

Лекарственная терапия хронических скелетно-мышечных болевых синдромов: концепция адъювантных анальгетиков и перспектива ее реализации

Живолупов С.А.¹, Литвиненко И.В.¹, Самарцев И.Н.¹, Рашидов Н.А.¹, Кравчук А.Ю.¹, Баринов А.Н.²

¹Кафедра нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; ²кафедра нервных болезней и нейрохирургии; научно-исследовательский отдел неврологии Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
¹94044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²119021, Москва, ул. Россоломо, 11, стр. 1

Лечение болевых синдромов — одно из наиболее актуальных направлений современной медицины, имеющее высокое социальное, экономическое и индивидуальное значение. Одним из самых трудных вопросов является терапия хронической боли (ХБ). Такая терапия должна основываться на тщательном анализе причин возникновения боли. Необходимо использовать комбинации препаратов, потенцирующих обезболивающие эффекты друг друга и имеющих низкий риск осложнений. Обсуждается концепция адъювантных анальгетиков как одно из перспективных направлений лечения ХБ.

Ключевые слова: хроническая боль; коанальгетики; нестероидные противовоспалительные препараты; витамины группы В; хондропротекторы; миорелаксанты.

Контакты: Сергей Анатольевич Живолупов; peroslava@yandex.ru

Для ссылки: Живолупов СА, Литвиненко ИВ, Самарцев ИН и др. Лекарственная терапия хронических скелетно-мышечных болевых синдромов: концепция адъювантных анальгетиков и перспектива ее реализации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1):105–111.

Drug therapy for chronic musculoskeletal pain syndromes: the concept of adjuvant analgesics and the prospect of its implementation
Zhivolupov S.A.¹, Litvinenko I.V.¹, Samartsev I.N.¹, Rashidov N.A.¹, Kravchuk A.Yu.¹, Barinov A.N.²

¹Department of Nervous System Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia;

²Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery; Research Department of Neurology, Science and Technology Park for Biomedicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044; ²11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021

Treatment for pain syndromes is one of the most relevant areas of modern medicine, which is of high social, economic and, individual importance. One of the most difficult questions is therapy for chronic pain (CP). This therapy should be based on a thorough analysis of the causes of pain. It is necessary to use combinations of drugs that potentiate the analgesic effects of each other and have a low risk of complications. The concept of adjuvant analgesics as one of the promising areas of treatment for chronic kidney disease is discussed.

Keywords: chronic pain; co-analgesics; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; vitamin B group; chondroprotectors, muscle relaxants.

Contact: Sergey Anatolyevich Zhivolupov; peroslava@yandex.ru

For reference: Zhivolupov SA, Litvinenko IV, Samartsev IN, et al. Drug therapy for chronic pain musculoskeletal pain syndromes: the concept of adjuvant analgesics and the prospect of its implementation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):105–111.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-105-111

Патогенез скелетно-мышечной боли

Боль является одним из древнейших базовых элементов системы выживания организма. Ее физиологическая функция направлена на предупреждение об опасности, повреждении целостности тканей или нарушении работы систем организма. Однако сам механизм формирования, передачи и восприятия боли часто выходит из строя, что приводит к развитию непродуктивной хронической боли (ХБ). Согласно последнему определению, ХБ — это боль, которая длится или повторяется свыше 3 мес. Проблема хронической боли настолько актуальна, что при 11-м пересмотре

Международной классификации болезней она выделена в отдельную рубрику, т. е. является «родительским кодом» и далее делится на семь наиболее распространенных клинически значимых групп [1].

В структуре нозологической принадлежности неонкологической ХБ в неврологической практике преобладает скелетно-мышечная боль (78%); 2-е место занимают дисметаболические полиневропатии (алкогольные, диабетические и др. — 10%); 3-е — моно- и мультиневропатии, вызванные инфекционными заболеваниями (постгерпетический ганглионеврит и др.) и травмами периферической нервной

системы (8%); 4-е — боль, обусловленная заболеваниями ЦНС (последствия острых нарушений мозгового кровообращения, сирингомиелия и др.) и травмами головного и спинного мозга (4%) [2].

