективным вспышкам. Также отмечаются нарушения сна, которые проявляются в сложностях с засыпанием, частых пробуждениях, сонливости, ярких сновидениях [5, 6, 7, 8, 20, 22].

Ряд исследований подчеркивают важность когнитивных нарушений как предиктор головных болей, к ним относят снижение внимания, гиперреактивность, медленный темп когнитивной деятельности [1, 9, 42].

Во время стресса дети младшего школьного возраста подавляют аффект, не выражают свои эмоции. Возникают сильные и непривычные дискомфортные ощущения, такие как напряжение в голове, мышцах лица и шеи. От напряженных мышц исходит усиленный афферентный импульс, при интенсивном и продолжительном воздействии

Анализ доказательной базы опубликованных исследований

Evidence-based analysis of studies

Автор и ссылка на текст	Год публикации	Дизайн исследования	Число участников	Предикторы головной боли напряжения	Результаты исследования	Сила доказательности	Доказана ли взаимосвязь психогенных нарушений и головной боли?
1. D. Polese и соавт. [5]	2022	Систематический обзор	28 исследований	Психологические расстройства детей и их родителей, неблагоприятный опыт детства	В 22 из 28 исследований у детей была обнаружена взаимосвязь головных болей с интернализирующими и экстернализующими симптомами	I +	Да
2. F. Mansuri и соавт. [6]	2020	Перекрестный анализ	61 656	Неблагоприятный опыт детства	Отдельные неблагоприятные факторы не связаны независимо с головными болями, за исключением трудностей, связанных с доходами семьи	II +	Нет
3. С. Romano и соавт. [7]	2020	Когортное исследование	475	Психические расстройства	Отмечается значительная связь с тревогой и депрессией	II +	Да
4. И.Н. Слюсарь [8]	2019	Когортное исследование	106	Психологические особенности	У младших школьников с головными болями уровень психосоциального стресса и психогений выше, а эмоционально-социальной поддержки ниже	II +	Да
5. А. Onofri и соавт. [9]	2023	Систематический обзор и метаанализ	48 исследований	Эмоциональные нарушения и расстройства поведения	Распространенность головной боли напряжения у детей составила 17%	I ++	Нет данных
6. Е.М. Шипилова и соавт. [10]	2019	Когортное исследование	150	Эмоциональные нарушения и расстройства поведения	У детей с головными болями более выражены гиперактивность, невнимательность, трудности отношений со сверстниками, проблемы поведения	II +	Да
7. А.А. Киселева и соавт. [11]	2021	Когортное исследование	37	Эмоциональные расстройства	У детей с головной болью напряжения наиболее часто встречаются эмотивность, гипертимность и субдепрессии	II +	Да
8. V. Baglioni и соавт. [1]	2023	Систематический обзор	Нет данных	Дисфункциональные семейные отношения	Неблагоприятный опыт детства с воздействием стресса кумулятивно связан с головной болью	I +	Да
9. Д.А. Алиджанова и соавт. [12]	2017	Систематический обзор и метаанализ	Нет данных	Острый и хронический эмоциональный стресс	Появление частой головной боли у младших школьников в 80% случаев является индикатором психовегетативных расстройств	I ++	Да
10. I. Abu-Arafah [13]	2023	Систематический обзор и метаанализ	Нет данных	Эмоциональные и психологические расстройства	Дети с головными болями сообщают о стрессе, связанным с социальной изоляцией, чрезмерными школьными требованиями, отсутствием общественного признания, разводом родителей	I ++	Да

Продолжение таблицы см. на след. стр.

Анализ доказательной базы опубликованных исследований (Продолжение)

Evidence-based analysis of studies

Автор и ссылка на текст	Год публикации	Дизайн исследования	Число участников	Предикторы головной боли напряжения	Результаты исследования	Сила доказательности	Доказана ли взаимосвязь психогенных нарушений и головной боли?
11. Н.В. Заболотских и соавт. [14]	2020	Когортное исследование	398	Взаимосвязь с типом образовательного учреждения, полом, возрастом, социальными факторами	Высокая распространенность головной боли отмечается у отличников, у детей, конфликтующих с родителями, учителями и одноклассниками	II +	Да
12. V. Bellini и соавт. [15]	2013	Систематический обзор	Нет данных	Психические расстройства: тревога и депрессия	Головная боль является наиболее частым соматическим симптомом у детей, направляемых по поводу тревоги, депрессии и поведенческих расстройств	I +	Да
13. S. Lynge и соавт. [16]	2019	РКИ	180	Тревожные расстройства, стрессоры, нарушения сна, семейный анамнез	Отмечается эффективность хиропрактических манипуляций у детей с головными болями	I +	Нет
14. C. Rousseau-Salvador и соавт. [17]	2014	Когортное исследование	297	Тревога и депрессия	У школьников с головной болью в 3 раза чаще наблюдались клинически значимые показатели тревожности и депрессии	II +	Да
15. W.A. Alwajji и соавт. [18]	2021	Перекрестное исследование	292	Социально-демографические характеристики	Не все родители осведомлены о наличии головных болей у своих детей	II —	Нет
16. A. Straube и соавт. [19]	2013	Систематический обзор	Нет данных	Неблагополучная семейная ситуация, издевательства со стороны сверстников, несправедливое обращение в школе	Риск развития головной боли повышается в 5,8 раза	I +	Да
17. В.В. Полунина и соавт. [20]	2018	РКИ	38	Тревожность, психическое и физическое переутомление, нарушения сна, эмоциональная лабильность	На лечение головной боли напряжения у детей положительно влияет рефлексотерапия в сочетании с кинезиотейпированием	I +	Нет
18. P. Ravone и соавт. [21]	2012	Когортное исследование	280	Наличие сопутствующих заболеваний	Первичная головная боль наиболее связана с тревогой и депрессией	II +	Да
19. Л.А. Пак и соавт. [22]	2016	Систематический обзор и метаанализ	Нет данных	Напряжение скелетных мышц головы и шеи	Основными факторами формирования головной боли напряжения являются наличие хронического стресса, невротические особенности личности	I ++	Да
20. G. Natalucci и соавт. [23]	2018	Мини-обзор	Нет данных	Алекситимия	У детей с головной болью отмечается более высокий уровень алекситимии, чем в контрольных группах	I —	Нет

Продолжение таблицы см. на след. стр.

Анализ доказательной базы опубликованных исследований (Продолжение)

Evidence-based analysis of studies

Автор и ссылка на текст	Год публикации	Дизайн исследования	Число участников	Предикторы головной боли напряжения	Результаты исследования	Сила доказательности	Доказана ли взаимосвязь психогенных нарушений и головной боли?
21. О.С. Крымская и Е.В. Левитина [24]	2007	РКИ	71	Нарушения психофизиологического состояния	У детей с хроническими головными болями напряжения отмечаются депрессивные, тревожно-фобические расстройства	I +	Нет
22. А.В. Сергеев и А.П. Рачин [25]	2015	Систематический обзор	Нет данных	Коморбидные психоэмоциональные расстройства	У детей с частыми головными болями напряжения отмечаются: депрессия, нарушения сна, внимания, тревожные и соматизированные расстройства. Необходима психологическая поддержка	I +	Нет
23. Т.М. Маневич и соавт. [26]	2004	Когортное исследование	60	Психические расстройства	У всех детей с хроническими головными болями напряжения отмечаются депрессивные, тревожно-фобические расстройства, неврастении	II +	Да
24. Е.К. Филипович [27]	2012	Когортное исследование	176	Хронический психоэмоциональный стресс, патологический спазм перикраниальных мышц	У детей младшего школьного возраста значительную роль в развитии болезни играют социальные факторы (развод родителей, смена школы)	II +	Да
25. О.В. Дмитриева [28]	2009	Когортное исследование	105	Нарушение церебральной гемодинамики	Большую роль в развитии и прогрессировании головной боли у младших школьников играют нарушения регуляции церебральной гемодинамики с развитием ангиоспазма, изменением тонуса артериокапиллярного русла	II +	Нет
26. Н.Б. Исмаилова и А.Н. Жумабаева [29]	2013	Когортное исследование	135	Острый и хронический эмоциональный стресс	Основные факторы, провоцирующие начало пароксизма: переутомление, стрессовые ситуации, конфликты в семье и школе	II +	Да
27. В.Б. Смычек и соавт. [30]	2014	Когортное исследование	304	Социально-семейные, психовегетативные факторы	Причины психоэмоционального напряжения, приводящие к возникновению головных болей: сложные внутрисемейные взаимоотношения, ссоры родителей, наложение обязательств, наследственная предрасположенность, повышенная тревожность	II +	Да
28. Л.В. Васильева и соавт. [31]	2011	Когортное исследование	93	Наличие провоцирующих факторов	Статистически значимыми факторами риска являются отягощенный семейный анамнез, нерациональное питание, дисбаланс вегетативной нервной системы	II +	Да

Продолжение таблицы см. на след. стр.

