

Е.В. КОСТЕНКО, д.м.н., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы

ПОСТИНСУЛЬТНЫЕ БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ:

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ, ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Статья посвящена актуальной проблеме постинсультных болевых синдромов (ПБС). Боль после инсульта ассоциирована с эмоциональными нарушениями, когнитивной дисфункцией, нарушением двигательной функции, ухудшением качества жизни пациента и ограничением возможностей медицинской реабилитации. Представлен обзор клинических аспектов, факторов риска развития ПБС, особенностей терапии и реабилитационных мероприятий наиболее часто встречающихся болевых синдромов после инсульта. Приводятся данные собственного наблюдения 1317 пациентов, перенесших инсульт. Продemonстрирована эффективность применения лорноксикама в комплексной программе медицинской реабилитации пациентов, перенесших инсульт, с миофасциальным болевым синдромом поясничной локализации и болью в плече. Таким образом, боль является частым осложнением после инсульта, необходимо выявлять пациентов с высоким риском ее развития. Своевременная и адекватная терапия ПБС с включением в реабилитационные программы эффективных и безопасных нестероидных противовоспалительных средств способствует улучшению функциональных исходов после инсульта.

Ключевые слова: постинсультные болевые синдромы, инсульт, боль в плече, миофасциальный болевой синдром, медицинская реабилитация, лорноксикам.

E.V. KOSTENKO, MD, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department

POST-STROKE PAIN SYNDROMES: CLINICAL ASPECTS, DIAGNOSTIC CRITERIA, FEATURES OF THERAPY AND REHABILITATION MEASURES

The article is devoted to the topical problem of post-stroke pain syndromes, which are a frequent complication after a stroke. Pain after a stroke is associated with psychoemotional disorders, cognitive dysfunction, dysfunction, impaired quality of life and limited opportunities for medical rehabilitation. The review of clinical aspects, risk factors of development of post-stroke pain, features of therapy and rehabilitation measures of the most common pain syndromes after a stroke is presented. The data of own observation of 1317 patients who have suffered a stroke are given. The effectiveness of lornoxicam in the complex program of medical rehabilitation of stroke patients with myofascial pain syndrome of lumbar localization and pain in the shoulder was demonstrated.

Conclusions: In order to improve the effectiveness of the rehabilitation process, optimize the quality of life and function after a stroke, it must be taken into account that the pain is a frequent complication after a stroke and identify patients at high risk of its development. Timely and adequate therapy of PBS with the inclusion of effective and safe NSAIDs in rehabilitation programs contributes to the improvement of functional outcomes after a cerebral stroke.

Keywords: post-stroke pain syndromes, stroke, pain in the shoulder, myofascial pain syndrome, medical rehabilitation, lornoxicam.

ВВЕДЕНИЕ

Болевые синдромы после перенесенного церебрального инсульта (ЦИ) встречаются более чем у половины пациентов, из них около 70% испытывают боль ежедневно. Вариабельность эпидемиологических данных постинсультных болевых синдромов (ПБС) связана с их гетерогенностью, различиями в дизайне исследования, определениями типов боли и выборкой групп пациентов (табл. 1). Имеются сведения о том, что в ряде случаев ПБС остается нераспознанным и даже при его выявлении лечится не всегда адекватно. Пациенты с ПБС восстанавливаются в 2 раза медленнее, чем пациенты, не имеющие болевых синдромов [1, 2].

У пациентов с ПБС ниже качество жизни, чаще встречаются когнитивные нарушения и расстройства повседневного функционирования [1], более выражены апатия,

депрессия и тревога [11]. ПБС является предиктором суицидов после инсультов [12]. Выраженность болевого синдрома имеет сильную корреляцию с тяжестью когнитивных расстройств и депрессии, качеством жизни пациентов [6].

В настоящее время принято выделять следующие виды ПБС: центральная постинсультная боль (ЦПБ); боль, вызванная болезненными спазмами спастических паретичных мышц; скелетно-мышечная боль (СМБ) – боль в суставах паретичных конечностей («синдром болевого плеча», артропатия суставов), боль в нижней части спины; постинсультная головная боль; комплексный регионарный болевой синдром (КРБС).

Развитие ПБС обусловлено взаимным влиянием нескольких факторов и механизмов, включая центральный и периферический механизмы, физиологические и анатомические особенности, которые на разных этапах

развития ПБС вносят различный вклад в его формирование. Комплексные пациент-ориентированные терапевтические стратегии должны быть связаны с воздействием на факторы, вносящие вклад в формирование ПБС у каждого конкретного пациента (рис. 1). Имеющиеся в литературе данные позволяют предположить, что лечение боли ассоциировано с улучшением когнитивных функций, качества жизни и повседневного функционирования пациента [13].

Выявление и лечение ПБС могут значительно повлиять на функциональный исход ЦИ, так же как и на другие показатели, что в целом влияет на качество жизни пациента. Имеются данные о повышении эффективности реабилитационных мероприятий и улучшении реабилитационного прогноза у пациентов в зависимости от адекватности и времени начала терапии ПБС [13].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПБС

Существует ряд демографических, клинических и преморбидных факторов, увеличивающих риск развития ПБС и рассматриваемых в качестве предикторов формирования болевых синдромов [9] (табл. 2). Частота развития постинсультной боли увеличивается с возрастом пациента и при наличии предсуществующего болевого синдрома, артропатий, полиневропатий, заболеваний периферических сосудов. При повышении мышечного тонуса, парезах верхних конечностей, чувствительных расстройствах чаще развиваются КРБС, СМБ, в т. ч. боль в плече [14]. Ишемические инсульты приводят к развитию боли чаще, чем геморрагические [2]. Локализация очага в таламусе и стволе часто является предиктором ЦПБ [9].

