

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО РЕГІОНАРНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ І ТИПУ

Коструб О.О.¹, Бур'янов О.А.², Котюк В.В.¹, Засаднюк І.А.¹,
Подік В.А.¹, Блонський Р.І.¹, Вадзюк Н.С.¹

¹ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України", м. Київ

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Резюме. Незважаючи на нові наукові розробки та відкриття нових ланок патогенезу комплексного регіонарного больового синдрому I типу (КРБС I), його лікування лишається складним питанням сучасної ортопедії та травматології. Результати лікування не завжди задовільні, а навіть задовільні результати не завжди мають пояснення.

Ключові слова: комплексний регіонарний больовий синдром I типу.

Комплексний регіонарний больовий синдром I типу (КРБС I) відомий також як синдром або дистрофія Зудека, нейродистрофічний синдром, рефлекторна симпатична дистрофія. Це розмаїття посттравматичних больових станів, що виникають регіонарно з домінуванням патологічних змін у дистальних відділах та перевищенням нормальної для даного травмуючого чинника тривалості та інтенсивності патологічних змін, які часто призводять до значних порушень рухової функції та варіабельно прогресують із часом [цит. по 1].

КРБС I – патологія, що важко піддається лікуванню, однак найліпші результати отримують при ранній діагностиці, коли лікування розпочато негайно. Так, M.F. Shaikh, N.G. Shenker (2010) показали, що початок лікування через рік від дебюту захворювання призводить до хронізації КРБС I, а результати лікування хронічного КРБС I суттєво поступаються результатам лікування у більш ранні терміни [2]. До того ж немає даних, що методи лікування та лікарські засоби, які ефективні на початку захворювання, будуть настільки ж ефективними і при хронічному КРБС I синдромі. Проблема оцінки ефективності препаратів та методів лікування полягає також у тому, що КРБС I іноді проходить самостійно, незважаючи на наявність чи відсутність терапії, тому лікування на ранніх стадіях може здаватись більш ефективним. Це менш характерне при хронічному КРБС I синдромі, коли очікувати спонтанного одужання видається малоймовірним. Так, для лікування ранніх проявів КРБС I синдрому найчастіше використовують НПЗП, кортикостероїдні гормони, бісфосфонати та з перемінним успіхом кальцитонін [3].

Одним із найбільш доведених за результатами багатьох досліджень, але все ще неоднозначних препаратів для лікування КРБС I є антиконвульсанти габапентин. Зокрема у подвійному сліпому плацебо-

контрольованому дослідженні Neurontin (Pfizer) під час прийому препарату (але не після курсу лікування) біль суттєво не зменшувався у порівнянні з плацебо, але зменшувалось загальне відчуття болю. При цьому біль за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) не зменшувався. Повної відсутності болю не було досягнуто у жодного пацієнта, але суттєво поліпшувалась чутливість. Препарат у перші 2 дні призначали по 600 мг 1 раз на добу, наступні 2 дні – по 600 мг 2 рази на добу, і з 5-го по 21-й день – по 600 мг тричі на добу. На жаль, ефект габапентину спостерігався лише у частини хворих. Слід зазначити, що через деякий час після відміни препарату (в період виведення) спостерігалось певне посилення больових відчуттів. Негативним аспектом було виявлення певної категорії пацієнтів, призначення габапентину яким призвело до загострення захворювання (13% проти 9% у групі плацебо). Важливою є також відсутність впливу прийому габапентину на кількість прийому інших знеболюючих препаратів – тобто прийом габапентину не призвів до зменшення дози інших знеболюючих агентів. На ступінь аллодинії габапентин також не впливав. Вплив на набряк, шкірну температуру та деякі інші параметри у габапентину був статистично недостовірно вищим, ніж у плацебо [4]. Дане дослідження вказує на потенційну доцільність прийому габапентину частиною пацієнтів із КРБС, що, втім, вимагає диференційованого підходу до відбору таких пацієнтів. Значну ефективність у плані зменшення нейропатичного болю як при КРБС I, так і при КРБС II показав антиконвульсанти карбамазепін, навіть у порівнянні з морфіном. Однак для адекватної анальгезії його доза повинна бути 600 мг на добу і вище [5]. Антиконвульсанти достовірно зменшують нейропатичний біль, але не виявлено переваг габапентину перед старими антиконвульсантами щодо їх впливу на перебіг КРБС I [6]. Проте габапентин

використовують, оскільки він спричиняє меншу кількість побічних ефектів, ніж його попередники [3]. S. Brown визначив однаково високу ефективність та безпеку застосування як габапентину, так і амітриптиліну для лікування КРБС I та невропатичного болю, а також покращення якості сну навіть у дітей 7-18 років [7].

Більшість антиконвульсантів блокують натрієві та кальцієві канали, тим самим зменшуючи збудливість нейронів [3]. Н. Hooshmand та М. Hashmi (1999) вважають за доцільне застосовувати антиконвульсанти у хворих на КРБС у наступних двох випадках: сенситизація спинного мозку, що призводить до міоклонічних судом або акінетичних нападів, та при наявності болю, що смикає або прострілює, чим нагадує неврому і зустрічається частіше при II типі КРБС [8].

У літературі зустрічаються дослідження, що вказують на більшу чи меншу ефективність блокувальних кальцієвих каналів, зокрема ніфедипіну, як у якості монотерапії, так і в комбінації з альфа-адреноблокатором феноксibenзаміном [цит. по 5, 9]. Ефективність ніфедипіну показана при його прийомі в дозі в 20 мг/добу, а феноксibenзаміну – до 120 мг/добу [цит. по 9]. Ефективність феноксibenзаміну при КРБС I показали і М.А. Inchiosa та G. Kizelshteyn (2008) у своїй невеликій серії досліджень у трьох із чотирьох пацієнтів [10].

Роль **альфа-адреноблокаторів** у лікуванні невропатичного болю. Альфа-адреноблокатори використовують для визначення ступеня залучення симпатичної нервової системи до невропатичного болю як у конкретного хворого (вважаються більш специфічним тестом, ніж симпатична блокада), так і у хворих із КРБС I взагалі для дослідження його патогенезу з науковою метою [3]. Більш ефективними альфа-адреноблокатори вважаються на ранніх стадіях розвитку невропатичного болю або в гострий період КРБС I [цит. по 5, 9]. Терапевтичний ефект препаратів даної групи відрізняється у різних дослідженнях, що, на наш погляд, може бути зумовлено переважно особливостями відбору пацієнтів – теоретично доцільно очікувати тим вираженішого ефекту, чим більше ступінь залучення до патологічного процесу симпатичної нервової системи. Найбільш вивченим препаратом цієї групи є фентоламін (його форма для внутрішньовенних інфузій), ефективність якого підтверджена у більшості досліджень. Він тимчасово зменшує біль у пацієнтів, який викликаний більшою чи меншою мірою еферентною секрецією аксонів симпатичних нервів. Використання фентоламіну в клінічній практиці обмежено його високою вартістю, необхідністю тривалого лікування, відсутністю реєстрації в Україні [3]. Для лікування симпатично опосередкованого болю описано успішне застосування альфа-1-адреноблокатору теразозіну лише раз

на добу, що пов'язано з його довгим, у порівнянні з іншими альфа-адреноблокаторами, періодом напіввиведення [11]. Альфа-2-адреноміметик клонідин виявився ефективним у хворих із невропатичним болем у формах для перорального, трансдермального, регіонального та епідурального застосування. Однак його використання залишається досить обмеженим часто через погану переносимість [3]. Н. Hooshmand та М. Hashmi (1999) пропонують застосовувати клонідин у формі пластиру не власне в ділянці болю, оскільки це може загострювати симптоматику КРБС, а у відповідних паравертебральних ділянках при відбитому болю [8].

G. Groeneweg та ін. (2008) вивчали вплив інгібітору фосфодіестерази-5 – препарату тадалафілу у дозі 20 мг на добу протягом 12 тижнів (4 тижні по 10 мг, потім 8 тижнів по 20 мг) на перебіг КРБС I нижньої кінцівки. Планувалось отримати потепління ураженої кінцівки у разі так званого холодного КРБС I синдрому. Препарат тадалафіл використовується для лікування еректильної дисфункції. У хворих на КРБС I планувалось, що він поліпшить регіональний кровоток в ураженій кінцівці, оскільки відомо, що тривале лікування тадалофілом призводить до вазодилатації. Одноразовий прийом тадалафілу не дає подібного ефекту стосовно судин кінцівок. Тадалафіл у незначній мірі підвищував відносну температуру ураженої кінцівки у хворих із “холодним” КРБС I синдромом, що, втім, є недостовірним. Однак біль в ураженій кінцівці достовірно зменшилась у більшості хворих у середньому на 15%. Зниження болю, але не повна аналгезія може пояснюватись зменшенням ішемічного компонента болю. Симпатично опосередкований та власне невропатичний біль при цьому не зменшуються [12].

