

Цервикокраниалгия: обоснование и оценка клинической эффективности терапии российскими генериками декскетопрофена и толперизона

Дадашева М.Н.¹, Нуруллина Г.И.², Горенков Р.В.³

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия

¹129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, стр. 1; ²420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ³119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования — сравнительная оценка клинической эффективности в терапии цервикокраниалгии декскетопрофеном (фламадекс) и толперизоном (калмирекс), а также их комбинацией.

Пациенты и методы. В исследование включено 90 пациентов в возрасте 30–60 лет с цервикокраниалгией, которые были рандомизированы на три равные группы. В 1-ю группу включено 7 мужчин и 23 женщины, которые получали декскетопрофен; во 2-ю группу — 13 мужчин и 17 женщин, которым назначали декскетопрофен и толперизон; в 3-ю группу — 18 мужчин и 12 женщин, использовавших толперизон. В трех группах пациентов оценивали выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, мышечного тонуса по 3-балльной шкале, эффективность терапии, а также влияние препаратов на гемодинамику в общей сонной и позвоночных артериях.

Результаты. На фоне лечения во всех группах наблюдались регресс боли в шее, головной боли и головокружения, нормализация мышечного тонуса, улучшение гемодинамики в сонных и позвоночных артериях. Эффект был более выражен у пациентов, получавших комплексное лечение (2-я группа). Отмечены высокая безопасность и хорошая переносимость терапии.

Заключение. Применение декскетопрофена и толперизона эффективно и безопасно при цервикокраниалгии.

Ключевые слова: цервикокраниалгия; боль в шее; головная боль; головокружение; декскетопрофен (фламадекс); толперизон (калмирекс).

Контакты: Марина Николаевна Дадашева; donveles777@inbox.ru

Для ссылки: Дадашева МН, Нуруллина ГИ, Горенков РВ. Цервикокраниалгия: обоснование и оценка клинической эффективности терапии российскими генериками декскетопрофена и толперизона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):94–99.

Cervicocranialgia: rationale for and evaluation of the clinical efficiency of therapy with the Russian generics of dexketoprofen and tolperisone
Dadasheva M.N.¹, Nurullina G.I.², Gorenkov R.V.³

¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia; ²Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹61/2, Shchepkin St., Build. 1, Moscow 129110; ²49, Butlerov St., Kazan 420012; ³8, Trubetskaya, Build. 2, Moscow 119991

Objective: to comparatively evaluate the clinical efficiency of cervicocranialgia therapy with dexketoprofen (flamadex) and tolperisone (calmyrex), as well as with their combination.

Patients and methods. The investigation enrolled 90 patients aged 30–60 years with cervicocranialgia, who were randomized into three equal groups. Group 1 included 7 men and 23 women who took dexketoprofen; Group 2 consisted of 13 men and 17 women who were prescribed dexketoprofen and tolperisone; Group 3 comprised 18 men and 12 women who used tolperisone. The three patient groups underwent assessment of the intensity of pain on a visual analogue scale and the degree of muscle tone on a 3-point scale and evaluation of the efficiency of therapy and the hemodynamic effect of the drugs in the common carotid and vertebral arteries.

Results and discussion. In all the groups, their treatment reversed neck pain, headache, and dizziness, normalized muscle tone, and improved hemodynamics in the carotid and vertebral arteries. The effect was more pronounced in patients receiving combination treatment (Group 2). The therapy showed a high safety and a good tolerability.

Conclusion. Dexketoprofen and tolperisone have been demonstrated to be effective and safe in treating cervicocranialgia.

Keywords: cervicocranialgia; neck pain; headache; dizziness; dexketoprofen (flamadex); tolperisone (calmyrex).

Contact: Marina Nikolaevna Dadasheva; donveles777@inbox.ru

For reference: Dadasheva MN, Nurullina GI, Gorenkov RV. Cervicocranialgia: rationale for and evaluation of the clinical efficiency of therapy with the Russian generics of dexketoprofen and tolperisone. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):94–99.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-94-99

Цервикокраниалгия (M53.0) — болевой синдром в области шеи, шейно-затылочного перехода, для которого характерны боль и мышечное напряжение шеи. Боль из шеи иррадирует в голову. В случае хронического процесса появляется головокружение, которое может усиливаться при поворотах головы в сторону. По данным разных авторов, распространенность цервикокраниалгии варьируется от 2,9 до 6,8%, заболевание наблюдается преимущественно в возрасте 35–49 лет, чаще у женщин. Однако, по другим сведениям, частота заболевания не превышает 3% [1–3].

Для уменьшения болевого синдрома рекомендовано использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты [4]. Отечественный препарат декскетопрофена трометамол (фламадекс) относится к неселективным НПВП. Результаты многочисленных клинических исследований выявили преимущества этого анальгетического средства — быстрое наступление эффекта при болевом синдроме любого генеза, короткий период полувыведения (1–2,7 ч), относительно благоприятный профиль переносимости, возможность подбора оптимальной дозы и адекватного пути введения. Достоинствами отечественного миорелаксанта толперизона (калмирекс), кроме выраженного миорелаксирующего и обезболивающего действия, являются вазодилатирующий эффект, отсутствие седации, мышечной слабости при приеме, а также наличие инъекционной и таблетированной форм. Немаловажно, что оба препарата имеют невысокую стоимость.

До настоящего времени в реальной клинической практике не изучалось влияние препаратов фламадекс и калмирекс при цервикокраниалгии. Это послужило основанием для проведения наблюдательной программы.

Цель исследования — сравнительная оценка клинической эффективности терапии цервикокраниалгии толперизоном (калмирекс) и декскетопрофеном (фламадекс), а также их комбинацией.

Пациенты и методы. В открытую сравнительную наблюдательную программу было включено 90 пациентов с цервикокраниалгией, которые были рандомизированы на три равные группы. Пациенты трех групп были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам. Скрининг, наблюдение и лечение осуществляли неврологи первичного звена Москвы и Московской области.

Критерии включения: возраст пациентов от 30 до 60 лет; наличие подтвержденного диагноза цервикокраниалгии; болевой синдром по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) >40 мм; подписанная форма информированного согласия.

Критерии исключения: несоответствие критериям включения; гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата; наличие аллергического анамнеза.

В 1-ю группу вошли 7 (23%) мужчин и 23 (77%) женщины 30–60 лет (средний возраст 41,8 года), которым назначали декскетопрофен 2,0 мл внутримышечно (в/м) №5; при сохранении боли в шее или голове лечение препаратом продолжали в виде таблеток по 25 мг 3 раза в день до купирования болевого синдрома.

Во 2-ю группу включено 13 (43%) мужчин и 17 (57%) женщин 30–60 лет (средний возраст 46,2 года). Пациенты этой группы получали декскетопрофен и толперизон: декскетопрофен по схеме, до купирования болевого синдрома; толперизон — по 1,0 мл в/м (100 мг толперизона гидрохлорида и лидокаина гидрохлорида 2,5 мг) 2 раза в день в течение 10 дней.

рида и лидокаина гидрохлорида 2,5 мг) 2 раза в день в течение 10 дней.

В 3-й группе было 18 (60%) мужчин и 12 (40%) женщин 35–60 лет (средний возраст 43,8 года), которым назначали толперизон по 1,0 мл в/м 2 раза в день на протяжении 10 дней.

Длительность клинической симптоматики в 1, 2 и 3-й группах составляла соответственно 2–18; 12–25 и 5–40 дней.

В процессе наблюдения пациенты трижды посещали врача. Во время визита 1 (скрининг) проводили отбор пациентов в исследование в соответствии с критериями включения и исключения, регистрировали демографические показатели и данные анамнеза с уточнением длительности заболевания и проводимой терапии, измеряли артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Выраженность головной боли, боли в шее и головокружения оценивали по ВАШ, интенсивность мышечного тонуса — по 3-балльной шкале. На фоне лечения проводили тесты на удержание равновесия (поза Ромберга) и координаторные нарушения (пальценосовая, коленно-пяточная пробы).

При хемореактомном исследовании установлено, что декскетопрофен способен не только снижать воспаление и влиять на процессы восприятия боли, но и расширять сосуды и уменьшать агрегацию тромбоцитов. Сосудорасширяющая активность декскетопрофена потенциально ассоциирована с ингибированием рецептора ангиотензина II ($IC_{50}=213\pm 147$ нМ), ангиотензинпревращающего фермента ($IC_{50}=334\pm 149$ нМ) и ренина ($IC_{50}=293\pm 259$ нМ). Кроме того, по мнению исследователей, декскетопрофен не ингибирует рецептор нейротрофических факторов BDNF/NT-3 (ген *NTRK2*) и аденилатциклазы (ADCY6 и ADCY7) и, таким образом, не ухудшает когнитивные функции [5]. Толперизон также оказывает спазмолитическое и аденоблолирующее действие, усиливает кровоток в сосудах независимо от влияния на ЦНС [6]. Учитывая эти свойства препаратов, на момент визитов 1 и 3 для определения изменений сосудистого русла в динамике, толщины комплекса «интима-медиа», стеноза, нарушающего нормальную циркуляцию, диаметра и скорости кровотока на фоне лечения проведено ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) позвоночных и сонных артерий.

Визит 2 представлял собой телефонный опрос на 5-й день приема препарата. У пациентов выясняли, принимают ли они препараты, уточняли их переносимость.

Визит 3 проходил на 10-й день лечения и включал повторный физикальный осмотр, определение выраженности болевого синдрома и чувствительных расстройств, измерение АД, ЧСС, УЗДС позвоночных и сонных артерий, оценку эффективности лечения, по мнению пациентов и врачей, регистрацию побочных симптомов, обсуждение с пациентом результатов обследования.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft, USA), версия 6. В качестве критерия достоверности использовали статистический критерий Манна–Уитни для двух несвязанных групп. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку применяли классический критерий χ^2 Пирсона. Во всех случаях достоверными считали различия при $p<0,05$.

Результаты. В связи с имеющимися жалобами 13 (43%), 4 (13%) и 10 (33%) пациентов 1, 2 и 3-й групп со-

Динамика клинической симптоматики у пациентов трех групп

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Боль по ВАШ, мм:			
В1	70 [70; 80]	75 [70; 80]	70 [70; 78]*
В2	50 [40; 60]	50 [40; 60]	60 [60; 60]*
В3	10 [0; 10]	5 [0; 10]	15 [0; 20]*
Мышечный тонус, баллы:			
В1	3 [2; 3]	3 [2; 3]	3 [2; 3]*
В2	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]*
В3	1,7 [1; 2,5; 2]	1 [1; 1]	1, 5 [1; 2]*
Головная боль по ВАШ, мм:			
В1	70 [70; 80]	80 [70; 80]	70 [70; 80]*
В2	50 [30; 60]	60 [30; 70]	60 [60; 70]*
В3	15 [0; 15]	5 [0; 10]	10 [10; 20]*
Головокружение по ВАШ, мм:			
В1	70 [70; 70]	70 [70; 70]	70 [70; 80]
В2	60 [60; 70]	50 [40; 58]	50 [40; 70]
В3	15 [0; 15]	5 [0; 10]	10 [10; 20]*
Систолическое АД, мм рт. ст.:			
В1	130 [130; 134]	138 [130; 140]	135 [130; 145]
В2	130 [130; 130]	133 [130; 140]	125 [120; 140]
В3	130 [120; 130]	130 [120; 130]	120 [110; 130]*
Диастолическое АД, мм рт. ст.:			
В1	85 [81; 90]	83 [80; 90]	90 [80; 90]
В2	90 [81; 90]	90 [80; 90]	80 [75; 90]
В3	85 [80; 90]	80 [80; 85]	80 [80; 85]*
ЧСС в минуту:			
В1	70 [67; 77]	68 [68; 77]	66 [64; 76]
В2	70 [68; 76]	68 [68; 74]	70 [67; 74]
В3	68 [66; 75]	66 [61; 70]	64 [62; 70]*
Неустойчивость в позе Ромберга, координаторные нарушения, п:			
В1	22	18	15
В3	9	3	4*

Примечание. Результаты представлены в виде медианы (Ме) и 25-го; 75-го перцентилей; В1, В2, В3 — соответственно 1, 2 и 3-й визиты; * — $p < 0,05$.

ответственно получали предварительное комплексное лечение. Неустойчивость в позе Ромберга и координаторные нарушения выявлены у 22 (78%), 18 (60%) и 15 (50%) пациентов в 1, 2 и 3-й группах. Не установлено достоверных различий в интенсивности болевого синдрома и головокружения у пациентов трех групп до начала лечения.

На фоне терапии отмечались значительное достоверное снижение интенсивности боли в шейном отделе позвоночника как в покое, так и при движении, уменьшение головной боли и головокружения к моменту визита 3 во всех трех группах. Важно отметить, что у пациентов 1-й и 2-й групп боль в шее и голове по ВАШ регрессировала более значительно, чем у пациентов 3-й группы, особенно это было заметно во 2-й группе, в которой больные получали комплексную терапию. Это позволило 3 (10%) пациентам 1-й группы и 5 (16,6%) больным 2-й группы прекратить прием декскетопрофена через 5–7 дней лечения.

При анализе жалоб на головокружение выявлена тенденция к их уменьшению в 1-й группе, во 2-й и 3-й группах на фоне приема толперизона наблюдалась статистически значимая положительная динамика степени и темпа регресса головокружения, которая коррелировала с улучшением

клинических симптомов в виде устойчивости в позе Ромберга, уверенности при выполнении инструкций и проб на координацию. К моменту визита 3 на фоне терапии толперизоном нормализовался мышечный тонус, в то же время у пациентов 1-й группы сохранялось умеренное его повышение (см. таблицу).

Включение в курс лечения толперизона позволило уменьшить сроки применения НПВП. Так, в 1-й группе, в которой назначали декскетопрофен, наблюдалось уменьшение болевого синдрома: 3 (10%) больных ко 2-му визиту прекратили прием НПВП. Во 2-й группе от приема декскетопрофена смогли отказаться 5 (17%) пациентов. Таким образом, добавление в терапию миорелаксанта, благодаря ослаблению патологически напряженных мышц шейно-затылочного перехода, а также антиноцицептивному действию, позволяет уменьшить сроки использования или дозу НПВП и тем самым снизить вероятность развития побочных реакций, повысить эффективность лечения.

На момент визита 1 при УЗДС общей сонной и позвоночных артерий у 30 (30%) пациентов выявлено утолщение сосудистой стенки комплекса «интима—медиа» с нарушением дифференцировки слоев, у 9 (10%) пациентов — гемоди-

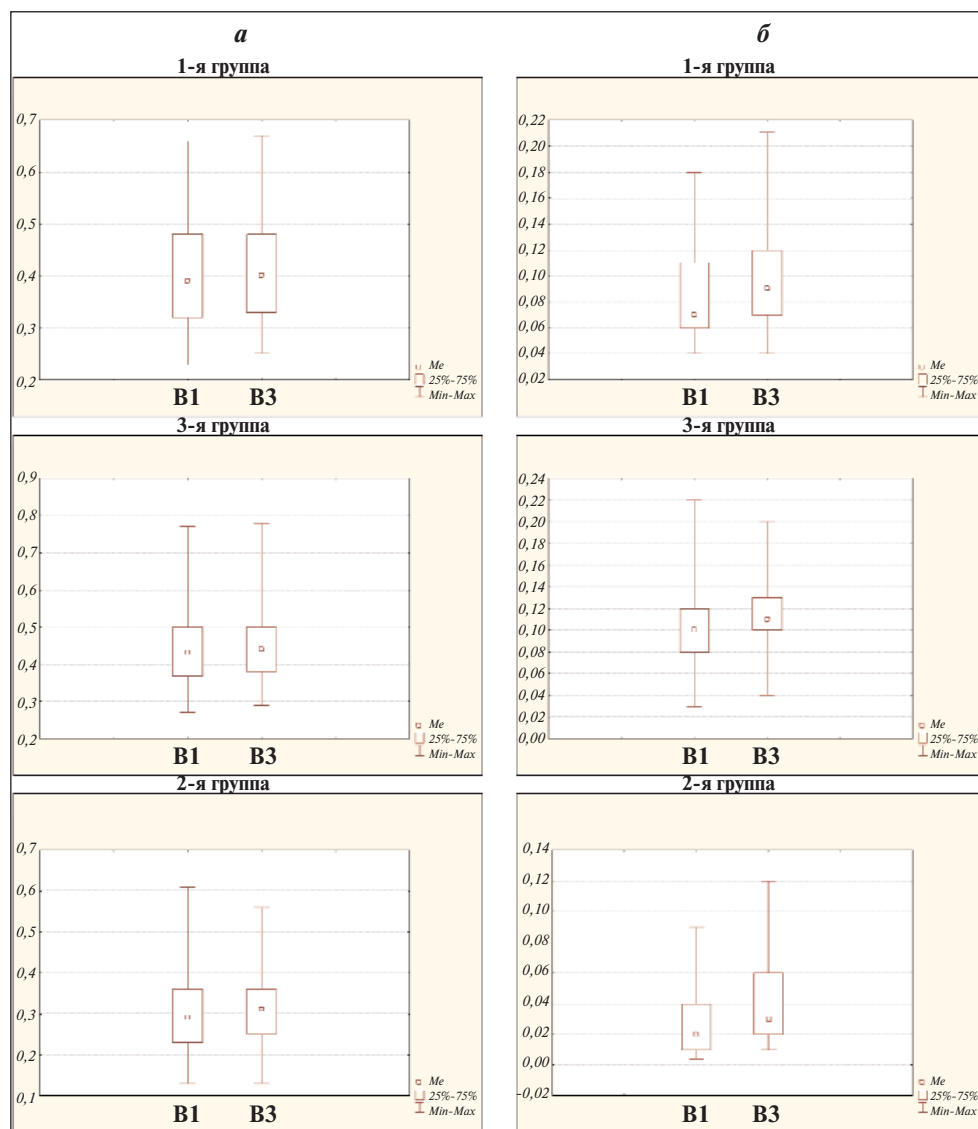


Рис. 1. Динамика общей скорости кровотока (в л/мин) на фоне лечения.
 ОСК — общая скорость кровотока; ОСА — общая сонная артерия; ПА — позвоночная артерия. В1 — визит 1; В3 — визит 3; а — ОСК в ОСА; б — ОСК в ПА

намически незначимые бляшки. Визуализировались сосуды на всем протяжении с обеих сторон. При визите 3 в 1-й группе на фоне лечения декскетопрофеном отмечалась тенденция к увеличению диаметра позвоночной и у некоторых пациентов сонной артерий. Во 2-й и 3-й группах во время визита 3 наблюдалась тенденция к снижению общего периферического сосудистого сопротивления, что косвенно указывало на увеличение линейной скорости кровотока и можно было объяснить умеренным влиянием препаратов на центральную гемодинамику. При этом более выраженный эффект на гемодинамику отмечался во 2-й группе на фоне приема декскетопрофена и толперизона (рис. 1). Малая продолжительность терапии не позволила более объективно оценить влияние препаратов на центральную гемодинамику.

Самочувствие пациентов значительно улучшилось к визиту 3. Наиболее эффективными были результаты комплексного лечения декскетопрофеном и толперизоном (2-я группа).

Данные наблюдательной программы свидетельствуют о высокой безопасности и хорошей переносимости препаратов. У 3 (5%) из 60 пациентов, которые принимали декскетопрофен, отмечались легкие побочные реакции в виде диспептических расстройств, преимущественно в утренние часы, болезненности в эпигастральной области, учащенного стула и незначительного повышения АД на 2–3-й день терапии. Однако эти симптомы не требовали коррекции лечения или его отмены. У 3 (5%) пациентов на фоне приема толперизона наблюдались общая слабость, утренняя седация, у 6 (10%) пожилых больных во время визита 2 выявлено снижение систолического и диастолического АД в среднем на 15 мм рт. ст., которое к визиту 3 стабилизировалось, ЧСС не нарушалась в процессе лечения. Выраженность этих симптомов пациенты расценивали как незначительную, их возникновение не потребовало отмены препарата, изменения схемы терапии или назначения других лекарственных средств. Получена высокая оценка переносимости терапии декскетопрофеном и толперизоном, по мнению как врачей, так и пациентов, серьезных побочных реакций не зарегистрировано (рис. 2).

Обсуждение.

Цервикокраниалгия является одной из существенных причин потери трудоспособности в мире, однако число исследований, посвященных ее терапии, относительно невысоко. Конвергенция афферентных ноцицептивных путей верхнего шейного отдела в тригеминоцервикальном комплексе является анатомической причиной частого одновременного появления головной боли и боли в шее [7, 8].

При цервикокраниалгии преимущественно встречается неспецифическая шейная боль, которая имеет скелетно-мышечный генез [4]. Цервикокраниалгия может быть спровоцирована неловким движением, эмоциональным стрессом, локальным переохлаждением, длительным вынужденным положением головы с перенапряжением шейных мышц и блокированием фасеточных суставов при длительном нахождении в фиксированной позе или при гиподинамии. В качестве специфических причин называют перелом шейных позвонков, диффузный идиопатический скелетный гиперостоз, инфекционное поражение позвоночника, врожденные

аномалии позвоночника на шейном уровне, ревматоидный артрит и другие заболевания соединительной ткани, отраженную боль при заболеваниях внутренних органов (например, при стенокардии, эзофагите, тиреоидите), фибромиалгию, психогенную боль и др. [6, 9].

При увеличении интенсивности и частоты эпизодов боли в шее нарастает головная боль, источниками которой могут быть верхние шейные синовиальные суставы (атлантоокципитальные, латеральные атлантоаксиальные, дугоотростчатые С_{II-III}), связки, сухожилия, межпозвоночный диск С_{II-III}, мышцы (субокципитальная, нижняя задняя шейная, нижняя паравerteбральная шейная, трапециевидная, грудино-ключично-сосцевидная) [9, 10].

Причиной головокружения бывает также нарушение афферентного потока от поврежденных рецепторов в суставах верхнешейных двигательных сегментов к вестибулярным ядрам [11].

Отправной точкой при обследовании пациента должны быть детальный осмотр и сбор подробного анамнеза. Дополнительно в рамках физикального осмотра следует оценить подвижность шейного отдела позвоночника, включая пассивное сгибание, разгибание и ротацию; провести поsegmentную пальпацию дугоотростчатых суставов шейного отдела, а также определить наличие болезненности при пальпации над большим и малым затылочными нервами и мышечными группами верхних отделов шеи [12]. Рентгенография шейного отдела позвоночника позволяет выявить изменения, соответствующие краниоцервикальной нестабильности. Магнитно-резонансная томография остается методом выбора и дает возможность получить высококачественные изображения как шейного отдела позвоночника, так и окружающих его мягких тканей области затылка и шеи [13].

Лечение цервикокраниалгии следует начинать со структурированного обучения и поддержки, создания терапевтического партнерства с пациентом, который должен занять активную позицию в разработке плана лечения. Функциональный исход значительно улучшается при правильном информировании и обучении пациентов, особенно с хроническим болевым синдромом (более 3 мес). Также необходимо проводить соответствующее лечение любой способствующей развитию или утяжелению течения заболевания патологии [13].

Нефармакологические подходы к лечению цервикокраниалгии включают массаж, охлаждающие компрессы, специальные упражнения и физиотерапию для улучшения осанки [15, 16].

Фармакологические подходы основаны преимущественно на отчетах о клинических случаях и не исследовались

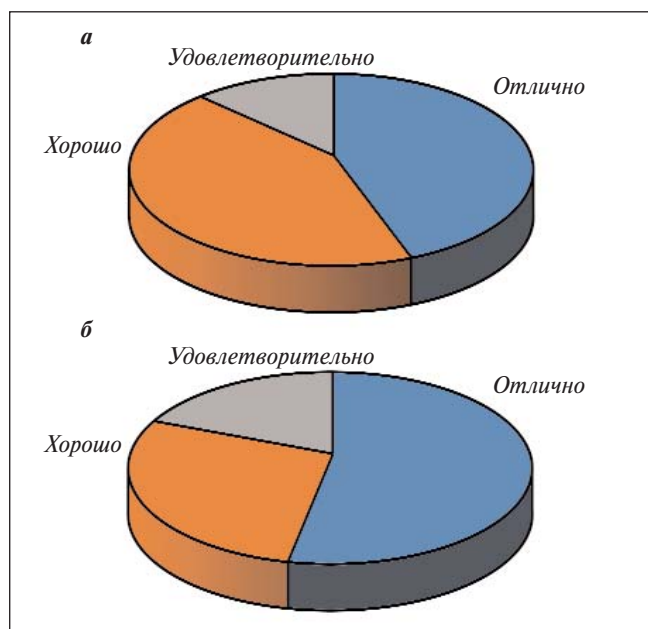


Рис. 2. Оценка лечения (в %) пациентами (а) и врачами (б)

в рамках систематических исследований. Обычно применяют НПВП, трициклические антидепрессанты (например, amitриптилин), миорелаксанты и противосудорожные препараты (габапентин или карбамазепин) [17, 18].

Заключение. В большинстве случаев при острой боли в шее в течение нескольких недель или месяцев наблюдается спонтанное выздоровление, однако у значительной части пациентов могут сохраняться резидуальные или рецидивирующие симптомы. Основными препаратами при шейно-черепном синдроме являются НПВП и миорелаксанты [7]. Российские препараты фламадекс и калмирекс продемонстрировали высокую эффективность и безопасность в процессе терапии. Эти препараты позволили в короткие сроки купировать неврологическую симптоматику, способствовали выздоровлению, не вызывали побочных реакций, не ухудшали течения сопутствующих заболеваний, были доступны по цене. Результаты нашего исследования продемонстрировали достоверно лучший регресс клинической симптоматики в группе комплексной терапии (декскетопрофен + толперизон), что было объективно подтверждено при обследовании. Наличие нескольких лекарственных форм у этих препаратов повышает комплаенс. Возможно также включение на разных этапах терапии вертиголитических препаратов и немедикаментозных компонентов: когнитивно-поведенческой терапии, мануальной терапии, лечебной гимнастики, массажа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fejer R, Kyvik KO, Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. *Eur Spine J.* 2006;15(6):834-848.
2. Hogg-Johnson S, van der Velde G, Carroll LJ, et al; Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. The burden and determinants of neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(4, suppl):S39-S51.
3. Fernandez-de-las-Penas C, Hernandez-Barrera V, Alonso-Blanco C, et al. Prevalence of neck and low back pain in community-dwelling adults in Spain: a population-based national study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011;36(3):E213-E219.
4. Kelly J, Ritchie C, Sterling M. Clinical prediction rules for prognosis and treatment prescription in neck pain: A systematic review. *Musculoskelet Sci Pract.* 2017;27:155-164. doi: 10.1016/j.math.2016.10.066.
5. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Сравнительный хемореактивный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(1):47-54. [Torshin IJu, Gromova OA, Fedotova LE,

