

УДК 616.8–009.7–085

Оценка эффективности длительной интратекальной терапии резистентных болевых синдромов

Зеелигер А., Мельник Н.Ю.

Центр патологии позвоночника и противоболевой терапии,
клиника «ЛИНКС ФОМ РЕЙН», Кельн, Германия

Описан опыт лечения тяжелых хронических болевых синдромов различной этиологии. В условиях непрерывной терапии длительностью, в среднем, 4 года наблюдали 129 пациентов, которым имплантировали рупр-системы для проведения интратекальной терапии. В 27 наблюдениях боль сопровождалась спастическим синдромом. В большинстве наблюдений удалось достичь хороших результатов. Проанализированы особенности отбора и тестирования больных для проведения длительной интратекальной терапии, показания к такому лечению, метод имплантации катетера и рупр-системы, а также типичные ошибки и осложнения. Обширный клинический материал и продолжительное наблюдение за пациентами с хроническим болевым синдромом позволяют оценить достоинства этого современного способа лечения, описать часто возникающие трудности, способы их преодоления. При сравнении отдаленных результатов нейромодуляции установлены преимущества этого минимально инвазивного метода по сравнению с существующими способами терапии.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, спастический синдром, интратекальная опиоидная терапия, интратекальная терапия с применением баклофена.

В середине прошлого века были открыты различные опиоидные рецепторы и соответствующие эндогенные лиганды, энкефалин, эндорфин и динорфин [10, 14, 15]. Многие исследователи с учетом этих открытий занялись поиском эффективных способов подавления боли. В 1976 г. доказано наличие опиоидных рецепторов в спинном мозге приматов, появились сообщения о проведении спинальной анальгезии с использованием опиоидов в эксперименте на животных [6–8]. За этим последовало эпидуральное и интратекальное применение морфина в клинике [5, 6, 10, 18].

С тех пор эпидуральное или интратекальное применение опиоидов для обезболивания во многом оправдало себя. Преимуществом такого способа является относительно небольшая системная нагрузка при высокой локальной концентрации и общей эффективности. Метод успешно применен для лечения хронической боли различного генеза.

Спинальная форма спастического синдрома часто является причиной тяжелых, резистентных к лечению болевых синдромов [1, 11, 13, 17]. Применение препаратов внутрь более чем в 25% наблюдений не обеспечивает удовлетворительный результат [4]. При неполном поражении спинного мозга часто пациенты жалуются на болезненный спазм, фиксированное положение флексии или экстензии. В лечении таких пациентов используют интратекальную терапию с применением препарата баклофен. При эпидуральном введении ограничивающим фактором является проникновение препаратов через твердую оболочку головного мозга. Баклофен, напротив, плохо диффундирует через нее [2], поэтому его целесообразно вводить интратекально. Исследователи не выявили токсичность препарата для нервной системы при таком способе его применения [3, 9, 12].

Применение имплантируемых под кожу управляемых лекарственных рупр-систем обеспечивает длительное, непрерывное воздействие лекарственных средств, длящееся годами. Возможность внешней регуляции режима работы устройства позволяет, при необходимости, своевременно корректировать дозу в зависимости от клинической ситуации.

Целью работы явилась оценка эффективности длительной, непрерывной (в течение нескольких лет)

терапии хронической боли различного генеза путем интратекальной инфузии опиатов или баклофена с использованием имплантированных рупр-систем.

Материалы и методы исследования. Обследованы 129 пациентов, которым в период с 1997 по 2006 г. имплантированы рупр-системы для проведения непрерывной интратекальной терапии с применением опиоидов (I группа — 102 больных) и баклофена (II группа — 27 больных). Мужчин было 71, женщин — 58, возраст больных в среднем (49,3±13,2) года. Период наблюдения после имплантации от 1,2 до 8,4 года, в среднем (3,9±2,1) года. Пациенты жаловались на интенсивную хроническую боль длительностью в среднем (7,0±4,2) года. Наибольшая длительность существования болевого синдрома 20 лет. Всем пациентам проведено многолетнее, у большинства из них безуспешное консервативное и оперативное лечение, прежде чем им имплантировали болеутоляющую рупр-систему. По данным самооценки пациентов с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) интенсивность боли составила в среднем 92,9±2,6, несмотря на проведенное лечение и высокую дозу анальгетиков.