Також доведено роль **трициклічних антидепресантів** у лікуванні КРБС I. Причому ефект щодо зменшення болю не залежить від ступеня пригнічення депресії [13]. Антидепресанти достовірно зменшують невропатичний біль, але не виявлено переваг нових селективних антидепресантів у порівнянні зі старими щодо їх впливу на перебіг КРБС I, теж саме стосується і антиконвульсантів [6]. Анальгезуючий ефект антидепресантів на невропатичний біль зазвичай розвивається при застосуванні менших, ніж для пригнічення депресії, доз. Їх вплив на невропатичний біль може пояснюватись покращенням провідності по низхідним норадренергічним інгібуючим шляхам та блокадою калієвих каналів. Селективні антидепресанти при лікуванні невропатичного болю частіше неефективні. Повного знебоління антидепресантами досягти вдається дуже рідко. Побічна дія більша у амітриптиліну, ніж у нортриптиліну та дезіпраміну [3]. Проте, згідно з Н. Hooshmand та М. Hashmi (1999), амітриптилін застосовується (принаймні до 1999 року) найчас-

тіше – у 74% пацієнтів із КРБС у різних закладах. Серед основних негативних ефектів амітриптиліну – ортостатична гіпотензія та збільшення маси тіла в середньому на 7 кг за рік і 3,6 кг у наступний рік (що важко переноситься пацієнтами з КРБС через і без того проблематичне пересування у деяких випадках) [8]. При інтратекальному введенні у дослідках на паціюках амітриптилін проявляв активність у якості антагоніста NMDA-рецепторів (вплив на механізм центральної сенситизації). Не проводилось дослідження інтратекального введення амітриптиліну хворим із КРБС I, однак інші форми введення препарату з успіхом застосовуються при лікуванні нейропатичного болю [14].

Іноді зменшення нейропатичного болю можна досягти шляхом внутрішньовенного введення блокатора натрієвих каналів місцевого анестетика лідокаїну. Однак дія його зазвичай нетривала, тому деякі вчені приходять до висновку, що якщо використання лідокаїну і є доцільним, то хіба що у якості діагностичного тесту – якщо допомагає, то біль носить нейропатичний характер [15]. У той же час R.J. Schwartzman та ін. (2009) довели тривалу ефективність (у середньому тривалість ефекту 3 місяці) внутрішньовенного введення лідокаїну (шляхом його повільного поступового титрування протягом 5 днів до досягнення концентрації в крові 5 мг/л) у лікуванні КРБС, що проявляється зменшенням болю у більшості пацієнтів та особливо значним зменшенням температурної та механічної аллодинії. Побічні ефекти при цьому спостерігались незначні, а серйозних ускладнень не фіксувалось [16].

Окреме місце в лікуванні КРБС I займають **бісфосфонати**. Ефективність бісфосфонатів щодо больового синдрому та остеопорозу у дослідках із експериментальним КРБС на паціюках довели Liping Wang та ін. (2016) [17]. S. Adami та ін. (1997) успішно використовували для лікування КРБС I бісфосфонати – алендронат 7,5 мг внутрішньовенно у 250 мл фізіологічного розчину один раз на добу протягом 3 днів. Повторний курс лікування проводили через 2 тижні. Це дозволило достатньо швидко зменшити біль, чутливість та набряк і збільшити об'єм рухів у порівнянні з групою хворих, що приймали плацебо, як протягом перших 2 тижнів, так і протягом наступних 2 тижнів. У 60% пацієнтів спостерігали зниження мінеральної щільності кісток ураженої кінцівки в дистальних відділах, яка при повторному обстеженні через 6 тижнів після початку лікування достовірно збільшилась в ураженій кінцівці та лишилась без змін у здоровій. Таким чином, додавання бісфосфонатів до схеми лікування, на наш погляд, є цілком виправданим, але їх ефективність та механізм дії (окрім пригнічення остеокластів, є дані інших дослідників про пригнічення бісфосфонатами деяких цитокінів), оптимальне дозування та режим використання

потребують подальших досліджень, оскільки результати дослідження S. Adami та ін. (1997) ґрунтувались лише на невеликій кількості обстежених – 20 осіб [18]. Є й інші результати досліджень на користь позитивного ефекту внутрішньовенного або перорального прийому бісфосфонатів. M. Varenna та ін. (2000) у подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні переконливо довели ефективність клодронату в дозі 300 мг/добу шляхом внутрішньовенного введення протягом 10 днів у лікуванні КРБС I синдрому [19]. D.-H. Manicourt та ін. (2004) також у подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні довели ефективність алендронату в лікуванні КРБС I нижніх кінцівок. Так, ефективність була відмічена у всіх хворих: зменшився рівень болю, збільшився об'єм рухів у суглобах, а також суттєво зменшились рівні N-телопептиду колагену I типу в сечі. Вважається, що ефективність алендронату зумовлена впливом на ремоделювання кісткової тканини, що може впливати на ноцицептивні первинні аференти в кістковій тканині, на пов'язані з болем зміни в спинному мозку, можливо, шляхом залучення центральних механізмів [20]. Ефективність бісфосфоната другого покоління памідронату в лікуванні КРБС I довели I. Kubalek та ін. (2001) і J.N. Robinson та ін. (2004). Перша група вчених застосовувала памідронат протягом 3 днів у дозі 60 мг/добу у 500 мл 5% розчину глюкози внутрішньовенно крапельно протягом 4 годин. На 15-й день після першого введення препарату повного знеболення досягнуто у 58,6%, а покращення функції – у 45% пацієнтів, на 45-й день – відповідно у 86,2% та 70%. Однак дослідження було нерандомізованим та не контролювалось за допомогою плацебо. Друга група дослідників провела вже плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження памідронату в дозі 60 мг одноразово. Ефективність препарату у різному ступені та з великою варіабельністю виявилась у більшості пацієнтів щодо зменшення тяжкості перебігу КРБС I та покращення функції через 3 місяці; через місяць різниці з групою плацебо за основними показниками не було [21, 22]. На жаль, ефективність памідронату була різною серед пацієнтів, а прогностичних факторів його більшої ефективності виявити не вдалось [22]. Утім, R.S. Perez та ін. (2010) і T. Forouzanfar та ін. (2002) вважають результати досліджень бісфосфонатів достовірними та переконливими [9, 23]. Продовжують вказувати на ефективність бісфосфонатів у лікуванні КРБС I і останні дослідження [24]. На даний момент тривають дослідження ефективності золедроновіої кислоти [25] та нерідронової кислоти [26]. Зі слів розробника управління по контролю за якістю харчових продуктів та лікарських препаратів FDA (Food and Drug Administration), США покладає особливі сподівання на ефективність нерідронової кислоти.

Доведено більшу чи меншу ефективність цілого ряду бісфосфонатів у лікуванні КРБС I [27]. А.Х. Бахову-динов та ін. (2009) отримали позитивні результати навіть профілактики КРБС I у хворих із переломами променевої кістки в типовому місці препаратом ібандронові кислоти (торгова назва “Бондронат”) шляхом в/в введення 2 мл на 200 мл фізіологічного розчину протягом 1 години двічі з інтервалом у 5 днів на 7-му та 12-ту добу після травми [28]. Ефективність профілактичних заходів вказує на етіологічну значимість та первинність патогенетичних механізмів розвитку КРБС I, на які діють вказані методи профілактики.

Кальцитонін виявився більш суперечливим препаратом, оскільки результати досліджень його ефективності іноді виявляються протилежними [29]. Окрім різних підходів щодо оцінки результатів, причиною відмінностей ефективності препаратів можуть бути особливості їх застосування – режим прийому та початок лікування кальцитоніном. Окрім впливу на кісткову тканину, ефективність кальцитоніну пояснюють інгібіцією синтезу протеолітичних ферментів та молочної кислоти [3]. С. Marx та ін. (2001) показали у своєму дослідженні ефективність кальцитоніну (по 100 IU/добу починаючи за 2-3 дні до операції та протягом 2 тижнів після операції) в профілактиці рецидиву КРБС I у пацієнтів, яких оперували повторно в ділянці розвитку КРБС I. І хоча дослідження базується лише на обстеженні 10 хворих, жодного випадку рецидиву не спостерігалось [324]. Запатентовано застосування кальцитоніну з метою профілактики післяінсультного КРБС I, хоча його доцільність у плані профілактики не доведена у достатній мірі [30]. У той же час F. Sahin та ін. (2006) не виявили переваг кальцитоніну у порівнянні зі звичайним парацетамолом [31]. Однак, незважаючи на суперечливість результатів дослідження ефективності кальцитоніну, надалі продовжуються дослідження даного препарату для лікування хворих на КРБС I.