Ведущую роль в возникновении скелетно-мышечной боли играют воспалительные механизмы (высвобождение провоспалительных веществ, например простагландинов, некоторых цитокинов, вещества P, брадикинина и др.), являющиеся основополагающей реакцией организма на повреждение тканей, что наряду с раздражением специфических рецепторов служит триггером ноцицептивного трафика (НЦТ). Первичный анализ болевой импульсации происходит в спинном мозге, где, с одной стороны, возникают двигательная, висцеральная и вазомоторная реакции на боль, а с другой — формируются восходящие пути болевой импульсации для проекции болевого стимула в головной мозг по функционально различным системам. Участие кортикальных ассоциативных связей в ноцицептивной активации лимбической системы позволяет сознательно регулировать «эмоциональную оценку» генераторов боли и центральную сенситизацию, в то же время лобные доли, особенно префронтальная кора, ответственны за предупреждающую тревогу и страх в отношении возможного повторения боли. Поэтому больные, перенесшие фронтальную лоботомию, редко жалуются на сильную боль или нуждаются в болеутоляющих средствах. Указанные нейрофизиологические механизмы включаются в течение нескольких минут после повреждения тканей и могут сохраняться длительное время [3].

Однако НЦТ зависит не только от активности генераторов боли, но и от эффективности антиноцицептивной системы. Главной доктриной регуляции боли является теория «воротного контроля», предложенная R. Melzack, P.D. Wall (1965, 1980), которая заключается в том, что на уровне нейронов заднего рога спинного мозга болевая импульсация может тормозиться или усиливаться на основе механизма пресинаптического торможения или облегчения. В 1998 г. R. Melzack создал нейроматриксную теорию боли, согласно которой болевое ощущение формируется паттерном нервных импульсов в нейрональных сетях ЦНС (преимущественно в лимбической системе). Деятельность антиноцицептивной системы опосредуется различными нейрофизиологическими и нейрохимическими механизмами при ведущей роли опиоидной регуляции. Общее влияние антиноцицептивных механизмов на интенсивность ХБ определяется их сложной интеграцией, как синергической, так и антагонистической, на различных уровнях ЦНС. Опиоидный и серотонинергический механизмы находятся в синергических отношениях; более сложные взаимосвязи обнаружены между опиоидным, серотонинергическим и катехоламинным механизмами, так как действие последнего на НЦТ может быть разнонаправленным. При снижении активности антиноцицептивной системы и отсутствии адекватной медицинской помощи (сохранение патологической активности генератора боли) длительная ноцицептивная импульсация вызывает периферическую и центральную сенситизацию, приводящую к хронизации боли [4].

В связи с этим большинство болевых синдромов независимо от причины их возникновения (грыжа межпозвоночного диска, спондилоартроз и др.) имеют ряд общих клинических признаков, которые включают: усиление боли

при действии слабых раздражителей, распространение боли за пределы поврежденных тканей («болевое облако»), сохранение боли после прекращения действия раздражителя и увеличение ее интенсивности при повторяющихся раздражениях (феномен «взвинчивания»).

Главным механизмом развития аллодинии является нарушение ГАМК- и глицинергического торможения ноцицептивных нейронов в дорзальных рогах спинного мозга с одновременным усилением NMDA-опосредованного возбуждения.

Поэтому препараты, усиливающие ГАМКергическое торможение (габапентин) и подавляющие активность NMDA-рецепторов (кетамин), характеризуются высокой эффективностью в купировании аллодинии. Вторичная гипералгезия (снижение порогов болевой чувствительности вне зоны генератора боли) возникает в результате центральной сенситизации из-за усиления ноцицептивного афферентного потока, и, следовательно, торможение эктопических разрядов при помощи локального введения местных анестетиков или транскраниальная магнитная стимуляция являются вполне обоснованными лечебными методиками [2, 4]. Указанные клинико-патофизиологические проявления ХБ отражают периферическую и центральную сенситизацию, основанную на перевозбуждении нейрональных сетей. Хотя центральная сенситизация поддерживается ноцицептивной афферентацией, она может стать «частично независимой» после формирования устойчивых нейрональных ассоциаций в ЦНС (маладаптивная нейропластичность) [2].

Вопросы лекарственной терапии

В настоящее время идеальной стратегии лечения боли не существует, а купирование скелетно-мышечной ХБ (клинически значимо снижение боли как минимум на 30%) нельзя сводить только к правильно спланированной противовоспалительной терапии, поскольку интенсивность болевого синдрома зависит от большого числа взаимосвязанных воспалительных и нейрофизиологических факторов.