- Gromov AN. Sravnitel'nyj hemoreaktomnyj analiz deksketoprofena, ketoprofena i diklofenaka. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):47–54. (In Russ.).
6. Дадашева МН, Разилова АВ, Горенков РВ, Круглов ВА. Оценка эффективности влияния отечественного толперизона на показатели гемодинамики у пациентов с болевым синдромом различной локализации. Нервные болезни. 2019; 1:17–22. [Dadasheva MN, Razilova AV, Gorenkov RV, Kruglov VA. Assessment of the Efficacy of Influence of Generic Tolperisone on Hemodynamics in Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *Nervnye bolezni*. 2019; 1:17–22. (In Russ.)].
7. Кадырова ЛР, Акарачкова ЕС, Керимова КС, Котова ОВ, Лебедева ДИ, Орлова АС, Ткачев АМ, Травникова ЕВ, Царева ЕВ. Мультидисциплинарный подход к пациенту с хронической болью. ПМЖ. 2018; 26(7):28–32. [Kadyrova LR, Akarachkova ES, Kerimova KS, Kotova OV, Lebedeva DI, Orlova AS, Tkachev AM, Travnikova EV, Careva EV. A multidisciplinary approach to a patient with chronic pain. *RMZH*. 2018;26(7):28–32. (In Russ.)].
8. Голубенко ЕО, Силина ЕВ, Орлова АС. Персонализированный подход в лечении болевых синдромов. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2017;7–8: 107–112. [Golubenko EO, Silina EV, Orlova AS. Personalized medicine in pain management. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2017;7–8: 107–112. (In Russ.)].
9. Leone M, D'Amigo D, Grazzi L, et al. Cervicogenic headache: a critical review of current diagnostic criteria. *Pain*. 1998;78(1): 1–5. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00116-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00116-X).
10. Hagen K, Einarsen C, Zwart J, et al. The co-occurrence of headache and musculoskeletal symptoms among 51050 adults in Norway. *Eur J Neurol*. 2002;9(5):527–33. doi: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.00451.x>.
11. Gross A, Miller J, D'Sylva J, et al. Manipulation or mobilisation for neck pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD004249. doi: [10.1002/14651858.CD004249.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004249.pub3).
12. Bogduk N. The neck and headaches. *Neurol Clin N Am*. 2004;22(1):151–71. doi: [10.1016/S0733-8619\(03\)00100-2](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(03)00100-2).
13. Narouze S. Occipital neuralgia diagnosis and treatment: the role of ultrasound. *Headache*. 2016;56(4):801–7. doi: [10.1111/head.12790](https://doi.org/10.1111/head.12790).
14. Newman S, Steed L, Mulligan K. Self-management interventions for chronic illness. *Lancet*. 2004;364(9444):1523–37. doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)17277-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17277-2).
15. Cote P, Yu H, Shearer HM, Randhawa K, Wong JJ, Mior S, Ameis A, Carroll LJ, Nordin M, Varatharajan S, Sutton D, Southerst D, Jacobs C, Stupar M, Taylor-Vaisey A, Gross DP, Brison RJ, Paulden M, Ammendolia C, Cassidy JD, Loisel P, Marshall S, Bohay RN, Stapleton J, Lacerte M. Non-pharmacological Management of Persistent Headaches Associated with neck pain: a clinical practice guideline from the Ontario protocol for traffic injury management (OPTIMA) collaboration. *Eur J Pain* 2019; 23(6): 1051–1070. doi: <https://doi.org/10.1002/ejp.1374>.
16. Lopez-Soto PJ, Bretones-Garcia JM, Arroyo-Garcia V, Garcia-Ruiz M, Sanchez-Ossorio E, Rodriguez-Borrego MA. Occipital Neuralgia: a noninvasive therapeutic approach. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018 ;26:e3067. doi: [10.1590/1518-8345.2621.3067](https://doi.org/10.1590/1518-8345.2621.3067).
17. Haas M, Bronfort G, Evans R, Schulz C, Vavrek D, Takaki L, et al. Dose-response and efficacy of spinal manipulation for care of cervicogenic headache: a dual-center randomized controlled trial. *Spine J*. 2018;18(10):1741–54. doi: [10.1016/j.spinee.2018.02.019](https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.02.019).
18. Dougherty C. Occipital Neuralgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18(5):411. doi: [10.1007/s11916-014-0411-x](https://doi.org/10.1007/s11916-014-0411-x).

Поступила 1.10.2019

Публикация статьи поддержана ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.