Кісткова атрофія при КРБС I на хворій кінцівці (за даними комп'ютерної мікроденситометрії) та больовий синдром попереджується призначенням антагоністів 5-НТ₂ (гідрокситриптамін) рецепторів (зокрема сарпогрелату гідрохлориду). Для порівняння, повторні блокади зірчастого ганглію не могли попередити або зменшити кісткову атрофію. Комбінація ж блокади зірчастого ганглію та застосування антагоністів 5-НТ₂ рецепторів не показала переваг щодо ефективності перед використанням лише тільки антагоністів 5-НТ₂ рецепторів [32].

В експериментальному дослідженні виявлено, що IgM із зони перелому хворої миші чинять проноцицептивну дію, а власне перелом індукує створення нових антигенів у шкірі травмованої кінцівки та сідничному нерві, які спонукають В-лімфоцити продукувати антитіла до цих антигенів, що чинять

проноцицептивну дію. Це вказує на роль аутоімунних реакцій у розвитку КРБС [33]. Тому вже не один рік широко обговорюється роль **імуноглобулінів** у лікуванні КРБС I. Утім, результати їх використання поки що неоднозначні. Так, А. Goebel та ін. (2010) у рандомізованому, подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні показали, що низькі дози імуноглобулінів внутрішньовенно (0,5 г/кг) можуть ефективно зменшити біль у хворих із тривалим рефрактерним КРБС I [34]. Однак дослідження має певні недоліки. Зокрема ступінь анальгезії у більшості пацієнтів аналогічний ступеню від прийому плацебо, хоча, згідно з результатами дослідження, від застосування плацебо ефекту майже не було відмічено. Це призводить до сумнівів щодо достовірності результатів дослідження. До того ж більш чи менш тривале лікування імуноглобулінами – доволі коштовне, а його результати не такі значні, щоб широко впроваджувати його в клінічну практику [35]. Інше нещодавно проведене дослідження, навпаки, показало, що малі дози імуноглобулінів не приводили до статистично достовірного позитивного ефекту у хворих із КРБС I тривалістю від 1 до 5 років [36].

Відомо, що велику роль у розвитку та функціонуванні симпатичної нервової системи відіграє фактор росту нервів (NGF) [37]. Також було встановлено, що призначення **анти-NGF антитіл** новонародженим тваринам призводить до незворотної деструкції їх симпатичних гангліїв [38, 39]. I. Sabsovich та ін. (2008) досліджували на моделі КРБС I у пацюків ефект анти-NGF антитіл. Було доведено, що анти-NGF антитіла суттєво зменшують больовий синдром, попереджують механічну ноцицептивну сенситизацію (вірогідно, не шляхом впливу на продукцію цитокінів, так як препарат збільшував концентрацію TNF-, IL-1, IL-10 в ураженій кінцівці, але не впливав на вміст IL-6), дозволяють збільшити толерантність ураженої кінцівки до навантаження, зменшують вміст нейропептидів у сідничному нерві пацюка, на якому відтворено подібний до КРБС I синдром, та незначно, але достовірно зменшують втрату кісткової маси у травмованій кінцівці (ймовірно, за рахунок збільшення навантаження на хвору кінцівку). Однак набряк та гіпертермія ураженої кінцівки після прийому препарату не зменшувались. Таким чином, анти-NGF антитіла впливають не на всі симптоми КРБС I. Не може бути повністю виключено, втім, що позитивний ефект від анти-NGF антитіл проявляється лише за умови одночасного застосування з бупренорфіном (у даному дослідженні пацюкам не проводилась монотерапія анти-NGF антитілами, а додатково для знеболювання застосовувався бупренорфін), проте з огляду на період напіввиведення препаратів це виглядає малоімовірним (ефект анти-NGF антитіл набагато довший за період напіввиведення бупренорфіну) [40].

Є дані щодо ефективності талідоміду – імуносупресанту, що знижує нейропатичний біль, використовується при лепрі, деяких онкозахворюваннях та має виражений тератогенний ефект, у дозі до 300-400 мг на добу. Механізм ефекту останнього недостатньо зрозумілий, а повідомлення здебільшого представлені окремими клінічними випадками, а не плацебо-контрольованими рандомізованими дослідженнями [41, 42]. J.I. Choi та ін. (2010) нещодавно довели антиаллодинічну дію талідоміду на паціюках [43].

Більшість дослідників вказують на переваги раннього лікування КРБС І, однак ще більш обґрунтованим є пошук шляхів профілактики цієї патології. Є дані про ефективність **вітаміну С** в дозі 500 мг/добу перорально протягом 50 днів при переломах ДЕМ променевої кістки в плані профілактики КРБС І синдрому, що, ймовірно, обумовлено, його антиоксидантною дією. Це дешевий, ефективний (терапевтичний рівень достовірності І [44]) та відносно безпечний спосіб зменшення частоти КРБС І синдрому, що може бути рекомендований і при інших травмах, враховуючи спільний патогенез КРБС І синдрому. Доза 500 мг/добу є оптимальною профілактичною дозою, так як при її перебільшенні не спостерігалось зменшення частоти КРБС І, а при її зменшенні – спостерігалось збільшення частоти розвитку даної патології [44, 45, 46]. Дослідження P.E. Zollinger та ін. (2010) також свідчать на користь профілактики розвитку КРБС І після операцій за допомогою вітаміну С [47, 48]. Профілактичні властивості вітаміну С щодо розвитку КРБС І (1 г/добу протягом 45 днів із першої доби після операції) підтверджують і J.-L. Besse та ін. (2009) на прикладі пацієнтів, що перенесли операцію на гомілковостопному суглобі та/або стопі [49]. R. Kumar та ін. (2009) наводять клінічний випадок дитини з авітамінозом С (цинга) та КРБС І нижньої кінцівки, лікування якої вітаміном С в дозі 100 мг/добу дало відчутний ефект вже з другої доби прийому [50]. Ефективність вітаміну С вже у якості лікувального засобу при КРБС І підтверджена і в експерименті на тваринах [51]. Профілактику КРБС І вітаміном С включено до офіційних рекомендацій Нідерландської спілки реабілітологів та Нідерландської спілки анестезіологів 2006 року для лікування КРБС І [52]. Його використання для профілактики підтримують С. Maihofner та ін. (2010) [53], F. Aïm та ін. (2017) [54], S. Malay та K.C. Chung (2014) [55].

Застосування НПЗП та кортикостероїдів зумовлено теорією про запалення як головний фактор розвитку чи продовження подразнення у хворих на КРБС І.

Згідно R.S. Perez та ін. (2010) ефективність НПЗП у хворих на нейропатичний біль – суперечлива, оскільки немає результатів достовірних, добре організованих досліджень [9]. Пероральні кортикос-

тероїди – ледве не єдині препарати, відносно яких доведено тривалий позитивний ефект на нейропатичний біль [56]. Однак тривалість їх дії та дозування при КРБС І синдромі вивчені недостатньо [9]. Arnis B. Grundberg (1996) показав ефективність метилпреднізолону тривалої дії в ін'єкціях у поєднанні з фізіотерапією у 68% хворих на КРБС І синдром. Ефективність відмічалась у зменшенні болю вночі та в спокої, збільшенні об'єму рухів та сили захвату [57]. D. Shehab та ін. (2006) успішно використовували для лікування хворих на КРБС І преднізолон у дозі 40-60 мг на добу з поступовим зниженням дози (в середньому протягом 6 тижнів) із посиленням на дану схему лікування, описану в попередніх роботах [58]. Позитивні результати лікування КРБС І преднізолоном з початковою дозою 30 мг та поступовим зниженням її на 5 мг кожні 3 дні до повної відміни препарату через 3 тижні показали N.S. Atalay та ін. (2014) [59].

Стосовно парацетамолу ані ми, ані R.S. Perez та ін. (2010) не знайшли в літературі будь-яких переконливих свідчень його ефективності при лікуванні КРБС І [9], утім, ми з успіхом його використовуємо у вигляді внутрішньовенних крапельних інфузій у складі комплексної мультимодальної післяопераційної аналгезії у хворих з КРБС І.

N.R. Conelly та ін. (1996) дослідили ефективність кеторолаку при КРБС І (точніше одночасного введення кеторолаку та лідокаїну). Так, внутрішньовенні регіональні блокади з кеторолаком та лідокаїном (1-6 разів на курс 1 раз на тиждень) показали позитивні у більшій чи меншій мірі результати у 69% хворих: у 26% хворих – повне позбавлення болю, у 43% – часткове, відсутність ефекту – у 31%. Менший позитивний ефект від застосування кеторолаку був у хворих з аллодинією. Рівень достовірності ефективності НПЗП, зокрема кеторолаку – III. Недостатньо даних про ступінь аналгезії. До того ж важко відокремити ефект кеторолаку від ефекту лідокаїну. Ускладнень та суттєвих побічних ефектів за час лікування не спостерігалось. Лідокаїн вводили в дозі 50 мл 0,5% розчину, а кеторолак – 2 мл (60 мг) після знекровлення кінцівки та під джгутом. Джгут лишали мінімум на 30 хвилин [60]. Утім, навіть отримання тимчасового знеболення у даних хворих дає можливість проводити фізіотерапію та покращувати об'єм рухів, що також сприяє більш швидкому одужанню.