Согласно обзору 15 руководств по лечению неспецифической боли в нижней части спины, используемых в разных странах, для лечения неспецифической ХБ рекомендован комплексный подход, включающий немедикаментозные и медикаментозные способы лечения. При этом указывается на индивидуальный подход к пациенту с обязательной оценкой рисков при назначении тех или иных методов терапии, особенно широко применяемых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [5].

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

В соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению болевых синдромов НПВП, независимо от принадлежности к той или иной группе, оказывают сопоставимое обезболивающее действие, а выбор препарата опреде-

ляется риском его побочных эффектов (ПЭ) для пациента с коморбидной патологией, среди которых наиболее значимыми являются сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные ПЭ. Так, в США ежегодно ожидается 107 тыс. госпитализаций и 16 500 смертей вследствие жизнеугрожающих осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ассоциированных с приемом НПВП [6]. В Дании количество НПВП-ассоциированных язвенных поражений ЖКТ увеличилось с 39% в 1993 г. до 53% в 2002 г. [7]. В свою очередь, сердечно-сосудистые ПЭ селективных НПВП были доказаны в 10 плацебо-контролируемых исследованиях [8], метаанализе более чем 700 работ с общим количеством пациентов около 300 тыс. [9], а также в ряде эпидемиологических исследований [10].

Адъювантные анальгетики (АА)

В настоящее время очевидна необходимость развития оптимизированных стратегий лечения скелетно-мышечной ХБ, одной из них является концепция АА, которая позволит повысить безопасность терапии и уменьшить количество ятрогений [11]. Данная концепция не противоречит главной доктрине современной медицины, которая требует проведения комплексной терапии любых заболеваний. Однако выделение концепции АА в отдельный раздел доктрины терапии болевых синдромов позволит интенсифицировать научные исследования в этом направлении и преодолеть стереотипные представления о «всепогуще» НПВП применительно к лечению хронической скелетно-мышечной боли. Отличительной чертой АА, которые представля-

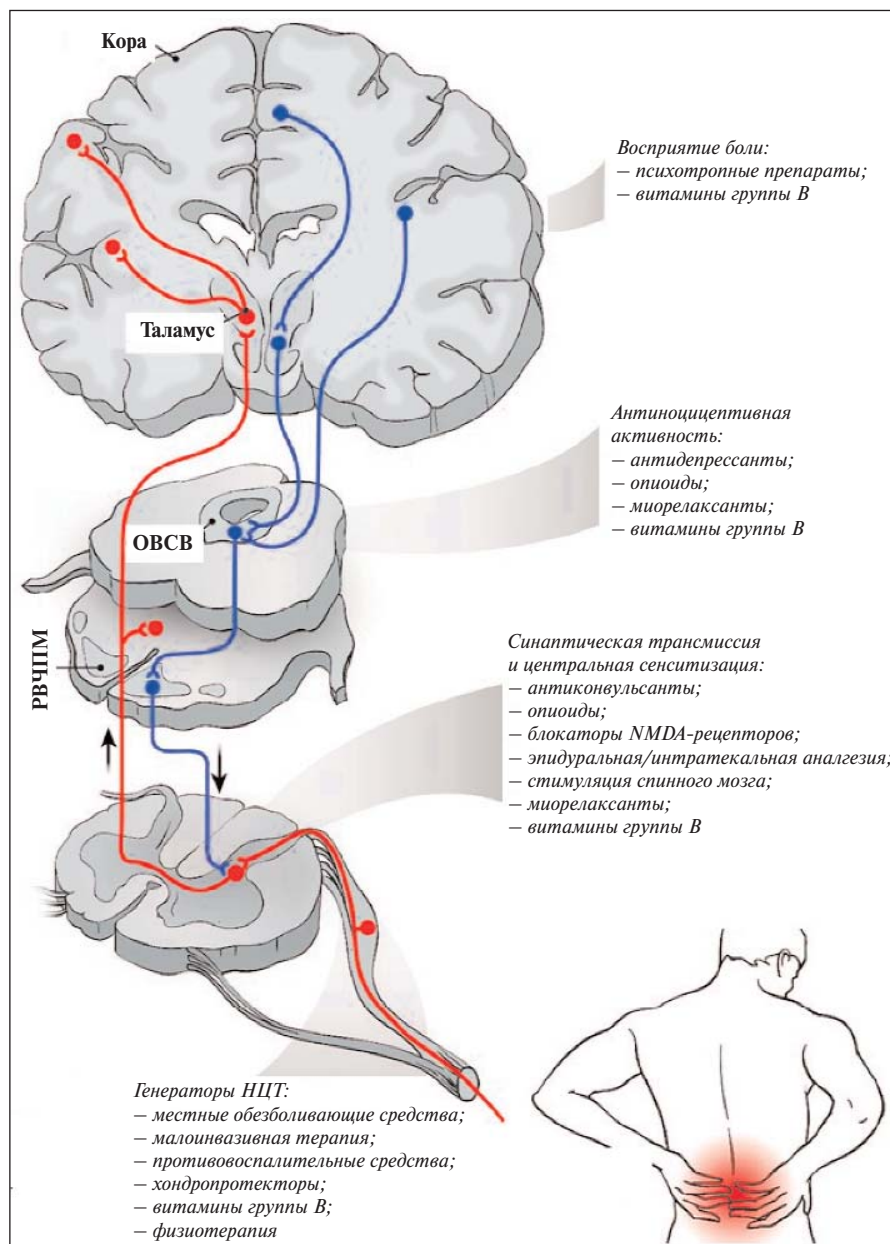
ют различные лекарственные группы, является синергизм действия с НПВП.