Особенности клинко-неврологического дефицита при ЦИ связаны со сложностью распознавания, оценки и

Таблица 1. Распространенность постинсультного болевого синдрома

Исследование	Дизайн	Распространенность	Время от инсульта до болевого синдрома	Дополнительная информация
Langhorne P., 2000 [3]	Проспективное 30-мес. наблюдение (n = 311) в 3-х центрах	43% (n = 134/311)	1–6 мес.	9% – боль в плече; 34% – другие типы боли
Widar M., 2002 [4]	Ретроспективный анализ данных пациентов с 2-летним периодом после МИ, n = 972	65% – 1–6 мес. (n = 632/972)	Время развития боли: <1 нед.: 28%; 1 нед. – 1 мес.: 23%; 2–6 мес.: 44%; 20–27 мес.: 55%	35% – ЦПБ; 42% – ноцицептивная боль; 23% – ГБН
Kong K., 2004 [5]	Перекрестное обследование амбулатории территориального реабилитационного центра за 3-мес. период (n = 107)	42% (n = 45/107)	3 мес.	71% – СМБ; 29% – ЦПБ ассоциирована с более коротким периодом после МИ
Jonson A.C., 2006 [6]	База данных регистра населения. Проспективное. Оценивали к 4 (n = 329) и 16 мес. (n = 297) после инсульта методом опроса	4 мес.: 32% (из 329) – средняя и сильная боль; к 16 мес.: 21% (из 297) – средняя и сильная боль, 4% – легкая боль	К 4 мес.: 0–2 мес.: 31%; 2 нед. – 2 мес.: 14%; >2 мес.: 17%; к 16 мес.: 0–2 мес.: 26%; 2 нед. – 2 мес.: 5%; >2 мес.: 29%	ВАШ значительно хуже для средней и сильной боли к 16 мес. в отличие от 4 мес. Самовосприятие причины боли к 16 мес.: инсульт
Lundstrom E., 2009 [7]	Перекрестное исследование Шведского национального регистра (n = 147)	49%	N/A	21% – ГБН; 9% – боль в плече; 4% – ЦПБ; 15% – бедро/нога/стопа
Hansen A.P., 2012 [8]	Проспективное когортное исследование пациентов университетского госпиталя в течение 8 мес. (n = 275)	55,3% – 3 мес. 65,8% – 6 мес.	3–6 мес. после инсульта	3 мес.: ГБ – 15,3% (n = 42), боль в плече – 10,2% (n = 28), ЦПБ не оценивалась. 6 мес.: ГБ – 13,1% (n = 36), боль в плече – 12% (n = 33), вероятная центральная боль – 10,6% (n = 29)
O'Donnel M.J., 2013 [9]	Стандартный опрос как часть рандомизированного контролируемого исследования (n = 15 754)	10,6%	90–120 дней после инсульта	2,7% – ЦПБ; 1,5% – периферическая нейропатия; 1,3% – боль, связанная со спастичностью
Sanches M.N., 2015 [10]	Системный анализ литературы, 10 статей	От 22 до 47%	От 1 до 12 мес.	24% – боль в плече; 8% – ЦПБ; 34% – СМБ. Гиперсенситивность ЦНС играет роль в формировании ПБС

Таблица 2. Факторы риска развития ПБС

Демографические	Женский пол Старшая возрастная группа Первичный инсульт
Преморбидные	Употребление алкоголя Применение статинов Заболевания периферических сосудов Депрессия Предшествующий болевой синдром Артропатии Полиневропатии
Клинические	Спастичность Двигательные расстройства Чувствительные расстройства Длительный постельный режим Позднее начало реабилитации
Факторы, связанные с характером и локализацией инсульта	Ишемический инсульт Локализация в области таламуса Стволовая локализация

характеристики боли после инсульта, включая субъективное восприятие боли, возможность описания боли, нежелание пациента «раскрыть» симптом, нарушение речи, неглект-синдром.

Хотя существует множество шкал и опросников для оценки и исследования боли, до сих пор не разработано специфической шкалы для оценки ПБС. Следует учитывать, что пациенты после ЦИ с меньшей вероятностью ответят на все шкалы, чем их здоровые сверстники, однако создание простой унифицированной шкалы, информативной

для всех пациентов после ЦИ, затруднено гетерогенностью симптоматики у пациентов с данной патологией [15].

НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПОДТИПЫ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ БОЛИ

Для ПБС характерны и нейропатический, и ноцептивный механизмы. Попытки стандартизировать уточняющие термины для боли привели к публикации Международной ассоциации по изучению боли (IASP), посвященной терминологии боли и ее описанию [15]. Большинство авторов сходятся во мнении, что ЦПБ следует рассматривать как первичный тип ПБС, вторичный – боли, обусловленные спастичностью, боль в плече, КРБС, головная боль, СМБ [5, 8]. Многие пациенты предъявляют жалобы на сочетание нескольких видов боли, наиболее часто встречающиеся комбинации: ЦПБ и спастичность, КРБС и боль в плече [2, 5].

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ПОСТИНСУЛЬТНЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

ЦПБ – наиболее часто выявляемый болевой синдром [4]. Время появления боли различно. Чаще всего она развивается в течение первых 3–6 мес. после инсульта [15]. Имеются данные, что у 50% пациентов боль возникает в течение 1-го мес. после инсульта, у 37% – в период от 1-го мес. до 2-х лет после инсульта, у 11% – после 2-х лет [16]. Появление синдрома часто постепенное, совпадает с нарастанием чувствительных расстройств и появлением дизестезии [17]. Боль часто носит интенсивный и неослабевающий характер, с эпизодами без боли, не превышающими несколько часов [17]. Факторы риска развития ЦПБ включают: молодой возраст, предыдущие депрессии, курение и ухудшение симптомов инсульта [5]. Когортное исследование подтвердило, что пациенты молодого возраста, перенесшие инсульт, в 2 раза больше подвержены развитию ЦПБ [18].

ЦПБ чаще связана с поражением вентропостериомедиальных и вентропостериолатеральных ядер таламуса, но возможна и при экстра-таламических поражениях на любом уровне, особенно при вовлечении спино-таламического тракта [19]. Таламический заднелатеральный синдром Дежерина – Руси лучше всего характеризует ЦПБ, на его долю приходится около 1/3 случаев ЦПБ [17]. Он проявляется тяжелой и пароксизмальной болью, сопровождающейся аллодинией и гипералгией. Латеральный мозговой синдром часто сопровождается поражением ствола головного мозга и нередко характеризуется ЦПБ. Примерно 80% поражений, вызывающих ЦПБ, являются полушарными.

Рисунок 1. Психологические, центральные, периферические и автономные факторы, синергично вносящие вклад в ПБС и ассоциированные с таргетной терапевтической стратегией [13]

Кортикальный инсульт сопровождается ЦПБ при вовлечении теменных долей и подлежащего белого вещества. Поражение правого полушария, независимо от наличия или отсутствия поражения таламуса, чаще приводит к развитию ЦПБ. Предполагают, что это связано с ведущей ролью правого полушария в координации боли [17]. ЦПБ часто встречается и при небольших инфарктах, вероятно, из-за связи механизмов их развития с поражением таламуса и моста [5].