Анализ доказательной базы опубликованных исследований (Продолжение)

Evidence-based analysis of studies

Автор и ссылка на текст	Год публикации	Дизайн исследования	Число участников	Предикторы головной боли напряжения	Результаты исследования	Сила доказательности	Доказана ли взаимосвязь психогенных нарушений и головной боли?
29. Е.К. Филиппович и Г.Г. Шанько [32]	2013	Когортное исследование	206	Преморбидные и коморбидные состояния	Наиболее значимыми факторами являются: неблагоприятный перинатальный анамнез, подготовка и поступление в школу, школьные нагрузки	II +	Да
30. М.А. Лобов и М.А. Горина [33]	2001	Систематический обзор	Нет данных	Психогении детского возраста	Конфликты в школе, конфликтная ситуация в семье	I +	Да
31. О.А. Рахманина и соавт. [34]	2006	Когортное исследование	104	Вегетативная дисфункция	Не все дети с первичными головными болями имеют выраженную вегетативную дисфункцию	II +	Нет
32. F. Galli и соавт. [35]	2009	Когортное исследование	200 семей	Психические расстройства (тревога, расстройства настроения)	Отмечается высокая частота психических расстройств как у детей с головной болью, так и у их родителей	II +	Да
33. А. Chakraborty [36]	2005	Когортное исследование	22	Повышенный уровень тревожности	У 19 из 22 детей появление тревоги связано с академическим стрессом и успеваемостью, у 3 детей — с межличностными отношениями в семье	II +	Да
34. М.А. Arruda и М.Е. Bigal [37]	2012	Когортное исследование	1856	Поведенческие и эмоциональные расстройства	У детей с головной болью часто встречаются симптомы интернализации, реже симптомы экстернализации	II +	Да
35. П.В. Дудник и А.П. Семененко [38]	2009	РКИ	35	Головная боль напряжения	Отмечается эффективность динамической электростимуляции в лечении головной боли напряжения у детей	I +	Нет
36. Суслов Е.В. [39]	2016	Систематический обзор	Нет данных	Психосоциальные проблемы	Вариантом лечения головной боли у детей является поведенческая психотерапия	I +	Да
37. М. Al Momani и соавт. [40]	2021	Ретроспективное описательное исследование	194	Наличие сопутствующих факторов	Появление головных болей связано с семейным анамнезом, частым использованием обезболивания, дефицитом витамина D	II —	Да
38. Е.Н. Дьяконова и О.В. Дмитриева [41]	2013	Когортное исследование	105	Психогенные факторы + нарушение церебральной гемодинамики и микроциркуляции	Головные боли провоцировались переутомлением в школе, эмоциональным напряжением, сменой погоды	II +	Да
39. В.М. Студеникин и Ю.С. Акоев [42]	2015	Систематический обзор	Нет данных	Эмоциональный фактор	Главную роль в терапии головной боли напряжения играют НПВС	I +	Да

Окончание таблицы см. на след. стр.

Анализ доказательной базы опубликованных исследований (Окончание)

Evidence-based analysis of studies

Автор и ссылка на текст	Год публикации	Дизайн исследования	Число участников	Предикторы головной боли напряжения	Результаты исследования	Сила доказательности	Доказана ли взаимосвязь психогенных нарушений и головной боли?
40. Л.Р. Ахмадеева и соавт. [43]	2015	РКИ	105	Клинико-социальные предикторы	Возникновение головной боли связано с длительностью занятий в школе и дома, частотой посещения дополнительных занятий, продолжительностью сна, длительностью пребывания за компьютером и на свежем воздухе	I +	Да
41. А.П. Рачин и соавт. [44]	2022	Рандомизированное проспективное исследование	513	Психосоциальные проблемы	У детей с головными болями отмечаются высокий уровень школьной нагрузки, большое число дополнительных занятий, конфликты в семье и в общении со сверстниками. Указана эффективность музыкотерапии	I +	Да
42. Н.Н. Заваденко и соавт. [45]	2016	Систематический обзор и метаанализ	40	Трудности школьного обучения, СДВГ	У младших школьников головную боль напряжения вызывают психоэмоциональные перегрузки, стрессы и конфликтные ситуации в школе	I ++	Да

Примечание. РКИ — рандомизированные контролируемые исследования; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности.

Note. РКИ — randomized controlled trials; НПВС — nonsteroidal anti-inflammatory drugs; СДВГ — attention deficit hyperactivity disorder.

возникает неспецифический воспалительный ответ, результат которого — вазодилатация и высвобождение медиаторов (таких как серотонин, брадикинин, гистамин, субстанция P). Это приводит к сенситизации ноцицепторов, вследствие которой происходит восприятие неболевых импульсов как болевых, напряжение мышц воспринимается как головная боль [1, 5, 7, 8].

Таким образом, ведущие предикторы головной боли у детей младшего школьного возраста — тревожность, сложности в социально-психологической адаптации, неблагополучная семейная ситуация, высокие требования к академической успеваемости учащихся со стороны родителей, нарушение сна, когнитивные нарушения, проявляющиеся в снижении внимания, гиперреактивности, медленном темпе когнитивной деятельности, также отсутствие навыков психологического расслабления и мышечной релаксации.

Заключение

Для предотвращения формирования головной боли напряжения у детей младшего школьного возраста необходимо своевременно выявлять предикторы формирования головной боли напряжения, с профилактической целью проводить нейropsychологических обследования детей [46, 47]. Необходимо информировать педагогов и родителей школьников о данном вопросе с помощью обучающих семинаров, проводить обучающие занятия с детьми младшего школьного возраста по навыкам психологического расслабления, обучать методикам мышечной релаксации.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Baglioni V, Orecchio S, Esposito D, Faedda N, Natalucci G, Guidetti V. Tension-Type Headache in Children and Adolescents. *Life*. 2023;13(3):825. <https://doi.org/10.3390/Life13030825>
2. Balottin U, Termine C, Nicoli F, Quadrelli M, Ferrari-Ginevra O, Lanzi G. Idiopathic headache in children under six years of age: a follow-up study. *Headache*. 2005;45(6):705-715. PMID: 15953303. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05138a.x>
3. Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е., Хондкярян Г.Ш., Шипилова Е.М., Холин А.А. *Первичные головные боли у детей и подростков. Учебно-методическое пособие*. М.: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 2015;96. Zavadenko NN, Nesterovsky YuE, Khondkaryan GSh, Shipilova EM, Kholin AA. *Primary headaches in children and adolescents. Educational and methodical manual*. М.: GBOU VPO RNIMU im. N.I. Pirogova Minzdrava Rossii; 2015;96. (In Russ.).

4. Нестеровский Ю.Е., Заваденко Н.Н., Хондкарян Г.Ш. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью и головные боли. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки*. 2014;1:40-47. Nesterovsky YuE, Zavadenko NN, Khondkaryan GSh. Attention deficit hyperactivity disorder and headaches. *Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Medical and Biological Sciences*. 2014;1:40-47. (In Russ.).
5. Polese D, Belli A, Esposito D, Evangelisti M, Luchetti A, Nardo G, Parisi P, Bruni O. Psychological disorders, adverse childhood experiences and parental psychiatric disorders in children affected by headache: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022;140:104798. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104798>
6. Mansuri F, Nash MC, Bakour C, Kip K. Adverse Childhood Experiences (ACEs) and Headaches Among Children: A Cross-Sectional Analysis. *Headache*. 2020;60(4):735-744. <https://doi.org/10.1111/head.13773>
7. Romano C, Cho SY, Marino S, Raucci U, Fiumara A, Falsaperla R, Massimino CR, Taibi R, F Greco, Venti V, Sullo F, Fontana A, Rizzo R, Pustorino E, Jin DK, Pavone P. Primary headache in childhood associated with psychiatric disturbances: an update. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24(12):6893-6898. https://doi.org/10.26355/eurrev_202006_21680
8. Слюсарь И.Н. Психологические особенности детей с хронической головной болью напряжения. *Медицинский алфавит*. 2019;1(2/377):70. Slyusar IN. Psychological features of children with chronic tension headache. *Medical Alphabet*. 2019;1(2/377):70. (In Russ.).
9. Onofri A, Pensato U, Rosignoli C, Wells-Gatnik W, Stanyer E, Ornello R, Chen HZ, De Santis F, Torrente A, Mikulenska P, Monte G, Marschollek K, Waliszewska-Proszk M, Wiels W, Boucherie DM, Onan D, Farham F, Al-Hassany L, Sacco S; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023;24(1):8. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01541-0>
10. Шпилюва Е.М., Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е. Головные боли напряжения у детей и подростков: коморбидность с эмоциональными и поведенческими расстройствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):44-50. Shipilova EM, Zavadenko NN, Nesterovsky YuE. Tension type headaches in children and adolescents: co-morbidity with emotional and behavioral disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(5):44-50. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911905144>
11. Киселева А.А., Максименко П.А., Султанова А.Н., Иоаниди Д.К. Особенности эмоциональной сферы детей и подростков с головными болями напряжения. *Сибирский медицинский вестник*. 2021;2:53-56. Kiseleva AA, Maksimenko PA, Sultanova AN, Ioanidi DK. Features of the emotional sphere of children and adolescents with tension headaches. *Siberian Medical Bulletin*. 2021;2:53-56. (In Russ.). <https://doi.org/10.31549/2541-8289-2021-2-53-56>
12. Алиджанова Д.А., Маджидова Е.Н., Нурмухамедова М.А. Патогенетические механизмы развития головной боли напряжения у детей. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;1:5-10. Alidzhanova DA, Madjidova EN, Nurmukhamedova MA. The pathogenetic mechanisms of development of the tension type headache in children and the principles of prevention. *Siberian Medical Review*. 2017;1:5-10. (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-1-5-10>
13. Abu-Arafah I. Headache and Psychological Comorbidities: An Appraisal of the Evidence. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(7):2683. <https://doi.org/10.3390/jcm12072683>
14. Заболотских Н.В., Курзанов А.Н., Выродова Е.Ю., Семерджян М.А., Симонян Н.Э., Шамаева М.В., Меретукова З.А., Цай В.В., Нехай Б.К. Клинико-эпидемиологическая характеристика первичных головных болей у школьников г. Краснодара. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;5:123. Zabolotskikh NV, Kurzanov AN, Vyrodova EYu, Semerdzhyan MA, Simonyan NE, Shamaeva MV, Meretukova ZA, Tzay VV, Nekhay BK. Clinical epidemiological characterization of primary headaches in the schoolchildren of Krasnodar. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;5:123. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.30193>
15. Bellini B, Arruda M, Cescut A, Saule C, Persico A, Carotenuto M, Gatta M, Nacinovich R, Piazza FP, Termine C, Tozzi E, Lucchese F, Guidetti V. Headache and comorbidity in children and adolescents. *J Headache Pain*. 2013;14(1):79. PMID: 24063537; PMCID: PMC3849985. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-79>
16. Lyng S, Hartvigsen J, Christensen HW, Vach W, Hestbaek L. Effectiveness of chiropractic manipulation versus sham manipulation on recurrent headaches in children aged 7–14 years. Protocol for a randomized clinical trial. *Chiropractic & Manual Therapies*. 2019;27:40. <https://doi.org/10.1186/s12998-019-0262-9>
17. Rousseau-Salvador C, Amouroux R, Annequin D, Salvador A, Tournaire B, Rusinek S. Anxiety, depression and school absenteeism in youth with chronic or episodic headache. *Pain Research and Management*. 2014;19(5):235-240. <https://doi.org/10.1155/2014/541618>
18. Altwajiri WA, Almazyad TA, Abuzaid YA, Alkhater JN, Ashmawi DM, Alnami GK, Almazyad LA, Alnami SK, Abuzaid RA, Alkhater LN. Parental awareness of headaches among elementary school-aged children in Riyadh, Saudi Arabia: A cross-sectional study. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2021;10(4):1773-1779. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2280_20
19. Straube A, Heinen F, Ebinger F, von Kries R. Headache in school children: prevalence and risk factors. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013;110(48):811-818. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0811>
20. Полунина В.В., Павлова С.В., Лайшева О.А. Использование иглоукалывания и кинезиотейпирования в лечении головной боли напряжения у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(6):86-91. Polunina VV, Pavlova SV, Laisheva OA. The use of acupuncture and kinesiostaping in the treatment of tension headache in children. *Questions of practical pediatrics*. 2018;13(6):86-91. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-6-86-91>
21. Pavone P, Rizzo R, Conti I, Verrotti A, Mistretta A, Falsaperla R, Pratico AD, Grosso G, Pavone L. Primary headaches in children: clinical findings on the association with other conditions. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2012;25(4):1083-1091. <https://doi.org/10.1177/039463201202500425>
22. Пак Л.А., Тимофеева А.Г., Гаврилова Т.А., Мазурова Н.В. Современные представления о первичной головной боли в детском возрасте (терминологические и этиопатогенетические аспекты) (обзор литературы). *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2016;3:88-94. Pak LA, Timofeeva AG, Gavrilova TA, Mazurova NV. Modern concepts of primary headache in childhood (terminological and etiopathogenetic aspects) (literature review). *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2016;3:88-94. (In Russ.).
23. Natalucci G, Faedda N, Calderoni D, Cerutti R, Verdecchia P, Guidetti V. Headache and Alexithymia in Children and Adolescents: What Is the Connection? *Frontiers in Psychology*. 2018;9:48. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00048>
24. Крымская О.С., Левитина Е.В. Сравнительная эффективность лечения хронической головной боли напряжения у детей школьного возраста атараксом и амитриптилином. *Медицинская наука и образование Урала*. 2007;8(6/50):100-102. Krymskaya OS, Levitina EV. Comparative effectiveness of treatment of chronic tension headache in school-age children with atarax and amitriptyll. *Medical Science and Education of the Urals*. 2007;8(6/50):100-102. (In Russ.).
25. Сергеев А.В., Рачин А.П. Головная боль напряжения у детей: основы диагностики и терапии. *Фарматека*. 2015;11(304):12-16. Sergeev AV, Rachin AP. Tension headache in children: fundamentals of diagnosis and therapy. *Farmateka*. 2015;11(304):12-16. (In Russ.).
26. Маневич Т.М., Соколова Е.Д., Яхно Н.Н. Хронические головные боли напряжения у детей и подростков: психосоматический подход к диагностике и лечению. *Боль*. 2004;1(2):7-10. Manevich TM, Sokolova ED, Yakhno NN. Chronic tension headaches in children and adolescents: a psychosomatic approach to diagnosis and treatment. *Pain*. 2004;1(2):7-10. (In Russ.).
27. Филипович Е.К. Характер и частота коморбидных состояний при головных болях напряжения у детей. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2012;4(16):117-118. Filipovich EK. The nature and frequency of comorbid states in tension headaches in children. *Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe*. 2012;4(16):117-118. (In Russ.).
28. Дмитриева О.В. Состояние церебральной гемодинамики у детей младшего школьного возраста с головной болью напряжения. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2009;14(S):23-24. Dmitrieva OV. The state of cerebral hemodynamics in children of primary school age with tension headache. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2009;14(S):23-24. (In Russ.).
29. Исмаилова Н.Б., Жумабаева А.Н. Клиническая характеристика головной боли напряжения у детей 7–10 лет. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2013;1:1-4.