У большинства пациентов I группы отмечены смешанная ноцицептивно-невропатическая боль вследствие неоднократного выполнения люмбопинальных операций, спондилодеза, культевая и фантомная боль, постгерпетическая невралгия, повреждение периферических нервов, отрыв корешка плечевого или пояснично-крестцового сплетения — деафферентационная боль.

У пациентов со спастическим синдромом (II группа) выявлены неподдающиеся лечению тяжелые формы спастики, в большинстве наблюдений вследствие таких повреждений спинного мозга, как рассеянный склероз (у 13 больных), травма (у 11), миелопатия (у 3). У всех пациентов основное заболевание было в стабильной стадии или медленно прогрессировало. Длительность существования спастического синдрома от 1 года до 5 лет. Баклофен применяли внутрь, суточная доза составляла 100 мг или более, преимущественно в сочетании с большими дозами других препаратов, в частности, тизанидина, мемантина

или дантролена, что не обеспечивало существенное улучшение. У многих пациентов отмечена паралегия (больные находились в кресле-каталке либо лежа). Часто вследствие длительной неподвижности появлялись пролежни или контрактура. Уход за такими больными был значительно осложнен в связи с выраженным повышением тонуса приводящих и длительным спазмом сгибательных мышц.

Перед имплантацией рипр-системы пациентам назначали интратекальную терапию с использованием внешней рипр-системы в течение, как минимум, 7 сут. Эту фазу тестирования проводили в амбулаторных условиях, чтобы собрать, по возможности, более точную информацию о лечении при нормальной повседневной нагрузке. В частности, регистрировали анальгезирующий эффект, дозу, показатели деятельности сердечно-сосудистой системы, а также возможные побочные реакции.

Пациентам чрескожно вводили спинальный катетер путем стандартной люмбальной пункции в типичном месте. Катетер продвигали вверх в подбололочном пространстве на 10–12 см, и во избежание его сползания из позвоночного канала или смещения, фиксировали извонным швом к фасциям межостистых мышц. Как правило, лечение начинали с дневной дозы морфина, составляющей 1 мг, которую вводили интратекально, или пробного болюса 30 мг баклофена в 2 мл изотонического раствора NaCl. Эту дозу возможно скорректировать в соответствии с потребностями пациента с помощью внешней рипр-системы. Одновременно уменьшали дозу препаратов для введения внутрь. Во время фазы тестирования в качестве сопутствующих лекарственных средств пациентам назначали противорвотные и слабительные препараты, чтобы избежать таких побочных реакций, как тошнота, позывы к рвоте или запор. При использовании указанных доз препаратов угнетения дыхания не наблюдали.

Интенсивность боли пациенты оценивали не менее 3 раз в день с использованием ВАШ и фиксировали в дневнике боли. Одновременно регистрировали так называемые «пики» болевой активности как формы приступообразной боли.

При достижении воспроизводимого уменьшения интенсивности боли, снижении тонуса мышц, как минимум, наполовину, наличии переносимых побочных реакций пациент оценивал результат теста как удовлетворительный, и ему имплантировали рипр-систему. Рипр-систему выбирали в зависимости от необходимой суточной дозы препарата, ежедневной интенсивности боли, частоты пиков спастической активности. При изначально низкой суточной дозе, постоянной характеристике боли, в отсутствие пиков болевой активности имплантировали рипр-системы, работающие на давлении газа, с постоянным дозированием препарата в течение суток. Пациентам при изменчивости течения процесса или наличии множественных пиков болевой активности имплантировали компьютерную электронную рипр-систему типа «Synchronomed» (рис. 1), чтобы привести суточную дозу препарата в соответствие с индивидуальными потребностями пациентов.