В зависимости от механизма действия (см. рисунок) АА условно подразделяют на:

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

Наркотические анальгетики контролируют главным образом центральную сенситизацию, что обусловлено активацией энкефалинергической субстанции нисходящего корешка тройничного нерва, задних рогов спинного мозга, в антиноцицептивной системе ствола головного мозга и гипоталамических образований. Некоторые наркотические анальгетики морфинного ряда (трамадол, кодеин, гидрокодон и др.) достаточно эффективны, в отличие от морфина, при приеме внутрь. К наркотическим агонистам относятся также: промедол (тримеперидин), фентанил (сентонил) и препараты группы метадона. Промедол в 2–4 раза слабее, чем морфин, по анальгезирующему действию, но вызывает существенно меньше ПЭ, действует 3–4 ч. Фентанил (дюрогезик) в 100–400 раз эффективнее морфина, но его анальгезирующее действие продолжается 20–30 мин.

Главные осложнения при применении наркотических анальгетиков – развитие толерантности (снижение эффекта) и зависимости (привыкания), которые могут появиться уже в



Фармакологическая модуляция НЦМ. Серая линия – ноцицептивная афферентация; черная линия – антиноцицептивная импульсация. ОВСВ – околоспинальное серое вещество; РВЧПМ – ростральная вентромедиальная часть продолговатого мозга

первые дни при повторном введении препаратов, что определяет их высокую опасность. В частности, в США бесконтрольное применение наркотических анальгетиков привело к большому количеству смертельных исходов (59 тыс. человек в 2016 г.); в 2018 г. такую ситуацию признали «национальным бедствием» [12]. В России наркотические средства используются главным образом для купирования ХБ у онкологических больных; их также применяют в виде комбинированных лекарственных средств (залдиар — аналог виколина).

Психотропные препараты нередко присутствуют в комбинированной терапии ХБ, что обусловлено их анальгезирующей активностью и способностью потенцировать действие обезболивающих средств за счет снижения центральной сенситизации вследствие сродства к серотониновым S_2 -рецепторам. Сочетая психотропные средства с анальгетиками, можно добиться адекватного обезболивания у 80% больных. Лучшим обезболивающим эффектом обладают левомепромазин (тизерцин), галоперидол и меньшим — аминазин (хлорпромазин). Однако данные препараты относятся к рецептурным формам, поэтому их клиническое применение ограничено.

Антидепрессанты также входят в группу АА, поскольку способны потенцировать действия НПВП за счет модуляции эндогенных опиатных пептидов и пролонгации синергической активности норадреналина и серотонина, кроме того, они купируют тревогу, страх и психовегетативные компоненты болевого синдрома. В клинической практике для лечения болевых синдромов чаще всего применяются ингибиторы обратного захвата нейромедиаторов — неселективные и селективные. К первым относятся три- и четырехциклические антидепрессанты; основными представителями трициклических антидепрессантов являются amitриптилин, имипрамин и кломипрамин, а одним из основных представителей четырехциклических антидепрессантов является миансерин (леривон), отличающийся преимущественным действием на норадренергическую трансмиссивную систему.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина — флуоксетин, венфлаксин, сертралин, пароксетин и др. Они обладают минимальными антихолинергической и α -адренергической блокирующей активностью и ПЭ (тошнота, рвота, тревожность и беспокойство, сексуальная дисфункция, головная боль, возбуждение), однако могут ухудшить подвижность пациента и способность выполнять упражнения, предписанные в рамках реабилитационных программ.