- Ismailova NB, Zhumbabayeva AN. Clinical characteristics of tension headache in children aged 7–10 years. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2013;1:1–4. (In Russ.).
30. Смычек В.Б., Филипович Е.К., Жеребилова Е.Е. Особенности клинических проявлений и нарушения церебральной гемодинамики у детей и подростков с головной болью напряжения. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2014;3(23):27–35. Smychek VB, Filipovich EK, Zherebilova EE. Features of clinical manifestations and disorders of cerebral hemodynamics in children and adolescents with tension headache. *Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe*. 2014;3(23):27–35. (In Russ.).
31. Васильева Л.В., Эверт Л.С., Макарова М.В., Катушенко О.Г. Факторы, провоцирующие развитие первичной головной боли у детей. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011;107(8):19–20. Vasilyeva LV, Evert LS, Makarova MV, Katushenko OG. Factors provoking the development of primary headache in children. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011;107(8):19–20. (In Russ.).
32. Филипович Е.К., Шанько Г.Г. Данные нейровизуализации и коморбидные состояния у детей и подростков с головной болью напряжения. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2013;4(20):79–88. Filipovich EK, Shanko GG. Neuroimaging data and comorbid states in children and adolescents with tension headache. *Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe*. 2013;4(20):79–88. (In Russ.).
33. Лобов М.А., Горина М.А. Головная боль у детей. *Альманах клинической медицины*. 2001;4:259–263. Lobov MA, Gorina MA. Headache in children. *Almanac of Clinical Medicine*. 2001;4:259–263. (In Russ.).
34. Рахманина О.А., Крымская О.С., Левитина Е.В. Синдром вегетативной дисфункции детей с первичными головными болями. *Медицинская наука и образование Урала*. 2006;7(3/42):63–64. Rakhmanina OA, Krymskaya OS, Levitina EV. Syndrome of autonomic dysfunction in children with primary headaches. *Medical Science and Education of the Urals*. 2006;7(3/42):63–64. (In Russ.).
35. Galli F, Canzano L, Scalisi TG, Guidetti V. Psychiatric disorders and headache familial recurrence: A study on 200 children and their parents. *J Headache Pain*. 2009;10(3):187–197. Epub 2009 Apr 08. PMID: 19352592; PMCID: PMC3451992. <https://doi.org/10.1007/s10194-009-0105-7>
36. Chakravarty A. Chronic daily headache in children and adolescents: A clinic based study from India. *Cephalgia*. 2005;25(10):795–800. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00958.x>
37. Arruda MA, Bigal ME. Behavioral and emotional symptoms and primary headaches in children: A population-based study. *Cephalgia*. 2012;32(15):1093–1100. <https://doi.org/10.1177/0333102412454226>
38. Дудник П.В., Семенов А.П. Применение ДЭНС в лечении головной боли напряжения у детей. *Успехи современного естествознания*. 2009;5:70–71. Dudnik PV, Semenenko AP. The use of dynamic electrostimulation in the treatment of tension headache in children. *The Successes of Modern Natural Science*. 2009;5:70–71. (In Russ.).
39. Суслов Е.В. Поведенческое управление головной болью у детей и подростков. *Современные научные исследования и инновации*. 2016;10(66):596–602. Suslov EV. Behavioral management of headache in children and adolescents. *Modern Scientific Research and Innovation*. 2016;10(66):596–602. (In Russ.).
40. Al Momani M, Almomani BA, Masri AT. The clinical characteristics of primary headache and associated factors in children: A retrospective descriptive study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021;2(65):102374. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102374>
41. Дьяконова Е.Н., Дмитриева О.В. Состояние церебральной гемодинамики и микроциркуляции у детей младшего школьного возраста с головной болью напряжения. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2013;18(3):54–59. Dyaconova EN, Dmitrieva OV. The state of cerebral hemodynamics and microcirculation in primary school children with tension headache. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2013;18(3):54–59. (In Russ.).
42. Студеникин В.М., Акоев Ю.С. Головная боль напряжения у детей, подростков и взрослых: роль НПВС. *Лечащий врач*. 2015;11:55. Studenikin VM, Akoev YuS. Tension headache in children, adolescents and adults: the role of NSAIDs. *The Attending Physician*. 2015;11:55. (In Russ.).
43. Ахмадеева Л.Р., Валева Д.С., Вейцман Б.А., Ахмадеева Э.Н. Головная боль в практике педиатра: многофакторный анализ клинико-социальных предикторов. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015;11(4):548–551. Akhmadeeva LR, Valeeva DS, Weizman BA, Akhmadeeva EN. Headache in pediatrician's practice: multifactorial analysis of clinical and social predictors. *Saratov Scientific and Medical Journal*. 2015;11(4):548–551. (In Russ.).
44. Рачин А.П., Корсунская Л.Л., Завадская М.А. Коррекция цефалгического синдрома у пациентов детского возраста на этапе санаторного лечения: простое рандомизированное проспективное исследование. *Вестник восстановительной медицины*. 2022;21(6):110–118. Rachin AP, Korsunskaya LL, Zavadskaya MA. Correction of cephalgic syndrome in children at the stage of sanatorium treatment: a simple randomized prospective study. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2022;21(6):110–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-6-110-118>
45. Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е., Шипилова Е.М., Суворинова Н.Ю. Трудности школьного обучения и головные боли у детей и подростков. *ПМЖ*. 2016;18:1202–1206. Zavadenko NN, Nesterovsky YuE, Shipilova EM, Suvorinova NYu. The difficulties of schooling and headaches in children and adolescents. *RMZh*. 2016;18:1202–1206. (In Russ.).
46. Бофанова Н.С., Ермолаева А.И., Баранова Г.А., Артюшина Н.В. Нейропсихологическое обследование пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы. В сборнике: Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных. Материалы XVIII Межрегиональной научно-практической конференции ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России. 2016:67–69. Bofanova NS, Ermolaeva AI, Baranova GA, Artyushina NV. Neuropsychological examination of patients with the consequences of traumatic brain injury. In: Topical issues of diagnosis, treatment and rehabilitation of patients. Proceedings of the XVIII Interregional Scientific and Practical Conference of the State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Penza Institute for Advanced Training of Doctors» of the Ministry of Health of Russia. 2016;67–69. (In Russ.).
47. Бофанова Н.С. Клинико-функциональные особенности последствий черепно-мозговой травмы с использованием стабилметрического исследования как метода диагностики двигательных нарушений. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2013;2(26):66–73. Bofanova NS. Clinical and functional features of the consequences of traumatic brain injury using a stabilometric study as a method for diagnosing movement disorders. *News of Higher Educational Institutions. Volga Region. Medical Sciences*. 2013;2(26):66–73. (In Russ.).