Варто розділяти засоби системної дії, що призначаються через шкіру (як то пластир із фентанілом), та засоби, що залишаються у шкірі після їх нанесення. До останніх відносяться різні варіанти місцевих анестетиків, переважно лідокаїну, у вигляді спрею, пластирів, кремів. Більшість досліджень підтверджують їх ефективність. Є також свідчення на користь позитивної дії капсаїцину при його місцевому застосуванні, але значні пекучі відчуття в і без

того болючій кінцівці після застосування препарату та необхідність багаторазових повторних нанесень препарати значно обмежують його дослідження та використання [16]. Ми пропонуємо місцеве застосування капсаїцину у хворих на КРБС І з урахуванням даних інфрачервоної термографії, тобто залежно від характеру та стадії змін симпатичної нервової системи.

Є дослідження, що підтверджують роль активних сполук кисню у патогенезі КРБС І. Зокрема, досить ефективним виглядає місцеве застосування диметилсульфоксиду (ДМСО, димексид). На користь ДМСО свідчать результати численних досліджень [61, 62, 63]. С. Maihofner та ін. (2010) вважають доведеним використання для лікування КРБС 50% крему з диметилсульфоксидом (місцево 5 разів на добу курсом 3 місяці при тривалості захворювання менше 1 року; якщо КРБС І триває більше 1 року, то 3-місячний курс такого лікування доцільний лише при його ефективності протягом місяця) та N-ацетилцистеїну [53]. Так, J.H. Geertzen та ін. (1994) показали, що ДМСО більш ефективний у хворих на КРБС І, ніж регіонарні внутрішньовенні блокади з гуанетидином (ісмелін) [61]. А Н.Е. van Dielen та ін. (2003) показали, що ДМСО не лише ефективніший за ацетилцистеїн у хворих на “теплий” КРБС І, а й економічно більш вигідний (дешевший). У разі ж “холодного” КРБС І синдрому більш ефективним виявився ацетилцистеїн (600 мг тричі на добу) [63]. Ми не використовували крем із ДМСО, але маємо досвід успішного використання комбінованих компресів із 20-30% розчином ДМСО та дексаметазоном на ніч у випадках обмеженого за площею КРБС І.

Лікування КРБС І синдрому, на наш погляд, тісно пов'язано з лікуванням інших варіантів нейропатичного болю, тому більшість (хоча не всі) методів та засобів лікування нейропатичного болю може бути з певними обмеженнями застосована до хворих КРБС І. N.V. Finnerup та ін. (2007) провели великий мета-аналіз досліджень ефективності та побічної дії препаратів для лікування нейропатичного болю. Враховуючи як вірогідність позитивного ефекту, так і ризик ускладнень від терапії, вчені запропонували у якості препаратів першого ряду для лікування нейропатичного болю (без чіткого розподілу за різними патологіями) використовувати трициклічні антидепресанти, габапентин або прегабалін, або, якщо трициклічні антидепресанти протипоказані, інгібітори зворотного захвату серотоніну та норадреналіну (наприклад, дулоксетин). Опіоїди (включаючи трамадол) варто лишити, на думку вчених, у якості препаратів другого-третього ряду [64]. Утім, при КРБС І хворих турбує не лише біль (іноді навіть не стільки біль), а й рухові, сенсорні та вазомоторні порушення. Хоча, звісно, біль часто є провідним симптомом захворювання. Тому повністю переносити результати даного мета-аналізу на хворих із КРБС І є не зовсім правильно, адже вони потребують більш комплексного підходу до лікування, ніж просто знеболення.

Більшість досліджень вказують на ефективність **опіоїдів** для лікування нейропатичного болю. Однак їх побічна дія утруднює використання. До того ж у дослідженні Н. Harke та ін. (2001) опіоїди (морфін у дозі 60-90 мг/добу) не показали більшої ефективності у порівнянні з плацебо протягом 8-денного курсу лікування. Це, втім, не виключає їх ефективності в більших дозах, використання яких небезпечно через побічні ефекти [5]. Цікавим є факт зменшення сонливості при вживанні опіоїдів протягом певного часу без втрати знеболюючого ефекту [16]. Н. Hooshmand та М. Hashmi (1999) пропонують при небажаному седативному ефекті опіоїдів (коли цей ефект заважає реабілітації, наприклад) паралельно використовувати антидепресанти [8]. Перспективним може виявитись використання бупренорфіну, що в дозі 2-6 мг/добу зв'язується лише з μ - (міу) та δ - (дельта) опіоїдними рецепторами, лишаючи при цьому вільними κ - (каппа) рецептори, які здатні зв'язуватись з ендорфінами, що є профілактикою розвитку залежності. При збільшенні дози препарат починає зв'язувати і κ -рецептори, що призводить до розвитку залежності. Проте досліджень цього препарату у хворих на КРБС І не проводилось [8]. Ще одним ускладненням лікування опіоїдами є гіпогонадізм, що супроводжується зокрема зниженням рівня загального тестостерону та вільного тестостерону крові [65, 66]. Введення екзогенного тестостерону може покращити якість життя таким пацієнтам вже з першого місяця лікування, але суттєве підвищення рівня тестостерону крові визначається лише через 2 місяці лікування (звичайно, це також залежить від дози). Зменшення хронічного больового синдрому (при різних варіантах не онкологічного хронічного болю) через лікування тестостероном спостерігається за шкалою QUID (італійський аналог опитувальника McGill), що є досить детальною та враховує різні аспекти болю (сенсорний, афективний та інші). Але за більш простою шкалою ВАШ динаміки больових відчуттів не спостерігається [66]. А F. Tennant (2010) рекомендує проведення ранкового дослідження сироватки крові на рівень тестостерону всіх пацієнтів із хронічним болем, особливо тих, що отримують опіоїди, або тих, що скаржаться на втомлюваність, зменшення лібідо, депресію [67]. Деякі вчені рекомендують замісну терапію тестостероном як ад'ювантну при лікуванні опіоїдами хронічного болю [65, 66] та при виявленні зниженого рівня тестостерону у пацієнтів із хронічним болем незалежно від терапії опіоїдами [68] або переведення пацієнтів із прийому опіоїдів на іншу терапію при зниженні рівня тестостерону [65]. Складним питанням є показання, доцільність та

дозування терапії тестостероном жінок із хронічним больовим синдромом, адже, наприклад, у США відсутні лікарські форми тестостерону, що показані для жінок. F. Tennant (2009) пропонує форму інформованої згоди для жінок із хронічним болем для проведення їм терапії тестостероном у менших дозах [69]. Досліджень впливу тестостерону на перебіг власне КРБС I, наскільки нам відомо, не проводилось.

У будь-якому разі опіоїди не є препаратами вибору або препаратами для початку лікування у хворих на КРБС I. До того ж у більшості досліджень опіоїдів недостатній рівень достовірності отриманих результатів. Проте, незважаючи на побічну дію, Н. Hooshmand та М. Hashmi (1999) зазначають, що з 824 обстежених ними пацієнтів із КРБС лише 3,6% не проводилась тривала терапія опіоїдами, що вказує на значне поширення подібних призначень у світі. Своє відношення до такого поширення їх використання вчені не висловили [8].

Значну ефективність у зменшенні больового синдрому та значному зменшенні дози опіоїдів або повній відмові від них у серії з 5 хворих із КРБС I або II типів показали канабіоїди, зокрема набілон (M.C. Ong-Lam, S. Basic, 2009) [70].

Добрі результати у лікуванні нейропатичного болю показав і трамадол, однак його ефект симптоматичний і немає даних щодо його впливу на інші аспекти КРБС I синдрому. До того ж позитивний ефект трамадолу у різних дослідженнях спостерігався лише у частини пацієнтів [71].

Описано ефект від включення низьких доз антагоніста опіоїдних рецепторів налтрексону до стандартної схеми лікування КРБС I у двох пацієнтів зі стійкими до лікування симптомами захворювання [72].