Проявление ЦПБ характеризуется рядом клинических признаков (табл. 3). В целом выделяют три типа болевого компонента ЦПБ: постоянная боль, спонтанная прерывистая боль и гипералгезия/аллодиния. В одном из исследований клинических характеристик ЦПБ у 964 пациентов было показано, что гипералгезия встречается в 57% случаев, механическая аллодиния – в 51%, холодовая гипералгезия – в 40%, около 70% больных не ощущали разницу в температуре от 0 до 50° [18]. Клинически ЦПБ сходна с нейропатическими болевыми синдромами (как центральными, так и периферическими). Следует отметить, что паттерн чувствительных нарушений в кожной зоне поражения может различаться при разных патологиях или даже у разных пациентов при одном и том же заболевании [18].

В соответствии с современными критериями, для диагностики ЦПБ необходимо исключить все остальные причины боли. Критерии оценки каждого случая основаны на классификации нейропатической боли, предложенной Treede et al. [20]. Случай определяют как «возможную ЦПБ» при соответствии критериям 1, 2, 3, как «вероятную ЦПБ» – при соответствии критериям 1, 2, 3 плюс критерий 4 или 5, как «подтвержденную ЦПБ» – при соответствии критериям 1–5.

Критерии:

1. Исключение других потенциальных причин боли.
2. Боль имеет четкую и анатомически обоснованную локализацию, соответствующую очагу в ЦНС.
3. Анамнез, свидетельствующий об инсульте.
4. Выявление четких и анатомически обоснованных нарушений при клиническом неврологическом осмотре (нарушение чувствительности с положительным или отрицательным знаком в болезненной области, боль локализуется в зоне чувствительных нарушений, расположение зоны чувствительных нарушений соответствует локализации очага поражения в ЦНС).
5. Выявление соответствующего сосудистого очага при помощи методов нейровизуализации (КТ/МРТ).

ЦПБ трудно поддается лечению и предполагает индивидуальный подбор терапии. Эффективными считаются трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и противоэпилептические препараты, включая ламотриджин, габапентин и прегабалин [4, 6]. Внутривенное введение лидокаина [21] и кетамина [22] эффективно при ЦПБ для облегчения острой боли, но данные методы мало изучены. Согласно рекомендациям EFNS 2010 г. по лечению центральной нейропатической боли, прегабалин является единственным препаратом первой линии с доказанной эффективностью уровня А. Двойное слепое плацебо-контролируе-

Таблица 3. Клинические признаки для распознавания ЦПБ

Словесное описание: раздражающая, ноющая, жгущая, замораживающая, сдавливающая
Спонтанные дизестезии
Аллодиния прикосновения и умеренных температур
Вариабельность качества боли
Аномальная чувствительность к уколу и высоким температурам
Возрастание порога восприятия прикосновения и двухточечного распознавания

мое исследование прегабалина, применяемого в течение 4-х нед. в терапии центральной нейропатической боли, возникшей вследствие инсульта или спинальной травмы, показало, что он существенно уменьшал боль в сравнении с плацебо [6]. В настоящее время нет доказательств фармакологической профилактики ПБС.

Небольшое ретроспективное исследование показало уменьшение оценок боли у пациентов, применявших таблетированные формы метилпреднизолона [21]. Однако не было проведено ни одного рандомизированного проспективного исследования по применению метилпреднизолона. Получены данные о неэффективности леветиретама при ЦПБ, хотя другие противосудорожные препараты показали свою эффективность при ЦПБ. Имеются данные анализа эффективности нейростимуляционной терапии у пациентов с ЦПБ, в т. ч. при рефрактерных случаях ЦПБ: в системных обзорах эффективность стимуляции моторной коры составила примерно 50% и возрастала до 77% при одновременном использовании соматосенсорных вызванных потенциалов [23]. Частота успешных попыток при ЦПБ была выше, чем при травме спинного мозга и при периферической нейропатической боли. [23]. Также исследовались неинвазивные техники для лечения ЦПБ, было показано, что транскраниальная магнитная стимуляция (мТМС) с повторяющейся ежедневной стимуляцией моторной коры эффективна при ЦПБ и может давать устойчивый обезболивающий эффект.

Боль при спастичности. Спастичность как выражение синдрома верхнего мотонейрона имеет моторные и немоторные клинические проявления, такие как скорость-зависимое повышение мышечного тонуса, спастическая дистония, спастическая ко-контракция, повышенные рефлекс, боль, контрактуры [14]. Проспективное наблюдательное исследование продемонстрировало выраженную взаимосвязь между развитием спастичности и боли. Так, у 72% пациентов со спастичностью развивался болевой синдром, и только 1,5% пациентов, не имеющих спастичности, испытывали болевые ощущения [24]. Взаимосвязь между спастичностью и болью продолжает изучаться, и наиболее вероятной причиной является мультиколлинеарность нейропатических и ноцицептивных механизмов [7]. Нейронные сети, которые ответственны за боль и спастичность на спинальном и церебральном уровнях, могут накладываться, это подтверждается тем фактом, что боль уменьшается при стимуляции коры моторных зон [24].

Спастичность может вызвать изменения структуры и свойств мышцы, приводя к фиброзу и атрофии, что созда-

ет аномальную нагрузку на мышцы и связки. Пациенты с более высокой степенью спастичности имеют более низкий индекс Бартела, низкое качество жизни и большую интенсивность боли [24].

Тщательное клиническое обследование имеет большое значение для выявления спастичности. Низкий индекс Бартела на 7-й день, левосторонняя гемиплегия при поступлении, левосторонний парез и курение были определены в качестве независимых факторов риска развития спастичности [24]. Боль рассматривается как одно из показаний для лечения спастичности с использованием ботулинотерапии. Целесообразно придерживаться индивидуального подхода с учетом функциональных преимуществ повышения мышечного тонуса в некоторых случаях, т. к. собственный автоматизм мышечных фибрилл целенаправленно формирует спастичность с защитной целью. Задачами лечения являются снижение рефлекторной активности, уменьшение мышечного тонуса, боли и реализация реабилитационных программ, направленных на формирование физиологической кинетики и кинематики [24].