Поступила 07.07.2023

Received 07.07.2023

Принята к печати 27.09.2023

Accepted 27.09.2023

Adaptation and validity of the critical care pain observation tool: a scoping review

© ENDANG WIDYASTUTI, SYAHRUL SAID, ROSYIDAH ARAFAT

Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

ABSTRACT

Objective. The Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) is a pain assessment for critical patients in the intensive care unit, who are unable to report their pain. This review article provides a comprehensive review of the literature regarding validated CPOT, with the goal of identifying and documenting studies and procedures available for cultural adaptation and validation of CPOT.

Method. Search for articles through the main databases, namely PubMed, Science Direct and Google Scholar. Review and reference checking was performed using inclusion and exclusion criteria. A collection of literature related to CPOT is included in the articles to be selected and those that meet the eligibility criteria will be included in the review.

Result. The article search results obtained 13 articles that met the inclusion criteria which presented CPOT in 13 different languages, namely French-Canadian, Spanish, Traditional Chinese, German, Brazilian Portuguese, Turkish, European Portuguese, Polish, Persian, Chinese, Italian, Norwegian and Dutch. All of them present validity, reliability and translation method

Conclusion. High reliability and validity between different versions of the CPOT language have been identified. This review provides a useful summary of systematic reviews of CPOT in future research.

Keyword: Critical Care Pain Observation Tool, Adaptation, Validity.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Endang Widyastuti — <https://orcid.org/0009-0005-0517-9593>

Syahrul Said — <https://orcid.org/0000-0003-2939-4173>

Rosyidah Arafat — <https://orcid.org/0000-0003-1606-1142>

Corresponding author: Endang Widyastuti — e-mail: endangzalfa23@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Endang Widyastuti, Syahrul Said, Rosyidah Arafat. Adaptation and validity of the critical care pain observation tool: a scoping review. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):77–83. <https://doi.org/10.17116/pain20242201177>

Шкала оценки боли в отделении интенсивной терапии: обзор предметного поля

© ENDANG WIDYASTUTI, SYAHRUL SAID, ROSYIDAH ARAFAT

Университет Хасануддина, Макаassar, Индонезия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Обзор литературы, посвященной оценке надежности шкалы CPOT, адаптированной в различных странах.

Материал и методы. В базах данных PubMed, Science Direct и Google Scholar осуществлен поиск англоязычных статей, посвященных адаптации и оценке надежности шкалы CPOT. Составлен тематический обзор статей, удовлетворяющих критериям включения.

Результат. В результате поиска найдено 13 статей, отвечающих критериям включения и посвященных шкале CPOT на 13 различных языках. В настоящей статье приведены результаты оценки надежности этих адаптированных версий оригинальной шкалы CPOT.

Вывод. Выявлено, что различные адаптированные версии шкалы CPOT обладают в основном приемлемыми психометрическими свойствами — надежностью и валидностью. Результаты данного систематического обзора можно использовать при адаптации других версий шкалы.

Ключевые слова: боль, критическое состояние, шкала оценки боли, отделение интенсивной терапии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Endang Widyastuti — <https://orcid.org/0009-0005-0517-9593>

Syahrul Said — <https://orcid.org/0000-0003-2939-4173>

Rosyidah Arafat — <https://orcid.org/0000-0003-1606-1142>

Автор, ответственный за переписку: Endang Widyastuti — endangzalfa23@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Endang Widyastuti, Syahrul Said, Rosyidah Arafat. Шкала оценки боли в отделении интенсивной терапии: обзор предметного поля. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):77–83. <https://doi.org/10.17116/pain20242201177>

Introduction

Pain is the most unpleasant experience experienced by critical care patients because it can disturb the patient's physiology and psychology [1]. This pain is felt both when the patient is resting and during routine clinical procedures [2]. Some interventions that cause pain are the surgical process, endotracheal tube (ETT) installation, chest tube installation, hemodialysis (HD) catheterization, deep breathing and coughing exercises, endotracheal aspiration, wound care, patient mobilization and prolonged bed rest [3]. Pain in critical patients or decreased consciousness that is not resolved properly will cause tachycardia, decreased immune response, increased catecholamine production, and increased oxygen consumption. Patients who experience severe pain can develop acidosis, the occurrence of which is often associated with increased pain scores. Pain felt when the patient is resting will also cause multisystemic complications which will have a serious impact on the patient's quality of life and well-being after treatment [4].

Pain scale assessment in critical care patients only used in 1.6% of 183 cases. Although behavioral evaluation of pain is generally reported in 73% of cases, these evaluations and observations are carried out without valid and reliable pain assessment tools. Research conducted on 3601 unconscious patients found that 53% of patients who used painkillers did not have their pain scale assessed. Meanwhile, only 28% of pain evaluations were carried out using appropriate and specific tools [5].

Regular pain assessments using a valid pain assessment tool will help nurses document pain assessments well. Well-controlled pain levels will lead to the achievement of desired goals, including reduced hospitalizations, decreased need for painkillers and sedatives, reduced nosocomial infections and deaths, improved quality of life, and increased patient satisfaction [6].

The assessment tool that can be used must be valid and reliable and appropriate to the development and culture of the target population, available in multiple languages or can be easily translated, easy for others to understand or understand, health teams like to use the assessment, easy to obtain, reproduce and distribute [7]. One tool that has been developed to assess pain in critical patients or decreased consciousness being treated in the ICU is the Critical Care Pain Observation Tool (CPOT). The Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) developed by Gelin et al [8], has four assessment categories, namely, facial expressions, body movements, muscle tension and compliance with the ventilator for intubated patients or vocalizations for non-intubated patients. CPOT was originally developed in French and has been translated into several languages. Based on the results of its strong psychometric analysis, CPOT is a recommended instrument for unconscious or critical patients [9]. This literature review aims to identify and summarize the results of validity and reliability tests of the CPOT instrument from various languages.

Cultural adaptation is a process that examines language translation and cultural issues in the process of preparing instruments to be used elsewhere [10]. According to Guillemin et al (1993), the word culture used in cultural/cross-cultural adaptation is a combination of literal translation of individual words and sentences from one language to another and adaptation by referring to idioms and cultural contexts and lifestyles. Therefore, this study examines the cultural adaptation process of selected articles through the following variables: (a) translation (linguistic validation) and (b) evaluation of the psychometric properties of an instrument. CPOT has been adapted and validated for use in various languages and cultural contexts. Most validation studies evaluat-

ed the psychometric properties of CPOT in intensive care patients who are unable to communicate verbally such as critically ill patients or patients with impaired consciousness [12].

In this review, the research methodology, translation procedures and psychometric measures of CPOT versions from various languages will be identified. By collecting information about the validity and reliability of CPOT across languages, a better comparison of the quality of pain assessment results in critically ill patients or patients with decreased consciousness will be obtained.

Research question

The research questions for this scoping review are as follows:

1. How many versions of CPOT have been validated?
2. What is the methodology for validating each version of CPOT?

Method

The primary aim of this scoping review is to identify and synthesize all published CPOT validation studies across various databases. The articles in this review follow a framework based on Arksey and O'Malley (2005) and a new framework developed by Levac et al (2010). This review consisted of five stages: (a) identifying research questions, (b) identifying relevant ones, (c) study selection, (d) data extraction, and (e) Compiling, summarizing and reporting the results.

Scoping reviews are a useful tool in improving the quality of evidence synthesis approaches [15]. At different times, these reviews are conducted when the purpose of the review is to identify knowledge gaps, cover a body of literature, clarify concepts, investigate the conduct of research, or inform a systematic review. Different from other literature observations such as systematic observations or meta-analysis, this scoping observation aims to map relevant CPOT validation studies.

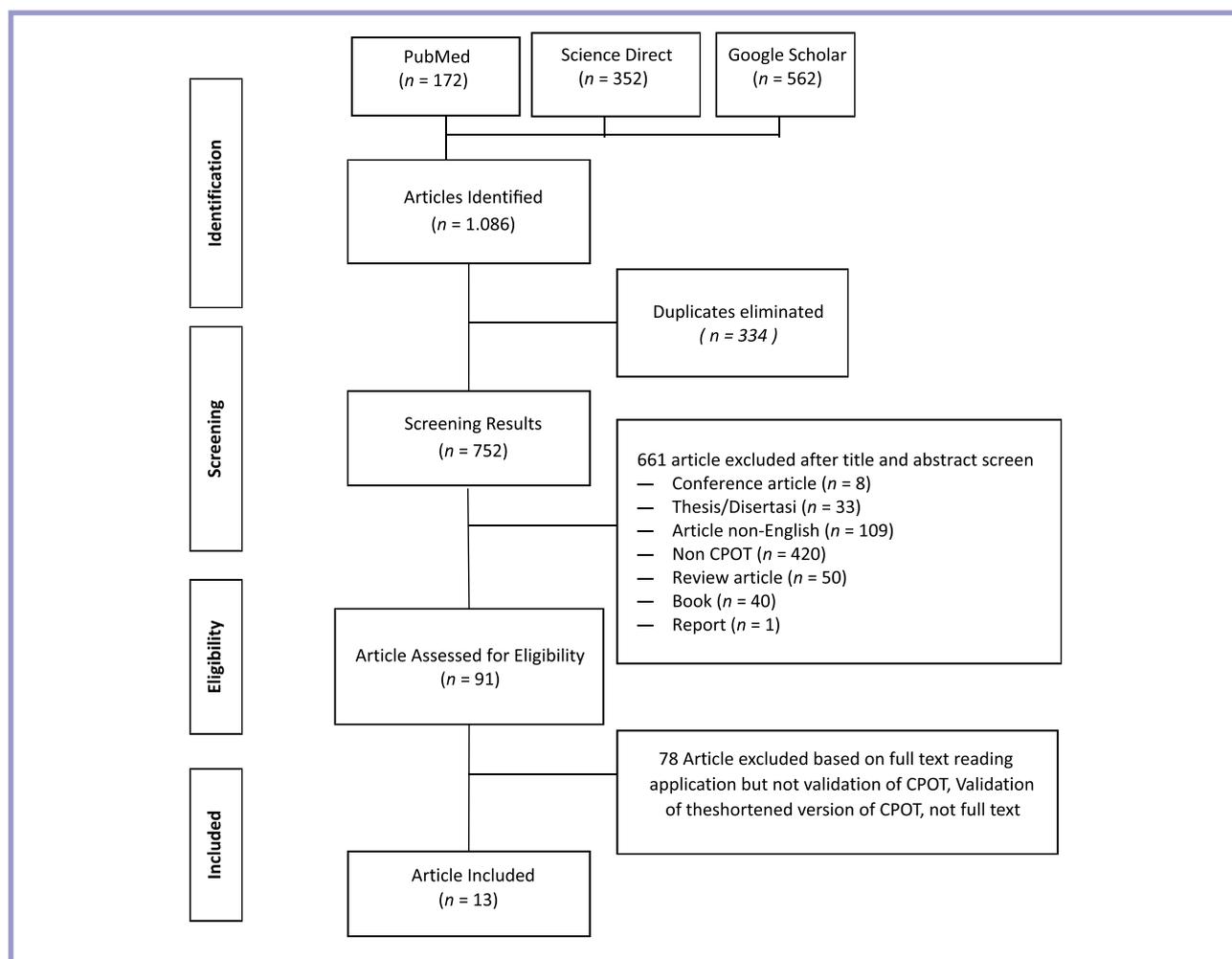
Search Strategy

Data were obtained from searching articles in major databases such as PubMed, Science Direct and Google Scholar. The search was carried out using the keyword «Critical Care Pain Observation Tool». Because CPOT is a specific assessment of Pain Assessment, we did not look for other types of assessment. Double quotes («») are used to search for more specific phrases. without using double quotation marks, many irrelevant articles were identified. The "snowball" technique is also applied in article searches, where references from selected articles are also checked to identify articles that may not be found in database searches. To store, manage publication data and remove duplicates, applications or reference devices are used.