Рипр-систему имплантировали в асептических условиях операционной, под наркозом и регионарной анестезией. Для контроля положения катетера в подбололочном пространстве операционная должна быть оборудована рентгеновским аппаратом с дугообразной траверсой. Использовали параспинальный доступ для эпидурального катетера, чтобы разместить иглу Туохи для пункции, по возможности, в



Рис. 1. Электронная рипр-система «Synchronomed II».

горизонтальном положении в субарахноидальном пространстве. Этот прием уменьшает риск того, что в последующем, при оттягивании иглы назад ее край может повредить катетер. Интратекально катетер проводили на 10 см, его положение контролировали с помощью рентгеноскопии. Спинальный катетер следует надежно прикрепить к люмбальному апоневрозу. С этой целью производители предлагают различные силиконовые фиксаторы. Необходимо следить, чтобы катетер не перенулся в этом месте.

Параллельно с установлением катетера в соответствии с указаниями производителя готовили рипр-систему для имплантации. Необходимо строго соблюдать эти указания (температура водяной бани, последовательное наполнение и т.д.), иначе клапаны или мембраны в рипр-системах могут не открыться и не будут обеспечивать их работу. В области пупка делали поперечный разрез и в подкожной основе формировали ложе для рипр-системы. Рипр-систему имплантировали подкожно не глубже чем 1–1,5 см, в противном случае пальпация наполнительной мембраны будет затруднена. В свою очередь, очень близкое к поверхности расположение может обусловить появление боли, пролежней, перфорацию. У очень худых пациентов или при кахексии ложе должно быть достаточно большим, чтобы рипр-система располагалась над фасцией наружной косой мышцы живота и чтобы можно было зашить кожу без натяжения. Спинальный катетер соединяли с рипр-системой посредством неперегигающегося катетера-удлиителя.

Результаты и их обсуждение. В течение периода наблюдения отмечено стабильное, существенное уменьшение выраженности болевого и спастического синдромов, снижение тонуса мышц нижних конечностей. Болевой спазм сохранялся лишь у отдельных больных. Риск образования пролежней был значительно снижен благодаря большей подвижности пациента, что, в свою очередь, облегчало уход за ним. Положительная динамика отмечена также при сопутствующих паралегии, спастическом нарушении мочеиспускания. У пациентов, способных передвигаться, путем точного дозирования препарата удалось обеспечить достаточную подвижность, несмотря на уменьшение степени напряжения мышц. Имеющийся опыт оправдывает незначительный риск

такой терапии и ее стоимость при условии правильного установления показаний.

Уже во время фазы тестирования интенсивность боли у пациентов I группы уменьшилась в среднем на 61,1%, до $36,2 \pm 3,6$ по ВАШ. Заметный эффект сохранялся, как правило, в течение 1 года. В сроки наблюдения в среднем ($3,9 \pm 2,1$) года интенсивность боли составляла $41,2 \pm 3,2$ по ВАШ, что соответствовало ее уменьшению на 55,5% от начальной. Наиболее значительное уменьшение интенсивности боли наблюдали у пациентов II группы при инфузии баклофена. В начале лечения оно составило 77,7%, в конце периода наблюдения — 69,8% (рис. 2). Довольны результатами лечения 92% пациентов обеих групп, 81% — отметили значительное улучшение качества жизни.

В то время, как эффективность интратекальной опиоидной терапии при боли, обусловленной злокачественными опухолями, признают все специалисты, по поводу длительного лечения при хронической боли неопухолевого генеза высказываются предостережения, что обусловлено угрозой появления зависимости, непреодолимым патологическим влечением к приему лекарственных средств [16]. На международных конференциях по выработке консенсуса в Мемфисе (1997) и Брюсселе (1998) участники обменивались опытом и рекомендовали к использованию подоболочечную опиоидную терапию также при боли неопухолевого генеза. Разумеется, при планировании применения данного метода необходим тщательный отбор пациентов. Решение участников конференций по выработке консенсуса в значительной степени опирается на результаты двух ретроспективных исследований.