Комплексный регионарный болевой синдром. КРБС включает боль, отек, вазомоторные изменения и очаговую демиелинизацию нервных волокон. Его также упоминают как рефлекторную симпатическую дистрофию с каузалгией и атрофией Зудека, или синдром «плечо – кисть». Выделяют два типа КРБС: тип I – нет определяемого поражения нерва, тип II – определяется поражение нерва. Большинство пациентов, перенесших церебральный инсульт (ЦИ), относятся к типу I, хотя нельзя исключать у них возможность микротравмы нервов [25].

Зарегистрированные случаи КРБС после инсульта разнообразны, их распространенность варьирует от 2% до 49% [26]. Такие колебания в значительной мере являются результатом отсутствия единства в определении критериев диагностики. В целях стандартизации диагноза КРБС IASP приняла набор клинико-диагностических критериев, классифицирующих сенсорные и вазомоторные компоненты [26].

В развитии КРБС после инсульта важную роль играет нарушение биомеханики плечевого сустава, у этих пациентов чаще встречается подвывих, степень слабости и неподвижности плеча связана с вероятностью развития КРБС [26]. В патофизиологии развития КРБС выявлена роль гиперактивности симпатической нервной системы, которая тесно связана с изменениями периферической нервной системы; также современные исследования демонстрируют роль ЦНС и местного воспаления в патофизиологии КРБС. Так, у пациентов с КРБС были обнаружены изменения в таламусе и кортикальные сенсорные нарушения [25]. Местное воспаление проявляется ростом миграции иммуноглобулинов и других медиаторов воспаления к зоне КРБС. В пораженной конечности выявляются относительная гипоксия и локальный мышечный ацидоз со снижением капиллярной оксигенации по данным спектрофотометрии [26].

Диагностические критерии КРБС, предусмотренные IASP, включают в себя совокупность симптомов и признаков: нейропатическая боль, двигательные ограничения, вазомоторные, потовыделительные и трофические изменения. В поздней стадии КРБС в пораженной области

часто обнаруживается очаговое снижение плотности костной ткани. Диагноз КРБС подтверждают выявляемые на МРТ пораженного участка утолщение кожи, тканевое увеличение, отек мягких тканей [27].

Лечение КРБС нацелено на патофизиологические механизмы его развития. Основные цели лечения: уменьшение боли, сохранение подвижности суставов и восстановление утраченных функций. Междисциплинарный подход предусматривает участие эрготерапевтов и кинезиотерапевтов, задача которых – обеспечить мобилизацию и укрепление конечности, контроль отека и восстановление чувствительности [28].

Профилактический подход к повреждению сустава может снизить риск развития КРБС. Целевое воздействие на симпатическую систему включает блокирование нервов на уровне звездчатого ганглия. Другие немедикаментозные методы лечения, направленные на кортикальную реорганизацию, такие как биологическая обратная связь, зеркальная терапия, двигательные образы, показали эффективность в лечении КРБС. Преморбидными или возникающими в ответ на боль являются психологические расстройства, такие как депрессия и тревога, лечение которых является важным компонентом реабилитационного процесса [27, 28].

Фармакологические средства, используемые для лечения КРБС: мемантин [29], габапентин [27], карбамазепин [27] и трициклические антидепрессанты [27], хотя их эффективность не доказана для популяции постинсультных пациентов. Бисфосфонаты, препятствующие гиперактивности остеокластов, продемонстрировали уменьшение боли при КРБС [30]. Влияние глюкокортикоидов (ГКС) показано в двух небольших рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях посттравматического и постинсультного КРБС [27], в которых выявлено значительное уменьшение боли при назначении коротких курсов оральных ГКС.

Постинсультная головная боль. По данным статистики, у 10% пациентов после ЦИ появляется хроническая головная боль (ХГБ) [11]. ХГБ после инсульта развивается преимущественно в течение 6 мес. Головная боль напряжения (ГБН) и сосудистая головная боль чаще развиваются во время или сразу после инсульта. В целом после инсульта головная боль характеризуется как ГБН, имеет сжимающий и выраженный характер и не усугубляет двигательные расстройства [8].

Патофизиология постинсультной головной боли продолжает изучаться. Было предположено, что преобладающим механизмом является стимуляция тригемино-вазкулярной системы [14]. Это может быть связано с различными факторами, включая травму головного мозга, повреждение или изменение кровеносных сосудов, последующее воспаление или нарушение и/или реиннервацию проводящих путей боли, или даже лекарственное влияние (дипиридамол, например, наиболее часто ассоциировался с головной болью [9]). Необходимы дальнейшие исследования в отношении распространенности, факторов риска и терапии этого состояния.

Скелетно-мышечная боль. Боль в плече является часто встречающимся ноцицептивным болевым синдромом

мом после инсульта, в формировании и поддержании которого немаловажную роль играют механизмы центральной сенситизации [31]. СМБ в плече подразделяется на два основных типа: подвывих плеча (нижнее смещение) и контрактуры. Есть данные, что боль в парализованном плече встречается у 16–72% пациентов, перенесших инсульт [31]. Сроки возникновения болевого синдрома, по данным различных исследователей, колеблются от 2-х нед. до 2–3-х мес. или в течение 1 года после инсульта [32]. К факторам риска, приводящим к развитию боли в плече, относятся: слабость в верхней конечности и тяжесть инсульта, сенсорные нарушения, положительные ревмопробы, спастичность, поражения правого полушария, низкий показатель индекса Бартела. При сравнении групп пациентов с болью и без боли в плече в реабилитационном центре было отмечено, что пациенты без боли в большей степени функционально независимы [31, 32].