Багато досліджень стосуються використання кетаміну (антагоніст N-метил-D-аспартат рецепторів) у хворих із КРБС. Загалом їх знеболюючий ефект задовільний і, схоже, один із найбільших у порівнянні з іншими препаратами. Зокрема є дані, що внутрішньовенне введення субанестезуючих доз кетаміну зменшує біль у хворих на КРБС I. Причому ефективність і тривалість ефекту дуже високі. Повне позбавлення болю – у 76%, часткове – у 18%, тривалість знеболення – більше 6 місяців у 31%, більше 3 місяців – у 54% [73]. V. Hugel та ін. (2010) довели ефективність знеболення шляхом інтраназального введення (S)-кетаміну у хворих із нейропатичним болем [74]. Однак побічні ефекти та належність до групи препаратів – засобів для наркозу – обмежують їх використання. У невеликому, але добре організованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні показано ефективність місцевого застосування кетаміну у вигляді 10% крему у відношенні зменшення тактильної аллодинії та гіпералгезії у хворій кінцівці при КРБС, а також у частини па-

цієнтів тактильної аллодинії на відстані від ураженої кінцівки (на іпсилатеральній частині лоба). Це вказує на безпосередній місцевий вплив кетаміну на рецептори без загальної дії (рівень кетаміну в крові був нижчим за рівень, що міг бути визначений, а використання кетаміну на здоровій кінцівці було неефективним), а також на наявність місцевих механізмів розвитку аллодинії на відстані від ураженої кінцівки. У цьому дослідженні не вивчалися тривалість позитивного ефекту місцевого застосування кетаміну та багато інших моментів, місцеве застосування кетаміну не приводило до зменшення болю (лише аллодинії), але дослідження вказує на перспективність подальших досліджень місцевих форм кетаміну у хворих із КРБС I, оскільки таке лікування було б позбавлене побічної дії системного застосування препарату [75]. Описують навіть випадок успішного застосування кетаміну у великій дозі для лікування КРБС I у дитини [76].

Вивчався також знеболюючий ефект інших антагоністів рецепторів N-метил-d-аспартат (NMDA) на нейропатичний біль (але не КРБС I синдром): амантадин 200 мг в/в (лікування нейропатичного болю при онкологічних захворюваннях) та декстрометорфан (лікування діабетичного нейропатичного болю). З метою послаблення побічної дії кетаміну на психічні процеси паралельно застосовують мідазолам.

Згідно з теорією центральної сенситизації до периферичних стимулів у хворих на КРБС I ключем для розвитку периферичної та центральної сенситизації є активація N-метил-D-аспартат рецепторів, приток кальцію у клітину та початок внутрішньоклітинного каскаду реакцій. Вважається, що магнію сульфат здатний блокувати вказані рецептори, що згідно S. Collins та ін. (2009) й обумовлює його ефективність у хворих на КРБС I. Ефективність магnezії сульфату в дозі 70 мг/кг внутрішньовенно (в двох 50 мл шприцах) кожні 4 години протягом 5 днів була підтверджена стосовно нейропатичного болю й іншого, не травматичного генезу. Магнію сульфат значно і досить тривало зменшує біль, покращує чутливість шкіри та якість життя хворих із КРБС I і при цьому досить добре переноситься пацієнтами. Ефективність цього препарату, на думку S. Collins та ін. (2009), є підтвердженням теорії сенситизації при КРБС I [77].

У невеликому дослідженні 6 хворих на КРБС верхньої кінцівки високу ефективність показав інший антагоніст NMDA-рецепторів – мемантин протягом 8 тижнів по 5 мг/добу спочатку з наступним підвищенням дози на 5 мг через кожен добу до досягнення дози в 30 мг/добу (по 15 мг вранці та ввечері). Подальше збільшення дози можливе в деяких випадках за відсутності побічної дії. Позитивний ефект мемантину спостерігався і через 6

місяців після лікування та проявлявся зменшенням болю, покращенням автономних функцій та рухів, зворотною реорганізацією кори головного мозку за даними фМРТ та магнітоенцефалографії. Це дослідження підтримує теорію про роль ЦНС у патогенезі КРБС [78].

Останні дослідження вказують також на позитивні результати застосування симвастатину в лікуванні механічної гіпералгезії і бджолиної отрути в лікуванні аллодинії в експериментальному КРБС у мишей [79, 80].

Хоча запропоновано безліч методів, методик та препаратів для лікування КРБС І, ця патологія лишається такою, що погано піддається терапії, а обирати схему лікування та проводити підбір препаратів і методів лікування необхідно індивідуально для кожного конкретного хворого часто шляхом проб та помилок. Це свідчить про відсутність єдиної ефективної схеми лікування, що в достатній мірі допомагала більшості пацієнтів. Причинами цього можуть бути: 1) недостатнє розуміння патогенезу та етіології захворювання; 2) об'єднання кількох захворювань із принципово різним патогенезом, а отже, і лікуванням, під однією назвою – КРБС І.

Серед усього розмаїття засобів та заходів із лікування КРБС І важко обрати такі, що були б максимально ефективні та при цьому максимально безпечні для хворого. У цьому виборі нам можуть допомогти офіційні затверджені рекомендації та інші нормативні документи інших країн.

Управлінням по контролю за якістю харчових продуктів та медичних препаратів у США (FDA) жодний препарат не рекомендується для лікування хворих на КРБС І [81].

Так, згідно з рекомендаціями Нідерландської спілки реабілітологів та Нідерландської спілки анестезіологів 2006 року, для лікування КРБС І варто використовувати фізіотерапію, черезшкірну електричну стимуляцію нервів, трудотерапію, субанестезуючі дози кетаміну, кетансерин 10-20 мг внутрішньовенно, габапентин (лікування останнім слід припинити при відсутності його позитивного впливу протягом 8 тижнів лікування), антиконвульсанти (при сильних атаках нейропатичного болю), амітриптилін або нортриптилін (при тривалому нейропатичному болю), крем з 50% ДМСО місцево 5 разів на добу курсом 3 місяці при тривалості захворювання менше одного року (якщо КРБС І триває більше 1 року, то 3-місячний курс такого лікування доцільний лише при його ефективності протягом місяця). Стимуляція спинного мозку є хорошою опцією у ретельно відібраних пацієнтів [52]. У разі “холодного” КРБС І рекомендують блокатори кальцієвих каналів (відмінюються при відсутності ефекту через тиждень після початку прийому), черезшкірні симпатичні блокади з місцевими анестетиками (при відсутнос-

ті достатнього ефекту від судинорозширюючої терапії), N-ацетилцистеїн по 600 мг тричі на добу (у випадках первинно “холодного” КРБС І). Баклофен, діазепам або клоназепам доцільні при наявності у хворих дистонії, міоклонії або м'язових спазмів. Згідно з цими рекомендаціями, у якості клінічних досліджень у хворих на КРБС І можна використовувати бісфосфонати, баклофен інтратекально (хворим із дистонією у якості головного клінічного симптому при відсутності ефекту від інших заходів), симпатичні блокади зі спиртом або фенолом (при ефективності першої пробної блокади), хірургічну симпатектомію (дуже зваживши всі “за” та “проти” й враховуючи потенційні ускладнення). На думку розробників рекомендацій, у лікуванні КРБС І **не повинні рутинно застосовуватись** кортикостероїди, резерпін, дроперідол та атропін, а для профілактики КРБС І синдрому інтраопераційно (дослівно пишуть “періопераційно”) **не рекомендується** введення гуанетидину внутрішньовенно, кальцитоніну підшкірно або манітолу. Оперативне лікування рекомендується відкласти до зникнення симптомів КРБС І. Це не стосується оперативних втручань, що мають на меті усунення певної причини розвитку КРБС І синдрому [52]. Стосовно доцільності оперативних втручань, якщо вони мають на меті усунення причини КРБС, який розвинувся внаслідок травми, позитивно висловлюються вчені й у інших рекомендаціях із лікування КРБС [82]. Тривалість операції та крововтрату слід максимально зменшити. Потрібна адекватна аналгезія у перед-, інтра- та післяопераційний період. Вважаються допустимими періопераційні блокади зірчастого ганглію або регіонарні внутрішньовенні блокади з клонідином 1 мг/кг (не рекомендуються з гуанетидином) при операціях на верхніх кінцівках у хворих із КРБС І в анамнезі. Хворим із КРБС І в анамнезі при оперативному лікуванні допустимо виконувати регіонарні симпатиколітичні блокади (епідуральна або спинальна анестезія, блокада плечового сплетення) як самостійний метод анестезії або в комбінації з наркозом. Ампутації – лише за умови, якщо вони потенційно можуть покращити якість життя при виражених рецидивуючих інфекціях та при значному порушенні функції. Капсаїцин, ботулотоксин, внутрішньовенні симпатичні блокади, на думку вчених – розробників вказаних рекомендацій, недоцільно використовувати при лікуванні КРБС І [52].

