

КОМПЛЕКСНЫЙ РЕГИОНАЛЬНЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ – КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.А. Клименко

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Контакты: Надежда Александровна Шостак shostakkaf@yandex.ru

Проблема боли на сегодняшний день остается одним из фундаментальных вопросов медицины. Известно, что боль является ведущей причиной обращения к врачу. Среди болевых синдромов особое место принадлежит комплексным региональным болевым синдромам. Их отличает мультидисциплинарность проблемы, выраженный характер боли, трудность диагностики и многокомпонентность лечения. В статье представлены современные данные по диагностике и лечению комплексных региональных болевых синдромов.

Ключевые слова: комплексный региональный болевой синдром, рефлекторная нейрососудистая дистрофия, синдром Зудека, рефлекторная симпатическая дистрофия

COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME – CLINIC, DIAGNOSTICS, TREATMENT

N.A. Shostak, N.G. Pravdyuk, A.A. Klimenko

Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia, Moscow

The problem of pain today remains one of the fundamental issues of medical care. It is known that the pain is the leading cause of treatment to the doctor. Among pain syndromes, a special place belongs to the complex regional pain syndromes. They are distinguished by the multidisciplinary problem, the presence of explicit nature of the pain, difficulty of diagnosis and nature of the treatment. The article presents modern data on the diagnosis and treatment of the complex regional pain syndromes.

Key words: complex regional pain syndrome, reflex neurovascular dystrophy, syndrome Sudeck's atrophy, reflex sympathetic dystrophy

Введение

Известно, что боль сопровождает около 70 % всех известных заболеваний. Боль – это неприятное сенсорное или эмоциональное ощущение, возникающее в момент или при угрозе повреждения тканей либо описываемое в терминах такого повреждения. Каждый 5-й трудоспособный человек страдает от боли. Распространенность хронической боли в популяции колеблется от 2 до 40–49 % [1]. По данным ВОЗ, болевые синдромы составляют одну из ведущих причин обращений к врачу (от 11,3 до 40 %). Большинство пациентов обращаются к неврологу и терапевту [1, 2].

Среди болевых синдромов особое место принадлежит комплексным региональным болевым синдромам (КРБС). Их отличают мультидисциплинарность проблемы, выраженный характер боли, трудность диагностики и многокомпонентность лечения.

Терминология и классификация

Длительное время в медицинской терминологии использовались такие понятия, как альгонейродистрофия, синдром Зудека, рефлекторная симпатическая

дистрофия, рефлекторная нейрососудистая дистрофия, каузалгия. В 1988 г. Международная ассоциация изучения боли предложила заменить термины «рефлекторная симпатическая дистрофия» и «каузалгия» на «комплексный региональный болевой синдром I и II типов» соответственно. Термин «симпатическая дистрофия» в формулировке КРБС не используется, так как ее вклад в поддержание КРБС не является постоянным. Различают «симпатически поддерживаемую» и «симпатически неподдерживаемую» боль при КРБС.

Новая классификация этого нарушения и новое название были предложены с тем, чтобы более точно описать его клинические особенности. Формулировка КРБС объединяет в себе следующие понятия: комплексный (сочетание различных нарушений: вегетативных, сенсорных, двигательных), региональный (симптомы не ограничены дерматомом), болевой (несоответствие между выраженностью боли и повреждением, ее инициирующим), синдром (многообразие симптомов и признаков).

К I типу КРБС относят случаи, индуцированные преимущественно повреждением кости или мягких тканей

и не связанные с поражением периферического нерва, ко II типу КРБС — развитие синдрома на фоне объективно определяемого органического поражения нерва (подтвержденного при электронейромиографии) [1–3].

Этиология

Этиологические факторы КРБС разнообразны. Однако в 80–85 % случаев КРБС развивается после травм и оперативных вмешательств на конечностях (дефекты лечения переломов костей конечностей на этапах проведения репозиции и иммобилизации — недостаточная анестезия, неправильная репозиция, тугая гипсовая повязка, продолжительная иммобилизация). Травмы центральной и периферической нервной системы, артриты, туннельные невропатии, дегенеративные и аутоиммунные заболевания нервной системы также могут приводить к развитию КРБС.