Study Selection

The identified articles were carefully checked. Articles were selected based on inclusion criteria, namely: (a) the article is an original study, (b) the article describes the process of adapting or validating the CPOT and (c) the article is a peer review. Exclusion criteria are: (a) articles are conference abstracts, (b) non-English, (c) articles that discuss CPOT but do not validate CPOT.

This review aims to map methods and procedures for cultural adaptation and validation of CPOT. Thus, data extraction



Flowchart of Critical Care Pain Observation Tool Research Identification.

Блок-схема исследования.

prioritized psychometric properties (reliability, validity and study group) and translation methods of CPOT validation studies. SS and RA are also responsible for the title and abstract selection process to assess the suitability of the article. Then full-text screening was performed on the remaining articles according to the inclusion and exclusion criteria. Then full-text screening was carried out on the remaining articles according to the inclusion and exclusion criteria. Data extraction is completed by collecting data, namely (a) publication information (publication date, author, article title, country of origin), (b) sample characteristics (population, sample size, age of participants), (c) psychometric properties (reliability, validity and boundary values), and (d) translation method (translation procedures and translation guidelines followed). After the article screening is complete, the results are assessed to discuss differences of opinion so that a consensus is reached.

Results

Search result

A flow diagram illustrating the literature search is shown in **figure**. A systematic search of the PubMed, Science Di-

rect and Google scholar databases yielded a total of 1,086 articles. Then duplicate articles were excluded. After reading the titles and abstracts, 91 articles were deemed eligible for full-text screening based on exclusion criteria. The result was 13 research articles that met the eligibility criteria and were included in this observation. Validation studies came from 13 countries including France-Canada, Spain, Taiwan, Germany, Brazil, Turkey, Portugal, Poland, Persia, China, Italy, Norway and the Netherlands. All of these studies are included in the reflection.

Population

All selected studies validated CPOT in patients admitted to intensive care units, where patients were unable to report pain verbally (Table 1). There are 5 studies validating CPOT in patients who have undergone cardiac surgery, 4 studies validating CPOT in mechanical ventilation patients, 2 studies in intubated patients and 1 study in brain injury patients. There was 1 study that was validated in a mixed group of patients, namely critically ill patients, patients with decreased consciousness, patients after surgery and patients on mechanical ventilation.

Table 1. Summary of etiology, reliability and cut-off values of selected studies**Таблица 1. Этиология, значимость и пороговые значения выбранных исследований**

CPOT Version	Population	Interrater Reliability	Intern Consistency (Cronbach Alpha)	Test Retest (Spearman rho)	Intraclass Correlation Coefficient	Cutoff Values (Sensitivity/ Specificity; area under the curve?)
France-Canada (Gelinas et al, 2021)	Brain Injury	0.76	—	0.4–0.6	0.69	2 (77%/69%; 0.76)
Spannish (Vazquez et al, 2011)	Mechanically ventilated patients	0.79–1	—	—	—	—
Traditional Chinese (Hsiung et al, 2016)	Surgical ICU Patients	—	0.697	—	—	—
German (Kiesewetter et al, 2019)	Cardiac Surgery ICU Patient	0.73	0.8	—	—	—
Brazilian Portuguese (Klein et al, 2018)	Surgical ICU Patients	0.7	—	—	—	—
Türkiye (Aktas et al, 2017)	Cardiac Surgery ICU Patient	0.55–1.00	0.72	—	—	—
Portugis Eropa (Marques et al, 2022)	Mechanically ventilated patients	0.93–0.99	—	—	—	5 (71%/80%; 0.764)
Polish (Kotfis et al, 2017)	The patient is intubated	0.97	—	—	0.85	—
Persian (Zand et al, 2015)	Surgical Patients	—	0.86	—	0.39–0.85	—
Chin (Li et al, 2014)	Mechanically ventilated patients	0.80–0.91	0.57–0.86	0.81–0.93	—	2(80.8–89.4%/73.3–81.8%; 0.849–0.902)
Itali (Sulla et al, 2017)	ICU patient	0.78–0.86	—	0.42–0.99	—	—
Norwegian (Storsveen et al, 2017)	Mechanically ventilated patients	0.41–0.82	—	—	0.68–0.80	—
Dutch (Stilma et al, 2015)	The patient is intubated	0.38–0.56	0.56	—	—	2 (39%/85%; 0.65)

Notes. CPOT= Critical Care Pain Observation Tool. The «—» sign indicates unreported data

Inter-rater Reliability

Inter-rater reliability is the consistency of measurements or observations agreed upon by two raters. Inter-rater reliability measurements were assessed using the kappa coefficient. Observations were made before, during and after the nociceptive procedures were carried out. Kappa values of 0.81–1.0 indicate excellent fit, 0.61–0.80 good, 0.41–0.60 moderate, 0.21–0.40 poor, and <0.21 poor [36]. In this review, there were 2 studies that did not assess inter-rater reliability, namely Traditional Chinese and Persian.

Internal Consistency

Internal consistency is one measure used to assess reliability in all selected studies. A summary of the reliability of all the studies has been summarized in Table 1. As indicated by the Cronbach's Alpha coefficient, the internal consistency of the studies included in this review varied from 0.57–0.86. Only 6 studies assessed Internal Consistency, namely, Hsiung et al (2016), Kiesewetter et al (2019), Klein et al (2018), Zand et al (2015), Li et al (2014) and Stilma et al (2019).

Test-Retest Reliability

Test-Retest reliability is a commonly used measure to assess reliability. This assessment is determined using the Spearman correlation coefficient to evaluate the results of assessments that have been carried out over time. Only 3 validation studies assessed test retest reliability, namely Gelinas et al (2021), Li et al (2014) and Sulla et al (2017). The values vary from 0.4 to 0.99 (See **table 1**). In this review the time range for

measurements generally varied from 15–20 minutes after the procedure.

Cut Off Score

Three of the 13 studies included a cutoff score for CPOT. Studies presenting CPOT cut-off values show quite high diagnostic sensitivity (71–89.4%) and specificity (69–83%). In previous studies with the original version of the CPOT, the cut-off score varied from 2 to 3 to define the presence of pain in the ICU patient population. Determining the cut-off value for moderate pain to severe pain will be more widely used in the pain management decision making process to determine the time of use of opioids that is most needed.

Validity

A summary of the validity of the selected studies is in **Table 2**. Almost all validation studies measure discriminative validity, except for 2 studies, namely Hsiung et al, 2016 and Stilma et al, 2015. Discriminant validity for CPOT was analyzed by differences in CPOT scores at rest, during the nociceptive procedure and 15–20 minutes after the procedure. Assessments were measured in all domains: facial expressions, body movements, compliance with the ventilator, vocalizations and muscle tension. Criterion validity was assessed by categorizing patients with and without pain and different levels of pain intensity during nociceptive procedures. There were 5 studies that did not assess the validity of the criteria, namely Spanish, Traditional Chinese, Brazilian Portuguese, Turkish and Norwegian.

Table 2. Summary of sample and validity of selected research**Таблица 2. Параметры выборок и достоверность исследований**

Versi CPOT	Patient		Construct Validity M usia	Concurrent Validity	Content Validity	Convergen Validity	Criterion Validity	Discriminatif Validity	Predictive Validity
	n								
France-Canada (Gelinas et al, 2021)	226	53–58	—	—	—	—	+	+	—
Spannish (Vazquez et al, 2011)	96	22–89	—	—	—	—	—	+	—
Traditional Chinese (Hsiung et al, 2016)	10	40–84	—	—	+	—	—	—	—
German (Kiesewetter et al, 2019)	292	68,5	—	—	—	—	+	+	—
Brazilian Portuguese (Klein et al, 2018)	124	65	—	—	—	—	—	+	+
Türkiye (Aktas et al, 2017)	66	44–82	—	+	+	—	—	+	—
Portugis Eropa (Marques et al, 2022)	110	20–95	—	—	—	+	+	+	—
Polish (Kotfis et al, 2017)	71	66	—	—	—	—	+	+	—
Persian (Zand et al, 2015)	66	50	—	—	—	—	+	+	—
Chin (Li et al, 2014)	63	61	—	—	—	—	+	+	—
Itali (Sulla et al, 2017)	50	42	—	—	—	—	+	+	—
Norwegian (Storsveen et al, 2017)	18	31–84	—	—	—	—	—	+	—
Dutch (Stilma et al, 2015)	108	24–91	—	—	—	—	+	—	—

Note. CPOT= Critical Care Pain Observational Tool; (+) = reported; (–) = not reported

CPOT Translation

Translation is a general stage in translating and validating a questionnaire in a new language. Even though CPOT's original language is French, CPOT developers also include an English translation of CPOT in their publications. **Table 3** shows a comparison of the CPOT translation stages in various languages. All validation studies used stages of forward and backward translation, which are known methods for achieving similarity between two languages in cross-cultural research [10]. Based on the method proposed by Brislin 1970, a bilingual translator is a translator who is competent to translate instruments from the original language to the target language (forward translation). Then, another bilingual translator will translate the instrument back into the original language (backward translation). The two translation results must be compared for their suitability. There are 4 translation procedures documented in the research, namely ISOPRO (Wild et al, 2005); Harkness 2003, Streiner and Norman, 2008; Beaton et al, 2000) and the World Health Organization (WHO).