R.H. Dworkin та ін. (2010) у рекомендаціях із лікування нейропатичного болю Міжнародної асоціації з вивчення болю розподілили заходи консервативного лікування на препарати першого, другого та третього ряду залежно від наявної доказової бази. Так, до препаратів першого ряду зараховують трициклічні антидепресанти з інгібіцією зворотного захвату норадреналіну та серотоніну (нортриптилін,

дезіпрамін, дулоксетін, венлафаксин) тривалістю 4-8 тижнів, блокатори кальцієвих каналів $\alpha_2\delta$ (габапентин та прегабалін) тривалістю близько 4 тижнів, використання 5% лідокаїнового пластиру (до трьох пластирів на добу протягом трьох тижнів). Препаратами другого ряду є опіоїдні анальгетики (в деяких випадках їх можна розглядати як препарати першого ряду) – морфін, оксикодон, метадон, леворфанол тривалістю до 4-6 тижнів. Трамадол – тривалістю до 4 тижнів. Препаратами третього ряду є деякі антидепресанти (бупропіон, циталопрам, пароксетин), деякі антиепілептичні препарати (карбамазепін, ламотриджин, оксарбазепін, топірамаат та вальпроєва кислота), місцево – капсаїцин у невисокій концентрації, дексметорфан, мемантин, мексилетин. Деякі препарати лише вивчаються, але іноді мають хороші результати – це ботулотоксин, висококонцентрований капсаїцин місцево (пластир), лакозамід, деякі селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну (есциталопрам). Але самі вчені зазначають, що нейропатичні стани дуже різноманітні і методи та засоби лікування ефективні для одних невропатичних станів не завжди ефективні при інших. Так, дещо осторонь стоять деякі нейропатичні стани центрального генезу, нейропатія трійчастого нерва, післягерпетична нейропатія, ВІЛ-асоційована нейропатія та нейропатія після хіміотерапії [83]. Розглядаючи невропатичні стани глибше, можна побачити в багатьох із них (зокрема в КРБС) центральну складову. Ступінь важливості та первинність центральної складової лишається суперечливим. Дуже мало досліджень, що вивчали б не ізольований вплив одного препарату або методу лікування на КРБС I, а вплив комплексного лікування двома-трьома препаратами або методами, що можуть мати адитивний позитивний ефект та значно покращити результати лікування. Дослідження диференційованого комплексного лікування КРБС I взагалі майже не проводились, хоча теоретично саме воно є найбільш обґрунтованим.

Якщо хворий на КРБС I лікується одразу у кількох лікарів, один із них повинен взяти на себе контроль за загальною кількістю призначень та дозуванням медикаментів. При появі невідповідності поведінки хворого тяжкості захворювання необхідне лікування у психолога. Ці рекомендації не можна повною мірою переносити на дітей. У дітей рекомендованими є фізіотерапія та елементи трудотерапії [52].

Незважаючи на численні запропоновані методики лікування КРБС I, досі не розроблено оптимального комплексу лікувальних заходів [52].

У рекомендаціях Європейської федерації неврологічних товариств із лікування нейропатичного болю (EFNS) 2006 року найбільш ефективними та доведеними для більшості синдромів та захворювань, що супроводжуються нейропатичним болем,

вважаються трициклічні антидепресанти, габапентин та прегабалін, які, втім, повинні застосовуватись обережно, особливо у пацієнтів похилого віку, через їх вплив на серцево-судинну систему [84].

Позитивна динаміка спостерігається іноді навіть після встановлення кількома лікарями факту, що пацієнт досяг максимально можливої точки покращення свого стану [85]. Тому не слід припиняти лікування навіть при появі необоротних змін тканин, хоча в такому випадку слід максимально обмежити методи та засоби, що спричиняють суттєву побічну дію, та надавати перевагу фізіотерапії, ЛФК, терапії зворотного зв'язку тощо.

При лікуванні набряку у хворих на КРБС використання компресійних панчіх або еластичного бинтування часто не можливе через гіперпатію, що іноді обмежує немедикаментозну терапію набряків лише елевацією кінцівки [86]. Н. Hooshmand та М. Hashmi (1999) вважають доцільним (але не наводять результати власних досліджень) призначення у деяких випадках діуретиків, а саме манітолу, що, на відміну від фуросеміду та гідрохлоротіазиду, зменшує внутрішньоклітинний набряк, у тому числі і в нервовій тканині [8]. Утім, пізніше R.S. Perez та ін. (2008) не підтвердили ефективності внутрішньовенного введення акцептора вільних радикалів 10% манітола у хворих на КРБС I у добре організованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні [87].

J.G. Groeneweg та ін. (2007) у пілотному дослідженні п'яти хворих на КРБС I показали позитивний вплив на холодний КРБС I донора NO – 1% мазі ізосорбїду динітрату 4 рази/добу протягом 10 тижнів у плані підвищення температури хворої кінцівки при “холодному” КРБС I – вазодилатуючий ефект, а у трьох з п'яти пацієнтів зменшився больовий синдром за ВАШ. Вчені пояснюють цей ефект тривалою вазодилатцією. Це дослідження є лише пілотним та базується на невеликій кількості досліджуваних пацієнтів, але дає відправну точку для подальших більш ґрунтовних досліджень [88, 89]. На нашому ринку подібним препаратом є мазь “Ізокет”, яка має вдсятеро вищу концентрацію. Утім, пізніше ці ж вчені у подвійному сліпому дослідженні, на жаль, не змогли підтвердити позитивний ефект донора NO ізосорбїду динітрату у вигляді мазі. Це дозволяє думати про наявність інших, незалежних від заміщення NO, центральних або периферичних механізмів порушень вазодинаміки у пацієнтів із хронічним “холодним” КРБС I [90]. Результат цього дослідження вимагає більш виважено ставитись до теорії про роль ішемічно-реперфузійного синдрому у патогенезі хронічного “холодного” КРБС I. Однак це дослідження не може і повністю викреслити таку можливість, адже не виявило поліпшення лише від місцевого застосування одного єдиного препарату на фоні достатньо

вагомого теоретичного обґрунтування можливої ролі ішемії-реперфузії та NO.

Незважаючи на численні проведені дослідження, ми досі не можемо чітко відповісти навіть на прості питання щодо реакції КРБС I на лікування опіоїдами, антиконвульсантами та антидепресантами, що вже широко використовуються у світі. Розуміння цього захворювання досі значною мірою обмежене. У той же час КРБС такою значною мірою порушує якість життя пацієнтів, що дослідження та розробка ефективних методів і засобів лікування є нагальною потребою. Утім, враховуючи позитивну відповідь на лікування кожним із методів лише у частини пацієнтів та розвиток ефекту від ряду препаратів лише через тижні прийому, дедалі більшою потребою є дослідження прогностичних факторів ефективності того чи іншого методу чи засобу лікування.

Проблемою у підході до лікування КРБС I із позицій доказової медицини, окрім відсутності ефективного для всіх пацієнтів лікування, є часте перенесення доказів ефективності лікування нейропатичного болю на КРБС (хоча природа останнього і досі лишається суперечливою, а хворі можуть виявитись патогенетично неоднорідними) та відсутність невропатичного болю (а тим паче КРБС) у показаннях до застосування конкретних препаратів (а саме в їх інструкціях) навіть за наявності доказів ефективності препаратів у наукових публікаціях.

І хоча сьогодні не існує загальноприйнятої схеми медикаментозного лікування, а сам КРБС I є патологією зі складним патогенезом, із превалюванням різних його ланок у різних пацієнтів, у більшості випадків вдається підібрати ефективне лікування. Результати нових досліджень і краще розуміння патогенезу захворювання відкривають нові перспективи лікування КРБС I. Створення та випробовування нових препаратів для лікування КРБС I тривають та крок за кроком дозволяють покращити його результати.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів під час підготовки статті.