Анальгетический эффект антиконвульсантов, осуществляющих преимущественно блокаду потенциалзависимых натриевых каналов (дифенин, карбамазепин), достигается за счет торможения эктопических разрядов, возникающих в поврежденном нерве, и снижения периферической и центральной сенситизации. Эффективность карбамазепина доказана у пациентов с тригеминальной невралгией, диабетической полиневропатией, фантомно-болевым синдромом. В клинической практике для лечения болевых синдромов используются антиконвульсанты трех классов:

- блокаторы потенциалзависимых натриевых каналов (дифенин, вальпроат натрия, карбамазепин, ламотриджин);
- препараты, усиливающие ГАМКергическую нейромедиацию (бензодиазепины, барбитураты, вальпроат натрия, габапентин, прегабалин);

— препараты, блокирующие выделение возбуждающих аминокислот (ламотриджин). Однако у препаратов данной группы есть существенные ограничения: они являются рецептурными формами и используются по методу титрования, что иногда приводит к необходимости назначать большие дозы, вызывающие выраженные ПЭ.

Включение в комплексную терапию болевого синдрома миорелаксантов центрального действия, механизм действия которых связывают с блокадой натриевых каналов, ускоряет выздоровление и уменьшает длительность пребывания на больничном листе. В частности, толперизон (мидокалм) способен подавлять моно- и полисинаптические ноцицептивные рефлексы на уровне спинного мозга и нормализовать гиперимпульсацию в ретикулярной формации; причем подавление моносинаптической передачи в спинном мозге связано не только с ингибированием потенциалов действия посредством прямого торможения потенциалзависимых натриевых каналов (лидокаиноподобный эффект), но и со снижением высвобождения возбуждающих нейромедиаторов из центральных участков афферентных волокон [13].

Однако клиническое использование указанных препаратов ограничено из-за их ПЭ (седация, тошнота, запор, головокружение, угнетение дыхания, зависимость и злоупотребление, гепатоксичность и множественное лекарственное взаимодействие) [14].

Нейротропные витамины (НТВ)

В отличие от описанных выше препаратов, обладающих «сегментарным» влиянием на ЦМ, НТВ (оригинальная лекарственная форма — Мильгамма, состоящая в таблетированной форме из бенфотиамина и пиридоксина гидрохлорида по 100 мг, а в инъекционной форме — из тиамин гидрохлорида, пиридоксина гидрохлорида по 100 мг, цианкобаламина 1 мг, лидокаина гидрохлорида 20 мг) оказывают мультимодальное действие. Анальгетические эффекты тиамин (витамин В₁), пиридоксин (витамин В₆) и цианкобаламина (витамин В₁₂) впервые описаны около 30 лет назад как при самостоятельном применении, так и в комбинации с НПВП (в частности, с диклофенаком) при боли в спине. Анальгетический эффект НТВ объясняется их мультимодальным действием, включающим противовоспалительный и антиоксидантный эффект вследствие активации аденозиновых рецепторов и модуляции потенциалзависимых натриевых каналов (тиамин), блокады пуринергических рецепторов P2X (витамин В₆), а также ГАМКергического и серотонинергического эффектов (витамин В₁₂ и В₆) [15].

Последние данные указывают на то, что усиление антиноцицептивного действия морфина витаминами группы В можно объяснить внутриклеточными путями, связанными с устойчивостью к морфину (p-NR1 and p-PKC), и иммуномодулирующими эффектами в спинном мозге (IBA1 and IL-1b) [16]. Противовоспалительное влияние витаминов группы В наиболее изучено в экспериментальных исследованиях на животных (механическая аллодиния и невропатическая боль) [17].