Discussion

This research is research that discusses cultural adaptation and the CPOT translation process. In selected research articles, researchers not only identify the translation process but also the reliability and validity of articles that meet the criteria. The articles in this review, stratify the populations included in CPOT validation studies. All populations in this study were patients treated in the ICU. It is known that the majority of patients treated in the ICU are patients who are unable to report the pain they feel verbally. This is caused by the use of sedation drugs, critically ill patients, patients with decreased consciousness and patients on mechanical ventilation.

Research that meets the inclusion criteria assesses reliability using internal consistency (Cronbach's alpha), test-retest reliability (Spearman's rho) and Inter-rater reliability (Coefficient Kappa). The Cronbach Alpha value ranges from 0.0 to 1.0 which shows how well the items measure the same basic di-

mensions [34]. In general, a Cronbach Alpha coefficient greater than 0.90 is acceptable as the minimum value for measurement [35]. The five studies in this review displayed Cronbach Alpha Coefficients between 0.57–0.86 indicating that the CPOT validated in various languages has good internal consistency.

Test-retest reliability is also known as reproducibility [36], which relates to the extent to which repeated assessments of individuals will produce similar answers. Test-retest reliability of the selected studies varied between 0.4 to 0.99 indicating similarity of results over time. The test—retest reliability of the selected studies varied between 0.4 to 0.99 indicating similarity of results over time.

The types of validity that are important in this review are discriminative validity, criterion validity, content validity [34]. Criterion validity shows the extent to which assessment items demonstrate the responses produced. Discriminative validity here measures pain scores in the resting state and clinical or nociceptive procedures are performed.

The current review identifies the number of translators and the use of translation techniques in the CPOT validation process. Translations have higher quality when carried out by at least two independent translators to help detect errors and interpretations that differ from the original version [11]. Backward translation, which translates back from the target language to the original language will improve the quality of the final version of the translation process [10]. Summarized in **Table 3**, CPOT from various languages uses backward translation. Based on the number of translators, only the traditional Chinese, Brazilian Portuguese, Turkish, European Portuguese, Persian, Norwegian and Dutch versions of CPOT clearly state the number of translators who participated in the translation process.

Conclusion

The findings of this review include the number of CPOT validation studies and their validation methods. These findings should provide information for future researchers in validating CPOT regarding the psychometric parameters of existing ver-

Table 3. Summary of the selected instrument adaptation process

Таблица 3. Описание процесса адаптации шкалы

Language	Translated by more than 3 people	Translated by lay people	People involved in translation	Back Translation	Translation guidelines
France-Canada (Gelin et al, 2021)	—	—	—	+	—
Spanish (Vazquez et al, 2011)	—	—	—	—	—
Traditional Chinese (Hsiung et al, 2016)	+	—	Forward Translation: 2 translators with master's degrees in English. Back Translation: 2 translators, a clinical doctor	+	Harkness, 2003; Streiner & Norman, 2008)
German (Kiesewetter et al, 2019)	—	—	—	+	ISPRO (Wild et al, 2005)
Brazilian Portuguese (Klein et al, 2018)	+	—	Forward Translation: 1 translator has a linguistic background and English is a second language. 1 translator with Health knowledge. Back Translation: 2 original translators: English with Brazilian Portuguese is the second language	+	Beaton et al, 2000
Türkiye (Aktas et al, 2017)	+	—	Consisting of 3 specialist Turkish translators who work independently as translators	+	—
Portugis Eropa (Marques et al, 2022)	+	—	Forward Translation: 2 professional translators. Back Translation: 2 professional translators in English	+	Beaton et al, 2000; Reichenheim, 2007
Polish (Kotfis et al, 2017)	—	—	English translation team from Vanderbilt University	+	—
Persian (Zand et al, 2015)	+	—	Forward Translation: 3 ICU nurses who translate using an English to Persian dictionary. Back Translation: 1 doctor and 1 ICU nurse who are fluent in English and do not know about CPOT	+	—
Chin (Li et al, 2014)	—	—	—	+	WHO
Itali (Sulla et al, 2017)	—	—	—	+	—
Norwegian (Storsveen et al, 2017)	+	—	Forward Translation: 2 ICU nurses fluent in Norwegian and English, 1 researcher who independently translated CPOT. Back Translation: 1 professional translator	+	ISPRO (Wild et al, 2005)
Dutch (Stilma et al, 2015)	+	—	Forward Translation: 2 professional translators, one of whom is an ICU nurse. Back Translation: 1 professional translator who does not know the original CPOT	+	COSMIN Cecklist (Terwee et al, 2012)

Note. (+) reported; (—) is not attached

sions of CPOT and how to apply translation methods to adapt CPOT to the desired language and culture.

The authors have declared that no competing interests existed at the time of publication.

REFERENCES/ЛИТЕРАТУРА

- Depetris N, Raineri S, Pantet O, Lavrentieva A. Management of pain, anxiety, agitation and delirium in burn patients: a survey of clinical practice and a review of the current literature. *Ann Burns Fire Disasters*. 2018;31(2):97-108.
- Puntillo KA, Max A, Timsit JF, et al. Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The European study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(1):39-47. <https://doi.org/10.1164/rccm.201306-1174OC>
- Elay G, Ozkaya M. The Effect of Music and Massage on the Pain Scales and Vital Signs of ICU Patients with Hemodialysis Catheter. *European Journal of Therapeutics*. 2020;26(3):263-269. <https://doi.org/10.5152/eurjther.2020.20075>
- Damico V, Macchi G, Murano L, Forastieri Molinari A. Incidence of pain at rest and during nursing procedures in ICU patients: a longitudinal observational study. *Ann Ig*. 2020;32(4):407-418. <https://doi.org/10.7416/ai.2020.2364>
- Deldar K, Froutan R, Ebadi A. Challenges faced by nurses in using pain assessment scale in patients unable to communicate: a qualitative study. *BMC Nurs*. 2018;17:11. Published 2018 Mar 16. <https://doi.org/10.1186/s12912-018-0281-3>
- Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(9):e825-e873. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>
- Registered Nurses' Association of Ontario. Assessment and Management of Pain, Third Edition. *Clinical Best Practice Guidelines*. 2013;1-103. Toronto, ON: Registered Nurses' Association of Ontario.
- Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, Viens C, Fortier M. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care*. 2006;15(4):420-427. <https://doi.org/10.4037/ajcc2006.15.4.420>

9. Herr K, Coyne PJ, McCaffery M, Manworren R, Merkel S. Pain assessment in the patient unable to self-report: position statement with clinical practice recommendations. *Pain Manag Nurs*. 2011;12(4):230-250. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2011.10.002>
10. Brislin, R. W. Back-translation for cross-cultural research. *Journal of Cross-Cultural Psychology*. 1970;1(3):185-216. <https://doi.org/10.1177/135910457000100301>
11. Guillemin, F., Bombardier, C., & Beaton, D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: Literature review and proposed guidelines. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1993;6(12):1417-1432. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\) 90142-N](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93) 90142-N)
12. Salamat, E., Sharifi, F., Hasanloie, A.V., Bahramnezhad, F. A Systematic Review of Pain Assessment in Mechanically Ventilated Patient. *The Open Pain Journal*. 2021;14:22-31. <https://doi.org/10.2174/1876386302114010022>
13. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*. 2005;8(1):19-32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>
14. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: Advancing the methodology. *Implementation Science*. 2010;5(1):69. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>
15. Munn Z, Peters MD, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Medical Research Methodology*. 2018;18(1):143. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0611-x>
16. Gélinas C, Bérubé M, Puntillo KA, et al. Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool-Neuro in brain-injured adults in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2021;25(1):142. Published 2021 Apr 13. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03561-1>
17. Vázquez M, Pardavila MI, Lucia M, Aguado Y, Margall MÁ, Asiain MC. Pain assessment in turning procedures for patients with invasive mechanical ventilation. *Nurs Crit Care*. 2011;16(4):178-185. <https://doi.org/10.1111/j.1478-5153.2011.00436.x>
18. Hsiung NH, Yang Y, Lee MS, Dalal K, Smith GD. Translation, adaptation, and validation of the behavioral pain scale and the critical-care pain observational tools in Taiwan. *J Pain Res*. 2016;9:661-669. Published 2016 Sep 15. <https://doi.org/10.2147/JPR.S91036>
19. Kiesewetter I, Bartels U, Bauer A, Schneider G, Pilge S. The German version of the Critical-Care Pain Observation Tool for critically ill adults : A prospective validation study. Die Deutsche Version des Critical-Care-Pain-Observation-Tools: Eine prospektive Validierungsstudie. *Anaesthesist*. 2019;68(12):836-842. <https://doi.org/10.1007/s00101-019-00694-5>
20. Klein C, Caumo W, Gélinas C, et al. Validation of Two Pain Assessment Tools Using a Standardized Nociceptive Stimulation in Critically Ill Adults. *J Pain Symptom Manage*. 2018;56(4):594-601. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.06.014>
21. Aktaş YY, Karabulut N. A Turkish Version of the Critical-Care Pain Observation Tool: Reliability and Validity Assessment. *J Perianesth Nurs*. 2017;32(4):341-351. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2015.12.015>
22. Marques R, Araújo F, Fernandes M, Freitas J, Dixe MA, Gélinas C. Validation Testing of the European Portuguese Critical-Care Pain Observation Tool. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(6):1075. Published 2022 Jun 9. <https://doi.org/10.3390/healthcare10061075>
23. Kotfis K, Zegan-Barańska M, Strzelbicka M, et al. Validation of the Polish version of the Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) to assess pain intensity in adult, intubated intensive care unit patients: the POL-CPOT study. *Arch Med Sci*. 2018;14(4):880-889. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.69752>
24. Zand F, Rahimian MN, Darvishi A, Zahedi F, Ghorbani M. A Preliminary Validation Of The Persian Version Of The Critical-Care Pain Observation Tool In Adult Patients Admitted In Intensive Care Unit. *International Journal of Biology, Pharmacy and Allied Sciences (IJBPAS)*. 2015;4(11):151-162.
25. Li Q, Wan X, Gu C, et al. Pain assessment using the critical-care pain observation tool in Chinese critically ill ventilated adults. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(5):975-982. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.01.014>
26. Sulla F, De Souza Ramos N, Terzi N, et al. Validation of the Italian version of the Critical Pain Observation Tool in brain-injured critically ill adults. *Acta Biomed*. 2017;88(5S):48-54. Published 2017 Nov 30. <https://doi.org/10.23750/abm.v88i5-S.6858>
27. Storsveen A, Hall-Lord M. The CPOT — a tool for pain assessment for intensive care patients. 2016. <https://doi.org/10.4220/Sykepleienf.2016.59668en>
28. Stilma W, Rijkenberg S, Feijen HM, Maaskant JM, Endeman H. Validation of the Dutch version of the critical-care pain observation tool. *Nurs Crit Care*. 2019;24(3):132-140. <https://doi.org/10.1111/nicc.12225>
29. Wild D, Grove A, Martin M, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health*. 2005;8(2):94-104. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x>
30. Harkness, J. Questionnaire translation. In Harkness J., van de Vijver F.J.R., Mohler P.Ph. (Eds.), *Cross-Cultural Survey Methods*, (pp. 35–56). Hoboken, NJ: Wiley; 2003.
31. Streiner D, Norman G. *Health measurement scales: a practical guide to their development and use*. Oxford: Oxford University Press; 2003;127-141.
32. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of selfreport measures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(24):3186-3191. <https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00014>
33. World Health Organization. Process of Translation and Adaptation of Instruments. World Health Organization. 2018. https://www.who.int/Substance_Abuse/Research_Tools/Translation/En/
34. Kazi R, Singh A, De Cordova J, et al. Validation of a voice prosthesis questionnaire to assess valved speech and its related issues in patients following total laryngectomy. *Clin Otolaryngol*. 2006;31(5):404-410. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2006.01289.x>
35. Guimaraes I, Sousa AR, Gonçalves MF. Speech Handicap Index: Cross-cultural adaptation and validation in European Portuguese speakers with oral and oropharyngeal cancer. *Logopedics, Phoniatrics, Vocology*. Advance online publication. 2020. <https://doi.org/10.1080/14015439.2019.1711163>
36. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(1):34-42. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.03.012>
37. Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL, Ostelo RW, Bouter LM, de Vet HC. Rating the methodological quality in systematic reviews of studies on measurement properties: a scoring system for the COSMIN checklist. *Qual Life Res*. 2012;21(4):651-657. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9960-1>
38. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med*. 2005;37(5):360-363.