Література

1. *Quisel A.* Complex regional pain syndrome underdiagnosed: CRPS type 1 is an under-recognized problem in limbs recovering from fracture or immobilized post-stroke / *A. Quisel, J.M. Gill, P. Withereil* // *Journal of Family Practice.* – 2005. – V. 54, № 6. – P. 524–532.
2. *Sbaikh M.F.* Health Services Research, Economics and Outcomes Research [86–113]. 86. What Happens to Patients with Complex Regional Pain Syndrome of Greater than 12 Months' Duration? / *M.F. Sbaikh, N.G. Shenker* // *Rheumatology.* – 2010. – V. 49, suppl. 1. – P. i65.
3. *Hord E.D.* Complex Regional Pain Syndrome: A Review of Evidence-supported Treatment Options / *E.D. Hord, A.L. Oaklander* // *Current Pain and Headache Reports.* – 2003. – V. 7. – P. 188–196.
4. Randomised controlled trial of gabapentin in complex regional pain syndrome type 1 / *A.C. van de Vusse, S.G. Stomp-van den Berg* [et al.] // *BMC Neurol.* – 2004. – V. 4. – P. 13.
5. The response of neuropathic pain in complex regional pain syndrome 1 to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study / *H. Harke, P. Gretenkort, H.U. Ladleif* [et al.] // *Anesth Analg.* – 2001. – V. 92. – P. 488–495.
6. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review / *S.L. Collins, R.A. Moore, H. McQuay* [et al.] // *J. Pain Symptom Manage.* – 2000. – V. 20. – P. 449–458.
7. A randomized controlled trial of amitriptyline versus gabapentin for complex regional pain syndrome type I and neuropathic pain in children / *S. Brown, B. Johnston, K. Amaria* [et al.] // *Scand. J. Pain.* – 2016. – V. 13. – P. 156–163.
8. *Hooshmand H.* Complex regional pain syndrome – reflex sympathetic dystrophy syndrome: diagnosis and therapy – A review of 824 patients / *H. Hooshmand, M. Hashmi* // *Pain Digest.* – 1999. – V. 9. – P. 1–24.
9. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1 / *R.S. Perez, P.E. Zollinger, P.U. Dijkstra* [et al.] // *BMC Neurology.* – 2010. – V. 10, № 20. DOI: 10.1186/1471-2377-10-20.
10. *Inchiosa M.A.* Treatment of Complex Regional Pain Syndrome Type I With Oral Phenoxybenzamine: Rationale and Case Reports / *M.A. Inchiosa, G. Kizelshteyn* // *Pain Practice.* – 2008. – V. 8, № 2. – P. 125–132.
11. *Stevens D.S.* Treatment of sympathetically maintained pain with terazosin / *D.S. Stevens, V.F. Robins, H.M. Price* // *Reg. Anesth.* – 1993. – V. 18, № 5. – P. 318–321.
12. Effect of tadalafil on blood flow, pain, and function in chronic cold Complex Regional Pain Syndrome: a randomized controlled trial / *G. Groeneweg, F. J.P.M. Huygen, S.P. Niehof* [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders.* – 2008. – V. 9. – P. 143.
13. *Saarto T.* Antidepressants for neuropathic pain / *T. Saarto, P.J. Wiffen* // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2007. – Issue 4. – Art. №.: CD005454.
14. *Eisenach J.C., Gebhart G.F.* Intrathecal amitriptyline acts as an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in the presence of inflammatory hyperalgesia in rats / *J.C. Eisenach, G.F. Gebhart* // *Anesthesiology.* – 1995. – V. 83, № 5. – P. 1046–1054.
15. *Carroll I.* Intravenous lidocaine for neuropathic pain: Diagnostic utility and therapeutic efficacy / *I. Carroll* // *Current Pain and Headache Reports.* – 2007. – V. 11, № 1. – P. 20–24.
16. Efficacy of 5-day continuous lidocaine infusion for the treatment of refractory complex regional pain syndrome / *R.J. Schwartzman, M. Patel, J.R. Grothbusen, G.M. Alexander* // *Pain Med.* – 2009. – V. 10, № 2. – P. 401–412.
17. Bisphosphonates inhibit pain, bone loss, and inflammation in a rat tibia fracture model of complex regional pain syndrome / *L. Wang, T.-Z. Guo, T. Wei* [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2016. – V. 123, № 4. – P. 1033–1045.
18. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome / *S. Adami, V. Fossaluzza, D. Gatti* [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 1997. – V. 56. – P. 201–204.
19. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study / *M. Varenna, F. Zucchi, D. Gbiringbelli* [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2000. – V. 27. – P. 1477–1483.
20. Role of Alendronate in Therapy for Posttraumatic Complex Regional Pain Syndrome Type I of the Lower Extremity /

- D.-H. Manicourt, J.-P. Brasseur, Y. Boutsen* [et al.] // Arthritis and rheumatism. – 2004. – V. 50, № 11. – P. 3690–3697.
21. Treatment of reflex sympathetic dystrophy with pamidronate: 29 cases / *I. Kubalek, O. Fain, J. Paries, A. Kettaneh, M. Thomas* // Rheumatology. – 2001. – № 40. – P. 1394–1397.
22. *Robinson J.N.* Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I / *J.N. Robinson, J. Sandom, P.T. Chapman* // Pain Medicine. – 2004. – V. 5, № 3. – P. 276–280.
23. Treatment of complex regional pain syndrome type I / *T. Forouzanfar, A.J. Koke, M. van Kleef, W.E. Weber* // Eur. J. Pain. – 2002. – V. 6. – P. 105–122.
24. Bisphosphonates for treatment of Complex Regional Pain Syndrome type 1: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials versus placebo / *M. Chevreau, X. Romand, P. Gaudin* [et al.] // Joint Bone Spine. – 2017. – V. 84, № 4. – P. 393–399.
25. ACREATE-1: A Study to Assess the Efficacy and Safety of AXS-02 in Patients With CRPS-1 (CREATE-1). – ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02504008. – Verified May 2017 by Axsome Therapeutics, Inc. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02504008>.
26. Safety of Intravenous Neridronic Acid in CRPS. – ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02972359. – Verified September 2017 by Grunenthal GmbH. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02972359?term=crps&recr=Open&rank=8>.
27. *Giusti A.* Review Treatment of complex regional pain syndrome type I with bisphosphonates / *A. Giusti, G. Bianchi* // RMD Open. – 2015. – V. 1, Suppl. 1. – e000056. Published online 2015 Aug. 15. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000056 PMID: PMC4632140.
28. Превентивная терапия комплексного регионарного болевого синдрома бифосфонатами при переломе лучевой кости в типичном месте / *А.Х. Баховудинов, В.И. Подолужный, А.А. Панов, В.А. Ланиаков* // Медицина в Кузбассе. – 2009. – № 4. – С. 24–27.
29. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome / *S. Adami, V. Fossaluzza, D. Gatti* [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 1997. – № 56. – P. 201–204.
30. United States Patent 7919460. International Classes: A61K38/23. Method for prophylaxis of reflex sympathetic dystrophy after stroke / Inventors: Matayoshi, Satoru (Naha, JP) // Application Number: 11/905082, Publication Date: 04/05/2011, Filing Date: 09/27/2007. Assignee: Asahi Kasei Pharma Corporation (Tokyo, JP). Primary Class: 514/11.9.
31. Efficacy of salmon calcitonin in complex regional pain syndrome (type 1) in addition to physical therapy / *F. Sabin, F. Yilmaz, N. Kotevoglou, B. Kuran* // Clin. Rheumatol. – 2006. – V. 25, № 2. – P. 143–148.
32. Bone atrophy in complex regional pain syndrome patients measured by microdensitometry / *T. Otake, H. Ieshima, H. Isbida* [et al.] // Can. J. Anaesth. – 1998. – V. 45, № 9. – P. 831–838.
33. Passive transfer autoimmunity in a mouse model of complex regional pain syndrome / *T.Z. Guo, X. Shi, W.W. Li* [et al.] // Pain. – 2017. – Sep. 27. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001046.
34. Intravenous Immunoglobulin Treatment of the Complex Regional Pain Syndrome. A Randomized Trial / *A. Goebel, A. Baranowski, K. Maurer* [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2010. – V. 152. – P. 152–158.
35. *Valeo T.* IVIG Shown to Relieve Complex Regional Pain Syndrome: But Study Has Limitations, Experts Say / *T. Valeo* // Neurology Today. – 2010. – V. 10, Issue 5. – P. 27–28.
36. Low-Dose Intravenous Immunoglobulin Treatment for Long-Standing Complex Regional Pain Syndrome: A Randomized Trial / *A. Goebel, J. Bisla, R. Carganillo* [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2017. – V. 167, № 7. – P. 476–483.
37. *Levi-Montalcini R.* The Nerve Growth Factor: thirty-five years later / *R. Levi-Montalcini* // Nobel Lecture, December 8, 1986 at Stockholm Concert Hall, Stockholm, Sweden. The EMBO Journal. – 1987. – V. 6, № 5. – P. 1145–1154.
38. Effects of antibodies against nerve growth factor on the postnatal development of substance P-containing sensory neurons / *N. Mayer, F. Lembeck, M. Goedert, U. Otten* // Neuroscience Letters. – 1982. – V. 29, Issue 1. – P. 47–52.
39. *Johnson E.M.* Destruction of sympathetic and sensory neurons in the developing rat by a monoclonal antibody against the nerve growth factor (NGF) receptor / *E.M. Johnson, P.A. Osborne, M. Taniuchi* // Brain Research. – 1989. – V. 478, Issue 1. – P. 166–170.
40. Effect of anti-NGF antibodies in a rat tibia fracture model of complex regional pain syndrome type I / *I. Sabsovich, T. Wei, T.-Zb. Guo* [et al.] // Pain. – 2008. – V. 138, № 1. – P. 47–60.
41. *Goli V.* Does thalidomide have an analgesic effect? Current status and future directions / *V. Goli* // Current Pain and Headache Reports. – 2007. – V. 11, № 2. – P. 109–114.
42. *Ching D.W.* Successful Treatment With Low-Dose Thalidomide in a Patient With Both Behcet's Disease and Complex Regional Pain Syndrome Type I: Case Report / *D.W. Ching, A. McClintock, F. Beswick* // Journal of Clinical Rheumatology. – 2003. – V. 9, Issue 2. – P. 96–98.
43. Antiallodynic Effect of Thalidomide and Morphine on Rat Spinal Nerve Ligation-induced / *J.I. Choi, W.M. Kim, M.H. Yoon, H.G. Lee* // Neuropathic Pain. Korean J. Pain. – 2010. – V. 23, № 3. – P. 172–178.
44. Can vitamin C prevent complex regional pain syndrome in patients with wrist fractures? A randomized, controlled, multicenter dose-response study / *P.E. Zollinger, W.E. Tuinebreijer, R.S. Breederveld, R.W. Kreis* // J. Bone Joint Surg. Am. – 2007. – Jul. – № 89 (7). – P. 1424–1431.
45. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial / *P.E. Zollinger, W.E. Tuinebreijer, R.S. Breederveld, R.W. Kreis* // Lancet. – 1999. – № 354. – P. 2025–2028.
46. Vitamin C reduced the incidence of reflex sympathetic dystrophy after wrist fracture / *P.E. Zollinger, W.E. Tuinebreijer, R.S. Breederveld, R.W. Kreis* // J. Bone Joint Surg. Am. – 2000. – V. 82A, № 6. – P. 873.
47. Clinical results of 40 consecutive basal thumb prostheses and no CRPS type I after vitamin C prophylaxis / *P.E. Zollinger, H. Unal, M.L. Ellis, W.E. Tuinebreijer* // The Open Orthopaedics Journal. – 2010. – № 4. – P. 62–66.
48. No Higher Risk of CRPS After External Fixation of Distal Radial Fractures. Subgroup Analysis Under Randomised Vitamin C Prophylaxis / *P.E. Zollinger, R.W. Kreis, H.G. van der Meulen* [et al.] // The Open Orthopaedics Journal. – 2010. – V. 4. – P. 71–75.
49. Effect of vitamin C on prevention of complex regional pain syndrome type I in foot and ankle surgery / *J.-L. Besse, S. Gadeyne, S. Galand-Desme* [et al.] // Foot and Ankle Surgery. – 2009. – V. 15, № 4. – P. 179–182.
50. *Kumar R.* Complex Regional Pain Syndrome Type 1 and Scurvy / *R. Kumar, A. Aggarwal, M.M.A. Faridi* // Indian Pediatr. – 2009. – V. 46. – P. 529–531.
51. The Therapeutic Effect of Vitamin C in an Animal Model of Complex Regional Pain Syndrome Produced by Prolonged Hindpaw Ischemia-Reperfusion in Rats / *J.H. Kim, Y.C. Kim, F.S. Nabm, P.B. Lee* // Int. J. Med. Sci. – 2017. – V. 14, № 1. – P. 97–101.
52. Complex Regional Pain Syndrome type I. Guidelines / Netherlands Society of Rehabilitation Specialists. Netherlands Society of Anaesthesiologists. – 2006. – 163 p.
53. *Maibofner C.* Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies / *C. Maibofner, F. Seifert, K. Markovic* // Eur. J. Neurol. – 2010. – V. 17, № 5. – P. 649–660.
54. Efficacy of vitamin C in preventing complex regional pain syndrome after wrist fracture: A systematic review and meta-analysis