Клинические исследования анальгетической эффективности витаминов группы В проводились начиная с 80-х годов прошлого столетия. Согласно результатам метаанализа, комплексная терапия боли в нижней части спины, включающая диклофенак и НТВ, уменьшает продолжительность применения НПВП по сравнению с монотерапией дикло-

фенаком: необходимое число больных, которых нужно пролечить для достижения положительного эффекта (number needed to treat, NNT), составило только 6; а суммарная доза диклофенака уменьшилась примерно на 50%. В метаанализе не выявлена значительная разница в ПЭ — общих или со стороны ЖКТ. В целом очевидно, что НТВ имеют более благоприятный профиль безопасности [12].

В данный метаанализ включены исследования, в которых сообщается, что комбинированная терапия боли с применением НТВ у пациентов после тонзиллэктомии приводит к снижению требуемой дозы диклофенака в среднем на 50 мг/сут ($p < 0,00001$) [11, 18]. Значительное уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) было обнаружено в двух исследованиях у пациентов с переломами нижних конечностей и выраженным остеоартритом [19, 20]: в группе больных, у которых в комплексной терапии применяли НТВ, показатель боли по ВАШ был на два пункта ниже, чем в группе больных, у которых использовался только диклофенак.

При этом доза диклофенака варьировалась от 75 до 150 мг/сут, а доза витаминов В₁ и В₆ — от 100 до 300 мг/сут. В то же время доза витамина В₁₂ составляла от 0,75 [21, 22] до 2 [23] мг/сут, при этом отмечалось выраженное снижение уровня боли. Эти результаты согласуются с данными, полученными при наблюдении больных с выраженным остеоартритом коленного сустава [20] и больных после хирургического лечения переломов нижних конечностей, у которых цианкобаламин применялся в дозе 2 мг/сут и выше [19]. Причем ранее в рандомизированном клиническом исследовании оценивалась эффективность внутримышечного введения витамина В₁₂ в качестве монотерапии у пациентов с ХБ в спине по сравнению с плацебо [24]. Установлено значительное снижение уровня боли по ВАШ у пациентов, получавших витамин В₁₂ (среднее снижение — 66 пунктов), по сравнению с группой плацебо (среднее снижение — 34 пункта; $p < 0,0001$). В новом обзоре исследований эффективности монотерапии витамином В₁₂ у пациентов с ХБ при диабетической невропатии, периферической невралгии при множественной миеломе, неспецифической боли в нижней части спины, герпетической невропатии и других состояниях показан значимый положительный результат в виде уменьшения боли при назначении высоких доз витамина В₁₂ [25]. Логично предположить, что анальгетический эффект комбинации тиамин, пиридоксин и цианкобаламина выше, чем таковой витамина В₁₂.

В двух пилотных исследованиях обнаружено преимущество комбинации НТВ и диклофенака при лечении острой неспецифической боли в спине и при болевых синдромах, обусловленных дегенеративными изменениями позвоночника ревматической природы [26, 27]. По данным авторов, синергизм действия НТВ и диклофенака способствовал более раннему возвращению больных к трудовой активности и уменьшению экономического бремени данной патологии для государства. Более того, комбинированная терапия ассоциировалась с меньшей интенсивностью боли и большей удовлетворенностью пациентов результатами лечения на ранней стадии заболевания, в частности в связи с незначительностью ПЭ со стороны ЖКТ, вероятно, вследствие уменьшения кумулятивных доз диклофенака.

Обобщая современную доктрину фармакотерапии скелетно-мышечной ХБ, следует отметить, что эффективность отдельных препаратов ограничена (менее чем у трети

пациентов отмечается лишь умеренное облегчение боли, большинство используемых в клинической практике НПВП имеют высокий риск осложнений). В связи с этим существует необходимость создания новых, более действенных лекарственных средств или оптимизации комбинаций уже имеющихся препаратов. Лучшим обоснованием целесообразности применения комбинированной терапии является представленная выше нейроматриксная концепция скелетно-мышечной ХБ, которая предполагает существование двух главных ее компонентов — воспалительного и патофизиологического, что позволяет верифицировать «активные» мишени для терапевтического воздействия у конкретного больного.

Современные исследования подтверждают эффективность и предпочтительность комбинированной терапии [28–31]. В целом использование комбинации лекарственных средств преследует несколько целей: синергизм обезболивающего эффекта; повышение профиля безопасности основного анальгетика или коррекция психоневрологических и вегетативных нарушений, сопутствующих ХБ. Поэтому принято выделять препараты первой, второй, третьей и четвертой линий при лечении различных нозологических форм, сопровождающихся ХБ. Например, при скелетно-мышечной боли препаратами первой линии являются НПВП, витамины группы В и хондропротекторы; второй — наркотические анальгетики; третьей — антидепрессанты, а четвертой — антиконвульсанты; а бензодиазепиновые и глюкокортикоидные (системно) препараты не рекомендуются.

Ситуация осложняется тем, что сегодня фармацевтический рынок перенасыщен препаратами, претендующими на роль «идеальных» противоболевых средств. Поэтому только критический анализ потенциальной эффективности и риска использования того или иного лекарственного средства с точки зрения его воздействия на НЦМ может упорядочить спонтанный выбор лекарств и будет адекватным ответом на рекламно-иницируемую мотивацию.

Таким образом, лекарственная терапия скелетно-мышечной ХБ должна быть: во-первых, максимально индивидуализированной; во-вторых, комплексной; в-третьих, патогенетической; в-четвертых, этапной и преемственной. При этом оптимизации лечения будут способствовать:

- целенаправленное контролируемое воздействие на нейрофизиологические и воспалительные механизмы боли;
- дифференциальная диагностика болевых синдромов по топико-нозологическому принципу в соответствии с основными канонами классической неврологии;
- комбинированная терапия, направленная на оптимизацию лечения и базирующаяся на оценке клинической выраженности анальгетического эффекта и риска осложнений;
- использование АА в качестве монотерапии при умеренной или слабой скелетно-мышечной боли.

Учитывая это, концепция АА приобретает особый смысл. Сегодня получены достоверные данные об эффективности витаминов группы В при боли в спине, послеоперационной боли. Имеются отдельные публикации о потенцировании положительных эффектов витаминов группы В и других АА, которые позволяют уверенно говорить о перспективности исследований в данном направлении и необходимости перехода на новый технологический уровень, что сделает терапию больных данного профиля максимальной безопасной [32].

Как и любое исследование, данная статья имеет ограничения, поскольку со временем появятся новые доказательства, которые потребуют пересмотра представленных данных. На момент написания статья содержит легко выполнимые и научно обоснованные рекомендации по опти-

мизации лечения пациентов со скелетно-мышечной болью, а также представляет собой попытку создать основу для разработки новых отечественных и международных руководств по лечению ХБ, более доступных и понятных для ученых и практикующих врачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Treede R, Riel W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11). *Pain*. 2019 Jan;160(1):19-27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
2. Davies M, Cohen S. Acute presentations of chronic pain conditions. In: Mahoney PF, Buckenmaier C, editors. *Combat Anesthesia: The First 24 Hours* (Textbooks of Military Medicine) Department of the Army; 2015. P. 245-59.
3. Shrestha R, Silwal P, Basnet N, et al. A prospective study of commonly prescribed drugs in the management of neuropathic. Pain and its Medication Adherence Pattern. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2016 Jan-Mar;14(53):47-53.
4. Данилов АБ. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. Москва: АММ-пресс; 2016. 636 с. [Danilov AB. *Upravlenie bol'yu. Biopsichosotsial'nyi podkhod* [Pain management. Biopsychosocial approach]. Moscow: AMM-press; 2016. 636 p.]
5. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018 Nov; 27(11):2791-2803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2. Epub 2018 Jul 3.
6. Sondergaard K, Gislason G. NSAIDs and cardiac arrest: Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of Out-of-hospital Cardiac Arrest: A nationwide Case-Time-Control study. *Eur Heart J*. 2017 Jun 14;38(23):1788-1789. doi: 10.1093/eurheartj/ehx267.
7. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2006 May;101(5):945-53.
8. Grosser T, Yu Y, Fitzgerald G. Emotion recollect in tranquility: lessons learned from the COX-2 saga. *Annu Rev Med*. 2010;61:17-33. doi: 10.1146/annurev-med-011209-153129.
9. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhalal N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
10. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011 Sep;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098. Epub 2011 Sep 27.
11. Галанов ДВ. Рациональная комбинированная терапия болевых синдромов. Лечебное дело. 2013;(3):24-31. [Galanov DV. Rational combination therapy of pain syndromes. *Lechebnoe delo*. 2013;(3):24-31. (In Russ.)].
12. Calderon-Ospina C, Nava-Mesa M, Arbelaez Ariza C. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. *Pain Med*. 2019 Sep 16. pii: pnz216. doi: 10.1093/pm/pnz216. [Epub ahead of print]
13. Okada H, Honda M, Ono H. Method for recording spinal reflexes in mice: effects of thyrotropin-releasing hormone, DOI, tolperisone and baclofen on monosynaptic spinal reflex potentials. *Jpn J Pharmacol*. 2001 May; 86(1):134-6.
14. Овчинникова ЕА, Рашид МА, Куликов АЮ. Эффективность, безопасность и фармакоэкономические аспекты применения толперисона. Практика. 2005;(1):1-9. [Ovchinnikova EA, Rashid MA, Kulikov AYU. Efficacy, safety and pharmacoeconomic aspects of the use of tolperisone. *Praktika*. 2005;(1):1-9. (In Russ.)].
15. Пизова НВ. Мильгамма и Мильгамма Композитум при лечении неврологических заболеваний. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;1(3-4):75-81. [Pizova NV. Milgamma and milgamma compositum in the treatment of neurological diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(3-4):75-81. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2009-60
16. Левин ОС. Вертеброгенная пояснично-крестцовая радикулопатия: современные подходы к диагностике и лечению. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2015;23(3):40-48. [Levin O.S. Vertebrogenic lumbosacral radiculopathy: modern approaches to diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2015;23(3):40-48. (in Russ.)].
17. Deng XT, Han Y, Liu WT, Song XJ. B Vitamins potentiate acute morphine antinociception and attenuate the development of tolerance to chronic morphine in mice. *Pain Med*. 2017 Oct 1;18(10):1961-1974. doi: 10.1093/pm/pnw358.
18. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer. *Neural Plast*. 2013;2013:424651. doi: 10.1155/2013/424651. Epub 2013 Dec 26.
19. Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernandez AF. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat*. 2012;2012:104782. doi: 10.1155/2012/104782. Epub 2011 Oct 31.
20. Maga-na-Villa MC, Rocha-Gonzalez HI, Fernandez del Valle-Laisequilla C. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: A double blind study. *Drug Res (Stuttg)*. 2013 Jun; 63(6):289-92. doi: 10.1055/s-0033-1334963. Epub 2013 Mar 22.
21. Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Reduced diclofenac administration by B vitamins: Results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):107-15.
22. Vetter G, Bruggemann G, Lettko M. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z Rheumatol*. 1988 Sep-Oct; 47(5):351-62.
23. Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: *Systematic Reviews in Health Care*. New York: John Wiley & Sons; 2008. P. 285-312.
24. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, et al. Vitamin B in low back pain: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2000 May-Jun;4(3):53-8.
25. Buesing S, Costa M, Schilling J. Vitamin B₁₂ as a treatment for pain. *Pain Physician*. 2019 Jan;22(1):E45-E52.
26. Lettko M, Bartoszyk GD. Reduced need for diclofenac with concomitant administration of pyridoxine and other B vitamins. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;585:510-2.
27. Khan TA, Ahmad A, Haider IZ. Low dose diclofenac sodium with vitamin-B complex compared with diclofenac alone. *Professional Med J*. 2008;15:440-4
28. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov;25(11):2589-99. doi: 10.3111/13696990903246911.
29. Gellera M, Mibielli M, Nunesa C, et al. Comparison of the action of diclofenac alone versus diclofenac plus B vitamins on mobility in patients with low back pain. *J Drug Assess*. 2016

Mag 31;5(1):1-3. eCollection 2016.

30. Камчатнов ПР. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. Журнал неврологии и психиатрии. 2016;(10):28-33. [Kamchatnov PR. Improvement of the efficacy and safety of the treatment of patients with low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2016;(10):28-33. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/>

jnevro201611610128-33

31. Головачева ВА, Головачева АА. Терапия острой неспецифической боли в спине: новые возможности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):123-8. [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Therapy for acute nonspecific back pain: new additional opportunities. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry,*

Psychosomatics. 2018;10(4):123-8. (In Russ.)]. doi: Therapy for acute nonspecific back pain: new additional opportunities

32. Deng XT, Han Y, Liu WT, Song XJ. B Vitamins potentiate acute morphine antinociception and attenuate the development of tolerance to chronic morphine in mice. *Pain Med*. 2017 Oct 1;18(10):1961-1974. doi: 10.1093/pm/pnw358.

Поступила 20.11.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Верваг Фарма». 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.