Состояния, ассоциированные с КРБС [4]:

- травма конечности;
- переломы, вывихи, растяжения;
- черепно-мозговая травма;
- травма спинного мозга (6 %);
- фасциит, бурсит, лигаментит;
- тромбозы вен и артерий;
- васкулит;
- туннельные синдромы;
- радикулопатии;
- плексопатии;
- невропатии;
- церебральные инсульты;
- опухоли головного мозга;
- сирингомиелия;
- боковой амиотрофический склероз;
- рассеянный склероз.

В 10–20 % случаев установить связь развития КРБС с какой-либо причиной не удастся.

Патогенез

Как правило, стартовым фактором, запускающим в действие механизм развития КРБС, является травма. К патогенетическим составляющим КРБС относятся *автономная (вегетативная) дисфункция, нейрогенное воспаление, нейропластические изменения в центральной нервной системе.*

При КРБС происходит нарушение функции вегетативных центров, желез внутренней секреции и активности местных тканевых гормонов. Это ведет к стойким расстройствам местного кровообращения, которые на ранней стадии заболевания представлены нейрогенной вазоконстрикцией, а также дилатацией прекапиллярных сфинктеров. На следующей стадии, характеризующейся функ-

циональным истощением симпатической нервной системы, происходит нейрогенное падение тонуса микрососудов (в особенности венул). Развивающаяся сосудистая дистония ведет к нарушению проницаемости стенок капилляров. В пораженном сегменте развиваются микроциркуляторные нарушения, тканевая гипоксия и ацидоз.

Развитие воспаления ассоциируется с повышением уровня цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α), кальцитонин-ген-связывающего пептида (CGRP), брадикинина, субстанции Р, а также снижением уровня ИЛ-10 в плазме и приводит к периферической сенситизации и возникновению боли. Субстанция Р отвечает за развитие отека пораженной конечности и активацию деятельности остеокластов (развитие остеопороза). CGRP вызывает гипертермию и гиперемию, усиливает потоотделение и активирует рост волос на пораженной конечности.

Кроме того, на ноцицептивных волокнах возникает экспрессия α-адренергических рецепторов с повышением их чувствительности (формирование симпатоафферентных связей). В зоне поражения отмечается увеличение циркулирующих катехоламинов. При КРБС развиваются нейропластические изменения в центральной нервной системе, обусловленные снижением представления пораженной конечности в соматосенсорной коре. Значительную роль в происхождении КРБС играют психосоматические расстройства и стресс.

Изменение ионного равновесия в экстрацеллюлярной жидкости приводит к функциональным нарушениям остеоцитарных агрегаций, усиленному распаду фосфорно-кальциевых соединений и инициации лакунарного рассасывания кости, что проявляется рентгенологически в виде пятнистого остеопороза [5–10].

Клинические проявления

Боль является абсолютным признаком КРБС. Она не соответствует выраженности травмы, сохраняется дольше ожидаемого периода восстановления, имеет асимметричный характер, более выражена в дистальных отделах конечности.

Болевой синдром при КРБС представлен 2 основными компонентами:

- 1) спонтанной (стимулoneзависимой) болью — *постоянной, жгучей, ноющей, пульсирующей* (жгучая боль ощущается в виде жжения, чаще поверхностная, от средней до высокой степени интенсивности, четко описывается пациентом; *ноющая боль* — ломящего, тянущего характера, чаще ощущается как глубинная, имеет средний или ниже среднего уровень интенсивности, пациенты не могут дать ее четкого описания);
- 2) вызванной (стимулoзависимой) гипералгезией¹, механической и термической аллодинией², гиперпатией³.

¹ Гипералгезия — повышенная реакция на обычное болезненное раздражение.

² Аллодиния — возникновение боли вследствие воздействия раздражителей, обычно ее не вызывающих (т. е. восприятие стимуляции любой модальности как болевой).

³ Гиперпатия — повышение чувствительности, характеризующееся возникновением неприятных ощущений (зуд, тяжесть и др.) в ответ на обычно безвредные раздражители.

Первичная гипералгезия локализуется в зоне иннервации поврежденного нерва или в зоне тканевого повреждения, *вторичная гипералгезия* имеет более широкое распространение. Гипералгезия возникает в основном в ответ на раздражение сенсibilизированных в результате повреждения периферических ноцицепторов, которые становятся чувствительными за счет биологически активных веществ, высвобождающихся или синтезирующихся в месте повреждения. В процесс вовлекаются также ноцицепторы, которые в норме неактивны, но активируются вслед за тканевым повреждением. Вследствие такой активации увеличивается афферентная стимуляция нейронов заднего рога спинного мозга, что и является основой развития вторичной гипералгезии [2, 11, 12].

Вегетативно-трофические расстройства — неотъемлемый компонент клинических проявлений КРБС. Описаны 2 основных типа таких расстройств. *Первый тип* характеризуется багровой или красной окраской кожи, отеком, гипертермией, гипергидрозом, ускорением роста ногтей, волос. *Второй тип* представлен белой или синюшной окраской кожи, гипотермией, гипо- или ангидрозом, гипотрофией мягких тканей, дисхромией кожных покровов, замедлением роста ногтей и волос.

При длительности заболевания до 6 мес чаще отмечается 1-й тип нарушений, в то время как 2-й чаще развивается в поздние сроки.

Двигательные нарушения — расстройства движений различной степени выраженности (слабость, дистальный тремор, дистония, миоклонус, тугоподвижность суставов (формирование контрактур), парез).

Изменения в костях — «пятнистый» остеопороз.

КРБС в своем развитии проходит 3 стадии.

I стадия — острая (2–6 нед). Характеризуется возникновением постоянного выраженного болевого синдрома различной интенсивности (преимущественно в дистальном отделе конечности) и вазомоторных нарушений. Вазомоторные нарушения проявляются отеком, гиперемией и гипертермией кожи. Обычно наблюдается массивный тестообразный (при затяжном течении — плотный) отек тыльной поверхности кисти (стопы) и нижней трети предплечья (голени), исчезает рисунок кожи на наружной и внутренней поверхностях конечности.

II стадия — дистрофическая (6 нед — 6 мес). Характеризуется постепенным снижением интенсивности боли и усилением ригидности суставного аппарата конечности. При поражении кисти развиваются контрактуры в пястно-фаланговых и межфаланговых суставах, возможно вовлечение ладонного апоневроза с развитием контрактуры Дюпюитрена. При синдроме плечо—кисть на первый план выступают нарушения ротации и отведения в плечевом суставе. Изменения кожи представлены гипертрофией, снижением эластичности, бледностью, цианотичностью. Постепенно нарастают сухость, атрофия, кожа приобретает гля-

Таблица 2. Пересмотренные критерии КРБС (Budapest criteria)

Клинические диагностические критерии КРБС

1. Боль, продолжительность которой находится в диспропорции с этиологическим воздействием
2. Должен присутствовать как минимум 1 симптом в 3 из следующих 4 пунктов:
 - сенсорные расстройства (гиперестезия и/или аллодиния);
 - вазомоторные расстройства (данные о наличии асимметрии температуры и/или цвета кожных покровов);
 - судомоторные расстройства/отек (данные о наличии отека и/или нарушенного потоотделения и/или асимметричное потоотделение);
 - двигательные/трофические нарушения (данные о наличии признаков снижения объема движений и/или двигательной дисфункции (скованности, тремора, мышечной дистонии) и/или трофических изменений (изменение роста волос, ногтей, состояния кожных покровов))
3. Должен быть установлен врачом при обследовании как минимум 1 симптом в следующих 2 и более категориях:
 - чувствительные расстройства (выявление гипералгезии при проведении пробы на укол и/или аллодинии при легком прикосновении и/или надавливании и/или движении в суставе);
 - вазомоторные расстройства (выявление температурной асимметрии участков кожи и/или цвета кожных покровов и/или асимметрии цвета кожных покровов);
 - судомоторные нарушения/отек (выявление отека и/или нарушенное потоотделение и/или асимметричное потоотделение);
 - двигательные/трофические изменения (выявление ограничения объема движений и/или двигательной дисфункции (скованности, тремора, мышечной дистонии) и/или трофических изменений волос, ногтей, кожи)
4. Отсутствие другого заболевания, которое бы лучше объясняло наличие данных признаков

цевый вид, часто сочетается с гиперкератозом и гипертрихозом. При распространенном варианте КРБС характерно развитие зон миоостеофиброза.

III стадия — атрофическая (6 мес — годы). Характеризуется формированием атрофии тканей и развитием фиброзных анкилозов. Болевой синдром и вазомоторные расстройства на этой стадии, как правило, отсутствуют [13, 14].

Диагностика

Диагностика основывается на характерных клинических проявлениях и типичной стадийности течения заболевания.

В 2004 г. согласительной группой при Международной ассоциации изучения боли были предложены критерии КРБС (табл. 2), чувствительность которых составила 85 %, специфичность — 69 %, взамен ранее используемых (1994 г.) [15].

Важным диагностическим методом является электромиография, позволяющая подтвердить или опровергнуть органическое повреждение периферического нерва при КРБС и тем самым отнести его к одному из типов.

Большое значение придается рентгенографии (начальные признаки «пятнистого» остеопороза при КРБС отмечаются на 3–4-й неделе заболевания, от-

четливые изменения — на 6–9-й неделе). Трехфазное радиоизотопное сканирование с использованием ^{90}Tc является вспомогательным методом исследования, позволяет диагностировать увеличение кровотока в пораженной конечности (информативно в острую стадию заболевания). В ряде клиник с диагностической целью используют термографию. Важное место в диагностике КРБС отводится компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [14].

Лечение

Подходы к терапии КРБС основаны на:

- 1) фармакотерапии;
- 2) двигательной терапии;
- 3) интервенционных методах лечения;
- 4) психотерапии.

На I стадии болезни используется комбинированное лечение, включающее:

- щадящий режим для больной конечности;
- медикаментозное лечение, блокады и инфльтрационную терапию;
- физиотерапевтическое лечение;
- криотерапию;
- психофармакотерапию.

На II стадии наиболее эффективно сочетание медикаментозной терапии с рефлексотерапией, кинезо- и гидрокинезотерапией.

На III стадии терапия должна быть направлена на лечение остаточной ригидности, уплотнения ладонного апоневроза, грубой диффузной гипотрофии кожи, подкожной жировой клетчатки и мышц и хотя бы частичное восстановление функции кисти. В комплекс лечебного воздействия включают инфльтрационную терапию с применением протеолитических ферментных препаратов, ультразвуковую терапию, грязевые аппликации, радоновые ванны. Обосновано выполнение оперативных вмешательств.

Фармакологические мероприятия включают комплексное назначение различных лекарственных средств. Рекомендации по фармакотерапии КРБС представлены в табл. 3.

Анальгетическая и противовоспалительная терапия КРБС включает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), опиоидных анальгетиков и глюкокортикоидов. Ряд авторов указывают на положительный результат применения преднизолона в суточной дозе 30 мг и более в течение 2–12 нед у больных с острой стадией КРБС с последующим уменьшением дозы (общий срок лечения 2–4 мес). Считается, что чем раньше начато лечение, тем более выражен его результат.

Среди множества медицинских методов лечения значимая роль отводится НПВП, которые необходимо включать в комплексную терапию, в том числе при наличии признаков воспаления.

Большое значение отводится назначению НПВП, оказывающих выраженное анальгезирующее и про-

тивовоспалительное действие. Одним из таких НПВП является **лорноксикам (Ксефокам)**, обладающий сложным механизмом действия, в основе которого лежит подавление синтеза простагландинов, обусловленное угнетением активности изоферментов циклооксигеназы. Ингибирование циклооксигеназы ведет к десенсибилизации периферических болевых рецепторов и, соответственно, к ингибированию воспаления. Кроме того, лорноксикам угнетает высвобождение свободных радикалов кислорода из активированных лейкоцитов. Анальгезирующий эффект лорноксикама не связан с опиатоподобным влиянием на центральную нервную систему, и, в отличие от наркотических анальгетиков, он не угнетает дыхания и не вызывает лекарственной зависимости. Назначается парентерально, перорально. Выпускается в форме таблеток по 4 и 8 мг (применяется в 2–3 приема, до еды), в быстродействующей форме **Ксефокам рапид** (таблетки 8 мг), а также во флаконах для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного (в/м) введения (8 мг). При выраженном болевом

Таблица 3. Рекомендации по фармакотерапии КРБС

Причина назначения	Способ лечения
Легкая — средней степени боль	Анальгетики, НПВП и/или блокады анестетиками
Мучительная, непереносимая боль	Опиоидные анальгетики и/или блокады анестетиками, селективные активаторы нейрональных калиевых каналов (SNEPCO)
Признаки воспаления/припухлость мягких тканей и отек	НПВП (длительно), глюкокортикостероиды (системно или локально), N-ацетилцистеин
Депрессия, нарушение сна и аппетита	Седативные, антидепрессанты (амитриптилин и др.) и/или психотерапия
Выраженная аллодиния/гипералгезия	Антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин и др.)
Выраженная остеопения, трофические расстройства после иммобилизации	Кальцитонин или бисфосфонаты
Выраженные вазомоторные расстройства	Блокаторы медленных кальциевых каналов, α -адреномиметики (клонидин эпидурально), неселективные α -адреноблокаторы (фентоламин, кетансерин) и/или блокады
Симптомы нейропатии	Метаболическая терапия (витамины группы В (В ₁ , В ₆ , В ₁₂))
Двигательные расстройства	Миорелаксанты (при спастических состояниях с целью облегчения проведения двигательной терапии)

синдроме рекомендуемая доза 8–16 мг/сут, максимальная суточная доза — 16 мг.

Лечение быстро прогрессирующего остеопороза должно сочетать назначение кальция и витамина D₃ с бисфосфонатами или препаратами кальцитонина.

Положительное влияние в острой стадии КРБС оказывает местное охлаждение. Для этого используют проточную воду, прокладки со льдом, криотерапию в виде ванн с постепенным снижением температуры воды.

Особое место в лечении КРБС занимает метаболическая терапия с использованием витаминов группы В. Одним из современных препаратов, содержащих комбинацию витаминов группы В: тиамин (В₁), пиридоксин (В₆) и цианокобаламин (В₁₂), является препарат **Нейробион**. Показано, что витамин В₁ самостоятельно или в комбинации с витаминами В₆ и В₁₂ способен тормозить прохождение болевой импульсации на уровне задних рогов и таламуса [16–18]. За счет повышения синтеза протеинов под действием витаминов группы В могут создаваться условия для более успешной регенерации нервных волокон. Кроме того, у витаминов группы В имеется антиноцицептивный эффект, обусловленный ингибированием синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов [19]. Нейробион назначается в/м (глубокие инъекции в ягодичную мышцу). В случаях выраженного болевого синдрома лечение целесообразно начинать с в/м введения 1 ампулы (3 мл) в сутки до снятия острых симптомов. После улучшения симптомов или при умеренной степени выраженности боли используют 1 ампулу 2–3 раза в неделю в течение 2–3 нед. Для поддерживающей терапии рекомендуется принимать Нейробион в таблетированной форме в соответствии с инструкцией по применению.

На функцию конечности при КРБС позитивно влияет ранняя двигательная терапия. Наряду с упражнениями на релаксацию мышц больные выполняют упражнения, стимулирующие кровообращение, улучшающие отток крови, укрепляющие мышцы, мобилизующие суставы. Двигательная терапия показана на

всех стадиях заболевания, однако в остром периоде воздействие осуществляется лишь на контралатеральную конечность. При переходе во II стадию рекомендуется осторожная пассивная гимнастика для суставов пальцев, вышивание и плетение, что способствует восстановлению координации.

Интервенционные методы лечения боли:

1. Малые инвазивные вмешательства (местная блокада симпатических нервов, внутривенная регионарная блокада нервных окончаний, блокада периферических нервов).

2. Большие инвазивные методы (эпидуральная анестезия и блокада симпатических сплетений посредством установки катетера, нейростимуляция, интратекальное введение препаратов (например, баклофена)).

3. Хирургические методы (симпатэктомия, стимуляция двигательного нейрона) [14, 20].

Среди методов лечения, воздействующих на нейропластический компонент КРБС, выделяют «зеркальную» терапию — восстановление сенсомоторных связей в коре при участии визуальной информации.

Профилактика

Для профилактики КРБС применяют витамин С в дозе 500 мг/сут в течение 50 дней после перелома костей предплечья (уровень доказательности А). Целесообразна отмена ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (предпочтительнее назначение антагонистов кальция), так как они повышают концентрацию брадикинина и субстанции Р в тканях, ответственных за инициацию и поддержание воспаления [20].

Заключение

Таким образом, наиболее перспективными являются комплексный метод терапии болевых синдромов с учетом ведущих патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования заболевания, и применение современных лекарственных средств, позволяющих в короткий срок значительно повлиять на патологический процесс и уменьшить страдания пациента.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Bruhl S., Harden R.N., Galer B.S. et al. External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. International Association for the Study of Pain. Pain 1999;81(1–2):147–54.
2. Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome Association. Complex regional pain syndrome: treatment guidelines. June 2006. Available from: http://www.rds.org/3/pdf/Txguide_chap1.pdf.
3. Baron R., Janig W. Complex regional pain syndromes — how do we escape the

- diagnostic trap? Lancet 2004;364(9447):1739–41.
4. Maihofner C., Seifert F., Markovic K. Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies. Eur J Neurol 2010;17(5):649–60.
5. Oprea A., Kress M. Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- α , IL-1 β , and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release

- from rat skin. J Neurosci 2000;20(16):6289–93.
6. Uceyler N., Eberle T., Rolke R. et al. Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome. Pain 2007;132(1–2):195–205.
7. Herbert M.K., Holzer P. Neurogenic inflammation. I. Basic mechanisms, physiology and pharmacology. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2002;37(6):314–25.
8. Maihofner C., Forster C., Birklein F. et al.

- Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. *Pain* 2005;114(1–2):93–103.
9. Wasner G., Baron R. Factor II: vasomotor changes-pathophysiology and measurement. In: Wilson P., Stanton-Hicks M., Harden R., eds. *CRPS: Current Diagnosis and Therapy*. Seattle, Wash: IASP Press, 2005. Pp. 81–106.
10. Swart C.M., Stins J.F., Beek P.J. Cortical changes in complex regional pain syndrome (CRPS). *Eur J Pain* 2008;13(9):902–7.
11. Steinbrocker O. The shoulder-hand syndrome; associated painful homolateral disability of the shoulder and hand with swelling and atrophy of the hand. *Am J Med* 1947;3(4):402–7.
12. Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain. In: *Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definition of Pain Terms*. 2nd edition. Eds. by H. Merskey, N. Bogduk. Seattle: IASP Press, 1994. Pp. 180–1.
13. Бунчук Н.В. Альгонеуродистрофия. В кн.: *Ревматические болезни. Руководство для врачей*. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчук. М.: Медицина, 1997. С. 495–500.
14. Hsu E.S. Practical management of complex regional pain syndrome. *Am J Ther* 2009;16(2):147–54.
15. Harden R.N., Bruehl S., Stanton-Hicks M., Wilson P.R. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007;8(4):326–31.
16. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol* 2001;421(3):157–64.
17. Fu Q.G., Carstens E., Stelzer B., Zimmermann M. B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat. *Neurosci Lett* 1988;95(1–3):192–7.
18. Jurna I., Carlsson K.H., Komen W., Bonke D. Acute effects of vitamin B₆ and fixed combinations of vitamin B₆ and B₁₂ on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose-response relationship and combinations with morphine and paracetamol. *Klin Wochenschr* 1990;68(2):129–35.
19. Rocha-Gonzalez H.I., Teran-Rosales F., Reyes-Garcia G. et al. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat. *Proc West Pharmacol Soc* 2004;47:84–7.
20. Perez R.S., Zollinger P.E., Dijkstra P.U. et al. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurology* 2010;10:20. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/10/20>.