Патофизиология в значительной степени объясняется особенностями анатомии и биомеханики плечевого сустава, а также физиологией сухожильной ткани [32]. Основными условиями формирования боли в области плеча являются: большая подвижность и недостаточная стабильность головки плеча в суставной впадине лопатки, уязвимость структур периферической нервной системы в области плечевого пояса и плеча, значительные функциональные нагрузки на нервно-мышечный аппарат плечевого сустава. Строение плечевого сустава является уникальным по сравнению со строением большинства других суставов. Слабость может привести к нестабильности и неподвижности плечевого сустава. Подвывих плеча может быть результатом слабости окружающих его мышц и произойти сразу после инсульта, когда верхняя конечность имеет гипотонус и подвержена нестабильности. Тем не менее боль чаще всего появляется уже тогда, когда развивается спастичность. Постепенное развитие подвывиха сопряжено с появлением боли в плече и снижает функциональные возможности пораженной верхней конечности [33]. Возможные осложнения подвывиха также включают КРБС и вторичное повреждение плечевого сплетения. Наиболее часто боль в плече встречается у пациентов в возрасте от 40 до 60 лет, когда наблюдаются дегенеративные изменения в области сустава [34]. Присутствует прямая зависимость между степенью тяжести ЦИ и выраженностью болевого синдрома в области плеча на стороне пареза. Боли в области плечевого сустава после ЦИ могут быть вызваны рядом этиологических факторов, которые можно разделить на две группы: первая – причины, связанные с неврологическими механизмами, вторая – локальные причины, обусловленные повреждениями околоуставных тканей. К неврологическим причинам постинсультной боли в плече можно отнести: КРБС, ЦПБ, повреждение плечевого сплетения и изменения мышечного тонуса в паретичной конечности, чувствительные агностические расстройства, синдром игнорирования, когнитивные нарушения, депрессию [35]. Локальные факторы представляют следующий круг поражений: адгезивный капсулит, ротационные надрывы манжеты плеча при неправильном перемещении или поло-

жении больного, артрит плечевого сустава, артрит акромиоклавикулярного сочленения, тендовагинит двуглавой мышцы, поддельтовидный тендовагинит, «синдром сдавления ротаторов плеча». В настоящее время обсуждается роль патофизиологической взаимосвязи ноцицептивного и нейропатического механизмов постинсультной СМБ в плече [35].

Выявление, предупреждение и лечение. Для выявления постинсультной СМБ в плече необходимо тщательное клиническое обследование. Сами пациенты часто недооценивают степень боли. В одном исследовании почти у 40% постинсультных пациентов, отрицавших боль в плече, впоследствии при детальном осмотре были выявлены боли, даже у пациентов без признаков зрительного или соматосенсорного неглекта. Наиболее часто боль была обусловлена болезненностью сухожилия бицепса, надостной мышцы, выявлялся положительный тест Neer (боль при полном пронации руки в форсированном сгибании) [36].

Предупреждение развития боли в плече является ключевым моментом [36] (табл. 4). Как только в верхней конечности развивается слабость (до развития спастичности), в плечевом суставе развивается слабость связочного аппарата, что ведет к его особой уязвимости и подверженности травмированию. В этот период особое внимание надо уделять стабилизации сустава и кинезиотерапевтическому режиму, начиная с лечения пассивным движением так скоро, как только стабилизируется состояние пациента [36].

Имеются данные о формировании контрактур бедра, плеча и локтевого сустава у половины больных через 6 мес. после инсульта. Контрактуры в плече наиболее распространены у пациентов с большей степенью нарушения функционирования и выраженностью спастического пареза [36].

Своевременно начатое лечение включает механическую стабилизацию плеча с применением ортезов. TENS (чрескожная нервно-мышечная электростимуляция) работает согласно теории контроля ворот боли, активируя миелинизированные сенсорные волокна и прерывая болезненные импульсы немиелинизированных С-волокон. Функциональная электрическая стимуляция (ФЭС) может быть использована для поддержания изометрической прочности плечевого пояса и приводит к уменьшению

Таблица 4. Профилактика гемиплегической боли в плече

1. Стратегия защиты сустава Позиционирование и поддержка руки в покое Защита и поддержка руки во время движений Защита и поддержка руки во время использования инвалидного кресла при помощи специальных приспособлений В течение периода вялого пареза необходимо предупредить повреждение, после этого периода использование бандажа остается дискуссионным
2. Не использовать вертикальное положение
3. Отведение или сгибание не должно превышать 90°, кроме лопатки, ротируемой вверх, и плеча, ротируемого латерально
4. Пациент и персонал должны быть обучены корректному обращению с вовлеченной рукой

боли, увеличению диапазона движения и функции руки. ФЭС эффективна для надлопаточной и дельтовидной мышц, имеющих решающее значение для поддержания стабильности плечевого сустава [37]. Ботулинотерапия в сочетании с физиотерапией и кинезиотерапией приводили к уменьшению, а в некоторых случаях – к полному прекращению боли в плече [38]. При стойких, не поддающихся лечению болевых синдромах, формировании контрактур применяют хирургическое лечение для восстановления вращательной манжетки и мобилизации лопатки. Лекарственную терапию, направленную на контроль СМБ, начинают с нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [39].

Скелетно-мышечная боль в нижней части спины у пациентов, перенесших ЦИ, по данным различных авторов, встречается в 24–56% случаев. Среди ведущих причин ее формирования выделяются следующие: структурные изменения хрящевой ткани (патология межпозвонковых дисков, спондилолистез, дегенеративные артриты, спинальный стеноз); психологические факторы, обуславливающие сложные компоненты психосоциальной дисфункции; мышечная дисфункция – миофасциальный болевой синдром (МБС), связанный с асимметричными физическими нагрузками, неправильным двигательным стереотипом, нарушением осанки, скелетно-мышечной асимметрией, дисфункцией илеосакрального сочленения, нестабильностью двигательного сегмента, гиподинамией [40]. МБС после инсульта часто не связан с патологией позвоночника, а является проявлением первичной дисфункции миофасциальных тканей вследствие нарушения локомоторной функции, но может развиваться на фоне рефлекторных мышечно-тонических вертеброгенных синдромов, осложняя их течение.

Вертеброневрологический статус пациентов с постинсультным гемипарезом характеризуется нарушением физиологии статической и локомоторной функции и проявляется заднепередним типом осанки, напряжением по заднепередней линии, тенденцией к увеличению поясничного лордоза, перегрузкой экстензоров поясничного отдела, тазобедренного и коленного суставов, смещением общего центра тяжести (ОЦТ) вперед на передние части стоп и здоровую ногу, антеризацией и перекосом таза, напряжением мышц тазового дна, поясничных, грушевидных мышц. Постинсультная СМБ в нижней части спины носит преимущественно ноцицептивный характер и обусловлена в большой степени нарушением биомеханики двигательной функции, однако важную роль в ее поддержании играют процессы центральной сенситизации [40, 48].