1. J.A. Paice и соавторы [10] в мультицентровом исследовании обобщили данные о 429 пациентах из

35 медицинских центров. У 42% из них отмечена боль после многократных операций на позвоночнике, у 31% — обусловлена наличием раковой опухоли. У 52% пациентов после лечения достигнуты очень хорошие результаты, у 42% — хорошие, у 4,8% — неудовлетворительные. Среднестатистическое уменьшение интенсивности боли у пациентов составило 61%.

2. В исследовании M. Winkel Müller и W. Winkel Müller [15] обследованы 120 пациентов, которым вследствие хронической боли неопухолевого генеза в период с 1988 по 1993 г. установлена рупр-система для введения лекарственных средств. Продолжительность наблюдения от 6 мес до 5 лет 7 мес после имплантации рупр-системы для введения лекарственных препаратов. У 73 пациентов выявлена смешанная ноцицептивно-невропатическая боль после многократных операций на позвоночнике, у 34 — невропатическая боль после ампутации конечности, паралича при поперечном поражении спинного мозга, разрыва нервных корешков в шейном и поясничном отделах позвоночника, у 13 — ноцицептивная боль после многочисленных операций на крупных суставах.

При невропатической, а также деафферентационной боли достигнуты наилучшие результаты, интенсивность боли уменьшилась на 68% — через 6 мес наблюдения, на 62% — через 3 года 4 мес. У пациентов всех групп интенсивность боли уменьшилась в среднем на 67,4%, при длительном лечении в среднем через 3 года 4 мес — на 58,1%. Из 40 пациентов, которым были имплантированы рупр-системы после существования болевого синдрома в течение в среднем 9 лет 3 мес, с учетом строгих критериев к установлению показаний, качество жизни уже в первый год лечения улучшилось, его показатели

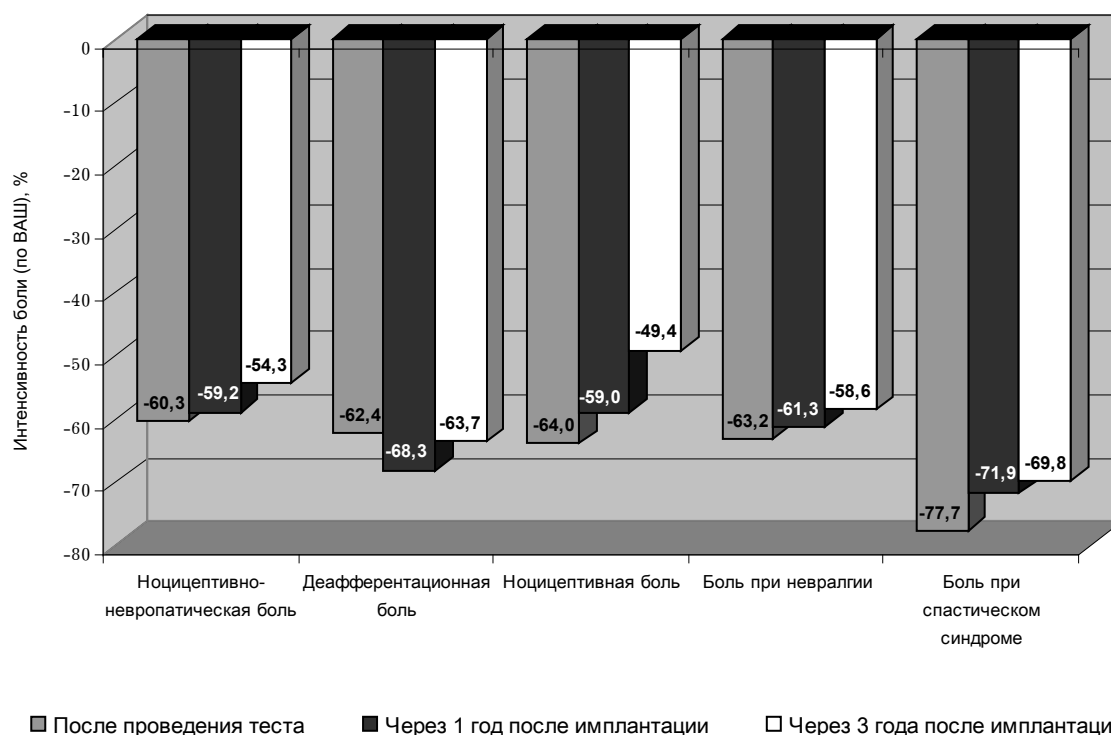


Рис. 2. Изменение интенсивности боли в зависимости от её генеза в динамике за период наблюдения.