Поступила 24.10.2023

Received 24.10.2023

Принята к печати 10.01.2024

Accepted 10.01.2024

Шкала оценки боли в отделении интенсивной терапии: краткое знакомство

© М.А. БАХТАДЗЕ^{1, 2, 3}, Э.И. ШЕВЧЕНКО⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия;

³Клиника восстановительной медицины «Качество жизни», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бахтадзе М.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>

Шевченко Э.И. — e-mail: camplica@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Бахтадзе Максим Альбертович — e-mail: bmaksb@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бахтадзе М.А., Шевченко Э.И. Шкала оценки боли в отделении интенсивной терапии: краткое знакомство. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):84–86. <https://doi.org/10.17116/pain20242201184>

The intensive care unit pain rating scale: a brief introduction

© М.А. БАХТАДЗЕ^{1, 2, 3}, Е.И. ШЕВЧЕНКО⁴

¹Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russia;

³Clinic of Regenerative Medicine «Quality of Life», Moscow, Russia;

⁴Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

ABSTRACT

Assessing pain in ICU patients is extremely important to achieve adequate pain relief, control agitation and sedation, reduce immobility and improve sleep and physiological parameters of patients. This review is devoted to the main characteristics of the ICU pain rating scale.

Keywords: pain, pain rating scale, resuscitation, intensive care unit, critically ill patient.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Bakhtadze M.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>

Shevchenko E.I. — e-mail: camplica@mail.ru

Corresponding author: Bakhtadze M.A. — e-mail: bmaksb@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Bakhtadze MA, Shevchenko EI. The intensive care unit pain rating scale: a brief introduction. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):84–86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20242201184>

Оценка боли у пациентов, находящихся в критическом состоянии в отделении интенсивной терапии (ОИТ), крайне важна, поскольку позволяет добиться адекватного обезболивания, управлять состоянием возбуждения, седацией, уменьшить обездвиженность, улучшить сон и как следствие — нормализовать физиологические показатели и психологическое состояние пациентов [1, 2]. Особенность оценки боли в этой группе заключается в том, что медицинский персонал вынужден полагаться не на самоотчет пациентов, с большинством из которых невозможен вербальный контакт, а ориентироваться на эквиваленты боли, болевое поведение. Важно помнить при этом, что болевое поведение пациентов в критическом состоянии необходимо оценивать не только в покое, но и при выполнении потенциально болезненных процедур, например при установке катетера, удалении дренажа, перевязках,

а также при проведении таких, казалось бы, безболезненных процедур, как поворачивание на бок [1, 3, 4]. Разумеется, что для такой оценки необходимы соответствующие надежные инструменты.

Один из таких инструментов — Шкала оценки боли в ОИТ (*англ.*: The Critical-Care Pain Observational Tool [СРОТ]). Шкала позволяет оценить 4 невербальных показателя: 1) выражение лица; 2) движения и позу; 3) переносимость ИВЛ (для интубированных пациентов или пациентов с трахеостомой) или вокализацию (для экстубированных пациентов); 4) напряжение мышц. К сожалению, публикация, посвященная адаптации русскоязычной версии Шкалы [5] в свободном доступе отсутствует, а различные опубликованные авторские переводы неполностью соответствуют оригиналу и отличаются один от другого. Это, однако, не уменьшает важности применения Шкалы в от-

е естественном здравоохранении. Так, например, исследование А. П. Спасовой (2021) показало, что «тяжелобольные неконтактные пациенты испытывают боль как в покое, так и при таких, казалось бы, безболезненных процедурах, как повороты на бок». В этом же исследовании продемонстрировано, что применение Шкалы оценки боли в ОИТ позволило не только улучшить диагностику болевого синдрома, но и добиться адекватного обезболивания [1].

Оценивать боль по Шкале оценки боли в ОИТ рекомендовано у каждого больного многократно. Вначале получают исходное значение в баллах. Для этого за пациентом наблюдают в течение минуты. В первую очередь оценивают выражение лица пациента. Спокойному выражению лица соответствует 0 баллов, напряженному — 1 или 2 балла. Напряженное выражение лица, свойственное «гримасе боли», можно распознать по синхронному или одновременному напряжению следующих мышц: мышцы гордецов; мышцы, сморщивающей брови; круговой мышцы глаза и мышцы, поднимающей верхнюю губу. Есть мнение, что это напряжение возникает в ответ на боль именно как единое действие. При этом его можно отличить от напряжения тех же мышц лица, свойственного другим эмоциям, не сопровождающимся болью [6].

В зависимости от степени напряжения этих мышц выражению лица присваивают 1 или 2 балла. Один балл соответствует выражению лица, при котором брови опущены вниз и немного нахмурены (за счет напряжения мышцы гордецов и мышцы, сморщивающей брови); глаза прищурены (за счет напряжения круговой мышцы глаза); носогубная складка углублена, а щеки немного приподняты (за счет напряжения мышцы, поднимающей верхнюю губу). Два балла соответствует выражению лица, при котором очевидна «гримаса боли», которой свойственно сильное напряжение всех перечисленных выше мимических мышц. «Гримаса боли» проявляется еще большим нахмуриванием бровей, зажмуриванием глаз и углублением носогубной складки [6].

После оценки мимики переходят к оценке движений и позы пациента. Спокойной позы соответствует 0 баллов. Если пациент совершает те или иные определенные движения, присваивают 1 или 2 балла. Основанием для включения в Шкалу различных движений пациента стали представления о болевом поведении. Так, например, потирая больное место или слегка прикасаясь к нему, пациент может уменьшить интенсивность боли. В основе этого феномена лежат механизмы активации низкороговых механорецепторов — тактильных С-рецепторов, реагирующих на легкие (силой 0,04–5 мН) и медленные (со скоростью 3–6 см/с) прикосновения рукой или мягкой кистью, характерные для успокаивающих, ласкающих движений [7–9]. Есть основания полагать, что тактильные С-рецепторы составляют часть нейроанатомической системы, выполняющей функцию «безусловного положительного эмоционального подкрепления» в ответ на прикос-

новения, характерные для телесных контактов, сопровождающихся положительными эмоциями [9]. Если пациент, находящийся в ОИТ, потирает больное место или прикасается к нему, то эти движения расценивают как часть болевого поведения. Наблюдая эти движения, медсестра, заполняя Шкалу, присваивает этому поведению 1 балл.

Однако при сильной боли защитное поведение может проявляться более выраженными признаками: пациент может принимать защитную позу и/или сопротивляться другому лицу, пытающемуся прикоснуться к больному месту [10]. Кроме того, пациент может быть возбужден, стараться вылезти из кровати, бороться с персоналом, пытаться вытащить трубку, дренажи или катетеры. Такому поведению присваивают 2 балла.

После оценки мимики и движений переходят к оценке переносимости пациентом режима ИВЛ (у интубированных) или вокализации (у экстубированных).

В последнюю очередь оценивают напряжение мышц. Баллы не начисляют в том случае, когда мышцы пациента расслаблены, а сам он не оказывает сопротивления медсестре, осуществляющей пассивные движения его верхних конечностей (сгибание и разгибание) или поворачивающей его в кровати. Медсестра начисляет 1 балл, если ощущает ригидность и напряжение мышц, а также сопротивление пациента пассивным движениям и поворотам. Если напряжение и ригидность выражены сильно, а пассивные движения завершить не удается, медсестра начисляет 2 балла.

После того, как получен общий исходный балл, проводят последующие измерения в состоянии покоя; при поворачивании пациента на бок; при проведении таких потенциально болезненных процедур, как перевязки, установка катетера, санация трахеобронхиального дерева; а также на пике действия анальгетика.