Помимо комплекса реабилитационных мероприятий, включающих кинезиотерапию, механотерапию, ФЭС, ортезирование, важным условием выполнения реабилитационной программы и достижения максимально возможной коррекции нарушенной локомоции является адекватное медикаментозное купирование СМБ. Препаратами первой линии являются НПВП, что оправданно ролью воспаления в развитии СМБ [39, 40, 42]. Периферическая и центральная сенситизация при СМБ вызвана медиаторами боли и субклинического воспаления, в роли которых выступают

такие субстанции, как простагландины, фактор некроза опухоли, интерлейкины-1, -6 [42].

В связи с высокой распространенностью сопутствующих и коморбидных заболеваний у пациентов с ПБС высока потребность в НПВП, имеющих оптимальное соотношение обезболивающего и противовоспалительного действия и высокую степень безопасности. Основные терапевтические эффекты НПВП основаны на снижении синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты посредством ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ существует в 2-х формах: ЦОГ-1 постоянно присутствует во всех тканях, ЦОГ-2 синтезируется на фоне воспаления. Представления о различной роли изоформ ЦОГ в механизме воспаления и формировании нежелательных явлений (НЯ) привели к созданию НПВП – селективных ингибиторов ЦОГ-2. Однако клинические исследования показывают, что побочные эффекты ЦОГ-2 ингибиторов зависят от дозы препарата [41]. Существуют данные, что высокая селективность ЦОГ-2 может повышать кардиоваскулярные риски [42].

Лорноксикам относится к группе НПВП, производных оксикама, он сбалансированно ингибирует ЦОГ-1/ЦОГ-2. Лорноксикам обладает выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью, а также низким риском возникновения НЯ. Это объясняется особенностями фармакокинетики и фармакодинамики. В отличие от других НПВП, лорноксикам не оказывает ингибирующего влияния на активность фермента 5-липоксигеназы и, таким образом, не подавляет синтез лейкотриенов, направляя метаболизм арахидоновой кислоты на 5-липоксигеназный путь; арахидоновая кислота и ее липоксигеназные метаболиты могут действовать как ретроградные медиаторы, стимулирующие переработку болевых импульсов в спинном мозге. Кроме того, лорноксикам обладает более коротким, чем у других оксикамов, периодом полувыведения (3–4 ч), что снижает риск возникновения НЯ. Это рассматривается как важное преимущество с учетом высокой распространенности сопутствующих и коморбидных заболеваний у пациентов с ЦИ [43]. Еще одной особенностью механизма действия лорноксикама является стимуляция выработки эндогенного динарфина и эндорфина, что свидетельствует о способности препарата оказывать влияние на центральные звенья патогенеза болевого синдрома. Это важно учитывать у пациентов с ПБС. Метаболизм препарата происходит в печени под действием цитохрома P450 с образованием фармакологически неактивных метаболитов, 1/3 их выводится через почки и 2/3 – через желудочно-кишечный тракт, при этом энтеропеченочная циркуляция отсутствует. Двойной путь экскреции препарата снижает нагрузку на органы и улучшает переносимость, поэтому при легкой и умеренной степени печеночной и/или почечной недостаточности коррекции его дозы не требуется. Высокая биодоступность препарата, составляющая 97%, достижение максимальной концентрации в плазме через 15 мин после внутримышечного введения обеспечивают быстрый противоболевой эффект, что важно для последующего проведения реабилитационных мероприятий. Исследования проникновения лорноксикама в синовиаль-

ную жидкость показали, что в суставах длительное время сохраняется активность препарата – даже в то время, когда в плазме его концентрация снижается до уровня, предшествовавшего введению дозы [44, 45]. Разнообразие форм выпуска препарата (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 8 мг №5; таблетки, покрытые оболочкой, 4 мг №10 и №30; таблетки, покрытые оболочкой, 8 мг №10 и №30; лорноксикам рапид таблетки, покрытые оболочкой, 8 мг №12 (быстродействующая форма)) позволяет дифференцированно подходить к режиму дозирования и способу введения препарата в зависимости от выраженности и динамики болевого синдрома. С учетом сведений о том, что фармакокинетические процессы у лиц пожилого возраста и молодых людей при использовании препарата протекают примерно одинаково, коррекция дозы препарата у пожилых не проводится [46].

Таким образом, лорноксикам обладает хорошей переносимостью. Анальгетический и противовоспалительный эффекты лорноксикама неоднократно доказаны как на животных моделях, так и в клинических исследованиях. Последние показывают эффективность препарата как при острых болях, так и при хронических воспалительных болевых процессах. Все это позволяет рассматривать лорноксикам как препарат выбора при ПБС для коррекции болевого синдрома и повышения возможности участия пациента в реабилитационной программе.

С целью изучения распространенности, клинических особенностей и возможностей комплексной медицинской реабилитации пациентов с ПБС нами были обследованы 1317 пациентов, перенесших инсульт, в раннем восстановительном периоде. ПБС была выявлена у 46% пациентов ($n = 605$), из них ЦПБ – у 8% ($n = 48$), боль в плече – у 37% ($n = 224$), головная боль – у 24% ($n = 145$), боль, связанная со спастичностью, – у 21% ($n = 127$), боль в спине – у 56% ($n = 339$). При этом 46% ($n = 278$) имели более двух видов боли: 29% ($n = 175$) имели два вида боли (боль в плече и головная боль; ЦПБ и боль, связанная со спастичностью; боль в спине и боль, связанная со спастичностью; боль в спине и боль в плече) и 17% ($n = 103$) – три вида боли. В исследование были включены 120 пациентов со СМБ (боль в плече и боль в спине). В целом структура болевого синдрома в основной и кон-

трольной группах следующая: до лечения 58% пациентов оценивали боль как терпимую (легкая), 32,8% – как боль умеренной интенсивности и 9,2% – как нестерпимую (выраженная). Установлены статистически значимые корреляции между длительностью болевого синдрома, его выраженностью и показателями шкалы MoCA ($r = -0,25$; $p < 0,05$), с показателями качества жизни по опроснику EuroQol EQ-5D-5L ($r = -0,24$; $p < 0,05$) и выраженностью депрессии по шкале Бека ($r = -0,27$; $p < 0,05$). Все пациенты рандомизированно были разделены на 2 группы: основную и контрольную. Пациенты основной группы наряду с базисным комплексом медицинской реабилитации (кинезиотерапия, мануальная терапия, ФЭС и психотерапевтическая коррекция) получали лорноксикам. Лорноксикам назначался дифференцированно в зависимости от выраженности болевого синдрома. Пациенты с выраженным болевым синдромом получали лорноксикам в/м по 16 мг/сут в течение 5 дней, затем перорально по 16 мг/сут 5 дней, затем по 8 мг/сут 5 дней. Пациенты с болевым синдромом умеренной интенсивности получали лорноксикам в/м в дозе 8 мг/сут в течение 5 дней, затем перорально 8 мг/сут 10 дней. Пациентам с болевым синдромом легкой степени выраженности лорноксикам назначали по 8 мг/сут перорально в течение 5 дней и по 4 мг/сут еще 5 дней. Больные контрольной группы НПВП не получали. Продолжительность комплексной реабилитационной терапии составила 2 мес.