(в соответствии с индексом Карнофски от 1 до 100) увеличились в среднем с 37,5 до 75%, что составило в процентном отношении более 100%.

Осложнения во время лечения обусловлены, кроме прочего, «техническим оснащением». Так, в 12–18% наблюдений (по данным литературы) отмечено смещение катетера, его облитерация или разъединение; менее чем в 5% — причиной эксплантации являются дефекты имплантированной рупр-системы. Возникновение таких инфекций, как менингит, в зависимости от выбранного метода титрования — редкость [15]. Чаще наблюдают подкожное истечение спинномозговой жидкости, что обуславливает необходимость выполнения повторных операций. При проведении интратекальной опиоидной терапии различают временные, начальные и длительные побочные реакции. Начальными побочными реакциями были тошнота, рвота, зуд кожи, нарушения мочеиспускания; длительными (менее чем у 15% пациентов) — нарушения либидо, периферические отеки, повышенное потоотделение, ощущение общей усталости.

Следовательно, непрерывное длительное интратекальное применение опиоидов у пациентов с хронической болью, не обусловленной опухолью, позволяет значительно улучшить качество их жизни. Предпосылкой к применению этого метода, в соответствии с рекомендациями Европейской конференции по выработке консенсуса, является всеобъемлющее обучение, тренинг метода, знание системных осложнений, уверенное владение данным методом многопрофильной командой врачей, а также глубокое понимание анатомии, психологии и нейрофармакологии нейромодуляторных центров в спинном и головном мозге.

Прогресс в интратекальной терапии может быть обусловлен, с одной стороны, развитием новых рупр-систем для введения лекарственных средств, которые осуществляют внешнее управление потоком, поддерживают его точность и постоянство и в любое время позволяют получить информацию о содержании и составе лекарственных средств в рупр-системе также и самими пациентами. Следующим новшеством могут стать неопиоиды, используемые для терапии боли и значительно более эффективные, чем морфин. Не установлено, насколько широкий спектр хронических болевых синдромов можно излечивать при применении этих веществ, возможно, с меньшей частотой побочных реакций, чем при использовании морфина.

Выводы. 1. Длительная интратекальная опиоидная терапия хронических болевых синдромов с использованием имплантированной рупр-системы является эффективным способом лечения, позволяющим значительно уменьшить интенсивность и продолжительность боли и, таким образом, улучшить качество жизни пациентов.

2. Наиболее важным критерием при отборе больных для проведения такого лечения является фаза тестирования — пробного лечения с подключением к внешней рупр-системе, подбор дозы и режима инфузии. Такая терапия наиболее оправдана при ноцицептивно-невропатической боли, в частности, при так называемом «синдроме неудачной операции на позвоночнике».

3. При боли, обусловленной спастическим синдромом различной этиологии, наиболее эффективна интратекальная терапия с применением баклофена, позволяющая не только уменьшить интенсивность боли, но и мобилизовать больного в ранние сроки.

4. У пациентов при наличии ноцицептивной боли после достижения изначально хороших результатов наблюдают наиболее значительное снижение эффективности противоболевой терапии через 3–4 года. В дальнейшем аналгетический эффект интратекальной опиоидной терапии у них существенно не изменяется.