Опубликовано несколько зарубежных адаптированных версий Шкалы оценки боли в ОИТ. Выявлено, что психометрические свойства этих версий чувствительны к условиям измерения (в покое, при поворотах, проведении болезненных вмешательств) и зависят от конкретной группы тестируемых больных. Психометрические свойства русскоязычной версии, к сожалению, неизвестны, поскольку текст публикации, посвященной оценке этих свойств, недоступен для поисковых систем [5]. По результатам систематического обзора (2020) установлено, что психометрические свойства оригинальной Шкалы и ее адаптированных версий умеренные, и она, не являясь совершенным инструментом, нуждается в доработке [11]. Тематический обзор, посвященный психометрическим свойствам адаптированных зарубежных версий Шкалы оценки боли в ОИТ, представлен в публикации наших индонезийских коллег.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Спасова А.П. *Болевой синдром в медицине критических состояний и онкологии*: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб. 2021. Spasova AP. *Bolevoy sindrom v medicine kriticheskikh sostoyaniy i onkologii*: Dis. ... d-ra. med. nauk. SPb. 2021. (In Russ.).
2. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochwerg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntill-

- lo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelman C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, and Alhazzani W. 2018. 'Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU'. *Crit Care Med.* 2018;46:e825-e873. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>
3. Харченко Ю.А. Адекватная оценка боли — залог ее успешного лечения. *Universum: медицина и фармакология.* 2014;4(5):4. Kharchenko YA. Adekvatnaya otsenka boli — zalog eyo uspehnogo lecheniya. *Universum: medicina i farmakologiya.* 2014;4(5):4. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/adekvatnaya-otsenka-boli-zalog-eyo-uspehnogo-lecheniya>
 4. Спасова А.П., Третьякова О.Г. Оценка боли у пациентов в отделении интенсивной терапии. *Российский журнал боли.* 2011;2(31):25-26. Spasova AP, Tretyakova OG. Otzenka boli v otdelenii intensivnoy terapii. *Rossiyskiy jurnal boli.* 2011;2(31):25-26. (In Russ.).
 5. Спасова А.П., Третьякова О.Г. Валидация поведенческой шкалы «CPOT» для оценки интенсивности боли у взрослых пациентов отделения интенсивной терапии. *Современная медицина: традиции и инновации.* Сборник научных статей Петрозаводского государственного университета [электронный ресурс]: Киров: МЦНИП; 2013;245-251. Spasova AP, Tretyakova OG. Validatsiya povedencheskoy shkaly "CPOT" dlya otzenki intensivnosti boli u vzroslich v otdelenii intensivnoy terapii. *Sovremennaya medicina: traditsii i innovatsii.* Sbornik nauchnich statey Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta. Kirov: MTzNIP; 2013;245-251. (In Russ.).
 6. Prkachin KM, Solomon PE. The structure, reliability and validity of pain expression: evidence from patients with shoulder pain. *Pain.* 2008;139(2):267-274. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.010>
 7. Fusaro M, Bufacchi RJ, Nicolardi V, Provenzano L. The analgesic power of pleasant touch in individuals with chronic pain: Recent findings and new insights. *Frontiers in Integrative Neuroscience.* 2022;16. <https://doi.org/10.3389/fnint.2022.956510>
 8. Lu J, Chen B, Levy M, et al. Somatosensory cortical signature of facial nociception and vibrotactile touch — induced analgesia. *Science Advances.* 2022;8(46). <https://doi.org/10.1126/sciadv.abn6530>
 9. Варламов А.А., Портнова Г.В., Макглоун Ф. С-Тактильная система и нейробиологические механизмы «эмоционального» тактильного восприятия: история открытия и современное состояние исследований. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2019;69(3):280-293. Varlamov AA, Portnova GV, McGloun F. C-tactile system and affective touch: history of discovery and current state of the concept. *Jurnal vishey nervnoy deyatelnosti im. I.P. Pavlova.* 2019;69(3):280-293. (In Russ.).
 10. Bolles RC, Fanselow MS. A perceptual-defensive-recuperative model of fear and pain. *Behavioral and Brain Sciences.* 1980;3(2):291-301. <https://doi.org/10.1017/S0140525X0000491X>
 11. Zhai Y, Cai S, Zhang Y. The Diagnostic Accuracy of Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) in ICU Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2020;60(4):847-56.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.06.006>

Поступила 27.12.2023

Received 27.12.2023

Принята к печати 10.01.2024

Accepted 10.01.2024

Договор (публичная оферта)*

г. Москва

« _____ » _____ г.

Общество с ограниченной ответственностью «Издательство Медиа Сфера», именуемое в дальнейшем «Издатель», в лице генерального директора Немцовой Н.В., действующей на основании устава, с одной стороны, предлагает неопределенному кругу лиц, являющимися авторами, соавторами, иными правообладателями, имеющими право распоряжаться исключительным правом на результат интеллектуальной деятельности (далее — Автор), с другой стороны, далее совместно именуемые Стороны, заключить настоящий договор (далее — Договор) о нижеследующем.

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

- 1.1. Автор предоставляет Издателю права на использование авторского произведения, направленного для безвозмездной публикации в один из издаваемых Издателем журналов (далее — Статьи), в установленных Договором пределах и на определенный Договором срок.
- 1.2. В соответствии с п.3 ст.438 ГК РФ настоящий Договор считается заключенным Автором с Издателем с момента направления Автором Статьи для публикации в один их журналов, издаваемых Издателем, перечень которых приведен в приложении №1 к настоящему Договору.
- 1.3. Автор гарантирует, что он является действительным правообладателем исключительных прав на Статью, что Статья является оригинальным произведением, не публиковавшимся ранее и не предоставленным для публикации в другие печатные и/или электронные издания.

2. ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ ИЗДАТЕЛЮ ПРАВА НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТЬИ

2.1. По настоящему Договору Автор на безвозмездной основе предоставляет Издателю следующие права:

- 2.1.1. Право на воспроизведение Статьи или ее отдельных частей в любой материальной форме, в том числе на бумажных или электронных носителях в виде отдельного произведения либо в составных произведениях, в том числе в составе журналов, сборников, базах данных.
- 2.1.2. Право на распространение путем продажи и иного отчуждения Статьи или отдельных ее частей, воспроизведенных в соответствии с п.2.1.1. Договора.
- 2.1.3. Доведение Статьи и отдельных ее частей до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить доступ к произведению из любого места и в любое время по собственному выбору (доведение до всеобщего сведения).
- 2.1.4. Право на перевод или другую переработку Статьи и использование производного произведения в соответствии с п.2.1.1, 2.1.2., 2.1.3. Договора.
- 2.1.5. Право сублицензирования — предоставление прав использования Статьи и отдельных ее частей, установленные пп.2.1.1, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4 Договора, третьим лицам.
- 2.1.6. Права использование Статьи или ее отдельных частей, установленные Договором, допускаются на территории Российской Федерации и всех других государств, где осуществляется охрана авторских прав.

2.2. Права, указанные в п.2.1. Договора, предоставляются Издателю на следующих условиях:

- 2.2.1. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение всего срока действия исключительных прав Автора, если Статья была опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

- 2.2.2. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение года, если Статья не будет опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

После истечения срока действия условий исключительной лицензии, Издатель продолжает пользоваться правами на Статью, предоставленными п.2.1. Договора, на условиях неисключительной лицензии в течение всего срока действия исключительных прав Автора.

В период действия условий неисключительной лицензии Автор может передавать права на Статью, указанные в п.2.1. Договора, любым третьим лицам по своему усмотрению.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. Стороны в случае неисполнения или ненадлежащего исполнения своих обязательств по настоящему Договору несут ответственность в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации.

4. РАЗРЕШЕНИЕ СПОРОВ

4.1. Во всем остальном, что не предусмотрено настоящим Договором, Стороны руководствуются действующим законодательством Российской Федерации.

Все споры, связанные с заключением, толкованием, исполнением и расторжением договора, будут разрешаться Сторонами путем переговоров.

4.2. При наличии неурегулированных разногласий Сторон споры разрешаются в суде по месту нахождения Издателя в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

5. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

5.1. В случае предъявления к Издателю требований, связанных с нарушением исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности третьих лиц при создании Статьи или в связи с заключением Автором настоящего Договора, Автор обязуется:

- немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;
- возместить Издателю понесенные судебные расходы, расходы и убытки, вызванные применением мер обеспечения иска и исполнения судебного решения, и выплаченные третьему лицу суммы за нарушение авторских, исключительных и иных прав интеллектуальной собственности, а также иные убытки, понесенные Издателем в связи с несоблюдением Автором гарантий, предоставленных им по настоящему Договору.

5.2. В соответствии со ст. 6. ФЗ «О персональных данных» №152-ФЗ от 27 июля 2006 года в период с момента заключения настоящего Соглашения и до прекращения обязательств Сторон по настоящему Соглашению Автор выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора: фамилия, имя, отчество; индивидуальный номер налогоплательщика (ИНН); дата и место рождения; сведения о гражданстве; реквизиты документов, удостоверяющих личность; адреса места регистрации и фактического места жительства; адреса электронной почты; почтовый адрес с индексом; номера контактных телефонов; номера факсов; сведения о местах работы.

5.3. Издатель вправе производить обработку указанных персональных данных в целях исполнения настоящего Договора, в том числе выполнения информационно-справочного обслуживания Автора. Под обработкой персональных данных понимаются действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передача третьим лицам), обезличивание, блокирование и уничтожение персональных данных.

5.4. Автор вправе отозвать согласие на обработку персональных данных, направив Издателю соответствующее уведомление в случаях, предусмотренных законодательством РФ.

Издатель: _____

*Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно: 1. Анестезиология и реаниматология; 2. Архив патологии; 3. Вестник оториноларингологии; 4. Вестник офтальмологии; 5. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры; 6. Доказательная гастроэнтерология; 7. Доказательная кардиология; 8. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко; 9. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 10. Кардиологический вестник; 11. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия; 12. Клиническая дерматология и венерология; 13. Лабораторная служба; 14. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология; 15. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена; 16. Оперативная хирургия и клиническая анатомия; 17. Проблемы репродукции; 18. Проблемы эндокринологии; 19. Профилактическая медицина; 20. Российская ринология; 21. Российская стоматология; 22. Российский вестник акушера-гинеколога; 23. Стоматология; 24. Судебно-медицинская экспертиза; 25. Флебология; 26. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова; 27. Эндоскопическая хирургия.