Выраженность боли у пациентов основной группы уже через 2 нед. терапии снижалась и у большинства достигала значений легкого болевого синдрома, в контрольной группе такое снижение выраженности боли было отмечено лишь к концу 2-го мес. лечения.

Так, уже к концу 2-й нед. терапии среди пациентов, получавших НПВП (лорноксикам), достоверно в два раза уменьшилось число лиц с выраженным болевым синдромом и на 30,6% увеличилось число пациентов с легким болевым синдромом. Среди пациентов контрольной группы число таковых составило соответственно 1,4% и 21,2%. Отсутствие болевого синдрома к концу курса комплексной реабилитационной программы было отмечено у 36,7% пациентов основной группы и у 6,2% пациентов группы контроля. Побочных реакций зарегистрировано не было [47, 48].

Рисунок 2. Динамика болевого синдрома у пациентов основной группы

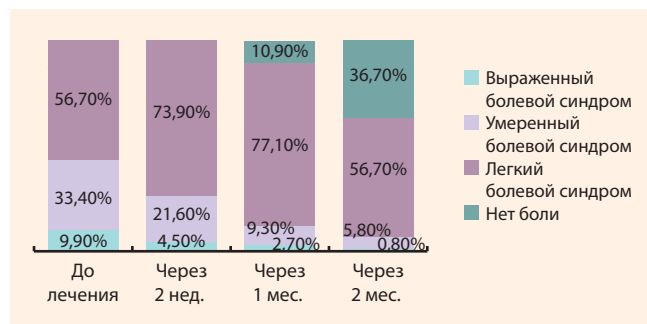
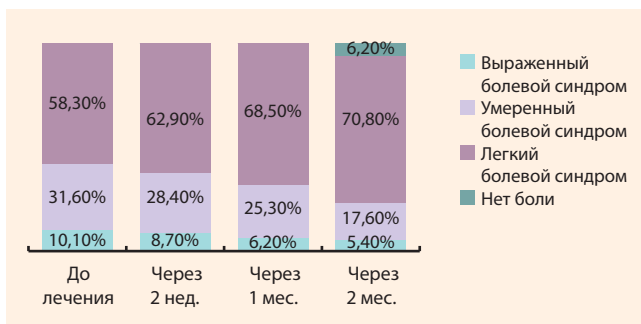


Рисунок 3. Динамика болевого синдрома у пациентов контрольной группы



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало значимую эффективность и безопасность дифференцированного применения лорноксикама у пациентов с постинсультной СМБ (боль в плече и в нижней части спины) в составе комплексной реабилитационной программы. С учетом того, что боль является частым осложнением после инсульта, необходимо выявлять пациентов с высоким риском ее развития.

В настоящее время изучен ряд механизмов, способствующих развитию и поддержанию боли после инсульта. Тем не менее патофизиологическая и клиническая иденти-

фикация боли в популяции больных после инсульта часто оказывается сложной задачей, что затрудняет формирование адекватных дифференцированных и функционально обоснованных реабилитационных программ. Использование рейтинговых шкал и тщательное физикальное обследование могут привести к своевременному выявлению и эффективному лечению постинсультной боли, что может улучшить состояние пациента, повысить возможности и результаты реабилитации и, как следствие, качество жизни больного. Включение в реабилитационные программы медикаментозной поддержки эффективными и безопасными НПВП способствует улучшению функциональных исходов после мозгового инсульта.



ЛИТЕРАТУРА

1. Naess H, Lunde L, Brogger J. The effects of tigue, pain, and depression on quality of life in ischemic stroke patients: the Bergen stroke study. *Vasc Health Risk Manag*, 2012, 8: 407-413.
2. Klit H, Finnerup NB, Andersen G, Jensen TS. Central post stroke pain: a population-based study. *Pain*, 2011, 152: 818-824.
3. Landthorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke*, 2000, 31: 1223-1229.
4. Widar M, Samuelsson L, Karlsson-tivenius S, Ahlsrom G. Long-term pain condition after a stroke. *J Rehabil Med*, 2002, 34: 15-170.
5. Kong K, Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum*, 2004, 44: 2125-2133.
6. Jonsson AC, Lindgren I, Hallström B, Norrving B, Lindgren A. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. *J Neural Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77: 590-595.
7. Lundström E, Smits A, Terent A, Borg J. Risk factors for stroke-related pain 1 year after first-ever stroke. *Eur J Neurol*, 2009, 16: 188-193.
8. Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, Andersen G, Finnerup NB, Jensen TS. Pain following stroke: a prospective study. *Eur J Pain*, 2012, 16: 1128-1136.
9. O'Donnel MJ, Diener HC, Sacco RL, Panju AA, Vinisko R, Yusuf S. Chronic pain syndromes after ischemic stroke: PROFESS trial. *Stroke*, 2013, 44: 1238-1243.
10. Sanchis MN, Lluich E, Nijls J, Struyf F, Kangasperko M. The role of central sensitization in shoulder pain: A systematic literature. *Pain Physician*, 2016 Nov-Dec, 19(8): 565-574.
11. Hoang CL, Salle JY, Mandigout S, Hamonet J, Macian-Montoro F, Daviet JC. Physical factors associated with fatigue after stroke: an exploratory study. *Top Stroke Rehabil*, 2012, 19: 369-376.
12. Tang WK, Liang H, Mok V, Ungvari GS, Wong KS. Is pain associated with suicidality in stroke? *Arch Rhys Med Rehabil*, 2013, 94: 863-866.
13. Harrison RA, Field TS. Post stroke pain: identification, assessment, and therapy. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39(3-4): 190-201.
14. Sommerfeld DK, Welmer AK. Pain following stroke, initially and 3 and 18 months after stroke, and association with other disabilities. *Eur J Neurol*, 2012, 19: 1325-1330.
15. Smith JH, Bottemfeller KL, Flemming RD, Micael Cuter F, Strand EA. Inability to self-report pain after a stroke: a population-based study. *Pain*, 2013, 154: 1281-1286.
16. Indredavik B, Rohweder G, Naalsund E, Lydersen S. Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service. *Stroke*, 2008, 39: 414-420.
17. Leijon G, Boivie J, Johanson I. Central poststroke pain-neurological symptoms and pain characteristics. *Pain*, 1989, 36: 13-25.
18. Harno H, Haapanleml E, Putaala J, Haanpää M, Makela JP. Central poststroke pain in young ischemic: a stroke survivors in the Helsinki young stroke registry. *Neurology*, 2014, 83: 1147-1154.
19. Королев А.А., Суслова Г.А. Центральная постинсультная боль. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 2011, 5: 38-46.
20. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 2008, 70(18): 1630-1635.
21. Pellicane AJ, Millits SR. Efficacy of methylprednisolone versus other pharmacologic interventions for the treatment of central post stroke pain: a retrospective analysis. *J Pain Res*, 2013, 6: 557-563.
22. Vick PG, Lamer TJ. Treatment of central post-stroke pain with oral ketamine. *Pain*, 2001, 92: 311-313.
23. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP: EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol*, 2007, 14: 952-970.
24. Wissel J, Schelosky LD, Scott J, Christie W, Falss JH, Mueller J. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J Neurol*, 2010, 257: 1067-1072.
25. Yu DT. Shoulder pain and other musculoskeletal complications. *Stroke Recovery and Rehabilitation*. New York, Demos-Medical, 2008: 437-451.
26. Harden RN, Bruhl S. Complex Regional Pain Syndrome: Treatment Guidelines. Milford, CT, RSDSA Press, 2006.
27. McCarberg BH, Barkin RL. Long-acting opioids for chronic pain: pharmacotherapeutic opportunities to enhance compliance, quality of life, and analgesia. *Ann J Ther*, 2001, 8: 181-186.
28. Petrolidi S, Di Benedetto P. Shoulder-hand syndrome after stroke. A complex regional pain syndrome. *Eur Medicophys*, 2005, 41: 283-292.
29. Sinis N, Birbaumer N, Gustin S, Schwarz A, Bredanger S, Becker ST. Memantine treatment of complex Regional Pain Syndrome: a preliminary report of six cases. *Clin J Pain*, 2007, 23: 237-243.
30. Robinson JN, Sandom J, Chapman PT. Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I. *Pain Med*, 2004, 5: 276-280.
31. Gamble GE, Barberan E, Bowsher D. Post stroke shoulder pain: more common than previously realized. *Eur J Pain*, 2000, 4: 313-315.
32. Koog YH, Jin S.S., Yoon K, Min BI. Interventions for hemiplegic shoulder pain: systematic review of randomised controlled trials. *Disabil Rehabil*, 2010, 32: 282-291.
33. Gamble GE, Barberan E, Laach HU, Bowsher D, Tyrrel PJ, Jones AK. Post stroke shoulder pain: a prospective study of the association and risk factors in 12 patients a consecutive cohort of 205 patients presenting with stroke. *Eur J Pain*, 2002, 6: 467-474.
34. Белянский А.Г. Патология плечевого сустава. *Лечение заболеваний периферии. Прощание с термином: от приблизительности к конкретным нозологическим формам. Consilium medicum*, 2004, 6(2): 18-28.
35. Кадыков А.С., Сашина М.Б., Черникова Л.А. Постинсультные болевые синдромы. *Атмосфера. Нервные болезни*, 2004, 3: 25-27.
36. Dromerick AW, Edwards DF, Kumar A. Hemiplegic shoulder pain syndrome: frequency and characteristics during inpatient stroke rehabilitation. *Arch Phys Rehabil*, 2008, 89: 1589-1593.
37. Vasudevan JM, Browne BJ. Hemiplegic shoulder pain: an approach to diagnosis and management. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2014, 25: 411-437.
38. Kalita J, Misra U, Kumar A, Bhoi SK. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Neuropathic Pain in Neuro-Rehabilitation. *Toxins (Basel)*, 2015 Jun 30, 7(7): 2454-2480.
39. Кадыков А.С., Шапаронова Н.В., Теленков А.А. Постинсультные болевые синдромы. *Неврология сегодня*, 2016, 1: 67-70.
40. Harrison RA, Field TS. Post stroke pain: identification, assessment, and therapy. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39(3-4): 190-201.
41. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клин мед*, 2000, 3(часть 1): 4-10, 4(часть 2): 4-9.
42. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т. и др. Клинические рекомендации Рациональное применение противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. *Соврем. Ревматология*, 2015, 1: 4-34.
43. Авксентюк А.В. Лорноксикам (ксфокам) – новый нестероидный противовоспалительный препарат с интенсивным и пролонгированным анальгетическим эффектом. *Международ. неврол. журнал*, 2005, 3: 39-44.
44. Шевченко Е.Б., Пилипович А.А., Данилов А.Б. Лорноксикам (Ксфокам) в терапии болевого синдрома. *РМЖ*, 2012: 23-31.
45. Bolukbasi N, Ersanli S, Basegmez C et al. Efficacy of quick-release lornoxicam versus placebo for acute pain management after dental implant surgery: a randomised placebo-controlled triple-blind trial. *Eur J. Oral. Implantol*, 2012, 5: 165-173.
46. Hall PE, Derry S, Moore RA. Single dose oral lornoxicam for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev*, Published Online: 7 Oct 2009.
47. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Энеева М.А. Функциональная электростимуляция в комплексной реабилитации пациентов с постинсультной спастичностью нижней конечности. *Доктор Р.у. Аппаратная реабилитация*, 2014, 13(101): 15-21.
48. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Маневич Т.М., Кузнецова А.Ю. Боль в спине у пациента с остаточными явлениями перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения: комплексный подход к диагностике и лечению. *Лечение заболеваний нервной системы*, 2014, 2(14): 17-25.