Список литературы

1. Abel N.A., Smith R.A. Intrathecal baclofen for treatment of intractable spinal spasticity // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1994. — V.75. — P.54–58.
2. Broseta J., Morales F., March G. Use of intrathecal baclofen administered by programmable infusion pumps in resistant spasticity // Acta Neurochir. — 1989. — V.46. — P.39–45.
3. Coffey J.R., Cahill D., Steers W. Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long-term multicenter study // J. Neurosurg. — 1993. — V.78. — P.226–232.
4. Emery E. Baclofene intrathecal // Neurochirurgie. — 2003. — Bd.49. — S.276–288.
5. Kumar K., Kelly M., Pirlot T. Continuous intrathecal morphine treatment for chronic pain of non-malignant etiology: Long-term benefits and efficacy // Surg. Neurol. — 2001. — V.55. — P.79–88.
6. Kupers R.C., Konings H., Adriaensen H. Morphine differentially affects the sensory and affective pain ratings in neuropathic and idiopathic forms of pain // Pain. — 1991. — V.47. — P.5–12.
7. Motsch, J., Bleser W., Ismaily A.J. Kontinuierliche intrathekale Opioidtherapie mit tragbaren Medikamentenpumpen bei Karzinomschmerzen // Anäth. Intensivther. Notfallmed. — 1988. — Bd.23. — S.271–275.
8. Onofrio B.M., Yaksh T.L. Long-term pain relief produced by intrathecal morphine infusion in 53 patients // J. Neurosurg. — 1990. — V.72. — P.200–209.
9. Ordia J.I., Fischer E., Adamski E. Chronic intrathecal delivery of baclofen by a programmable pump for the treatment of severe spasticity // J. Neurosurg. — 1996. — V.85. — P.452–457.
10. Paice J.A., Penn R.D., Shott S. Intraspinal morphine for chronic pain: a retrospective, multicenter study // J. Pain Symptom Manage. — 1996. — V.11. — P.71–80.
11. Penn R.D. Intrathecal baclofen for spasticity of spinal origin: seven years of experience // J. Neurosurg. — 1992. — V.77. — P.236–240.
12. Penn R.D., Kroin J.S. Long-term intrathecal baclofen infusion for treatment of spasticity // J. Neurosurg. — 1987. — V.66. — P.181–185.
13. Postma T.J., Oenema D., Terpstra S., Bouma J. Cost analysis of the treatment of severe spinal spasticity with a continuous intrathecal baclofen infusion system // Pharmacoeconomics. — 1999. — V.15. — P.395–404.
14. Wang J.K., Nauss L.A., Thomas J.E. Pain relief by intrathecally applied morphine in man // Anesthesiology. — 1979. — V.50. — P.149.
15. Winkel Müller M., Winkel Müller W. Intrathekale Opioidtherapie bei chronischen Schmerzsyndromen benigner Ätiologie über implantierbare Medikamentenpumpen // Der Schmerz. — 1991. — Bd.5. — S.28–36.
16. Winkel Müller M., Winkel Müller W. Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology // J. Neurosurg. — 1996. — V.85. — P.458–467.
17. Winkel Müller W. Experience with the control of low back pain by the dorsal column stimulation (DCS) system and by the peridural electrode system (Pisces) // Indications for Spinal cord Stimulation / Eds. Y. Hosobuchi, T. Corbin. — Amsterdam: Excerpta Medica, 1981. — P.34–41.
18. Yaksh T.L. Spinal opiate analgesia: characteristics and principles of action // Pain. — 1981. — V.11. — P.293–346.

Оцінка ефективності тривалої інтратекальної терапії резистентних больових синдромів

Зеелігер А., Мельник Н.Ю.

Наведений досвід лікування тяжких хронічних больових синдромів різної етіології. В умовах безперервної терапії тривалістю, у середньому, 4 роки спостерігали 129 пацієнтів, яким імплантовані рипр-системи для проведення інтратекальної терапії. У 27 спостереженнях біль супроводжувався спастичним синдромом. У більшості пацієнтів вдалося досягти хороших результатів. Проаналізовані особливості відбору і тестування хворих для проведення тривалої інтратекальної терапії, показання до такого лікування, метод імплантації катетера і рипр-системи, а також типові помилки і ускладнення. Значний клінічний матеріал і тривалість спостереження хворих з хронічним больовим синдромом дозволяють оцінити переваги цього сучасного способу лікування, описати труднощі, що часто виникають, способи їх подолання. При порівнянні віддалених результатів нейромоделювання встановлені переваги цього мінімально інвазивного методу у порівнянні з існуючими способами терапії.