- / F. Aïm, S. Klouche, A. Frison [et al.] // Orthop. Traumatol. Surg. Res. – 2017. – V. 103, № 3. – P. 465–470.
55. Malay S. Testing the validity of preventing chronic regional pain syndrome with vitamin C after distal radius fracture / S. Malay, K.C. Chung // Hand Surg. Am. – 2014. – V. 39, № 11. – P. 2251–2257.
56. Kingery W.S. A critical review of controlled clinical trials for neuropathic pain and complex regional pain syndromes / W.S. Kingery // Pain. – 1997. – V. 73, № 2. – P. 123–139.
57. Grundberg A.B. Reflex sympathetic dystrophy: treatment with longacting intramuscular corticosteroids / A.B. Grundberg // J. Hand Surg. [Am]. – 1996. – V. 21. – P. 667–670.
58. Impact of three-phase bone scintigraphy on the diagnosis and treatment of complex regional pain syndrome type I or reflex sympathetic dystrophy / D. Shehab, A. Elgazzar, B.D. Collier [et al.] // Med. Princ. Pract. – 2006. – V. 15, № 1. – P. 46–51.
59. Prednisolone in complex regional pain syndrome / N.S. Atalay, O. Ercidogan, N. Akkaya, F. Sabin // Pain Physician. – 2014. – V. 17, № 2. – P. 179–185.
60. Connelly N.R. Intravenous Regional Anesthesia with Ketorolac-Lidocaine for the Management of Sympathetically-Mediated Pain / N.R. Connelly, S. Reubena, S.J. Brull // Yale Journal of Biology and Medicine. – 1995. – V. 68. – P. 95–99.
61. Reflex sympathetic dystrophy: early treatment and psychological aspects / J.H. Geertzen, H. de Bruijn, A.T. Bruijn-Kofman, J.H. Arendzen // Arch Phys. Med. Rehabil. – 1994. – V. 75, № 4. – P. 442–446.
62. Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50% in a fatty cream / W.W. Zuurmond, P.N. Langendijk, P.D. Bezemer [et al.] // Acta Anaesthesiol. Scand. – 1996. – V. 40. – P. 364–367.
63. Cost effectiveness and cost utility of acetylcysteine versus dimethyl sulfoxide for reflex sympathetic dystrophy / H.E. van Dieten, R.S. Perez, M.W. van Tulder [et al.] // Pharmacoeconomics. – 2003. – V. 21. – P. 139–148.
64. An Evidence-Based Algorithm for the Treatment of Neuropathic Pain / N. B. Finnerup, M. Otto, T.S. Jensen, S.H. Sindrup // Medscape General Medicine. – 2007. – V. 9, № 2. – P. 36.
65. Katz N. The impact of opioids on the endocrine system / N. Katz, N.A. Mazer // Clin. J. Pain. – 2009. – V. 25, № 2. – P. 170–175.
66. Hormone replacement therapy in morphine-induced hypogonadic male chronic pain patients / A.M. Aloisi, I. Ceccarelli, M. Carlucci [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2011. – V. 18, № 9. – P. 26.
67. F. Tennant. Testosterone Replacement in Chronic Pain Patients / F. Tennant // Practical Pain Management. – 2010. – V. 10, Issue 6. – P. 12–15.
68. Dileo J.N. From Research To Practical Application: Long Term Testosterone Treatment / J.N. Dileo // Practical Pain Management. – 2004. – V. 4, Issue 4.
69. Tennant F. Testosterone Replacement in Female Chronic Pain Patients / F. Tennant // Practical Pain Management. – 2009. – V. 9, Issue 9.
70. Ong-Lam M.C. Opiate sparing effects of cannabinoid in CRPS patients / M.C. Ong-Lam, S. Basic // Canadian Pain Society Conference, May 27 – 30, 2009, Quebec City, Quebec. Abstracts. P59. Pain Res Manage 2009. – V. 14, № 2. – P. 158–159.

Повний список літератури знаходиться у редакції.

MODERN TRENDS OF MEDICAMENTAL TREATMENT OF COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME TYPE I

Kostrub O.O., Burianov O.A., Kotiuk V.V., Zasadniuk I.A., Podik V.A., Blonskyi R.I., Vadziuk N.S.

Summary. Despite the new scientific researches and the discovery of new aspects of complex regional pain syndrome type I (CRPS I) pathogenesis, its treatment remains a complex problem of modern orthopedics and traumatology. The results of treatment are not always satisfactory, but even satisfactory results do not always have an explanation.

Key words: complex regional pain syndrome type I.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО РЕГИОНАРНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА I ТИПА

Коструб А.А., Бурьянов А.А., Котюк В.В., Засаднюк И.А., Подик В.А., Блонский Р.И., Вадзюк Н.С.

Резюме. Несмотря на новые научные разработки и открытия новых звеньев патогенеза комплексного регионарного болевого синдрома I типа (КРБС I), его лечение остается сложным вопросом современной ортопедии и травматологии. Результаты лечения не всегда удовлетворительны, но даже удовлетворительные результаты не всегда имеют объяснение.

Ключевые слова: комплексный регионарный болевой синдром I типа.