Analysis of effectiveness of long-term intrathecal therapy at patients with chronic pain syndrome

Seeliger A., Mehlник N.Yu.

In the present retrospective investigation, the long-term effects of continuous intrathecal opioid therapy via implantable infusion pump systems were examined in 129 patients with chronic nonmalignant pain syndromes. The follow-up period was 4 years. In 27 patients there was a combination of pain and spastic syndromes. Most of the patients were satisfied with the therapy and had a good pain reduction throughout the follow-up period. In this study we analyzed the indications, selection of patients and test phase for this kind of therapy. We reported about the standards of implantation, side effects, complications and failures of such treatment. Our experience with the long-term opioid medications spinal administration for nonmalignant pain encouraged us to select patients carefully. Good results with a significant pain reduction were demonstrated at this kind of treatment compared to others methods of therapy.

Комментарий

к статье Зеелігера А., Мельника Н.Ю. «Оценка эффективности длительной интратекальной терапии резистентных болевых синдромов».

Поиск более эффективных средств и методов борьбы с тяжелыми болевыми синдромами, резистентными к стандартным методам противоболевого воздействия, осуществлялся по двум направлениям, одно из них — создание обезболивающих средств в соответствии со стандартными схемами перорального, внутривенного, внутримышечного введения.

Преимущества этого направления противоболевой терапии несомненны, и фармакологические компании вкладывают миллиардные средства в синтез препарата в таблетированной или инъекционной форме, способного обеспечить абсолютный эффект в виде надежного, стойкого, длительного подавления болевого синдрома любой интенсивности. Этому способствует и ожидание врачами и пациентами «чудесной пилюли», избавляющей от мук болевых ощущений.

Несмотря на несомненные успехи фармакологической индустрии, использование новейших, изощренных методов, в том числе нанотехнологий, позволяющих осуществлять «адресную» доставку препарата, возможность создания чудо-таблетки, во всяком случае, в обозримом будущем сомнительна из-за наличия следующих существенных проблем.

1. Системное воздействие препарата, что во многих ситуациях не только нежелательно, но и опасно.
2. Побочные реакции лекарственного средства или продуктов его метаболизма.
3. Трансформация препарата при прохождении барьерных систем организма (печеночного, гематоэнцефалического) или его неспособность в допустимой концентрации преодолевать их без негативного (гепато-, нефротоксического) влияния.
4. Трудности при соблюдении режима применения препарата и коррекции его дозы, что иногда имеет решающее значение.

Таким образом, далеко не полный перечень недостатков стандартных форм фармпрепаратов оправдывает применение альтернативных методов доставки лекарственных средств. В настоящее время это направление занимает довольно скромную нишу среди методов медикаментозного лечения, в том числе при болевых синдромах, резистентных к общепринятой терапии. Одному из таких методов, а именно интратекальному введению лекарственных средств с помощью имплантированных инфузионных систем, применяемых в целях устранения тяжелых болевых синдромов, посвящена статья Зеелігера А. и Мельника Н.Ю.

Применение подобных систем разной степени сложности (а, следовательно, и стоимости) позволяет устранить болевой синдром практически любой интенсивности.

Неоспоримым преимуществом метода интратекальной терапии является гарантированный уровень обезболивания в сочетании с возможностью гибкой регуляции инфузии препарата, что позволяет избежать многих побочных реакций. Локальное применение препарата позволяет обойти печеночный и гематоэнцефалический барьеры, во много раз снизить дозу и свести к минимуму системный эффект препаратов, продлить и усилить их действие по сравнению со стандартными методами введения.

Таким образом, представленная статья, несомненно, заслуживает внимания; изложенный в ней материал способствует дальнейшему совершенствованию методов устранения болевых синдромов, резистентных к стандартным способам фармакотерапии.

*Н.А. Сапон, доктор мед. наук,
ст. науч. сотр. клиники восстановительной нейрохирургии
Института нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины*